

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Aušra

ALEKNAITĖ

Individualia tulžies latakų akmenligės
rizika pagrįstas priešoperacinis
ištyrimas ir tulžies latakų akmenligės
gydymas prieš planuojamą
laparoskopinę cholecistektomiją

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai,
Medicina (M 001)

VILNIUS 2021

Disertacija rengta 2016–2020 metais Vilniaus universitete.

Mokslinis vadovas:

prof. dr. Gintaras Simutis (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

VILNIUS UNIVERSITY

Aušra

ALEKNAITĖ

The Preoperative Prediction and Management of Choledocholithiasis before Planned Laparoscopic Cholecystectomy based on Individual Risk of Choledocholithiasis

DOCTORAL DISSERTATION

Medicine and Health Sciences,
Medicine (M 001)

VILNIUS 2021

This dissertation was written between 2016 and 2020 at Vilnius university.

Academic supervisor:

Prof. Dr. Gintaras Simutis (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

PADĖKA

Šis darbas nebūtų atliktas be daugelio žmonių pagalbos, idėjų ir paramos.
Nuoširdžiai dėkoju:

darbo vadovui prof. G. Simučiuui už pagrindinę idėją, diskusijas moksliniais klausimais ir griežtą ranką atliekant darbą;

VULSK Endoskopinės diagnostikos ir minimaliai invazinės chirurgijos skyriaus vedėjui dr. J. Stanaičiui už pagalbą planuojant endoskopinę tyrimo dalį ir moralinį palaikymą bei patarimus darbo eigoje;

biostatistikui Eugenijui Jasiūnui už pagalbą apdorojant duomenis ir ženkliai padėjusiam pakelti darbo mokslinį lygmenį;

recenzentams prof. A. Šileikiui, doc. I. Stundienei ir doc. G. Verkauskui už kantrybę skaitant disertacijos juodrašį ir vertingas pastabas bei pataisymus;

VULSK Pilvo ir onkochirurgijos centro bei Hepatologijos, gastroenterologijos ir dietologijos centro gydytojams už pagalbą atrenkant tiriamuosius bei atliekant reikalingas intervencijas – IOC, EUS, ERCP;

VULSK Endoskopinės diagnostikos ir minimaliai invazinės chirurgijos skyriaus ir Hepatologijos ir gastroenterologijos skyriaus kolektyvams už moralinį palaikymą bei supratingumą derinant mokslinį bei klinikinį darbą;

artimiesiems ir draugams už kantrybę ir palaikymą.

TURINYS

| | |
|--|----|
| SANTRUMPOS | 9 |
| ĮVADAS | 10 |
| 1.1. Darbo aktualumas | 10 |
| 1.2. Darbo tikslas | 12 |
| 1.3. Darbo uždaviniai | 12 |
| 1.4. Darbo naujumas | 13 |
| 1.5. Praktinė reikšmė..... | 13 |
| 1.6. Ginamieji disertacijos teiginiai | 13 |
| 2. LITERATŪROS APŽVALGA | 14 |
| 2.1. Tulžies latakų akmenys | 14 |
| 2.2. Asimptominė tulžies latakų akmenligė (TLA)..... | 15 |
| 2.3. Klinika ir pirminis ištyrimas | 15 |
| 2.3.1. Laboratoriniai tyrimai | 16 |
| 2.3.2. Echoskopija..... | 17 |
| 2.4. Vaizdiniai TLA diagnostikos metodai | 17 |
| 2.4.1. Kompiuterinė tomografija | 19 |
| 2.4.2. Endoskopinė sonoskopija (EUS)..... | 19 |
| 2.4.3. Magnetinio rezonanso cholangiopankreatografija (MRCP) | 20 |
| 2.4.4. ERCP..... | 21 |
| 2.4.5. Tiesioginė cholangioskopija | 21 |
| 2.4.6. Intraoperacinis vaizdinimas | 22 |
| 2.5. TLA rizikos vertinimo sistemos..... | 24 |
| 2.5.1. Dviejų etapų tulžies pūslės ir latakų akmenligės gydymas | 26 |
| 2.5.2. ASGE TLA rizikos vertinimo skalė..... | 28 |
| 2.5.3. Vilniaus universiteto ligoninės TLA prognostinis indeksas | 31 |
| 2.6. TLA gydymas | 31 |
| 2.6.1. Istoriniai aspektai | 31 |

| | |
|--|----|
| 2.6.2. Vieno etapo tulžies pūslės ir latakų akmenligės gydymas | 33 |
| 2.6.3. Litotripsija..... | 35 |
| 2.6.4. Gydymo laiko pasirinkimas | 35 |
| 2.7. Literatūros apibendrinimas | 36 |
| 3. DARBO METODOLOGIJA..... | 38 |
| 3.1. Retrospektyviojo tyrimo metodologija | 38 |
| 3.1.1. Įtraukimo kriterijai:..... | 38 |
| 3.1.2. Ekskliudavimo kriterijai:..... | 38 |
| 3.1.3. Imties dydžio apskaičiavimas | 39 |
| 3.1.4. Rinkti duomenys | 39 |
| 3.2. Perspektyviojo tyrimo metodologija..... | 40 |
| 3.2.1. Įtraukimo kriterijai | 40 |
| 3.2.2. Terminai | 41 |
| 3.2.3. Ekskliudavimo kriterijai..... | 41 |
| 3.2.4. Pašalinimo iš tyrimo kriterijai..... | 42 |
| 3.2.5. Imties dydžio apskaičiavimas | 42 |
| 3.2.6. Tyrimo išeitys | 43 |
| 3.2.7. Tiriamųjų įtraukimas ir randomizacija..... | 43 |
| 3.2.8. Tyrimo eiga..... | 45 |
| 3.2.9. Tiriamųjų sekimas..... | 50 |
| 3.3. Statistinė analizė | 51 |
| 4. DARBO REZULTATAI..... | 54 |
| 4.1. Retrospektyviojo tyrimo rezultatai..... | 54 |
| 4.1.1. Pacientų charakteristikos ir skirtumai tarp grupių, kurioms patvirtinta TLA ir atmesta TLA..... | 54 |
| 4.1.2. TLA prognostiniai rodikliai | 56 |
| 4.1.3. VUHI efektyvumo vertinimas..... | 58 |
| 4.1.4. Skirtingų gydymo strategijų palyginimas | 62 |
| 4.1.5. Intervencinių procedūrų komplikacijos..... | 66 |
| 4.2. Perspektyviojo tyrimo rezultatai | 67 |

| | |
|--|-----|
| 4.2.1. Bendrosios tyrime dalyvavusių pacientų charakteristikos | 68 |
| 4.2.2. Gydomo trukmė ir įvairių veiksnių įtaka jai | 69 |
| 4.2.3. Operacinės užimtumo trukmė | 73 |
| 4.2.4. Diagnostinių procedūrų (EUS, IOC) palyginimas | 74 |
| 4.2.5. Komplikacijos, pooperacinis sergamumas | 77 |
| 4.2.6. TLA numatymas vidutinės rizikos grupėje | 78 |
| 4.2.7. Gydomo kaštai | 84 |
| 4.2.8. Naujų slenkstinių VUHI verčių validavimas | 85 |
| 5. REZULTATŲ APTARIMAS | 96 |
| 5.1. Retrospektyvusis tyrimas | 96 |
| 5.2. Perspektyvusis tyrimas..... | 97 |
| 5.3. Darbo apribojimai | 99 |
| 6. IŠVADOS | 100 |
| Rekomendacijos | 100 |
| PRANEŠIMAI IR PUBLIKACIJOS DARBO TEMA | 102 |
| LITERATŪRA | 104 |
| PRIEDAI | 119 |

SANTRUMPOS

- ALT – alanininė transaminazė
ASA – Amerikos anesteziologų draugija (angl. *American Society of Anesthesiologists*)
ASGE – Amerikos gastrointestininės endoskopijos draugija (angl. *American Society for Gastrointestinal Endoscopy*)
AST – asparagininė transaminazė
BSG – Britų gastroenterologijos draugija (angl. *British Society of Gastroenterology*)
BTL – bendrasis tulžies latakas
EASL – Europos kepenų tyrimų asociacija (angl. *European Association for the Study of the Liver*)
ERCP – endoskopinė retrogradinė cholangiopankreatografija
ESGE – Europos gastrointestininės endoskopijos draugija (angl. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*)
EUS – angl. *endoscopic ultrasound*, endoskopinė sonoskopija
GGT – gama gliutamilttransferazė
IOC – intraoperacinė cholangiografija
IQR – atstumas tarp pirmojo ir trečiojo kvartilių (angl. *interquartile range*)
LC – laparoskopinė cholecistektomija
MRCP – magnetinio rezonanso cholangiopankreatografija
OR – šansų santykis (angl. *odds ratio*)
PI – pasikliautinis intervalas
PST – papilosfinkterotomija
Q₁, Q₃ – pirmasis ir trečiasis kvartiliai
SD – standartinis nuokrypis (angl. *standard deviation*)
ŠF – šarminė fosfatazė
TLA – tulžies latakų akmenligė
VUHI – angl. *Vilnius university hospital index*, Vilniaus universiteto ligoninės indeksas
VULSK – Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

ĮVADAS

1.1. Darbo aktualumas

Tulžies latakų akmenligė (TLA) – dažna tulžies pūslės akmenligės komplikacija, pasireiškianti 5–21 proc. pacientų, kuriems atliekama cholecistektomija (1, 2). Į bendrąjį tulžies lataką (BTL) patekę akmenys gali sukelti ūminį pankreatitą, mechaninę geltą bei ūminį cholangitą, kas gali lemti ir didesnę mirštamumą (3). Dauguma atvejų TLA yra nuspėjama pagal kliniką, biocheminių ir vaizdinių tyrimų duomenis, tačiau nedidelei daliai pacientų ji nepasireiškia jokiais simptomais ir nesukelia biocheminių tyrimų pakitimų. Net iki 30 proc. BTL akmenų pasišalina savaime, tačiau patikimai nuspėti, kuriems pacientams ir ar visi BTL akmenys pasišalins be intervencijų, neįmanoma.

Tulžies pūslės ir latakų akmenligei gydyti galimi klasikiniai ir nauji gydymo būdai, apimantys atviras chirurgines operacijas, laparoskopiją ir endoskopiją (4–6). Tradicinis, daug metų naudotas chirurginis gydymas apima intraoperacinę cholangiografiją (IOC), konkretų pašalinimą ir T formos dreno įkišimą į BTL. Tačiau toks metodas lemia 10–15 proc. komplikacijų ir šalutinių įvykių dažnį, 1 proc. mirtingumą (vyresniems nei 65 metų pacientams), o nesėkmingų procedūrų – nepašalintų akmenų dažnis yra iki 6 proc. (7). Auksiniu tulžies pūslės akmenligės gydymo standartu tapus laparoskopinei cholecistektomijai (LC), tulžies latakų vertinimas pasidarė sudėtingesnis: operacijos metu neįmanoma palpuoti latakų ir apčiuopti juose galimai esančių konkretų. Gerokai padidėjo priešoperacinės TLA diagnostikos reikšmė, kadangi, nustačius akmenis BTL, keičiasi gydymo taktika. Pažanga minimaliai invazinės chirurgijos ir endoskopijos srityse praplėtė TLA gydymo galimybes. Šiuo metu tulžies pūslės ir latakų akmenligės gydymas galimas pagal vieno ar dviejų etapų protokolą. Vieno etapo metodu laparoskopinės cholecistektomijos metu yra atliekamas tulžies latakų ištyrimas (cholangiografija) ir konkretų pašalinimas. Pasirinkus dviejų etapų metodą atskirai atliekama endoskopinė retrogradinė cholangiopankreatografija (ERCP), esant poreikiui, su gydomosiomis intervencijomis – endoskopine papilofinkterotomija ar sfinkteroplastika bei konkretų pašalinimu, bei po to LC (8).

ERCP kartu su terapinėmis intervencijomis, kaip invazinė procedūra, gali sukelti iki 5–10 proc. komplikacijų: ūminį pankreatitą (1,3–6,7 proc.), kraujavimą (0,7–2 proc.), cholangitą (0,5–5 proc.), dvylikapirštės žarnos perforaciją (0,3–1 proc.) (9, 10). Daugumoje klinikinių tyrimų nurodomas mirtingumas po ERCP dėl komplikacijų yra iki 0,5 proc., dažniausia mirties

priežastis – ūminis pankreatitas (11). Pastebėta, kad pacientams, turintiems mažą TLA tikimybę, komplikacijų pasitaiko dažniau (9). Komplikacijų gydymas prailgina hospitalizacijos trukmę bei didina gydymo kaštus. Todėl būtina kuo geresnė pacientų atranka šiai procedūrai, vengiant ją taikyti kaip diagnostinį metodą ir pacientams, turintiems mažesnę TLA riziką, skiriant neinvazinius ištyrimo metodus.

Vieno etapo gydymo privalumas yra mažesnis procedūrų, kartu ir anestezijų, skaičius, tačiau tai papildomos įrangos bei įgūdžių reikalaujanti procedūra, todėl rekomenduojama TLA gydymo taktiką rinktis pagal paciento būklę, operatorių patirtį bei turimas priemones (12). Metaanalizių duomenimis, reikšmingų skirtumų tarp vieno ir dviejų etapų gydymo nenustatyta, lyginant komplikacijų dažnį, mirtingumą, likusius akmenis bei nesėkmių dažnį (13, 14). Sutarimas dėl idealaus tulžies pūslės ir latakų akmenligės gydymo nėra pasiektas. Svarstoma, ar intraoperacinis radiologinis latakų įvertinimas turėtų būti atliekamas visiems pacientams, ar tik tiems, kam įtariama TLA. Taip pat vyksta diskusija, ar geriau tulžies latakų akmenis šalinti endoskopiškai prieš cholecistektomiją, ar LC metu papildomai atlikus cholangiografiją.

Pacientai, sergantys tulžies pūslės ir latakų akmenlige, Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose įprastai gydomi dviejų etapų, t. y. kombinuotu endoskopiniu ir laparoskopiniu, gydymo būdu. Pagal šį protokolą Pilvo chirurgijos centre kasmet apie 600 pacientų atliekama LC, o apie 100 iš jų dėl didelės lydinčios tulžies latakų akmenligės rizikos prieš planuojamą operaciją yra tiriami atliekant ERCP. Akmenys tulžies latakuose šio tyrimo metu nustatomi tik apie 60 proc. tirtų pacientų, dar 10 proc. pacientų diagnozuojama kita tulžies latakų patologija (distalinė striktūra, navikai), o likusiems patologijos tulžies latakuose nenustatoma. Tai, kad apie 30 proc. pacientų po ERCP paaiškėja, jog jiems tyrimas buvo atliekamas bereikalingai, iš dalies gali būti paaiškinama nepakankamai efektyvia pacientų atranka.

Pilvo chirurgijos centre nustatant indikacijas ERCP dėl įtariamos TLA, lydinčios tulžies pūslės akmenligę, prieš planuojamą LC nuo 1999 m. naudojamas prof. G. Simučio pasiūlytas TL akmenligės prognozavimo indeksas, kuris apskaičiuojamas naudojant bendrojo bilirubino koncentraciją ir bendrojo tulžies latako plotį, nustatytą ultragarsinio tyrimo metu prieš planuojamą LC (15). Remiantis G. Simučio indekso reikšme TLA rizika buvo vertinama kaip didelė (indekso reikšmė > 4,7) arba maža (indekso reikšmė ≤ 4,7). Atsižvelgiant į diagnostinių tyrimų pasirinkimą Pilvo chirurgijos centre prieš du dešimtmečius, iki šiol pacientams, turintiems didelę TLA riziką, buvo atliekama ERCP prieš LC, o esant mažai TLA rizikai pacientai buvo operuojami – atliekama LC (16, 17).

Per paskutinį dešimtmetį pasaulinėje praktikoje išpopuliarėjo kiti efektyvūs, mažiau invazyvūs ir saugesni pacientui tulžies latakų tyrimai (magnetinio rezonanso cholangiografija, endosonoskopija), todėl pasirodė įvairių TLA rizikos stratifikavimo algoritmų (18–26). Tačiau kol kas nėra visiškai tikslaus TLA prognozavimo modelio, taigi nėra nustatyta aiškių indikacijų, kokiems pacientams prieš LC turi būti atlikti papildomi tyrimai, atsižvelgiant į TLA rizikos dydį.

Siekiant efektyvesnės lydinčios TLA diagnostikos prieš LC, t. y. sumažinti diagnostinių ERCP procedūrų skaičių, reikalinga pagerinti pacientų atranką tulžies latakų tyrimams. Šiam tikslui pasiekti numatyta įvertinti Santaros klinikose naudojamą TLA prognozavimo indeksą ir nustatyti naujas jo reikšmes, pagal kurias pacientai būtų skirstomi į didelės, vidutinės ir mažos rizikos grupes. Pradėjus naudoti tokį šiuolaikinį trijų pakopų TLA prognozavimo modelį, svarbu patvirtinti jo tikslumą atliekant perspektyviają studiją.

1.2. Darbo tikslas

Optimizuoti TLA rizikos prognozavimo sistemą prieš numatomą LC ir nustatyti, kokia diagnostikos taktika – priešoperacinė EUS ar IOC – efektyviausia tulžies pūslės akmenlige sergantiems ir vidutinę TLA riziką turintiems pacientams.

1.3. Darbo uždaviniai

- Įvertinti VULSK naudojamo TLA prognozavimo indekso (Vilnius University Hospital Index, VUHI) efektyvumą ir palyginti jį su kitose gairėse rekomenduojamu TLA prognozavimo modeliu.
- Nustatyti naujas VUHI slenkstines reikšmes, apibūdinančias skirtingos TLA rizikos kategorijas.
- Įvertinti ir palyginti skirtingų įtariamos TLA ištyrimo ir gydymo taktikų (vieno etapo ir dviejų etapų) efektyvumą – diagnostinį tikslumą, operacijų ir gydymo trukmę, komplikacijų dažnį, kaštus.
- Validuoti naujai apibrėžto VUHI modelio ribines vertes ir įvertinti jo diagnostinius parametrus.
- Įvertinti rodiklius, lemiančius TLA diagnozę, ir sukurti regresinėmis lygtimis grįstą modelį, skirtą TLA diagnozuoti.

1.4. Darbo naujumas

- VUHI, VULSK naudojamas prognostinis indeksas, jau pagal iki šiol naudotą dvinarį modelį diagnostiniais parametrais pranoksta 2010 m. ASGE pasiūlytą ir plačiausiai pasaulyje naudotą TLA rizikos vertinimo sistemą. Darbe, remiantis atliktų retrospektyviojo ir perspektyviojo tyrimų rezultatais, nustatytos naujos VUHI slenkstinės vertės, apibrėžiančios trinarį modelį bei dar pagerinančios prognozavimo efektyvumą. Siūlomas naujas TLA diagnostikos ir gydymo algoritmas.
- Perspektyviajame tyrime lyginama intraoperacinė cholangiografija ir priešoperacinė endoskopinė sonoskopija. Ankstesnių klinikinių tyrimų, lyginančių šiuos diagnostinius metodus, nepavyko rasti.

1.5. Praktinė reikšmė

Tikslesnė pacientų atranka leidžia sumažinti tik diagnostinių ERCP skaičių, šią procedūrą rezervuojant tiems atvejams, kai yra didelė tikimybė gydomųjų intervencijų poreikiui. Kartu sumažinamas ir ERCP komplikacijų dažnis. Abi gydymo taktikos (endosonoskopija ir pagal poreikį ERCP, vėliau cholecistektomija bei cholecistektomija su intraoperacine cholangiografija ir pagal poreikį intra- ar pooperacine ERCP), šio tyrimo duomenimis, yra adekvačios saugumo ir tikslumo požiūriu, todėl taktiką galima rinktis priklausomai nuo vietinių resursų ir galimybių.

1.6. Ginamieji disertacijos teiginiai

- Pacientams, turintiems vidutinę TLA riziką, optimalu rinktis vieno etapo tulžies pūslės ir latakų akmenligės gydymo taktiką.
- VUHI trinaris modelis gali sumažinti diagnostikos tikslais atliekamų ERCP skaičių, kartu ir potencialių komplikacijų dažnį.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Tulžies latakų akmenys

Tulžies latakų (TL) akmenys yra dažniausia gerybinės biliarinio medžio obstrukcijos priežastis (27). Jie pagal kilmę skiriami į pirminius – susidariusius tulžies latakuose ir antrinius – į latakus migravusius iš tulžies pūslės. Vakarų pasaulyje daugiausia pasitaiko antrinių TL akmenų, o pirminių dažniau randama Azijos šalyse (7, 28). Šių dviejų tipų konkretumai skiriasi tiek sudėtimi (antriniuose vyrauja cholesterolio, pirminiuose – bilirubino junginiai), tiek patogenezė. Pirminių TL akmenų patogenezėje esminiai faktoriai yra tulžies sąstovis ir ascendentinės infekcijos, ypač *Escherichia coli*. *E. coli* gamina β -gliukuronidazę, fosfolipazę A1 ir konjuguotą tulžies rūgšties hidrolazę, kurioms veikiant iš bilirubino gliukuronido susidaro nekonjuguotas, netirpus vandenyje bilirubinas. Jis jungiasi su kalciumu, susidaro kalcio bilirubinas, formuojasi rudi pigmentiniai akmenys (29). Negana to, pirminiai ekstrahepatinių ir intrahepatinių TL akmenys taip pat nėra tokios pačios sudėties: intrahepatiniuose TL susidarantiuose akmenyse, būdinguose Pietryčių Azijai, yra mažiau bilirubino ir daugiau cholesterolio nei pigmentiniuose ekstrahepatinių TL akmenyse (7). Vakarų šalyse tulžies pūslės akmenys 75–80 proc. atvejų susidaro daugiausia iš cholesterolio (30). Cholesterolinių konkretumų patogenezėje išskiriami 5 svarbiausi aspektai: 1) genetiniai faktoriai (LITH genai, dalyvaujantys cholesterolio ir tulžies rūgščių sintezėje, transporte ir metabolizme); 2) cholesterolio hipersekrecija kepenyse, lemianti persotintą tulžį; 3) greitas cholesterolio fazių kitimas, iškrentant kietiems cholesterolio kristalams; 4) sutrikusi tulžies pūslės motorika kartu su mucino gelio hipersekrecija ir kaupimusi tulžies pūslėje bei imuniniu tulžies pūslės uždegimu; 5) žarnyno veiksniai (lėta žarnyno peristaltika, pakitusi mikrobiota, transportinių baltymų ekspresija), veikiantys cholesterolio ir tulžies rūgščių absorbciją (31–33).

Pagrindiniai tulžies pūslės akmenų formavimosi rizikos faktoriai yra moteriškoji lytis, nutukimas, greitas kūno masės netekimas bei genetiniai veiksniai (29, 34). Moterims akmenligės riziką padidina estrogenas, skatindamas cholesterolio išskyrimą į tulžį, mažindamas tulžies rūgščių sintezę iš jo; dėl didesnės estrogeno ekskrecijos nėštumo metu litogeninės tulžies savybės dar sustiprėja (34). Nutukimas, hiperinsulinemija taip pat veikia per tulžies persotinimo cholesteroliumi, stazės tulžies pūslėje mechanizmus (29). Greitas svorio kritimas, pvz., po bariatrinų operacijų, litogeniškai veikia per sulėtėjusią tulžies pūslės motoriką, sumažėjusį gaunamų maistinių medžiagų ir maistinių skaidulų kiekį (29).

Anatominių ypatumų nulemtas pasunkėjęs tulžies nutekėjimas padidina TLA riziką: nesenos metaanalizės duomenimis, esant jukstapapilniam dvylikapirštės žarnos divertikului TLA šansų santykis yra 2,3 karto didesnis palyginti su įprasta anatomija (35).

2.2. Asimptominė tulžies latakų akmenligė (TLA)

Tulžies latakų akmenys, kaip tulžies pūslės akmenligės komplikacija, aptinkami 10–18 proc. asmenų, kuriems atliekama cholecistektomija (1). Kitaip nei tulžies pūslės akmenligė, kuriai iki 80 proc. atvejų būdinga slapta ligos eiga, TL akmenys asimptominiai būna tik 5–12 proc. atvejų (36, 37). Manoma, kad asimptominės TLA eiga yra gerybiškesnė, t. y. ji rečiau sukelia komplikacijų nei simptominė (38).

Keletas ankstesnių nedidelės apimties klinikinių tyrimų parodė, kad asimptominiai TL akmenys, nustačius juos, dažnai tokie ir išlieka bei laukimo (atidėto konkretų šalinimo) taktika yra saugi, ypač esant mažesniems nei 5 mm konkretams (39–41). Lee su bendraautoriais, peržvelgę po LC atliktas ERCP, nustatė, kad kliniškai reikšmingų užsilaikiusių TL akmenų dažnis buvo 1,84 proc., o laikas nuo LC iki klinikinio pasireiškimo – nuo 2 mėnesių iki 2 metų 9 mėnesių (42).

Bendrajame tulžies latake (BTL) likę akmenys anksčiau ar vėliau gali sukelti obstrukciją, kuri lemia tulžies stazę ir gali infekuotis bei komplikuotis ūminiu cholangitu, o konkretų strigimas ties ar žemiau kasos latakų jungimosi vietos gali lemti kasos sekreto refluktavimą, intrapankreatinę kasos fermentų aktyvaciją ir sukelti ūminį biliarinį pankreatitą (43). Pagrindinės šiuo metu galiojančios tulžies sistemos akmenligės diagnostikos ir gydymo gairės (Europos gastrointestininės endoskopijos draugijos (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE), Europos kepenų tyrimų asociacijos (European Association for the Study of the Liver, EASL), Britų gastroenterologijos draugijos (British Society of Gastroenterology, BSG), Amerikos gastrointestininės endoskopijos draugijos (American Society for Gastrointestinal Endoscopy, ASGE)) rekomenduoja šalinti nustatytus TL akmenis, nebent paciento funkcinė būklė yra per sunki intervencijoms (9, 38, 44, 45).

2.3. Klinika ir pirminis ištyrimas

Klasikinė TLA simptomatika yra dešinio viršutinio pilvo kvadranto kolikos tipo skausmas, iradijuojantis į dešinę petį, nepriklausantis nuo kūno padėties ar valgymo, užsitęsęs obstrukcijai jį lydi gelta, pašviesėjusios išmatos

ir tamsus šlapimas (38, 41, 46). Odos niežėjimas nėra būdingas, nebent cholestazė užsitęsia ilgą laiką. Paprastai TL obstrukcijos sukeltas skausmas užsitęsia ilgiau nei nekomplikuotai tulžies pūslės akmenligei būdinga kolika, kuri turėtų praėti per 6 valandas (47). EASL bei ESGE gairės rekomenduoja pacientams, kuriems kliniškai įtariama TLA, atlikti biocheminių kepenų rodiklių serume – kepenų fermentų ir bilirubino – tyrimus, o pirmo pasirinkimo vaizdinis tyrimas yra pilvo echoskopija (38, 45).

2.3.1. Laboratoriniai tyrimai

Kepenų biocheminių rodiklių – asparagininės transaminazės (AST), alanininės transaminazės (ALT), šarminės fosfatazės (ŠF), gama gliutamilttransferazės (GGT) aktyvumo ir bilirubino koncentracijos nustatymas turėtų būti atliekamas pacientams, kuriems pasireiškė biliarinės kolikos klinika, pirminio ištyrimo metu.

Wilcoxas ir bendraautoriai didelės apimties studijoje, vertinančioje 1 184 pacientus, kuriems atlikta endoskopinė retrogradinė cholangiopankreatografija (ERCP) dėl įtariamos TLA, nustatė, kad iš 541 paciento, kuriems buvo rasti konkretiniai BTL, tik 27, t. y. 6,4 proc., visi kepenų rodikliai buvo normalūs (48). Tyrimas, vertinantis asimptominę choledocholitiazę sergančių pacientų rodiklius, nustatė, kad GGT ir ŠF padidėjimas buvo statistiškai reikšmingas lyginant su kontroline grupe – tik tulžies pūslės akmenlige sergančiais, o AST, ALT, bilirubino koncentracijos grupėse nesiskyrė (49).

Bilirubino koncentracijos padidėjimo diagnostinė vertė, įvairių tyrimų duomenimis, kontroversiška: Yangas su bendraautoriais pripažįsta jį kaip specifiskiausią ir tiksliausią iš penkių biocheminių rodiklių (50), o kiti autoriai neigia jo svarbą (51, 52).

Kelios studijos įrodė gan netikėtą teiginį, kad ūminis biliarinis pankreatitas nėra asocijuotas su TLA ar netgi gali būti laikomas kaip protekcinis, t. y. riziką TLA mažinantis veiksnys (53–56). Vennemano ir kolegų atliktas tyrimas parodė, kad biliarinio pankreatito atveju tulžies pūslės akmenys buvo mažesnio skersmens nei esant BTL obstrukcijai ar ūminiam cholecistitui (57). Tai leidžia pagrįsti hipotezę, kad biliarinis pankreatitas dažniau sukeliamas smulkių konkretų, kurių spontaninė evakuacija iš BTL yra dažnesnė (53).

2.3.2. Echoskopija

Pilvo ultragarsinis tyrimas – lengviausiai prieinamas iš vaizdinių tyrimų, jo metu dažniausiai ir diagnozuojama tulžies pūslės akmenligė. Tačiau tai yra gan subjektyvus ir nuo daugelio išorinių veiksnių priklausantis tyrimo metodas. Cochrane duomenų bazės metaanalizėje, apžvelgiančioje 5 studijas, vertinančias ultragarsinio tyrimo diagnostinius parametrus TLA nustatyti, jautrumas svyravo nuo 0,32 iki 1,00, specifiškumas nuo 0,77 iki 0,97; suminis jautrumas buvo 0,73, specifiškumas 0,91 (58).

Prasiplėtęs BTL ir echoskopiskai matomi hiperechogeniniai dariniai jame keletu studijų apibūdinami kaip stipriausi TLA prediktoriai (10, 51, 56, 58, 59).

Pastebėta, kad su amžiumi BTL skersmuo yra linkęs didėti (60, 61). Peng su kolegomis pagal asimptominiams pacientams atliktos MRCP duomenis nustatė, kad BTL skersmuo tiesiogiai koreliavo su amžiumi (koreliacijos koeficientas, $r = 0,484$), plėsdamasis 0,033 mm per metus, tačiau visose amžiaus grupėse vidutiniškai neviršijo 6 mm; priklausomybės nuo svorio ir ūgio nestebėta (62).

2.4. Vaizdiniai TLA diagnostikos metodai

Anksčiau auksiniu TLA diagnostikos standartu buvo laikoma cholangiografija, kuri pagal atlikimo kelią gali būti trijų rūšių: intraoperacinė per tulžies pūslės lataką (*ductus cysticus*) ar BTL, endoskopinė retrogradinė ar perkutaninė. Taip pat gali būti išskiriama ir anksčiau naudota intraveninė cholangiografija, kurios vėliau atsisakyta atsiradus tikslesniems ir patogesniems tyrimo metodams.

Atlikus pirminį ištyrimą ir įtariant TLA, rekomenduojamas diagnozės patikslinimas atliekant papildomus tyrimus. Jų pasirinkimas priklauso nuo TLA tikimybės – esant vidutinei rizikai, tikslinga rinktis neinvazinius, tuo kartu ir mažiau komplikacijų galinčius sukelti tyrimus, o kai nustatoma didelė rizika BTL konkrementams, rekomenduojama ERCP kaip diagnostinė procedūra, kurios metu atliekami ir gydymo veiksmai – papilofinkterotomija, litektomija, tulžies latakų stentavimas pagal reikalą (44, 45). Vaizdiniai tyrimo metodai BTL akmenims nustatyti apibendrinti 1 lentelėje.

1 lentelė. Vaizdiniai TLA diagnostikos metodai

| Tyrimas | Apibūdinimas | Privalumai | Trūkumai |
|---|--|---|---|
| Pilvo ultragarsinis tyrimas / transabdominalinė sonoskopija | Neinvazinis tyrimas, naudojamos aukšto dažnio garso bangos | Plačiai prieinamas; neinvazinis; pirmo pasirinkimo vaizdinimo tyrimas; jautrumas 0,73 proc., specifiškumas 0,91 proc. (58). | Tikslumas labai priklausomas nuo tyrėjo; paciento ypatumai (nutukimas, meteorizmas, nekontaktiškumas, aerobilija, etc.). |
| Endoskopinė sonoskopija | Endoskopas su ultragarso davikliu gale. Vaizdai tikslesni nei transabdominalinės sonoskopijos (daviklis arčiau organo). | Mažiau invazyvus ir pigesnis nei ERCP; jautrumas 95–97 proc., specifiškumas 87–97 proc. (63, 64). | Ne visur prieinamas, priklausomas nuo tyrėjo, galimi artefaktai. |
| Laparoskopinė intraoperacinė sonoskopija | Laparoskopinis zondas su ultragarso davikliu gale. Vaizdai tikslesni nei transabdominalinės sonoskopijos (daviklis arčiau organo). | Nėra apšvitos; greitai atliekamas, gali būti kartojamas operacijos metu. Jautrumas 90 proc., specifiškumas 99 proc. (65). | Sunkiau atlikti nutukusiems pacientams, priklausomas nuo tyrėjo, galimi artefaktai. |
| Magnetinio rezonanso cholangio-pankreatografija | Magnetinio rezonanso tyrimas su hepatopankreatobiliari-nei sistemai naudojama specialia seka | Gali būti naudojamas, kai EUS ar ERCP negalima (pvz., Roux-en-Y anastomozės). Nėra apšvitos. Jautrumas 92–93 proc., specifiškumas 92–96 proc. (63, 64). | Kontraindikacijos: klaustrofobija, metaliniai prietaisai ar implantai. Mažiau tikslus smulkiems konkrementams nustatyti. Ne visur prieinamas. |
| Kompiuterinė tomografija | Biliarinės sistemos atvaizdavimas KT naudojant intraveninį kontrastavimą. | Daug kur prieinamas. Greitai atliekamas. Jautrumas 81,67 proc., specifiškumas 74,42 proc. (66). | Apšvita; mažiau tikslus smulkiems ir nekalcifikuotiems akmenims nustatyti. |
| Intraoperacinė cholangiografija | Kateterio įkišimas į tulžies pūslės lataką operacijos metu, kontrasto suleidimas, rentgenoskopinis įvertinimas. | Jautrumas 99 proc., specifiškumas 99 proc. (67). | Prailgina operacijos laiką; apšvita; reikalingi tyrėjo įgūdžiai. |
| Endoskopinė retrogradinė cholangiografija | Kontrasto įšvirkštimas į BTL endoskopinio tyrimo metu ir rentgenoskopinis įvertinimas. | Auksinis standartas; tos pačios procedūros metu gali būti taikomas ir gydymas. | Priklausomas nuo tyrėjo; apšvita; didelis komplikacijų dažnis. |

| Tyrimas | Apibūdinimas | Privalumai | Trūkumai |
|---|---|--|---|
| | | Jautrumas 83 proc., specifiškumas 99 proc. (67) | |
| Intraveninė cholangiografija | Intraveninis specialaus kontrasto sušvirkštymas, rentgenologinis įvertinimas. | Sąlyginai neinvazinis; jautrumas 48– 50 proc., specifiškumas 95– 97 proc. | Galima alerginė reakcija ar inkstų funkcijos sutrikimas dėl kontrasto. Nepakankamas jautrumas. |
| Tiesioginė endoskopinė cholangioskopija | Specialaus endoskopo įkišimas į tulžies latakus, tiesioginis latakų spindžio vizualizavimas. | Naudojamas sudėtingų akmenų tiesioginei litotripsijai asistuoti. Jautrumas ir specifiškumas beveik 100 proc. | Brangus tyrimas, rezervuotinas sudėtingiems atvejams. Galimi BTL sužeidimai. |

2.4.1. Kompiuterinė tomografija

Kompiuterinė tomografija (KT) yra gan plačiai pasiekiamas tyrimo metodas, lyginant su MRCP ar EUS. Ji laikoma tikslesniu metodu nei ultragarsinis tyrimas, tai patvirtinta ir neseniai atliktos studijos, lyginusios KT ir ultragarsinio tyrimo tikslumą didelės rizikos pacientams: KT tikslumas siekė 78,64 proc., transabdominalinės echoskopijos 53,40 proc. (66). KT diagnostinė vertė labai priklauso nuo konkrečių dydžio ir sudėties ar tankio – esant mažesniems nei 5 mm akmenims tikslumas sumažėja nuo 81,2 iki 56,5 proc. (68).

2.4.2. Endoskopinė sonoskopija (EUS)

Ultragarsinis daviklis endoskopo gale, palyginti su transabdominaliniu echoskopiniu tyrimu, yra daug arčiau organų – taikinių ir tai leidžia pagerinti vaizdo kokybę, išvengiant nutukimo, meteorizmo ir panašių veiksnių sukeltų artefaktų. Kadangi dėl nedidelio atstumo nuo daviklio iki anatomiškos struktūrų prarandama ženkliai mažiau echoskopinio signalo, galima naudoti didelio dažnio (iki 10 MHz) signalą, kas pagerina gaunamo vaizdo rezoliuciją (34). Taip pat šio tyrimo metu galima įvertinti ir kitą tulžies stazę sukeliančią patologiją, pvz., didžiojo dvylikapirštės žarnos spenelio ar kasos galvos vėžį. EUS pagrindiniai trūkumai: tai jau yra šiek tiek invazinė, t. y. endoskopinė procedūra, jai atlikti reikalinga bendroji nejautra, taip pat būtinas kvalifikuotas personalas.

Kaip ir konvencinei echoskopijai naudojami įrenginiai, endoskopinei echoskopijai ar sonoskopijai pritaikyti prietaisai turi įvairių papildomų funkcijų: spalvinį doplerį, harmoninį vaizdavimą, kai kuriuose modeliuose – ir elastografiją. Tulžies latakams vertinti gali būti naudojami tiek radialinis, tiek linijinis endosonoskopai (69). Biliarinė sistema daugiausia vertinama iš trijų pagrindinių pozicijų: 1) nusileidžiančioje dvylikapirštės žarnos dalyje ties didžiuoju dvylikapirštės žarnos speneliu (*papilla Vateri*) – vertinamas didysis spenelis, distalinė BTL dalis, tulžies pūslė; 2) dvylikapirštės žarnos stormenyje – apžiūrimi kepenų vartai, BTL, tulžies pūslė; 3) skrandžio urvas ar apatinis kūno trečdalis, endosonoskopo daviklį pridėdant ties mažąja kreive – vertinami kepenų vartai, tulžies pūslė (69). Taip pat galimos papildomos pozicijos, pridėdant daviklį skrandžio dugno srityje – čia vizualizuojami skiltiniai tulžies latakai, bendrasis kepenų latakas, viršutinė dalis BTL, ir skrandžio kūno srityje palei mažąją kreivę – vertinamas kairys skiltinis latakas, BTL (70).

Tobulėjant technikai ir kaupiantis patirčiai, EUS įgauna daugiau tiek diagnostinių, tiek terapinių galimybių. EUS kontroliuojama plonos adatos ar stulpelinė biopsija yra viena iš pasirinkimo procedūrų diagnozuojant gastrointestininio trakto ir šalia esančių organų patologiją (71). Esant chirurgiškai modifikuotai anatomijai – po gastrointestinių jungčių suformavimo, rezekcinių operacijų, kai įprasta ERCP nėra įmanoma, pankreatobiliarinio drenavimo procedūras galima atlikti ir naudojant EUS kontrolę. Čia gali būti taikoma trijų rūšių technika: *rendezvous* metodu, kai tulžies ar kasos latakai yra punktuojami kontroliuojant endosonoskopu ir prastumiama styga – vedlys, kuri sugaunama endoskopu ir ant jos atliekamos manipuliacijos; antegradiniu metodu, kai, punktavus latakus, styga įstumama ir tiesiai ant jos atliekamas stentavimas, vėliau pašalinant įvedimo sistemą; transluminaliniu metodu, kai suformuojama kliūtį apeinanti fistulė iš tulžies ar kasos latakų į gastrointestininį traktą (72).

2.4.3. Magnetinio rezonanso cholangiopankreatografija (MRCP)

Šis metodas laikomas tiksliausia diagnostine neinvazine ir neendoskopine procedūra. Pagal diagnostinius parametrus dažniausiai ji lyginama su EUS. Atliktos metaanalizės rodo labai panašias diagnostines vertes, nors EUS kiek pirmąją (EUS ir MRCP atitinkamai: jautrumas 95–97 proc. vs. 92–93 proc., specifiskumas 87–97 proc. vs. 92–96 proc.) (63, 64). JAV atlikto retrospektyviojo tyrimo duomenimis, esant neigiamai MRCP, t. y. jos metu nenustačius konkretnų BTL, 14 proc. atvejų EUS diagnozavo

TLA, todėl šio tyrimo autoriai siūlo esant klinikiniam įtarimui po neigiamos MRCP atlikti ir EUS (73).

Kaip kiti MRCP trūkumai gali būti pažymima mažesnis jo prieinamumas, kontraindikacijos atlikimui (morbidinis nutukimas, klaustrofobija, metaliniai svetimkūniai) bei tai, kad, nustačius akmenis, gydymas reikalauja kitos procedūros, kitaip nei EUS metu, kuomet iškart gali būti atliekama ERCP su litektomija (2). Jungtinėse Amerikos Valstijose atliktas įdomus kaštų vertinimo tyrimas parodė, kad jei TLA tikimybė iki diagnostinės procedūros yra maža – šio tyrimo atveju nurodyta riba < 40 proc., MRCP būtų pirmo pasirinkimo procedūra, o kai TLA tikimybė yra 40–91 proc., geriau rinktis EUS dėl ERCP galimybės tos pat neįtakoti metu (74).

2.4.4. ERCP

ERCP, buvusi auksiniu TLA diagnostikos standartu prieš maždaug 30 metų, dabar siūloma vengti atlikti tik tulžies latakų patologijai diagnozuoti dėl apšvitęs, endoskopinio tyrimo rizikų bei specifinių komplikacijų: ūminio po ERCP išsivysčiusio pankreatito (dažnis 1,3–6,7 proc.), kraujavimo iš sfinkterotomijos vietos (0,7–2 proc.), ascendentinio cholangito (0,5–5 proc.), dvylikapirštės žarnos perforacijos (0,3–1 proc.) (9, 10). Pastebėta, kad nepageidaujami įvykiai dažnesni pacientams, turintiems mažą TLA riziką, siauresnę BTL (9).

Penkių studijų, lyginančių ERCP ir IOC, metaanalizė parodė pastarosios pranašumą: suminis ERCP jautrumas buvo 0,83, specifiškumas 0,99, o IOC suminis jautrumas buvo 0,99, specifiškumas 0,99, tačiau jautrumo skirtumas buvo statistiškai silpnai patikimas ($p = 0,05$), be to, autoriai pabrėžia, kad visos lygintos studijos turėjo metodologinių trūkumų (67).

2.4.5. Tiesioginė cholangioskopija

Cholangioskopija, tyrimo metodas, kuomet specialus optinis instrumentas įkišamas į tulžies latako spindį, pirmiausia pradėta naudoti kaip intraoperacinė procedūra XX a. dešimtajame dešimtmetyje (75). Operacijos metu cholangioskopas įkišamas per lataką padarytą pjūvį. Šiuo metu dažniausiai tiesioginė cholangioskopija atliekama peroraliniu keliu (76). Priklausomai nuo naudojamos aparatūros, yra keli tiesioginės cholangioskopijos variantai: „motinos – vaiko“ sistema (angl. *mother – baby* ar *mother – daughter*), kai cholangioskopas įkišamas per duodenoskopo kanalą ir abu aparatus valdo du endoskopuotojai; vieno operatoriaus valdomas

per duodenoskopo kanalą įkišamas cholangioskopas; ultraploni (angl. *ultraslim*) endoskopai, kurie įkišami į dvylikapirštę žarną ir iš jos į BTL kaip įprastas endoskopas. Pastaroji technika sudėtingiausia tiek dėl sunkesnio endoskopo valdymo ir kilpavimosi, tiek dėl didesnio endoskopo skersmens. Dėl didelių sąnaudų tiesioginė cholangioskopija nėra atliekama rutininei TLA diagnostikai, ji daugiau rezervuota sudėtingų akmenų šalinimui, atliekant tiesioginę litotripsiją ir striktūrų diferenciacijai.

2.4.6. Intraoperacinis vaizdinimas

Taip pat TLA gali būti diagnozuojama cholecistektomijos metu, intraoperaciniais metodais: atlikus intraoperacinę cholangiografiją ir laparoskopinį ultragarsinį tyrimą. Intraoperacinių technikų privalumas yra tas, kad potencialiai sumažinama procedūrų skaičius, hospitalizacijos trukmė; kita vertus, pasirinkus tokią taktiką, sumažėja gydymo pasirinkimų, jei nustatomi konkretiniai: gali būti atliekamas laparoskopinis BTL išvalymas arba intraoperacinė ar pooperacinė ERCP su litektomija (2).

2.4.6.1. Intraoperacinė cholangiografija

Pagrindiniai IOC tikslai yra identifikuoti BTL akmenis, vizualizuoti tulžies latakų anatomiją ir išvengti jų pažeidimo (77). IOC kai kur yra taikoma kaip rutininis tyrimas kiekvienos LC metu, tokios taktikos šalininkai kaip pagrindinį privalumą nurodo tulžies latakų pažeidimo dažnio mažėjimą (78–80). Kiti šaltiniai teigia, kad rutininė IOC nėra tikslinga, kadangi padidina operacijos kaštus ir trukmę (81, 82). Įvairių tyrimų duomenimis, neselektyvių IOC nesėkmingo atlikimo dažnis siekia net iki 12–15 proc. (83, 84). Nesėkmės priežastys dažniausiai yra uždegiminė infiltracija ir sąaugos *Calot* trikampyje, tulžies pūslės latakų užvėrimas ar sudėtingas jo išdalijimas (85). IOC jautrumas nustatant BTL akmenis svyruoja nuo 75 iki 100 proc., o specifiskumas – nuo 76,2 iki 100 proc., daugumoje studijų nurodomas didesnis nei 90 proc. jautrumas ir specifiskumas (77).

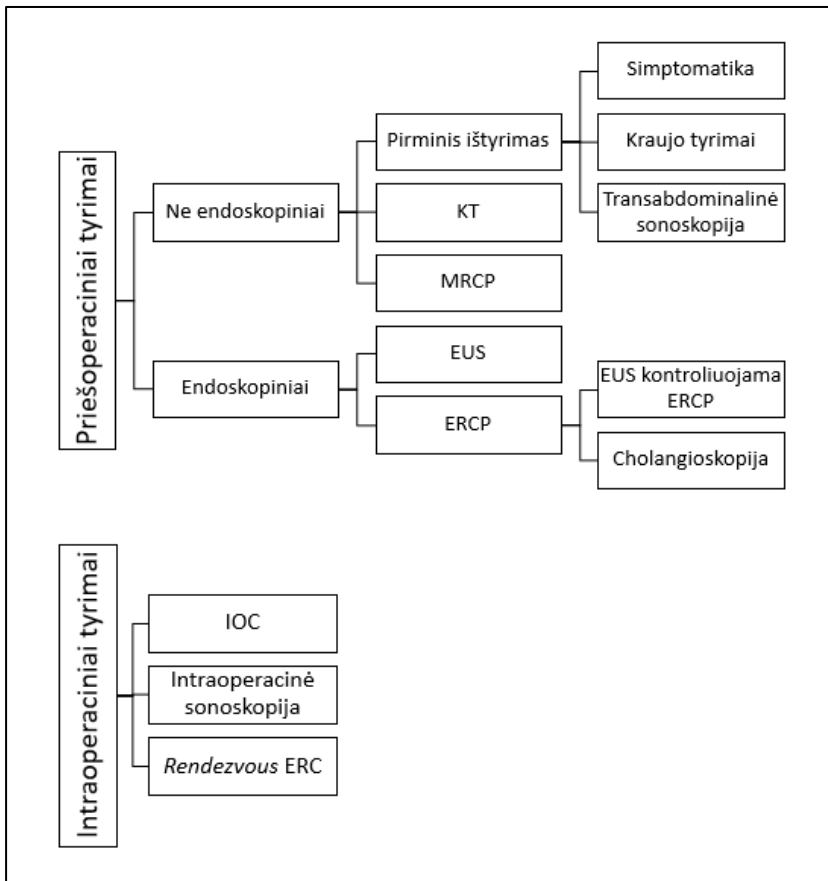
Intraoperacinės cholangiografijos atlikimą gali palengvinti intraveninė gliukagono injekcija (34). Gliukagonas relaksuoja lygiuosius raumenis ir Oddi rauką, todėl gali palengvinti ne tik tulžies latakų vizualizaciją, bet ir padėti pašalinti smulkius konkretus, po jo injekcijos iriguojant tulžies latakus per cholangiografinį kateterį.

Tobulėjant operacinei technikai, IOC gali būti atliekama ir taikant vieno pjūvio LC (86).

2.4.6.2. Artimosios infraraudonosios šviesos fluorescencinė cholangiografija

Artimosios infraraudonosios šviesos fluorescencinė cholangiografija – vienas naujesnių ir dar ne itin plačiai naudojamų tyrimo metodų. Ji atliekama 1 val. prieš cholecistektomiją intraveniškai suleidžiant indocianino žaliojo fluoroforo, kuris metabolizuojamas kepenyse ir išskiriamas su tulžimi. Operacijos metu apšviečiama tam tikro bangos ilgio šviesa, tulžies latakai atvaizduojami ekrane. Kadangi nereikia kaniuliuoti *ductus cysticus*, ši metodika yra patogesnė operatoriui, taip pat nėra naudojama jonizuojančioji spinduliuotė (34). Pagrindiniai šios technikos trūkumai: tikslumas sumažėja esant uždegimui dėl prastesnio artimosios infraraudonosios šviesos skverbimosi per infiltruotus audinius; prasčiau vizualizuojama intrapankreatinė BTL dalis (68).

TLA diagnostikai naudojami tyrimai pateikti 1 paveiksle.



1 pav. TLA diagnostikai naudojami tyrimai

2.5. TLA rizikos vertinimo sistemos

Pradėjus plačiai taikyti ERCP, atsirado poreikis nustatyti situacijas, kada procedūra reikalinga. Yra sugalvota nemažai modelių ar vertinimo sistemų apskaičiuoti TLA tikimybei, dauguma jų remiasi klinikiniais, biocheminiais ir ultragarso duomenimis, skiriasi matematiniais metodais, kuriais remiantis sukurta sistema (15, 18–26). Klinikiniam naudojimui patogesnės mažiau rodiklių įtraukiančios skalės. TLA vertinimo sistemų reziumė pateikta 2 lentelėje. Visgi nė vienas modelis iki šiol nėra pasirinktas kaip visuotinis auksinis standartas.

2 lentelė. Predikcinės TLA sistemos

| Autorius, sistemos pavadinimas (jei yra) | Paskelbimo metai | Pagal ką apskaičiuojama rizika | Į kelias grupes skiriama | Komentaras |
|--|-------------------------|--|---|--|
| Tronsen ir kt. (25) | 1995, validuota 1998 | Apskaičiuojama pagal formulę, į kurią įeina amžius, bendrojo bilirubino konc., ALT, GGT | 2 grupės | Teigiamos vertės jautrumas nustatyti BTL akmenis 94 proc.; specifiskumas 88 proc. |
| Simutis ir kt. (15, 56), Vilnius University Hospital Index, VUHI | 1998, atnaujinta 2018 | Apskaičiuojama pagal formulę, į kurią įeina BTL skersmuo ir bendrojo bilirubino koncentracija | 2 grupės, atnaujinta versija – 3 grupės | Mažos rizikos grupė – rizika TLA < 25 proc., vidutinės rizikos grupė – 25–75 proc., didelės rizikos grupė – > 75 proc. |
| Menezes ir kt. (23) | 2000 | Skirtingas balų skaičius už: amžių, lytį, gelta, ascendentinį cholangitą, transaminazes, BTL skersmenį ir akmenis echoskopiskai. | 2 grupės | 3 ir daugiau balų – jautrumas nustatyti BTL akmenis 82 proc.; specifiskumas 80 proc. |
| Sarli ir kt. (24) | 2003 | Skirtingas balų skaičius už atskirus prediktorius: BTL skersmuo > 7 mm ar BTL akmenys echoskopiskai; biliarinė kolika, AST padidėjimas, ŠF | 3 grupės | Vidutinės rizikos grupė – BTL akmenys rasti 8,06 proc., didelės rizikos grupė – 68,2 proc. |

| Autorius, sistemos pavadinimas (jei yra) | Paskelbimo metai | Pagal ką apskaičiuojama rizika | Į kelias grupes skiriama | Komentaras |
|---|--------------------------------|---|--------------------------|---|
| | | padidėjimas, „pavojingi akmenys“, dispepsija (neigiamas balas), cholecistitas (neigiamas balas). | | |
| Sun ir kt. (26) | 2003 | Skirtingas balų skaičius už: lytį, transaminazes, ŠF, bendrojo bilirubino konc., BTL skersmenį echoskopiskai. | 2 grupės | < 3 balai – BTL akmenys rasti 1,9 proc., ≥ 3 balai – 77,3 proc. |
| Maple ir kt. (18), ASGE gairės | 2010, atnaujinta 2019 | Vertinama, kiek yra labai stiprių (BTL akmuo echoskopiskai, ascendentinis cholangitas, bendrojo bilirubino konc. > 4mg/dl), stiprių (BTL skersmuo > 6 mm, bendrojo bilirubino konc. 1,8–4 mg/dl) ir vidutinių (pakitę kiti kepenų biocheminiai rodikliai, amžius > 55 m., biliarinis pankreatitas) kriterijų. | 3 grupės | Mažos rizikos grupė – rizika TLA < 10 proc., vidutinės rizikos grupė – 10–50 proc., didelės rizikos grupė – > 50 proc. |
| Khalfallah ir kt. (21), Lacaine-Huguier score | Paskelbta 1991, validuota 2012 | Apskaičiuojama pagal formulę, į kurią įeina amžius ir ar yra biliarinė kolika, ar BTL > 12 mm, ar mažiausias konkrementas < 10 mm, ar yra ūminis cholecistitas. | 2 grupės | < 3,5 balo – TLA rizika ~2 proc., ≥ 3,5 balo – TLA rizika 17–81 proc. |
| Jovanovic ir kt. (20) | 2014 | Dirbtinis neuroninis tinklas (<i>artificial neural network</i>), į kurį įeina: ar yra hiperechogeniška struktūra BTL; ŠF, GGT, AST, ALT, bendrojo bilirubino konc., leukocitų skaičius, BTL skersmuo. | 2 grupės | Sistemos jautrumas 92,74 proc., specifiskumas 68,42 proc., teigiama predikcinė vertė (PPV) 92,34 proc., neigiama predikcinė vertė (NPV) 69,64 proc. |

| Autorius, sistemos pavadinimas (jei yra) | Paskelbimo metai | Pagal ką apskaičiuojama rizika | Į kelias grupes skiriama | Komentaras |
|--|------------------|---|--|--|
| Sherman ir kt. (22) | 2015 | Po 1 balų už: BTL ≥ 9 mm, GGT ≥ 350 TV/l, ŠF ≥ 250 TV/l, bendrojo bilirubino konc. ≥ 3 mg/dl, tiesioginio bilirubino konc. ≥ 2 mg/dl. | 4 skirtingos taktikos pagal balų skaičių | 0 balų – NPV 100 proc.; 1 balas – NPV 81 proc., 2 balai – NPV 83 proc., 3 balai – NPV 60 proc., 4 balai – PPV 67 proc., 5 balai – PPV 100 proc. Bendras sistemos tikslumas – 88 proc. |
| Al-Jiffry ir kt. (19) | 2016 | Skirtingas balų skaičius už atskirus prediktorius: BTL akmuo echoskopiškai, BTL dilatacija 7–10 mm ar > 10 mm, ŠF > 200 TV, padidėjusi bilirubino koncentracija, ALT > 220 TV, vyras > 50 m. amžiaus. | 3 grupės | ≥ 8 balai (didelės rizikos grupė) – PPV 91,7 proc. |

2.5.1. Dviejų etapų tulžies pūslės ir latakų akmenligės gydymas

2.5.1.1. Priešoperacinė ERCP (ERCP su litektomija prieš LC)

Kadangi, kaip jau minėta anksčiau, šiuolaikiniai gydymo konsensusai vienbalsiai rekomenduoja netaikyti ERCP vien diagnostiniais tikslais, priešoperacinė ERCP turi būti pasirenkama tik įvertinus TLA tikimybę, t. y. kai atlikus pirminį ištyrimą, nustatoma didelė TLA rizika arba vidutinės rizikos grupės pacientams atlikus papildomus tyrimus, patvirtinančius akmenis BTL. Manipuliacijoms atlikti ir konkrementų pašalinimui užtikrinti atliekama endoskopinė sfinkterotomija, *papilla Vateri* dilatacija didelio skersmens balionu ar abiejų technikų kombinacija (45). Izoliuota balioninė dilatacija, kaip mažiau efektyvi, bet saugesnė technika, rekomenduojama

pacientams, kuriems pasireiškia koagulopatijos ar kurių yra pakitusi anatomija, kai konkretumai yra mažesni nei 8 mm (110).

Sudėtingiems akmenims (> 1,5 cm dydžio, statinės formos, neįprastoje ar anatomiškai nepatogioje lokacijoje esantiems) šalinti gali būti pasitelkiama tiesioginė cholangioskopija su elektrohidraulinės ar lazerinės litotripsijos funkcija (45). Nepavykus pašalinti akmens iš BTL, rekomenduojamas stentavimas plastikiniu stentu, užtikrinantis tulžies drenažą (44, 45).

2.5.1.2. Pooperacinė ERCP (LC, po jos atliekama ERCP su litektomija)

ERCP po LC paprastai atliekama akmenis patikslinus IOC būdu, taigi, ji būna betikslė daug rečiau. Tokia taktika, kai nėra galimybės atlikti intraoperacinės ERCP, rizikinga tuo, kad, nepavykus litektomijai ERC metu, gali reikėti trečios intervencijos akmenų šalinimui (2).

Ricci su kolegomis atliko dvidešimties studijų, lyginančių šias skirtingas taktikas, tinklinę metaanalizę, ir LC su intraoperacine ERCP buvo pripažinta geriausiu metodu, pasižyminčiu didžiausiu sėkmės ir mažiausiu sergamumo dažniu (111). Taip pat buvo išaiškinti kitų taktikų privalumai ir trūkumai: cholecistektomija su choledochotomija buvo susijusi su mažiausia po ERCP išsivysčiusio pankreatito, tačiau didžiausia tulžies pratekėjimų rizika; priešoperacinė ERCP dažniau už kitus metodus komplikavosi po ERCP išsivysčiusiu pankreatitu, o LC ir pooperacinė ERCP pasižymėjo mažiausiu sėkmės dažniu (111).

Taip pat įvairių autorių yra pastebėta, kad priešoperacinės ERCP strategijos, lyginant su vadinamaisiais vienos sesijos metodais, vienas iš pagrindinių trūkumų yra laikas: laukimas tarp dviejų procedūrų prailgina hospitalizacijos trukmę ir gali padidinti riziką pasikartoti TLA komplikacijoms ar atsirasti cholecistitui (38, 112, 113). Kita vertus, *rendezvous* procedūra sudėtingiausia personalo bei medicininės įrangos koordinavimo prasme, kadangi reikia suderinti chirurgų ir endoskopusuotojų darbą (114, 115). Didelės apimties JAV bendrųjų chirurgų apklausa parodė, kad dauguma respondentų linkę rinktis ERCP, o ne laparoskopinį tulžies lataką išvalymą (116).

Apibendrinant galima teigti, kad jei leidžia gydymo įstaigos resursai (tiek įrangos, tiek žmoniškųjų išteklių – kvalifikuoto personalo), LC su IOC bei pagal poreikį atliekama ERCP ir litektomija yra optimalus gydymo taktikos pasirinkimas.

2.5.2. ASGE TLA rizikos vertinimo skalė

2010 m. Amerikos gastrointestininės endoskopijos draugijos (ASGE) paskelbtos gairės tapo bene dažniausiai cituojama TLA rizikos vertinimo sistema. Pagal šią vertinimo sistemą TLA prediktoriai buvo skirstomi į labai stiprius, stiprius ir vidutinius, o jų kombinacijos apibrėžė TLA rizikos grupę, pvz., didelę riziką (> 50 proc.) TL akmenims, kai rekomenduojama iškart atlikti ERCP, rodė bent vienas labai stiprus ar kartu esantys du stiprūs prediktoriai (18). Šios sistemos prognostinis tikslumas buvo įvertintas kelių studijų, įvairiose populiacijose (10, 54, 55, 87–90). Septynių ASGE sistemą vertinančių studijų analizė parodė, kad suminės predikcinės didelės TLA rizikos vertės tėra patenkinamos: bendras jautrumas buvo 52,4 proc., specifiškumas 60,8 proc., teigiama prognostinė vertė 65,6 proc., neigiama prognostinė vertė 47,4 proc., tikslumas 55,9 proc. (56). Šių tyrimų apžvalga pateikiama 3 lentelėje. Perspektyviojo vertinimo rezultatai parodė, kad šių gairių naudojimas klinikinėje praktikoje gali lemti 20–30 proc. diagnostinių (t. y. ne gydomųjų – kai konkretų nerandama ir litektomijos nereikia) ERCP (54, 55). 2019 metais paskelbtos atnaujintos ASGE gairės (44). Naujajame leidime palikti tik didelės rizikos kriterijai – BTL akmuo ultragarsiniame ar kituose skerspjūvio vaizdiniuose tyrimuose; bendrojo bilirubino koncentracija > 4 mg/dl (68,4 μmol/l) ir išsiplėtęs BTL; ascendentinis cholangitas. Esant šiems kriterijams, turėtų būti atliekama ERCP, o kitiems pacientams, turintiems vidutinę riziką (esant požymiams, 2010 m. gairėse laikytiems stipriais ir vidutinio stiprumo prediktoriais: pakitę kepenų biocheminiai rodikliai, amžius daugiau kaip 55 metų, išsiplėtęs BTL ultragarsiniame tyrime), rekomenduojama rinktis papildomus diagnostinius tyrimus: endoskopinę sonoskopiją (EUS), magnetinio rezonanso cholangiopankreatografiją (MRCP), laparoskopinę intraoperacinę cholangiografiją (IOC) ar laparoskopinę intraoperacinę sonoskopiją (44).

3 lentelė. ASGE gairių prognostinę sistemą vertinančios studijos

| Autoriai, publikacijos metai | Tyrimo vieta, trukmė | Tyrimo tipas | Tyrimo tikslas | Tiriamieji | Rezultatai | Prognostinės vertės |
|---------------------------------------|---|---|---|--|--|--|
| Sethi <i>et al.</i> , 2015 (10) | Vienas centras; Bostonas, JAV. 2011–2012 | Perspektyvusis stebėjimo kohortinis tyrimas | Įvertinti ASGE kriterijų tikslumą | Visi pacientai, kuriems atlikta ERCP kliniškai įtariant TLA. 336 tiriamieji, 244 – didelės rizikos grupės, 92 – vidutinės rizikos grupės. | Didelės rizikos grupė: 185 (75,8 proc.) nustatyti akmenys BTL, Vidutinės rizikos grupė: 45 (48,9 proc.) nustatyti akmenys BTL. | Didelės rizikos grupė: jautrumas 80,43 proc., specifiškumas 44,34 proc., tikslumas 69,05 proc. |
| Adams <i>et al.</i> , 2015 (87) | Vienas centras; Mičiganas, JAV. 2007–2012 | Retrospektyvusis kohortinis tyrimas | Patikrinti ASGE gairių tikslumą, laboratorinių tyrimų tendencijas, prediktorius | Pacientai, kuriems įtariama TLA. 498 tiriamieji, 179 – didelės rizikos grupės; 319 – vidutinės ar mažos rizikos grupės. | Didelės rizikos grupė: 99 (55,3 proc.) akmenys / nuosėdos MRCP / EUS / ERCP tyrime; vidutinės ar mažos rizikos grupė: 111 (34,8 proc.). | Didelės rizikos grupė: jautrumas 47,7 proc., specifiškumas 73 proc., tikslumas 62,1proc. |
| Magalhães <i>et al.</i> , 2015 (54) | Vienas centras; Portugalija. 2010–2013 | Retrospektyvusis tyrimas | Įvertinti praktinį ASGE gairių pritaikymą, skirtingas prediktorių kombinacijas. | Pacientai, kuriems atlikta ERCP dėl įtariamos TLA. 268 tiriamieji; 193 – didelės rizikos grupės, 73 – vidutinės, 2 – mažos. | Didelės rizikos grupė: 154 (79,8 proc.) nustatyti akmenys BTL; vidutinės rizikos grupė – 25 (34,2 proc.); mažos rizikos grupė – 0. | Didelės rizikos grupė (apskaičiuota): jautrumas 86,0 proc., specifiškumas 56,1 proc., tikslumas 76,1 proc. |
| Prachayakul <i>et al.</i> , 2014 (90) | Vienas centras; Tailandas. 2009–2012 | Retrospektyvusis tyrimas | Nustatyti pacientų <...>, kuriems reikalinga gydomoji ERCP, diagnostikos | Pacientai, kuriems įtariama TLA ir atlikta EUS. 93 tiriamieji, 44 – didelės rizikos grupės, | Didelės rizikos grupė: 17 (38,63 proc.) nustatyti akmenys BTL; | Didelės rizikos grupė (apskaičiuota): jautrumas 60,7 proc., specifiškumas |

| Autoriai, publikacijos metai | Tyrimo vieta, trukmė | Tyrimo tipas | Tyrimo tikslas | Tiriamieji | Rezultatai | Prognostinės vertės |
|-------------------------------------|---|--------------------------|---|---|---|--|
| | | | efektyvumą ir optimalų EUS laiką. | 49 – vidutinės rizikos grupės. | vidutinės rizikos grupė – 11 (22,44 proc.). | 58,5 proc., tikslumas 59,1 proc. |
| Suarez <i>et al.</i> , 2015 (88) | Vienas centras; Čarlstonas, SC, JAV. 2009–2014 | Retrospektyvusis tyrimas | Įvertinti ASGE rekomendacijų veikimo charakteristikas ir nustatyti laboratorinių tyrimų tendencijas. | Pacientai, kuriems įtariama TLA. 173 tiriamieji, 71 – didelės rizikos grupės, 102 – vidutinės ar mažos rizikos grupės. | Didelės rizikos grupė – 39 (54,9 proc.) nustatyti akmenys BTL; vidutinės ar mažos rizikos grupė – 32 (31,4 proc.). | Didelės rizikos grupė: jautrumas 54,9 proc., specifiškumas 68,6 proc., tikslumas 63proc. |
| He <i>et al.</i> , 2017 (89) | Vienas centras; Džedzian-gas, Kinija. 2011–2013 | Retrospektyvusis tyrimas | Nustatyti, ar ASGE gairės ar kiti veiksniai gali tiksliai identifikuoti pacientus, turinčius didelę TLA riziką. | Pacientai, kuriems įtariama TLA. 2 724 tiriamieji, 1 171 – didelės rizikos grupės, 1 252 – vidutinės rizikos grupės, 301 – mažos rizikos grupės. | Apskaičiuota pagal prognostinius rodiklius: Didelės rizikos grupė – 737 (62,9 proc.) nustatyti akmenys BTL, vidutinės ar mažos rizikos grupė – 316 (20,3 proc.). | Didelės rizikos grupė: jautrumas 70 proc., specifiškumas 74 proc., tikslumas 72,5 proc. |
| Rubin <i>et al.</i> , 2013 (55) | Dvi ligoninės; Hjustonas, JAV. 2007–2010 | Retrospektyvusis tyrimas | Įvertinti esamų ASGE TLA gairių pagrįstumą ir tikslumą. | Pacientai, kuriems dėl įtariamos ar patvirtintos TLA atlikta ERCP. 521 tiriamasis; 264 – didelės rizikos grupės, 249 – vidutinės rizikos grupės, 8 – mažos rizikos grupės. | Didelės rizikos grupė – 189 (71,6 proc.) nustatyti akmenys BTL, vidutinės rizikos grupė – 102 (41 proc.), mažos rizikos grupė – 2 (25 proc.). | Didelės rizikos grupė (apskaičiuota): jautrumas 64,5 proc., specifiškumas 67,1 proc., tikslumas 65,6 proc. |

2.5.3. Vilniaus universiteto ligininės TLA prognostinis indeksas

Kaip jau minėta anksčiau, Vilniaus universiteto ligininėje Santaros klinikose nuo 1999 m. naudojamas originalus prognostinis TLA indeksas, pasiūlytas Gintaro Simučio, indekso naudojimas patvirtintas VULSK generalinio direktoriaus įsakymu Nr. V-272. Jį sudarant vertinta atskirų požymių (geltos, cholangito, pankreatito, klinikinių TLA požymių anamnezėje, bendrojo ir tiesioginio bilirubino, amilazės, AST, ALT, ŠF, BTL skersmens) reikšmė BTL akmenų nustatymui, vertintos I ir II rūšies klaidos, požymių informatyvumas ir klaidų tikimybė. Informatyviausi požymiai buvo bendrojo bilirubino koncentracija ir BTL skersmuo, pagal šiuos rodiklius ir apskaičiuojamas išvestinis indeksas (15):

$$\mathbf{VUHI = A / 30 + 4 \times B / 10}$$

A – bendrojo bilirubino koncentracija, $\mu\text{mol/l}$;

B – ultragarsinio tyrimo metu nustatytas BTL plotis, mm.

VUHI reikšmė $\geq 4,7$ apibrėžia didelės rizikos grupę, $VUHI < 4,7$ – mažos rizikos grupę.

Pirminė indekso versija leido diferencijuoti mažos ir didelės TLA rizikos pacientus. Mūsų atliktoje retrospektyviojoje studijoje įvertinti jo prognostiniai parametrai – indekso didelės rizikos grupės jautrumas yra 80,5 proc., specifiškumas 54,0 proc., tikslumas 71,1 proc. (56).

2.6. TLA gydymas

2.6.1. Istoriniai aspektai

Ilgą laiką buvusios *post mortem* radiniu, tulžies pūslės akmenligės gydymo istorija prasidėjo amerikiečių chirurgui Johnui Bobbsui 1867 m. Indianoje pašalinus akmenis iš uždegiminės tulžies pūslės – atlikus pirmąją cholecistostomiją ir vokiečiui Carlui Langenbuchui 1882 m. Berlyne atlikus pirmąją cholecistektomiją (91). Pirmieji sėkmingi bandymai pašalinti ar sutraiškyti BTL akmenis aprašyti Roberto Abbe (1851–1928), dirbusio Niujorke, Šv. Luko ligininėje, ir Ludwigo Courvoisier, dirbusio Bazelyje (91, 92). H. Kehras pasiūlė naudoti T formos vamzdelį po atliktos choledochotomijos, dabar daug kur vadinamą jo vardu (93). Tačiau pradėjus plačiai taikyti choledochotomiją, pastebėta, kad didelė dalis jų atliekama be reikalo, t. y. akmenis BTL nerandama, kita vertus, išlieka ir nemaža užsilikusių

BTL konkretnų proporcija, dėl kurios reikalingos pakartotinės operacijos gerokai didina mirtingumą (94–96). Suvokta tikslesnės TLA diagnostikos reikšmė bei poreikis.

TLA diagnostika prasidėjo atradus rentgeno spindulius ir 1924 m. Evartsui Grahamui šunų modeliuose pademonstravus, kad jodo turintis preparatas yra ekskretuojamas į tulžį ir veikia kaip rentgenokonstrastinė medžiaga (91, 97). Cholecistografija iš pradžių buvo atliekama skiriant peroralinius, vėliau – intraveninius preparatus. XX a. šeštajame dešimtmetyje klinikinėje praktikoje pradėti naudoti ultragarsiniai tyrimai. TLA diagnostika taip pat buvo galima palpuojant BTL operacijos metu ar atliekant intraoperacinę cholangiografiją, kurią 1931 m. rekomendavo Argentinos chirurgas P. L. Mirizzi (98). 1967 m. Karlo Storzo kompanijai pradėjus gaminti endoskopinius instrumentus, LC pirmą kartą atlikta Erico Muhe 1985 m. Vokietijoje (2, 91). Per keletą metų išpopuliarėjusi, ji tapo pagrindiniu tulžies pūslės akmenligės gydymo metodu dėl greitesnio sveikimo po operacijos, trumpesnio stacionarinio gydymo laikotarpio.

ERCP pirmą kartą atlikta Williamo McCune 1968 m. Vašingtone, po metų pradėta praktikuoti ir Japonijoje, o aštuntajame dešimtmetyje klinikinėje praktikoje paplito plačiai ir vėliau tapo auksiniu TL ir kasos latako patologijos diagnostikos standartu (99). Laikui bėgant, ERCP metu imtos taikyti ir terapinės intervencijos – papilosfinkterotomija, litektomija, intraduktalinė litotripsija. Atsiradus ir išpopuliarėjus naujiems diagnostikos metodams (MRCP, EUS), ERCP diagnostinis vaidmuo sumažėjo. 2002–2013 m. JAV atliekamų terapinių ERCP padaugėjo 37 proc., o diagnostinių ERCP sumažėjo net 57 proc. (100).

Cholangioskopijos užuomazgos atsirado jau XX a. pirmojoje pusėje, tačiau pirmosios sistemos, naudojamos operacijų metu, buvo labai nepatogios: nelanksčios, apšviečiamos ant operatoriaus galvos tvirtinama lempa (34). Tobulėjant technologijoms, dabar lankstūs tiesioginiai cholangioskopai gali būti pasitelkiami tiek chirurginių, tiek endoskopinių intervencijų metu.

Lietuvoje tulžies akmenligės gydymo pradžia – cholecistostomija – fiksuota XIX a. pabaigoje, vėliau, XX a. pradžios duomenys labai negausūs, dokumentuoti pavieniai atvejai (15). Tarpukariu nacionaliniuose medicinos leidiniuose pasirodė lietuvių autorių cholecistografijų aprašymai, o XX a. antrojoje pusėje, septintajame–devintajame dešimtmečiuose TLA diagnostikos problemas daugiausia nagrinėjo Antanas Sviklius (15, 101). Pirmosios patirtys atliekant ERCP aprašytos jau 1983 m. (15, 102). Pirmoji LC Lietuvoje atlikta nedaug atsiliekant nuo pasaulio – 1992 m. gruodžio 29 d. (A. J. Bubnys), o 1996 m. paskelbta K. Strupo mokslinė monografija, nagrinėjanti šio naujo gydymo metodo aspektus, kur taip pat minima ir TLA

diagnostika ultragarsu (15, 103). Kaip minėta anksčiau, TLA diagnostikos ir prognozavimo klausimą plačiai nagrinėjo Gintaras Simutis, 1999 m. pasiūlęs originalų prognostinį indeksą (15).

Šiuo metu pacientams, sergantiems TLA, atsižvelgiant į lokalią patirtį, klinikinę situaciją ir kitus faktorius, gali būti taikomas chirurginis ar endoskopinis TL konkrementų pašalinimas. Kalbant apie dažniausią klinikinę situaciją – antrinius BTL akmenis, kai nėra pašalinta tulžies pūslė, įmanomi tokie gydymo strategijos pasirinkimai: a) tik chirurginis gydymas, kai cholecistektomijos metu atliekama choledochotomija ir pašalinami konkrementai ar jie išvalomi BTL pasiekus per tulžies pūslės lataką, arba b) kombinuota endoskopinio ir chirurginio gydymo taktika, ERCP ir litektomiją atliekant prieš laparoskopinę cholecistektomiją (LC), jos metu (*rendezvous* procedūra) ar po LC. Pagal tai, kokios ir kokia tvarka intervencijos atliekamos, galima skirti vieno ir dviejų etapų gydymo taktikas.

2.6.2. Vieno etapo tulžies pūslės ir latakų akmenligės gydymas

2.6.2.1. Choledochotomija ir konkrementų pašalinimas atviros operacijos metu

Atvira choledochotomija – pats seniausias TLA gydymo metodas, dabar, laparoskopinės chirurgijos eroje, paliktas tik kraštutiniams atvejams. Akmuo pašalinamas per išilginį BTL pjūvį, po operacijos BTL gijimui užtikrinti jame turi būti paliekamas Kehro drenas – T formos vamzdelis, per kurį gali būti atliekama ir cholangiograma (104). Laipsnišką šios technikos mažėjimą praktikoje ir perėjimą prie laparoskopinių metodų atspindi Švedijoje atlikta retrospektyvioji studija, apimanti 1965–2009 m. laikotarpį (105). Tačiau, literatūros duomenys, tiesa, apimančios ir ankstyvuosius endoskopijos laikus, rodo, kad šia metodika efektyviau nei ERCP pašalinami TL konkrementai (6 proc. vs. 16 proc. užsilikusių akmenų), o sergamumas ir mirštamumas statistiškai reikšmingai nėra didesnis (1). Choledochotomijos metu galima atlikti ir cholangioskopiją, ypač jei cholangiografijos duomenys nėra galutinai aiškūs.

Atviros cholecistektomijos metu BTL akmenis galima šalinti ir į BTL patenkant per cistinį lataką, juos išplaunant ar pašalinant balionu ar krepšeliu.

2.6.2.2. Laparoskopinis konkrementų pašalinimas (angl. *laparoscopic CBD exploration*) per tulžies pūslės lataką ar per BTL

Atlikus IOC ar intraoperacinę sonoskopiją, identifikuoti BTL akmenys gali būti šalinami ir laparoskopiskai, išplaunant juos ar pašalinant instrumentais. Prieiga per tulžies pūslės lataką yra lengvesnė, patogesnė ir plačiau naudojama, o prieiga per BTL yra universalesnė: leidžia pasiekti biliarinį medį, šalinti ne tik įstrigusius konkrementus, bet ir po ankstesnių nesėkmingų procedūrų likusius įtaisus, nors yra techniškai sudėtingesnė (34). Patyrusiose rankose šis metodas nenusileidžia netgi ERCP (1). Tačiau jo atlikimą gali apsunkinti ne tik operatoriaus patirties stoka, bet ir įvairūs paciento ypatumai: uždegimas, sąaugos, BTL ilgis ir padėtis, nutukimas, etc. Ši technika turi nemažą mokymosi kreivę: Zhu su bendraautoriais parodė, kad geriausias technikos įvaldymas pasiekiamas ties maždaug 250 procedūrų (106). Yra atlikta metaanalizė studijų, lyginančių skirtingus chirurginius tulžies lataką konkrementų pašalinimo būdus: choledochotomiją ir laparoskopinį transcistinį akmenų išvalymą, BTL pasiekiant per tulžies pūslės lataką (*ductus cysticus*) ir naudojant plovimą, krepšelius, balioninius kateterius ir pan. Transcistinės prieigos metodas pasiekė mažesnę latakų klirenso dažnį nei choledochotomija (šansų santykis, OR, 0,38), tačiau pasižymėjo trumpesne operacijos trukme, retesniu tulžies pratekėjimu, trumpesne hospitalizacijos trukme, o striktūrų formavimosi dažnis nesiskyrė (107). Esant abejotiniams cholangiografijos duomenims, šią metodiką galima papildyti tiesiogine cholangioskopija, kuri leidžia vizualizuoti tulžies latakų spindį ir jo turinį. Laparoskopinis BTL konkrementų pašalinimas gali būti palengvintas taikant lazerinę litotripsiją (108).

2.6.2.3. ERCP ir litektomija LC metu (*rendezvous*)

Taikant *rendezvous* metodą, BTL kaniuliacija palengvinama chirurgo į tulžies latakus anterogradiškai įvedama styga (paprastai – per cholangiografinį kateterį, įkištą į *ductus cysticus*): jos galas per didįjį dvylikapirštės žarnos spenelį prastumiamas į dvylikapirštę žarną. Įstūmus duodenoskopą, styga pagaunama kilpa ir ištraukiama per endoskopo darbinį kanalą. Ant šios stygos po to maunami endoskopiniai instrumentai, atliekamos manipuliacijos. Taip išvengiama atsitiktinės kasos latakų kaniuliacijos, kuri gerokai didina po ERCP išsivysčiusio pankreatito tikimybę.

Rendezvous ERCP gali būti ir pooperacinė, kai LC metu įvesta styga paliekama ir prie tulžies pūslės latakų bigės prisegama klipais, o ERCP atliekama artimiausiu įmanomu laiku, per dieną ar dvi. Tačiau pooperacinė

rendezvous ERCP pasižymi didesniu komplikacijų ir likusių nepašalintų konkrementų dažniu (109).

Būtent LC su IOC ir, esant TLA, intraoperacine ERCP ir litektomija siūloma ESGE gairių kaip pirmo pasirinkimo metodas (45). O ASGE siūlo gydymo metodiką rinktis priklausomai nuo vietinių chirurgų ar endoskopojuotojų patirties (44).

2.6.3. Litotripsija

Kalbant apie TLA gydymą, paminėtini ir tokie metodai, kaip konkrementų tirpinimas ar litotripsija. Žvelgiant istoriškai, TL akmenis bandyta tirpdyti įvairiomis medžiagomis: nuo eterio, heparino, chloroformo, klofibrato ir tulžies rūgščių iki monoooktanoino, metilo tert-butilo eterio, tačiau kontaktinės terapijos šiuo metu yra atsisakyta dėl per mažo jos efektyvumo ir per dažnų bei sunkių komplikacijų (117). Anksčiau TLA recidyvo prevencijai kai kuriais atvejais (esant BTL striktūrai, parapapiliariniam divertikului) rekomenduota ilgalaikis ursodeoksicholinės rūgšties vartojimas, bet randomizuotais kontroliuojamais tyrimais įrodyta, kad jis akmenų recidyvavimui reikšmingos įtakos neturi, todėl tarptautinėse gairėse neberekomenduojamas (38, 45, 118).

Litotripsija gali būti pasitelkta sudėtingų BTL akmenų pašalinimui. Pati paprasčiausia yra mechaninė litotripsija, kai akmuo sutraiškomas suspaudžiant endoskopiniu krepšeliu. Kai ji nesėkminga, ESGE gairėse rekomenduojama rinktis cholangioskopu kontroliuojamą litotripsiją, kaip saugų ir efektyvų metodą (45). Intraduktalinė litotripsija gali būti elektrohidraulinė ar lazerinė, jos rūšį siūloma rinktis pagal vietines galimybes ir patirtį (45). Ekstrakorporinės smūginės bangos litotripsijos efektyvumas, t. y. latakų klirenso dažnis, siekia 70–90 proc., tačiau tam dažnai prireikia kelių sesijų ir pasitaiko sąlygiškai nemažai komplikacijų (119), todėl rekomenduojama tik tuomet, kai konvencinis gydymas nesėkmingas ir neįmanoma atlikti intraduktalinės litotripsijos (45).

2.6.4. Gydymo laiko pasirinkimas

Kada taikyti endoskopinį ar chirurginį gydymą, t. y. ERCP ir LC, priklauso nuo TLA komplikacijų ir jų sunkumo.

Tiek ankstesnėje, 2006 m. metaanalizėje, tiek visai neseniai Japonijoje atliktoje retrospektyviojoje studijoje, lyginant ankstyvos ir atidėtos

cholecistektomijos baigtis, nerasta skirtumų pagal operacijos laiką, intraoperacines ar pooperacines komplikacijas (120, 121).

EASL siūlo LC atlikti per 72 valandas po priešoperacinės ERCP sergantiems tulžies pūslės ir latakų akmenlige (38). Jei atlikta ERCP ir litektomija, ESGE gairėse rekomenduojama LC dviejų savaitių laikotarpiu po jos, kad būtų išvengta pasikartojančių TLA priepuolių ar komplikacijų (nepriklausomai nuo ERCP radinių) (45).

ESGE gairėse rekomenduojama tulžies drenažą, geriau endoskopinį, pacientams, kuriems pasireiškė ūminis cholangitas (klasifikuojamas pagal Tokijo kriterijų 2018 metų redakciją) atlikti: kuo greičiau – esant sunkiam cholangitui (jei yra septinis šokas – per 12 valandų), per 48–72 valandas – vidutinio sunkumo ir pasirinktinai – esant lengvo laipsnio cholangitui (45).

Tiek EASL, tiek ASGE gairėse naujai rekomenduojama pacientams, sergantiems TLA ir lengvo laipsnio biliariniu pankreatitu, cholecistektomiją atlikti tos pačios hospitalizacijos metu (38, 44), BSG gairėse – per 2 savaites (9). Pacientams, sergantiems lengvu biliariniu pankreatitu, tokia taktika sumažina tulžies akmenligės komplikacijų pasikartojimo dažnį nuo 17 iki 5 proc. (122). Jei šalia biliarinio pankreatito nėra ūminio cholangito ar BTL obstrukcijos, EASL gairėse teigiama, kad ankstyva ERCP nėra rekomenduojama bei EUS ar MRCP gali būti naudingi išvengti nereikalingos ERCP (38).

2.7. Literatūros apibendrinimas

Dauguma tulžies akmenligės patofiziologinių veiksnių yra genetiškai ar metaboliškai predisponuoti, todėl nėra išvengiami. Rizika susidaryti akmenims gali būti tik kiek mažinama modifikuojant dietą bei gyvenimo būdą. Savalaikė TLA diagnostika leidžia sumažinti BTL obstrukcijos sukeltų komplikacijų skaičių. Kadangi nėra vieno, aukštinį standartą atitinkančio tyrimo, naudojamo pirminiame paciento ištyrime ir tiksliai diagnozuojančio TLA, sukurta daug prognostinių sistemų, kombinuojančių klinikinius, laboratorinius bei ultragarsinius parametrus, numatyti galimiems BTL konkrečioms.

Kaip ir daugelyje kitų medicinos ir ypač chirurgijos sričių, tobulėjant technologijoms ir kaupiantis patirčiai, tulžies akmenligės diagnostikoje ir gydyme linkstama prie mažiau invazyvių, mažiau potencialių komplikacijų turinčių technikų, geresnės paciento gyvenimo kokybės, lengvesnio ir greitesnio sveikimo. Taip pat stengiamasi atsižvelgti ir į ištyrimo bei gydymo kaštus. Todėl didelis dėmesys skiriamas pacientų atrankai, parenkant optimalią taktiką kiekvienu konkrečiu atveju. Individualizuotų diagnostikos ir

gydymo algoritmų kūrimas svarbus siekiant supaprastinti klinikinį darbą, parinkti geriausią, mokliškai pagrįstą strategiją.

Trumpinant TLA diagnostinį kelią, svarbu rinktis kuo tikslesnes ir saugesnes procedūras, kurios prireikus galėtų pereiti į gydomąsias. Todėl šiame darbe pasirinkome lyginti EUS ir IOC kaip diagnostinius tyrimus, kurie pasižymi dideliu tikslumu. Jų metu nustatčius TLA, iškart gali būti pereinama prie gydomųjų intervencijų – ERCP ir litektomijos.

3. DARBO METODOLOGIJA

Siekdami patobulinti TLA rizikos prognozavimą bei nustatyti efektyvesnę jos diagnostiką ir gydymo taktiką, atlikome du biomedicininis tyrimus. Pirmiausia atlikta retrospektyvusis tyrimas – analizė, vertinanti VULSK naudojamo indekso efektyvumą. Pagal jos duomenis nustatytos naujos slenksinės vertės, skirstančios pacientus pagal rizikos nustatyti TLA laipsnį į tris grupes – mažos, vidutinės ir didelės TLA rizikos, ir atliktas perspektyvusis tyrimas, vertinantis dviejų skirtingų ištyrimo taktikų efektyvumą vidutinės TLA rizikos grupei. Abiejų tyrimų metodologija aprašoma toliau.

3.1. Retrospektyviojo tyrimo metodologija

Siekiant įvertinti TLA diagnostikos ir gydymo efektyvumą VULSK atliktas retrospektyvusis tyrimas „Tulžies latakų akmenligės prieš planuojamą cholecistektomiją rizikos įvertinimo ir gydymo taktikos parinkimo retrospektyvioji analizė“. Tyrimui gautas Vilniaus regioninio bioetikos komiteto leidimas Nr. 158200-16-870-395, data 2016-12-13 (1 priedas).

Atrenkant tiriamuosius, peržiūrėta atliktų operacijų, kurių pavadinime nurodyti raktiniai žodžiai „laparoskopinė cholecistektomija“, sąrašas įstaigos duomenų bazėje, duomenys rinkti 2012-01-01 – 2015-12-31.

3.1.1. Įtraukimo kriterijai:

- Amžius 18 m. ir daugiau;
- Hospitalizacijos metu atlikta LC dėl tulžies pūslės akmenligės;
- Atlikti papildomi tyrimai prieš operaciją, operacijos metu ar po operacijos dėl įtariamos TLA: kompiuterinė tomografija (KT), MRCP, IOC, EUS ar ERCP.

3.1.2. Ekskliudavimo kriterijai:

- pacientai, kuriems yra suformuotos anastomozės viršutiniame virškinamajame trakte (Billroth II, *by pass*, etc.);
- pacientai, kuriems anksčiau yra atlikta papilosfinkterotomija ar tulžies latakų stentavimas;

- pacientai, sergantys kita kepenų, kasos ar tulžies lataukų liga (pvz., pirminis sklerozuojantis cholangitas, Karoli liga, navikiniai susirgimai, kt.).

3.1.3. Imties dydžio apskaičiavimas

Remiantis literatūros duomenimis, ASGE gairėse nurodoma, kad tulžies lataukų akmenligė buvo nustatyta > 50 proc. pacientų, priklausančių didelės rizikos grupei, ir 10–50 proc. pacientų, priklausančių vidutinės rizikos grupei. Apskaičiuojant imties dydį, daroma prielaida, kad didelės rizikos grupėje TLA nustatoma 75 proc., o vidutinės rizikos grupėje – 50 proc. Norima aptikti 15 proc. skirtumą tarp skirtingos rizikos grupių, I tipo klaida (α) pasirenkama 0,05, II tipo klaida (β) 0,2. Imant statistinio testo reikšmingumo lygmenį $\alpha = 0,05$, statistinio testo galią $1-\beta = 0,80$, reikalingas imties dydis yra 349 pacientai, leidžiantis nustatyti 0,15 efekto dydį. Turint $\alpha = 0,05$, statistinio testo galią $1-\beta = 0,95$, reikalingas imties dydis yra 342 pacientai, leidžiantis nustatyti 0,195 efekto dydį.

3.1.4. Rinkti duomenys

Iš ligos istorijų rinkti duomenys:

- paciento lytis; amžius gydymo metu;
- hospitalizavimo ir intervencijų datos, hospitalizacijos trukmė;
- laboratoriniai rodikliai prieš intervencijas (transaminazių (ALT, AST) aktyvumas, bilirubino koncentracija, amilazės ar lipazės koncentracija; cholestazinių kepenų fermentų – ŠF ir GGT koncentracijos buvo dokumentuotos mažesnėje ligos istorijų dalyje, todėl nerinkta kaip nepakankamai imtį atspindintys rodikliai);
- vaizdinių tyrimų (ultragarsinio, jei atlikta – KT, MRCP) duomenys (bendro tulžies latako plotis, matomas konkretas tulžies latakuose);
- konstatuotas ūminis pankreatitas ar cholangitas;
- VUHI vertė;
- paciento būklės įvertinimas pagal ASA klasifikaciją;
- koks tyrimas ar intervencija rinktasi patikslinti diagnozei ar gydyti TLA (EUS, MRCP, ERCP, IOC), jo rezultatai (ar nustatytas konkretas, ERCP atveju – ar pašalintas konkretas);
- cholecistektomijos tipas;

- jei įvyko – intervencinio tyrimo komplikacijos (virškinamojo trakto sienos vientisumo pažeidimas, kraujavimas, ūminis pankreatitas) bei jų gydymas;
- gydymo komplikacijos pagal Clavien–Dindo klasifikaciją;
- pooperacinės ERCP.

3.2. Perspektyviojo tyrimo metodologija

Remdamiesi anksčiau aprašytu retrospektyviuoju tyrimu, nustatėme naujas slenkstines VUHI vertes: naujai išskyrėme vidutinės rizikos grupę, kuriai pagal pasaulines rekomendacijas tikslingas papildomas ištyrimas, parodantis indikacijas gydomajai ERCP. Atlikome perspektyvų tyrimą „Dviejų gydymo taktikų „Endoskopija pirmiau“ ar „Cholecistektomija pirmiau“ palyginimas pacientams, turintiems tulžies pūslės akmenligę ir vidutinę tulžies latakų akmenligės riziką“, kurio pagrindinis tikslas – nustatyti, kokia ištyrimo ir gydymo taktika yra efektyviausia vidutinę tulžies latakų akmenligės riziką turintiems pacientams, ir kuris leistų atsisakyti tik diagnostiniais tikslais atliekamos ERCP. Kaip diagnostinės procedūros pasirinkta priešoperacinė EUS ir IOC, taigi šis tyrimas įgalina palyginti ne tik diagnostines intervencijas, bet ir vieno bei dviejų etapų gydymo taktikas.

Pacientų, vertintų dėl tinkamumo perspektyviajam tyrimui (tiek įtrauktų į tyrimą, tiek neatitikusių jo įtraukimo kriterijų), duomenys buvo panaudoti VUHI trinario modelio slenkstinių verčių validavimui.

Tyrimui gautas Vilniaus regioninio bioetikos komiteto leidimas Nr. 158200-17-978-473 (2 priedas).

Tyrimas registruotas *ClinicalTrials.gov* duomenų bazėje, identifikacijos Nr. NCT03658863.

3.2.1. Įtraukimo kriterijai

Į tyrimą buvo įtraukiami asmenys, atitinkantys šiuos kriterijus:

- sergantys tulžies pūslės akmenlige, kuriems yra indikuotina laparoskopinė cholecistektomija (planinė ar skubos tvarka): indikacijomis LC laikoma simptomatinė tulžies pūslės akmenligė, pasireiškianti biliarine kolika, su komplikacijomis ar be jų;
- turintys vidutinę riziką sirgti tulžies latakų akmenlige (VUHI 2,6–6,9 ir / ar yra bent vienas iš prediktorių (išplėstas BTL, padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija ar echoskopiskai matomas akmuo BTL));
- 18–80 metų amžiaus.

3.2.2. Terminai

Terminų apibrėžimas:

- **gelta** konstatuota, kai bendrojo bilirubino koncentracija nustatyta ≥ 34 $\mu\text{mol/l}$;
- **ūminis biliarinis pankreatitas** konstatuotas, jei jo diagnozė nurodyta medicininėje dokumentacijoje ar kai lipazės ar amilazės aktyvumas kraujo tyrimuose buvo bent tris kartus didesnis nei viršutinė normos riba ir dokumentuotas nusiskundimas pilvo skausmu;
- **ūminis cholangitas** konstatuotas, jei jo diagnozė nurodyta medicininėje dokumentacijoje;
- **ūminis cholecistitas** konstatuotas, kai buvo įtartas pagal klinikinius duomenis ir patvirtintas histologiškai pašalinus tulžies pūslę;
- **BTL akmuo** laikytas **patvirtintu**, kai buvo rastas ir pašalintas ERCP, IOC ar choledochotomijos metu;
- **BTL akmenys cholangiogramoje** (IOC ar ERCP) buvo laikomi **nustatytais**, kai rentgenologiškai buvo stebimas pildymosi defektas ar kontrastinės medžiagos nenutekėjimas į dvylikapirštę žarną.

3.2.3. Ekskliudavimo kriterijai

Iš potencialių tiriamųjų ekskliuduoti asmenys, kuriems tiko bent vienas iš šių kriterijų:

- ūminis cholangitas (nustatomas remiantis diagnostiniais kriterijais pagal 2013 m. Tokijo gaires) (123). Tokie pacientai ekskliuduoti iš tyrimo, kadangi jiems ERCP ir tulžies latakų dekompresija indikuotina skubos tvarka ir įtraukimas į tyrimą kai kuriems galimai pavėlintų intervencinį gydymą;
- biliarinis pankreatitas (diagnozuojamas, kai yra atmetos kitos pankreatito priežastys ir yra du iš trijų kriterijų: viršutinės pilvo dalies skausmas; amilazės ar lipazės padidėjimas > 3 kartus nei viršutinė normos riba; pankreatito požymiai vaizdiniuose tyrimuose). Pacientai, sergantys ūminiu pankreatitu, pasižymi mažesne rizika TLA, ir kai kartu nėra nustatomas ūminis cholangitas ar BTL obstrukcija, ankstyva ERCP nėra rekomenduojama (38);
- II–III° ūminis cholecistitas (pagal 2013 m. Tokijo gairių kriterijus) (124). Pacientams, sergantiems II–III° ūminiu cholecistitu, pagal bendrą būklę turėtų būti renkama tarp ekspertų atliekamos LC ir perkutaninio drenažo

(125); šiems pacientams IOC atlikimas gali būti labai sudėtingas dėl uždegiminio infiltrato;

- suformuotos anastomozės viršutiniame virškinamajame trakte (Billroth II, *by pass*, etc.);
- kita kepenų, kasos ar tulžies lataų liga, sukianti cholestazę (pvz., pirminis sklerozuojantis cholangitas, Karoli liga, navikiniai susirgimai, kt.);
- įtariamas ar nustatytas kitos kilmės hepatitas (virusinis, toksinis, alkoholinis, medikamentinis, etc.) ar kepenų cirozė;
- kontraindikacijos bendrajai anestezijai ar chirurginiam gydymui (pvz., krešumo sutrikimai);
- fizinė būklė pagal Amerikos anesteziologų draugijos (ASA) klasifikaciją IV–VI klasės (126);
- nėštumas (remiantis pacientės žodžiais);
- morbidinis nutukimas – kūno masės indeksas > 40 . Nutukimu sergantiems pacientams IOC atlikimas gali būti labai sudėtingas, tad jie iš tyrimo ekskluduoti dėl potencialiai nesėkmingos IOC (127);
- paciento atsisakymas dalyvauti tyrime.

3.2.4. Pašalinimo iš tyrimo kriterijai

Tyrimo metu iš jo tiriamieji pašalinti, jeigu:

- ištyrimo metu nustatytas navikinis susirgimas;
- staiga pablogėja tiriamojo būklė dėl kitų priežasčių (pvz., ūminiai kardiologiniai susirgimai), kai prireikia skubių intervencijų, neįeinančių į tyrimo protokolą;
- laparoskopinė cholecistektomija konvertuojama į atvirą iki IOC;
- tiriamasis atsisako toliau dalyvauti tyrime.

3.2.5. Imties dydžio apskaičiavimas

Pagal anksčiau minėto retrospektyviojo tyrimo duomenis vidutinę TLA riziką turintiems pacientams skirtingos gydymo taktikos grupėse (LC-IOC ir ERCP), atmetus išskirtis, hospitalizacijos trukmės vidurkiai buvo 5,37 dienos LC-IOC grupėje ir 7,13 dienos ERCP grupėje; standartiniai nuokrypiai atitinkamai 2,5 ir 2,8.

Skaičiavimui naudota programa G*Power version 3.1.9.2, imtis skaičiuota palyginti dviejų nepriklausomų imčių vidurkiams dvipusiu T testu. α klaidos tikimybė pasirenkama 0,05, kriterijaus galia $(1-\beta)$ 0,8. Reikiamas imties dydis yra 74 tiriamieji.

3.2.6. Tyrimo išeitys

Sudarant tyrimo protokolą, kaip pirminė tiriamoji išeitis pasirinkta gydymo trukmė – laikotarpis dienomis nuo hospitalizacijos į VULSK tulžies pūslės akmenligės ir galimai lydinčios TLA gydymui ar nuo simptomatikos pradžios jau ligoninėje dėl kitų priežasčių gydomiems pacientams iki išrašymo iš VULSK ar baigto akmenligės gydymo, jei pacientas turi likti stacionare dėl gretutinės patologijos.

Antrinės tiriamosios išeitys:

diagnostinis skirtingų ištyrimo ir gydymo taktikų tikslumas (teisingai diagnozuotų atvejų skaičius imtyje);

techninis diagnostinių ir gydomųjų procedūrų (IOC, EUS, ERCP) sėkmingumas. Atliekant IOC, vertinama sėkminga kaniuliacija ir kontrastinės medžiagos suleidimas į BTL. Atliekant EUS, vertinama sėkmingas BTL vizualizavimas. Atliekant ERCP, vertinama sėkminga kaniuliacija ir kontrastinės medžiagos suleidimas į BTL bei sėkmingas akmenų pašalinimas; pooperacinė eiga ir galimos ištyrimo bei gydymo komplikacijos. Endoskopinių procedūrų bei IOC komplikacijomis laikoma: a) kraujavimas: vėmimas krauju ar hematinu, melena ar hemoglobino koncentracijos sumažėjimas > 20 g/l; b) perforacija: oro ar virškinamojo trakto turinio aptikimas už virškinamojo trakto ribų; c) po ERCP įvykęs pankreatitas: naujai atsiradęs ar stiprėjantis pilvo skausmas, besitęsiantis > 24 h, reikalaujantis nuskausminimo, kartu su lipazės ar amilazės koncentracijos padidėjimu daugiau nei 3 kartus virš viršutinės normos ribos. Taip pat numatėme vertinti pooperacinę eigą pagal Clavien–Dindo chirurginių komplikacijų klasifikaciją; gydymo kaštai.

3.2.7. Tiriamųjų įtraukimas ir randomizacija

Į priėmimo skyrių patekęs ar per polikliniką į stacionaro skyrių hospitalizuotas pacientas, sergantis tulžies pūslės akmenlige, kuriam

indikuotina LC, vertinamas, ar atitinka įtraukimo / neįtraukimo į šį tyrimą kriterijus. Jei pacientas atitinka šiuos kriterijus, jis kviečiamas dalyvauti tyrime, jam pateikiama asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma, atsakoma į galimai išskylančius klausimus. Jei pacientas sutinka dalyvauti tyrime, jis pagal iš anksto sudarytą atsitiktinę seką priskiriamas vienai iš tyrimo grupių (4 lentelė).

Pacientai į skirtingas tyrimo grupes priskiriami atsitiktiniu būdu – pagal iš anksto kompiuterine sistema sudarytą seką. Seka sudaroma naudojantis portalu *random.org* (*Randomness and Integrity Services Ltd*). Ši tarnyba sudaro atsitiktines sekas pagal atmosferinį triukšmą, t. y. gaunamos sekos yra visiškai atsitiktinės, o ne pseudoatsitiktinės, kokios būtų sudaromos naudojant kompiuterinių programų algoritmus. Sudaroma seka, naudojant blokinę randomizaciją, susidedanti iš dviejų elementų, A ir B (A – „Cholecistektomija pirmiau“, B – „Endoskopija pirmiau“). Pagal sudarytą seką lapeliai su užrašytos tyrimo grupės pavadinimu sudedami į nepermatomus vokus, vokai užklijuojami. Vokai yra numeruoti, voko eilės numeris bus paciento eilės numeris tyrime. Vokai eilės tvarka sudedami į dėžutę (vokas Nr. 1 – viršuje). Į tyrimą įtraukus naują tiriamąjį, iš eilės imamas vokas iš dėžutės, atplėšiamas, tiriamasis įtraukiamas į jame nurodytą tyrimo grupę.

4 lentelė. Perspektyviojo tyrimo grupės

| | |
|---|--|
| Vidutinė TLA rizika (indeksas 2,6–6,9 ir / ar yra bent vienas iš prediktorių (išplėstas BTL, padidėjęs bendrasis bilirubinas ar echoskopiskai matomas akmuo BTL). Nėra ekskliudavimo kriterijų. | |
| Tyrimo grupės: | |
| „Cholecistektomija pirmiau“ grupė | „Endoskopija pirmiau“ grupė |
| Pacientui laparoskopinės cholecistektomijos metu atliekama IOC. Esant teigiamai IOC – nustačius BTL užsipildymo defektą ar sutrikusį kontrasto nutekėjimą į dvylikapirštę žarną, tos pačios operacijos metu (jei visiškai nėra kontrasto nutekėjimo) ar per 48 valandas po LC atliekama ERCP, esant konkretams – jų endoskopinis pašalinimas. | Pacientui taikant bendrinę nejautrą atliekama endoskopinė sonoskopija. Nustačius akmenis BTL (hiperechogeninį darinį latake), tos pačios anestezijos metu atliekama ERCP, esant konkretams – jų endoskopinis pašalinimas. Per 48 valandas po jos atliekama LC. |

3.2.8. Tyrimo eiga

Pilvo organų ultragarsiniai tyrimai, pagal kuriuos buvo apskaičiuojamas VUHI ir vertinama TLA rizika, buvo atlikti VULSK konsultacinėje poliklinikoje, stacionare ar priėmimo ir skubios pagalbos skyriuje dirbančių echoskopuotojų: radiologų, pilvo chirurgų ar gastroenterologų ir vyresniųjų radiologijos specialybės rezidentų. Esant paribiniams duomenims, ultragarsinis tyrimas buvo kartojamas patyrusios gydytojos radiologės, besispecializuojančios pilvo ultragarsiniuose tyrimuose.

3.2.8.1. Tyrimo grupė „Endoskopija pirmiau“

Tiriamajam patekus į šią grupę, pirmiausia atliekama EUS. Jei jos metu nustatomi BTL konkretai, tos pačios intubacinės anestezijos metu atliekama ERCP su gydomosiomis intervencijomis: PST, litektomija, pagal poreikį – BTL stentavimas ar litotripsija. LC atliekama artimiausiu galimu laiku tos pačios ar kitos hospitalizacijos metu (LC gali būti atidėta esant užsitęsusiam uždegimui, siekiant išvengti chirurginių komplikacijų ar paciento pageidavimu).

EUS buvo atliekama linijiniu ar radialiniu „Olympus“ firmos endosonoskopu (Olympus GF-UE160 ir GF-UCT140P) vieno iš dviejų endoskopuotojų, besispecializuojančių EUS tyrimuose. BTL, tulžies pūslė, kasos galva ir gretimos struktūros vertintos iš antralinės skrandžio dalies, dvylikapirštės žarnos stormens ir nusileidžiančiosios dvylikapirštės žarnos dalies. BTL akmenys EUS metu buvo laikomi nustatytais (diagnostinė procedūra teigiama), kai BTL projekcijoje buvo matoma pastovi hiperechogeniška struktūra su akustiniu šešėliu (2 pav., 3 pav.).



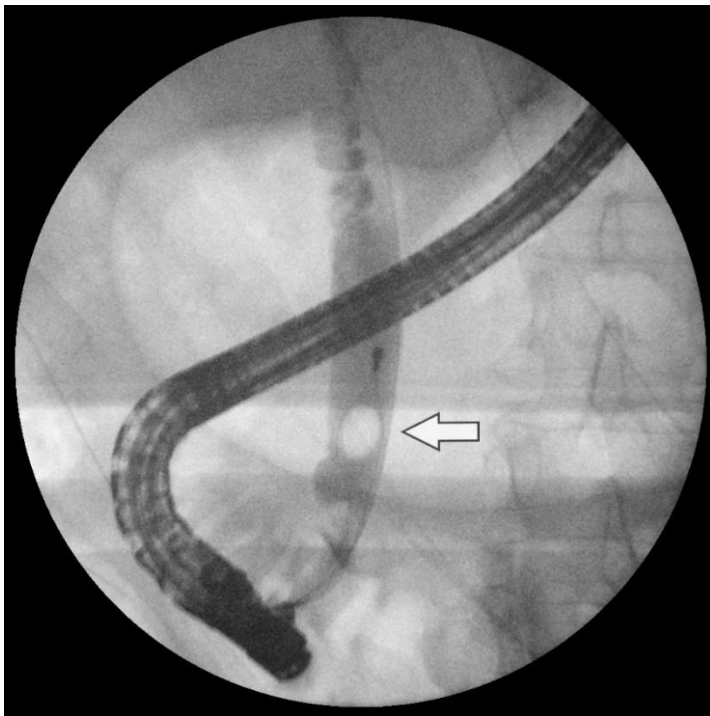
2 pav. EUS vaizdas: BTL akmuo (rodyklė)



3 pav. EUS vaizdas: BTL akmenų nėra

ERCP buvo atliekamos šoninės optikos „Olympus“ endoskopais TJF-160VR ir TJF-Q190V vieno iš trijų patyrusių endoskopoautojų (daugiau nei

5 metai patirties, daugiau nei 500 atliktų ERCP). Pirminė selektyvi BTL kaniuliacija atlikta sfinkterotomu ar kaniule su styga – vedliu. Kaip rentgenokontrastinės medžiagos naudota diatrizoatas (Urografin) ir joheksolis (Omnipaque). Cholangiogramos vertintos endoskopoautojo ir radiologo. Cholangiografijos radiniai dokumentuoti kaip: radiologiškai matomas akmuo BTL (užsipildymo defektas); matomi keli akmenys; BTL striktūra; patologijos nekonstatuota (4 pav., 5 pav.). ERCP laikyta nesėkminga nepavykus kaniuliuoti BTL. Endoskopinė PST atlikta ant stygos – vedlio naudojant „Olympus“ lankinį sfinkterotomą. Identifikavus BTL striktūrą, atlikta balioninė dilatacija, naudojant per endoskopą įkišamą balioninį kateterį. BTL akmenys ERCP metu buvo laikomi patvirtintais, kai cholangiogramoje matomas latako užsipildymo rentgenokontrastine medžiaga defektas ir / ar buvo pašalintas akmuo iš BTL. BTL akmenys šalinti balioniniu kateteriu ar *Dormia* krepšeliu. Visiškas BTL akmenų pašalinimas dokumentuotas procedūros pabaigoje užkėmus BTL balioniniu kateteriu ir atliekant cholangiogramą.



4 pav. ERCP matomas akmuo BTL, traukiamas *Dormia* kilpa (rodyklė)



5 pav. ERCP: BTL spindis laisvas, akmenų nėra

3.2.8.2. Tyrimo šaka „Cholecistektomija pirmiau“

Jei tiriamasis randomizuojamas į šią šaką, jam atliekama LC su IOC. Nustačius TLA, atliekama ERCP su litotomija ir kitomis reikalingomis intervencijomis (tos pačios anestezijos metu, jei BTL yra visiškai blokuotas, ar artimiausiu galimu laiku per 48 valandas).

Visiems pacientams buvo atlikta standartinė keturių portų LC pagal VULSK patvirtintą metodiką (10 mm troakaras laparoskopui virš bambos, 10 mm troakaras – atstumo tarp bambos ir krūtinkaulio galo vidurinio bei viršutinio trečdalių riboje kiek į dešinę nuo vidurinės linijos (paramedialiai); 5 mm troakarai – žemiau dešiniojo šonkaulių lanko *l. axillaris anterior dextra* ir *l. medioclavicularis dextra* tašoje atitinkamai). Pilvaplėvės ertmės vizualizavimui naudotas 30° kampo laparoskopas. Identifikavus pokepeninio tarpo struktūras, tulžies pūslės latakas (*ductus cysticus*) netoli tulžies pūslės kaklelio perspaudžiamas kabute, žemiau jos padaromas mažas skersinis pjūvis. Į jį įkišamas 4Fr skersmens cholangiografinis kateteris. Per jį stebint fluoroskopu (C-arm, Siemens GmbH) į tulžies latakus suleidžiama rentgenokonstrastinės medžiagos ditriazoato (Urografin). Cholangiogramos

vertintos chirurgo ir radiologo. Visas LC atliko patyrę chirurgai, kai kurioms operacijoms asistavo chirurgijos rezidentai.

Galimi cholangiografijos rezultatai:

matomas vienas akmuo (užsipildymo rentgenokontrastine medžiaga defektas) BTL;

matomi keli akmenys BTL;

kontrasto nutekėjimas iš BTL;

išplėstas BTL (> 6 mm skersmens);

sunkiai vizualizuojama distalinė BTL dalis;

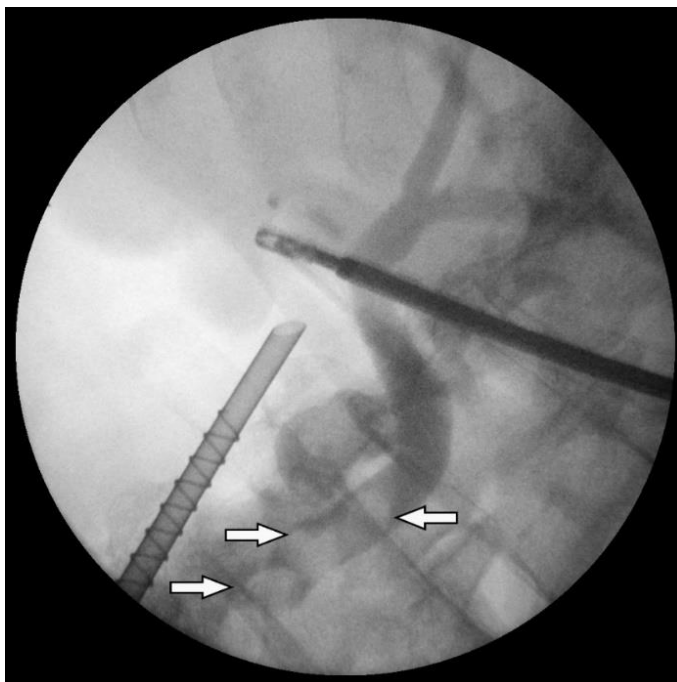
sulėtėjęs kontrasto nutekėjimas;

BTL striktūra be konkrementų;

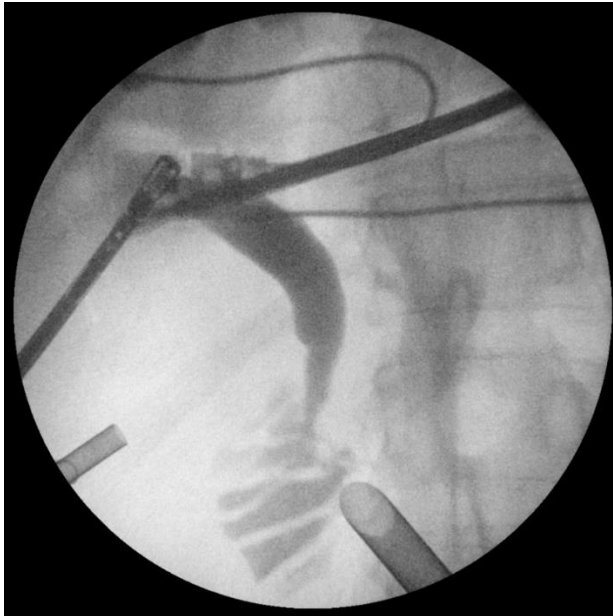
patologijos nekonstatuota;

IOC nesėkminga (atlikti nepavyko).

Akmenys BTL IOC metu laikomi nustatytais (diagnostinė procedūra teigiama), kai matomas latakų užsipildymo kontrastine medžiaga defektas ar kontrasto nutekėjimo į dvylikapirštę žarną sutrikimas (6 pav.). Nesant šių radinių, laikoma, kad TLA nėra (7 pav.).



6 pav. IOC: matomi BTL akmenys (rodyklės)



7 pav. IOC: BTL rentgenokontrastine medžiaga pildosi tolygiai, akmenų nėra

3.2.9. Tiriamųjų sekimas

Tiriamąjio būklė yra stebima, kol jis gydomas stacionare (trumpalaikis stebėjimas) ir 6 mėnesius po hospitalizacijos (ilgalaikis stebėjimas). Gydomo stacionare metu fiksuojama intervencinių procedūrų komplikacijos, cholestazės požymiai kartotiniuose tyrimuose, kartotinių intervencinių procedūrų poreikis. Ilgalaikio stebėjimo metu tiriamajam nurodoma susisiekti su tyrėjais pasikartojus galimiems TLA simptomams (paaiškinta asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo formoje). Praėjus 6–12 mėnesiams po operacijos su tiriamuoju susisiekiama jo nurodytu telefonu ar elektroniniu paštu, jis apklausiamas dėl galimų TLA simptomų (klausimynas pateiktas 3 priede). Įtariant TLA recidyvą, tiriamasis kviečiamas atvykti papildomam ištyrimui (atliekami kraujo tyrimai, pilvo ultragarsinis tyrimas, pagal poreikį – MRCP).

Pacientų įtraukimo, ištyrimo ir gydymo bei stebėjimo procedūrų lentelė pateikta 4 priede.

3.3. Statistinė analizė

Statistinę analizę atlikome naudodami matematinės statistikos programų paketus: R statistical software package Version 4.0.2 (© The R Foundation for Statistical Computing), Rstudio Version 1.3.959 (© 2009-2020 RStudio, Inc.), IBM SPSS Statistics V.23, G*Power V. 3.1.9.4 Universität Düsseldorf, Germany.

Intervalų ir santykio kintamuosius apibūdinome minimaliomis ir maksimaliomis reikšmėmis [Min; Max], vidurkiais (Mean), jų standartiniais nuokrypiais (SD), medianomis (Median), pirmuoju (Q1) ir trečiuoju (Q3) kvartiliais, atstumu tarp šių kvartilių (IQR 75 proc.). Hipotezėms apie intervalinių kintamųjų skirstinio normalumą tikrinti naudoti Kolmogorovo–Smirnovio kriterijus ir Shapiro–Wilko kriterijus. Nesutampant testų rezultatams, remtasi Shapiro–Wilko kriterijumi (tinkamesnis mažoms imtims). Nominaliuosius kintamuosius apibūdinome jų kartotinumu ir procentu nuo atitinkamo imties pogrupio.

Statistiškai reikšmingai atitinkamų vardinių kintamųjų priklausomybei nustatyti naudojome Chi kvadratu (χ^2) testą. Fišerio tikslusis kriterijus (angl. Fisher's Exact test) naudotas turint labai mažą atitinkamų rodiklių kartotinumą. Statistiškai reikšminga sąsaja konstatuota tada, jeigu p reikšmė buvo mažesnė už reikšmingumo lygmenį 0,05, pasikliautinis intervalas (PI) buvo skaičiuotas 95 proc. pasikliovimo lygmeniui.

Pagal normalųjį skirstinį pasiskirsčiusiems intervaliniams kintamiesiems naudotas t testas nepriklausomoms imtims.

Manno–Whitney U testas naudotas intervaliniams kintamiesiems 2 nepriklausomose imtyse palyginti, kai skirstinys nėra normalusis. Kruskalo–Walliso testas yra Manno–Whitney U testo praplėtimas daugiau kaip 2 nepriklausomoms tiriamųjų grupėms palyginti ir naudotas intervaliniams kintamiesiems daugiau kaip 2 nepriklausomose grupėse palyginti, kai skirstinys nėra normalusis. Kadangi dviejų grupių atveju Kruskalo–Walliso testo rezultatai sutampa su Manno–Whitney U testo rezultatais, dviejų ar daugiau nepriklausomų intervalinių arba ranginių kintamųjų imčių priklausomumui įvertinti naudojome Kruskalo–Walliso rangų sumų testą ir efekto dydį $\eta^2[H]$ (η^2 kvadratu, remiantis H statistika). Laikoma, kad kai $\eta^2[H]$ yra iš intervalo (0,01–0,06), turime mažą efektą, kai iš intervalo [0,06–0,14), turime vidutinį efektą ir kai $\eta^2[H] \geq 0,14$, turime didelį efektą.

Prognozuoti vidutinės TLA rizikos grupėje nustatomiems BTL akmenims sudarytas binarinės logistinės regresijos modelis. Logistinė regresija išreiškiama lygtimi:

$$z = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 \times X_1 + \beta_2 \times X_2 + \dots + \beta_n X_n$$

Čia p reiškia tikimybę nustatyti ar turėti tam tikrą požymį (šiuo atveju – akmenis BTL); β_0 – laisvasis narys (poslinkis ordinačių ašyje), $\beta_1, \beta_2 \dots \beta_n$ – regresinės lygties koeficientai, apskaičiuojami pagal tyrimo imties duomenis, rodantys kintamųjų pokyčius; $X_1, X_2 \dots X_n$ – nepriklausomi kintamieji.

Standartinių klaidų skaičiavimui naudotas maksimalios tikimybės įvertinimo (MLE) metodas.

Modelių, paremtų daugianarėmis logistinėmis lygtimis, tinkamumo duomenims (tikslumo) įvertinimui naudojome tokius rodiklius:

- Craggo–Uhlerio ir McFaddeno determinacijos koeficientus;
- Kappa koeficientą, taikomą dviejų ekspertų (mūsų atveju aklas spėjimas ir taikant modelį gautas rezultatas), vertinančių tą patį objektą ar reiškinį, išvadų suderinamumui nustatyti.

Statistiškai reikšmingoms / nereikšmingoms priklausomybėms tarp stebimų ir taikant modelį gautų rezultatų nustatyti naudojame McNemaro testą.

Standartinių klaidų skaičiavimui naudojome maksimalios tikimybės įvertinimo (MLE) metodą.

Ryšiai tarp nominaliųjų kintamųjų įvertinti kaip statistiškai reikšmingi, kai statistinių testų reikšmingumas $\alpha = 0,05$ (p reikšmė $< 0,05$) ir statistinių testų galia $1-\beta = 0,95$.

Diagnostinių tyrimų prognostiniai rodikliai apskaičiuoti pagal formules:

- Jautrumas = teisingai teigiami atvejai / (teisingai teigiami atvejai + klaidingai neigiami atvejai) $\times 100$;
- Specifiškumas = tikrai neigiami / (klaidingai teigiami + teisingai neigiami) $\times 100$;
- Teigiama prognostinė vertė = teisingai teigiami / (teisingai teigiami + klaidingai teigiami) $\times 100$;
- Neigiama prognostinė vertė = teisingai neigiami / (klaidingai neigiami + teisingai neigiami) $\times 100$;
- Tikslumas = (teisingai teigiami + teisingai neigiami) / (visi atvejai) $\times 100$;
- Teigiamas tikėtinumo santykis = jautrumas / (1 – specifiškumas);
- Neigiamas tikėtinumo santykis = (1 – jautrumas) / specifiškumas.

Nustatyto modelio klasifikavimo efektyvumą vertinome ROC (angl. *Receiver Operating Characteristics*) kreive. ROC kreivė vertinta pagal šiuos kriterijus: plotas po kreive (AUC): 0,90–1,0 = puikus tyrimas, 0,80–0,90 = geras, 0,70–0,80 = patenkinamas, 0,60–0,70 = prastas, 0,50–0,60 = blogas.

4. DARBO REZULTATAI

4.1. Retrospektyviojo tyrimo rezultatai

2012-01-01 – 2015-12-31 tyrimo centre, Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose, atlikta 2 313 cholecistektomijų. Į tyrimą „Tulžies latakų akmenligės prieš planuojamą cholecistektomiją rizikos įvertinimo ir gydymo taktikos parinkimo retrospektyvioji analizė“ įtraukėme 350 pacientų, atitikusių įtraukimo kriterijus.

4.1.1. Pacientų charakteristikos ir skirtumai tarp grupių, kurioms patvirtinta TLA ir atmesta TLA

Tirtoje imtyje pacientų amžiaus vidurkis buvo 65,2 metų (SD 17,89), 222 (63,4 proc.) moterys, 128 (36,6 proc.) vyrai. Akmenys BTL rasti 226 pacientams (9,8 proc. visų atliktų cholecistektomijų), akmenų neaptikta 124 pacientams, kuriems įtarta TLA. Bendros imties charakteristikos ir skirtumai tarp pacientų, kuriems patvirtinta TLA ir atmesta TLA, pateikti 5 lentelėje.

Pacientų amžiaus ir lyties pasiskirstymas šiose dviejose grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Pacientams, sergantiems TLA, nustatyta vidutiniškai didesnė bendrojo bilirubino koncentracija ir didesnis BTL skersmuo, šioje grupėje taip pat buvo daugiau ūminio cholangito, tačiau mažiau ūminio biliarinio pankreatito atvejų. 111 pacientų pagal VUHI reikšmes buvo priskirti mažos TLA rizikos (VUHI < 4,7) kategorijai, 239 – didelės rizikos (VUHI ≥ 4,7) kategorijai.

5 lentelė. Pacientų, kuriems patvirtinta TLA ir atmesta TLA, charakteristikos

| | Visi pacientai n = 350 | TLA (+) n = 226 | TLA (-) n = 124 | Šansų santykis (95 % PI) | p reikšmė (Fisher) |
|---|-----------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| Demografiniai duomenys | | | | | |
| Amžius metais, mediana (SD) | 71,0 (23,0) | 72,0 (22,8) | 68,5 (23,5) | – | 0,115 |
| Moterys; n (%) | 222 (63,4) | 135 (59,7) | 87 (70,2) | 0,63 (0,4–1,0) | 0,063 |
| Vyrai, n (%) | 128 (36,6) | 91 (40,3) | 37 (29,8) | | |
| Klinikiniai duomenys | | | | | |
| Gelta, n (%) | 242 (69,1) | 165 (73,0) | 77 (62,1) | 1,65 (1,04–2,63) | 0,035 |
| Biliarinis pankreatitas, n (%) | 63 (18) | 30 (13,2) | 33 (26,6) | 0,42 (0,24–0,73) | 0,002 |
| Ūminis cholangitas, n (%) | 56 (16) | 45 (19,9) | 11(8,9) | 2,5 (1,24–5,04) | 0,002 |
| Ūminis cholecistitas, n (%) | 101 (28,9) | 60 (26,5) | 41 (33,1) | 0,73 (0,45–1,18) | 0,198 |
| Vaizdiniai duomenys | | | | | |
| BTL skersmuo (mm), mediana (SD) | 10,0 (6,0) | 11,0 (6,0) | 7,0 (4,0) | – | < 0,001 |
| BTL akmuo / akmenys, matomi echoskopai, n (%) | 137 (39,1) | 112 (49,6) | 25 (20,2) | 5,81 (3,29–10,26) | < 0,001 |
| Biocheminiai rodikliai | | | | | |
| Bendrasis bilirubinas (μmol/l), mediana (SD) | 54,2 (80,0) | 64,2 (89,9) | 46,4 (56,6) | – | 0,001 |
| VUHI, mediana (SD) | 6,3 (3,9) | 7,1 (3,8) | 4,5 (2,8) | | < 0,001 |

4.1.2. TLA prognostiniai rodikliai

Įvertinome atskirų prognostinių rodiklių, kaip padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija, išsiplėtęs BTL (skersmuo > 6 mm), echoskopiskai matomi ar įtariami BTL akmenys, reikšmę. Patvirtintos TLA grupėje bendrojo bilirubino koncentracija buvo padidėjusi aukščiau viršutinės normos ribos 189 atvejais (83,6 proc. pacientų, sergančių TLA), išsiplėtęs BTL nustatytas 209 (92,5 proc.) pacientams, echoskopuojant konkrečiai BTL buvo matyti ar įtarti 112 (49,6 proc.) pacientų. Atmestos TLA grupėje (kur vėliau ERCP metu konkrečių nerasta) padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija aptikta 94 (75,8 proc. pacientų, nesergančių TLA), išsiplėtęs BTL – 84 (67,7 proc.) ir echoskopiskai matyti ar įtarti BTL konkrečiai – 18 atvejų (14,5 proc. atliktų ultragarsinių tyrimų).

Binarinės klasifikacijos testas parodė, kad išsiplėtęs BTL ir echoskopiskai matomi konkrečiai BTL yra stipresni prognostiniai rodikliai nei padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija (6 lentelė). Bendrojo bilirubino koncentracijos pakilimas aukščiau viršutinės normos ribos (20 $\mu\text{mol/l}$) tarp dviejų grupių statistiškai patikimai nesiskyrė. Papildomai pasirinkome kitą slenkstinę reikšmę, 34 $\mu\text{mol/l}$, kuri G. Simučio atliktame tyrime nurodoma kaip ribinė įtarti TLA (15). Bilirubino koncentracijos padidėjimas aukščiau šios ribos (34 $\mu\text{mol/l}$) statistiškai reikšmingai skiriasi tarp grupių. Išsiplėtęs BTL pasižymėjo didžiausiu jautrumu (92,5 proc.), tačiau jo specifiskumas buvo žemas (32,2 proc.). Echoskopiskai matomi akmenys BTL buvo mažai jautrus (jautrumas 51,3 proc.), tačiau specifiskas rodiklis (specifiskumas 84,6 proc.).

6 lentelė. Skirtingų rodiklių prognostinės vertės

| Rodiklis | Jautrumas (%) | Specifiškumas (%) | Teigiama predikcinė vertė (%) | Neigiama predikcinė vertė (%) | Tikslumas (%) | Šansų santykis (95 % PI) | p reikšmė |
|---|---------------|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------|--------------------------|-------------------|
| Bendrasis bilirubinas Padidėjimas > 20 μmol/l | 83,6 | 24,2 | 66,8 | 44,8 | 62,6 | 1,63 (0,95–2,8) | 0,075 |
| Padidėjimas > 34 μmol/l | 73,0 | 37,9 | 68,2 | 43,5 | 60,6 | 1,65 (1,04–2,63) | 0,035 |
| BTL > 6 mm | 92,5 | 32,2 | 71,3 | 70,2 | 71,1 | 5,85 (3,15–10,9) | < 0,001 |
| Echoskopiškai akmenys BTL | 51,3 | 84,6 | 86,2 | 48,3 | 63,0 | 5,81 (3,3–10,26) | < 0,001 |

4.1.3. VUHI efektyvumo vertinimas

VUHI vertė $\geq 4,7$ yra asocijuota su daugiau nei keturis kartus didesne rizika, kad bus nustatyta TLA, nei VUHI $< 4,7$ (šansų santykis, OR 4,86) (7 lentelė). Net ir atmetus pacientus, kuriems BTL akmenys matomi echoskopuojant, TLA šansų santykis tarp didelės ir mažos rizikos grupių liko labai panašus (OR 4,32).

Skaičiuojant TL akmenis, matomus echoskopiškai, kaip papildomą faktorių didesnės rizikos grupei nustatyti (t. y. VUHI $\geq 4,7$ arba TL akmenys, matomi echoskopiškai), šansų santykis ir diagnostiniai parametrai pagerėjo, išskyrus specifiškumą (OR 7,07).

Didelės TLA rizikos grupėje (VUHI reikšmė $> 4,7$) atliktos 204 ERCP, BTL akmenys ERCP metu rasti 170 pacientų – ERCP be akmenų buvo 16,67 proc. Šioje grupėje jokios patologijos – nei konkrementų, nei striktūrų nebuvo aptikta (t. y. ERCP atlikta diagnostiniu tikslu) 20 (9,76 proc.) atvejų.

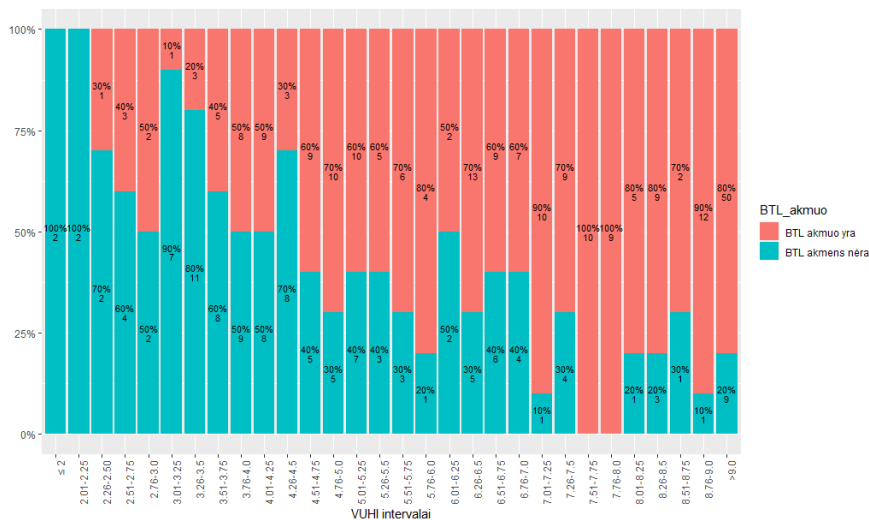
Gerybinės BTL striktūros be konkrementų buvo nustatytos 14 atvejų. Atliktoje studijoje šių pacientų ir pacientų, sergančių TLA, vidutinė bilirubino koncentracija ir BTL skersmuo buvo labai panašūs (atitinkamai 81,76 $\mu\text{mol/l}$ vs. 82,1 $\mu\text{mol/l}$ ir 11,93 mm vs. 11,35 mm). Turint omenyje, kad esant gerybinei striktūrai pirmo pasirinkimo gydymas taip pat yra endoskopinis, t. y. jiems tikslinga ERCP su gydymosiomis intervencijomis, abi šios pacientų buvo sujungtos į vieną kohortą „BTL patologija“.

Papildomai apskaičiavome prognostines vertes ir numatydami BTL patologiją (7 lentelė). VUHI tikslumas nuspėti BTL patologiją buvo dar geresnis nei nuspėti TLA (74,0 proc. vs. 71,1 proc.), ką dar pagerino kaip papildoma indikacija pridėti echoskopiškai matomi akmenys BTL. Taigi, nors VUHI naudojamas TLA prognozuoti, jo reikšmė padidėja ir esant BTL striktūroms, kas taip pat reikalauja ERCP ir gydomųjų intervencijų (dilatacijos ar stentavimo). Tad toks TLA atžvilgiu klaidingai teigiamas rezultatas taip pat atneša klinikinės naudos.

7 lentelė. Prognostinės VUHI vertės, nustatant BTL akmenis ir BTL patologiją (akmenis bei striktūras)

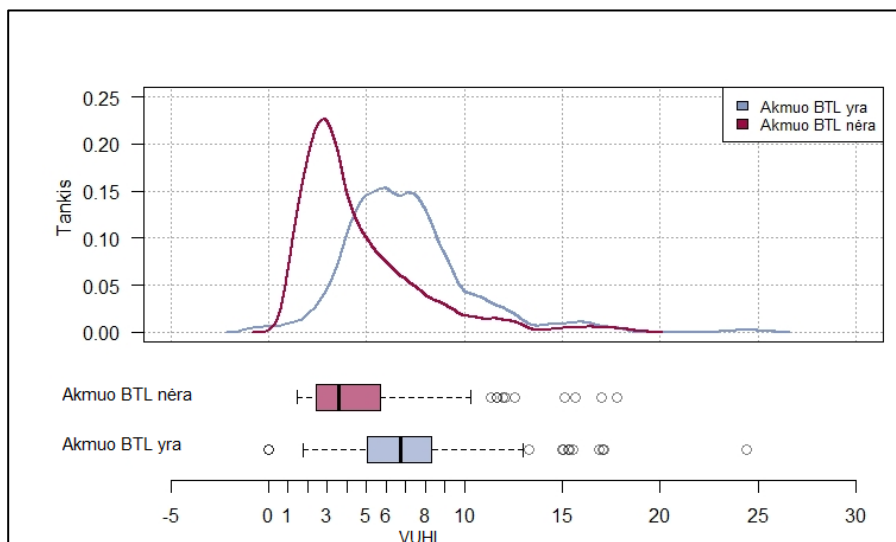
| | BTL akmenys | | BTL patologija | |
|--------------------------------|---------------------|---|----------------------|--|
| | VUHI ≥ 4,7 | VUHI ≥ 4,7 ar BTL akmuo matomas echoskopiškai | VUHI ≥ 4,7 | VUHI ≥ 4,7 ar BTL akmuo matomas echoskopiškai |
| Jautrumas (%) | 80,5 | 87,6 | 80,8 | 88,3 |
| Specifiškumas (%) | 54,0 | 50,0 | 59,1 | 56,4 |
| Teigiama prognostinė vertė (%) | 76,1 | 76,2 | 81,1 | 81,5 |
| Neigiama prognostinė vertė (%) | 60,4 | 68,9 | 58,6 | 68,9 |
| Tikslumas (%) | 71,1 | 74,3 | 74,0 | 78,3 |
| Šansų santykis (95 % PI) | 4,86 (3,00–7,88) | 7,07 (4,16–12,01) | 6,09 (3,70–10,02) | 9,78 (5,67–16,87) |
| p reikšmė | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |

Aptiktų BTL akmenų pasiskirstymas pagal VUHI reikšmes (suskirsčius jas intervalais po 0,25) pavaizduotas 8 paveiksle. 0,25 indekso vertės intervalas pasirinktas kaip pakankamai vaizdžiai atspindintis TLA pasiskirstymą, o smulkesniam grupavimui (pvz., kas 0,1) atvejų skaičius būtų per mažas, diagrama nebūtų iliustratyvi.



8 pav. BTL akmenų pasiskirstymas pagal VUHI reikšmes

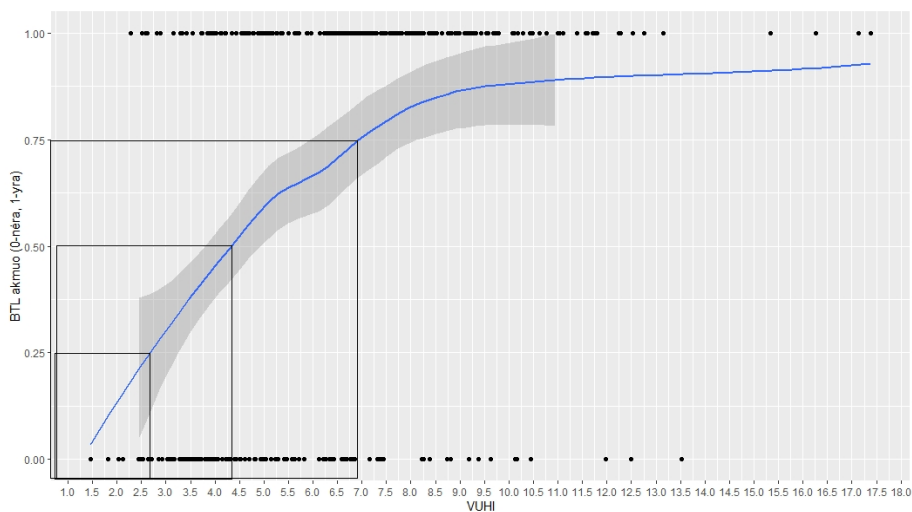
Patvirtintų ir paneigtų BTL akmenų santykinio dažnio (tankio) priklausomybė nuo VUHI reikšmių bei VUHI pasiskirstymas pavaizduota 9 paveiksle.



9 pav. Patvirtintų ir paneigtų BTL akmenų santykinis dažnis (tankis) pagal VUHI reikšmes

VUHI slenkstinių reikšmių nustatymui naudojome neparametrinį išlyginamojo splano (angl. *smooth spline*) duomenų vizualizavimo metodą,

paremtą stebėtų reikšmių tankio įvertinimu. Kadangi gautąją kreivę aprašyti matematine funkcija nėra lengva ir sunku tikėtis, kad gautoji funkcija tiksliai ją aprašys, pakankamai tikslūs rezultatus gauname nubraižę išlyginamąją splano kreivę, aprašančią BTL akmenų buvimo rizikos priklausomybę nuo VUHI, ir mus dominančioms rizikoms vizualiai nustatę VUHI reikšmes ir jų intervalus (10 pav.).



10 pav. Išlyginamoji splano kreivė, apibūdinanti BTL akmenų buvimo rizikos priklausomybę nuo VUHI

Išskyrėme tris indekso intervalus, apibrėžiančius skirtingos rizikos grupes:

- mažos (< 25 proc.) TLA rizikos – VUHI < 2,6,
- vidutinės (25–75 proc.) TLA rizikos – VUHI 2,6–6,9,
- didelės (> 75 proc.) TLA rizikos – VUHI > 6,9.

Viršutine mažos TLA rizikos grupės riba pasirinkta 25 proc. tikimybė, kadangi dėl greito išlyginamosios splano kreivės kilimo žemesnė riba atitiktų labai mažas indekso vertes, kurios gaunamos su normaliais bilirubino ir BTL skersmens rodikliais, be to, retrospektyviojo tyrimo imtyje šiai TLA rizikos grupei (VUHI < 2,6) priklausė tik 9 asmenys, iš kurių 2 (22,2 proc.) buvo patvirtinti BTL akmenys. Didelės TLA rizikos grupės slenkstis pasirinktas ties 75 proc., kadangi manome, kad tik kvartiliui, pasižyminčiam didžiausia TLA tikimybe, verta iškart atlikti ERCP. Naujai apibrėžtoje didelės rizikos grupėje (VUHI > 6,9) šiame retrospektyviajame tyrime 85,6 proc. pacientų patvirtinta TLA.

Nustatytų ribinių reikšmių tikslingumą patvirtina ir 9 pav. pateiktas grafikas, vaizduojantis patvirtintų ir paneigtų BTL akmenų santykinio dažnio (tankio) priklausomybę nuo VUHI reikšmių.

Retrospektyviojo tyrimo metu pacientų, kurių indeksas atitiko vidutinę TLA riziką, buvo 202, iš jų 98 buvo atlikta ERCP, jų metu patologija nenustatyta 16 (16,3 proc.).

4.1.4. Skirtingų gydymo strategijų palyginimas

Pacientams, kuriems įtariama TLA, buvo taikoma dvejopa ištyrimo (diagnozės patikslinimo) ir gydymo metodika. 118 pacientų taikytas vadinamasis vieno etapo gydymas – pirmiausia atlikta LC su IOC (toliau – „LC-IOC pirmiau“), po to, jei cholangiogramoje nustatyti konkrementai, – ERCP tos pačios anestezijos metu (18 pacientų) ar kitą dieną (10 pacientų), priklausomai nuo endoskopuotojų komandos prieinamumo. Kiti 232 pacientai gydyti pagal dviejų etapų strategiją: pirmiau atlikta ERCP su papilofinkterotomija ir reikalingomis gydomosiomis intervencijomis (litektomija, stentavimu, etc.), po to, antru etapu – LC („ERCP pirmiau“). Šios dvi grupės (jų demografiniai, klinikiniai duomenys) palygintos 8 lentelėje

8 lentelė. Skirtingų gydymo strategijų pacientų duomenys

| | Visi pacientai n = 350 | LC-IOC pirmiau n = 118 | ERCP pirmiau n = 232 | p reikšmė |
|---|-----------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| Amžius, vidurkis (SN) | 65,24 (±17,9) | 64,9 (±17,4) | 65,4 (±18,2) | 0,777 |
| Moterys; n (%) | 222 (63,4) | 76 (64,4) | 146 (62,9) | 0,786 |
| ASA klasė | | | | |
| I–II | 165 (47,2) | 45 (38,5) | 12 (52,2) | 0,429 |
| III–IV | 185 (52,8) | 73 (61,5) | 11 (47,8) | |
| Bendrojo bilirubino koncentracija (µmol/l), vidurkis (SN) | 74,75 (63,27) | 50,9 (±47,9) | 86,9 (±66,7) | 0,000 |
| Padidėjusi b. bilirubino koncentracija > 20 µmol/l, n (%) | 283 (80,9) | 87 (73,7) | 196 (84,5) | 0,016 |
| Išsiplėtęs BTL > 6 mm, n (%) | 293 (83,7) | 70 (59,3) | 223 (96,1) | 0,000 |
| BTL skersmuo (mm), vidurkis (SN) | 10,17 (±4,2) | 6,88 (±2,3) | 11,8 (±3,9) | 0,000 |
| VUHI, vidurkis (SN) | 6,49 (±2,74) | 4,37 (±1,73) | 7,56 (±2,52) | 0,000 |
| VUHI ≥ 4,7, n (%) | 239 (68,3) | 34 (28,8) | 205 (88,4) | 0,000 |
| Diagnozė prieš operaciją: | | | | |
| TLA (BTL akmenys echoskopiskai / KT) | 133 (38) | 5 (4,5) | 128 (55,2) | 0,000 |
| Ūminis cholecistitas, n (%) | 101 (28,9) | 45 (38,1) | 56 (24,1) | 0,006 |
| Ūminis cholangitas, n (%) | 56 (16) | 9 (7,7) | 47 (20,5) | 0,002 |
| Ūminis biliarinis pankreatitas, n (%) | 63 (18) | 25 (21,1) | 38 (16,4) | 0,268 |
| Trukmė nuo hospitalizacijos iki pirmos intervencijos (LC-IOC ar ERCP), dienos | 1,34 (±1,9) | 1,43 (±2,19) | 1,29 (±1,77) | 0,538 |
| Trukmė nuo ERCP iki cholecistektomijos, dienos | | NA | 2,93 (±4,25) | |
| Hospitalizacijos trukmė, dienos, vidurkis (SN) | 8,2 (±8,9) | 6,1 (±5,84) | 9,34 (±10,02) | 0,000 |
| Trukmė nuo intervencijos iki išrašymo iš ligoninės | 6,89 (±8,62) | 4,67 (±5,78) | 8,03 (±9,57) | 0,000 |

Didelės TLA rizikos pacientams (kai VUHI $\geq 4,7$), „ERCP pirmiau“ strategija pasirinkta 205 atvejais, o „LC-IOC pirmiau“ 34 atvejais. Mažos rizikos pacientams (VUHI $<4,7$) „LC-IOC pirmiau“ strategija rinkta 84 atvejais, o „ERCP pirmiau“ 34 atvejais, paprastai kai TLA matyti echoskopiskai arba KT ar buvo kitų TLA požymių, pvz., intrahepatinė cholestazė.

Pacientų amžiaus vidurkis, lytis, fizinė būklė pagal ASA klasifikaciją ir pirmos intervencijos laukimo laikas tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Trukmė nuo hospitalizavimo iki pirmos intervencijos buvo mažiau nei 2 dienos (vidutiniškai 1,34 dienos: 1,43 – „LC-IOC pirmiau“ grupėje, 1,29 – „ERCP pirmiau“ grupėje, p reikšmė 0,538). Teigiami prognostiniai TLA rodikliai ir aukštesnės VUHI vertės dažniau nustatyti „ERCP pirmiau“ pacientams. Ūminis cholecistitas, kaip indikacija skubiai LC, dažniau diagnozuotas „LC-IOC pirmiau“ grupėje. Hospitalizacijos trukmė, tiek bendra, tiek poprocedūrinė, buvo ilgesnė „ERCP pirmiau“ grupėje.

ERCP sėkmingumo ir atliktų intervencijų skaičius grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė. ERCP sėkmingai iš pirmo karto pavyko atlikti 93 proc. pacientų (90,3 proc. „LC-IOC pirmiau“ grupėje ir 93,3 proc. „ERCP pirmiau“ grupėje). Endoskopinis gydymas buvo nesėkmingas 4 (1,5 proc.) pacientams, visi iš jų – „ERCP pirmiau“ grupėje. Komplikacijų daugiau pasireiškė „ERCP pirmiau“ grupėje (14 vs. 1).

ERCP pasižymėjo geresniais diagnostiniais parametrais nei IOC, nors šių tyrimų tikslumas buvo labai panašus. ERCP vertinant tik kaip diagnostinę procedūrą (cholangiografiją), jos jautrumas buvo 95,9 proc., specifiškumas 78,8 proc., tikslumas 93,5 proc. (nustatyti 8 klaidingai neigiami ir 7 klaidingai teigiami atvejai). Visiems, kam buvo atlikta ERCP, rutiniškai buvo atliekama papilosfinkterotomija ir BTL revizija *Dormia* krepšeliu ar balionėliu, kas sumažino klaidingai neigiamų ERCP skaičių iki 1. IOC jautrumas buvo 90,6 proc., specifiškumas 95,3 proc., tikslumas 94,1 proc., tačiau antra intervencija (ERCP) buvo reikalinga aptikti klaidingai diagnozuotiems atvejams. Tarp grupių nerasta statistiškai reikšmingo skirtumo pagal konversijos į atvirą cholecistektomiją, BTL stentavimo poreikį ar chirurginio gydymo komplikacijų (Clavien–Dindo klasifikacija) dažnį (9 lentelė).

9 lentelė. Gydomo rezultatai ir išeitys skirtingos gydymo strategijos grupėse

| | „LC-IOC pirmiau“ n = 118 | „ERCp pirmiau“ n = 232 | p reikšmė |
|---|--------------------------------|------------------------------|--------------|
| Cholangiogramoje nustatyti BTL akmenys, n (%) | 33 (28,0 %) | 198 (85,3 %) | 0,000 |
| Tikrai patvirtinti BTL akmenys, n (%) | 29 (87,8 %) | 191 (96,5 %) | 0,032 |
| BTL akmenų pašalinimo sėkmingumas (visais metodais) | 28 (96,6 %) | 189 (99,0 %) | 0,298 |
| Neaptikti BTL akmenys | 3 (10,3 %) | 1 (0,05 %) | 0,000 |
| Dalinis akmenų pašalinimas | 1 (3,45 %) | 0 | 0,01 |
| Konversija į laparotomiją | 2 (1,7) | 6 (2,6) | 0,597 |
| Choledochotomija | 1 (0,8) | 4 (1,7) | 0,513 |
| BTL stentavimas | 1 (0,8) | 10 (4,3) | 0,079 |
| Nesėkmingas BTL akmenų pašalinimas | 0 | 2 (0,9) | 0,311 |
| Clavien–Dindo 1–3 klasė 4–5 klasė | 12 (10,2) 1 (0,8) | 44 (19,1) 8 (3,4) | 0,472 |
| Mirštamumas* | 1 (0,8) | 3 (1,3) | 0,711 |

*Letalios išeitys buvo nulemtos sunkios fizinės būklės, septinės ligos eigos ir gretutinių lėtinių ligų paūmėjimo. Mirčių dėl chirurginio ar endoskopinio gydymo komplikacijų nebuvo.

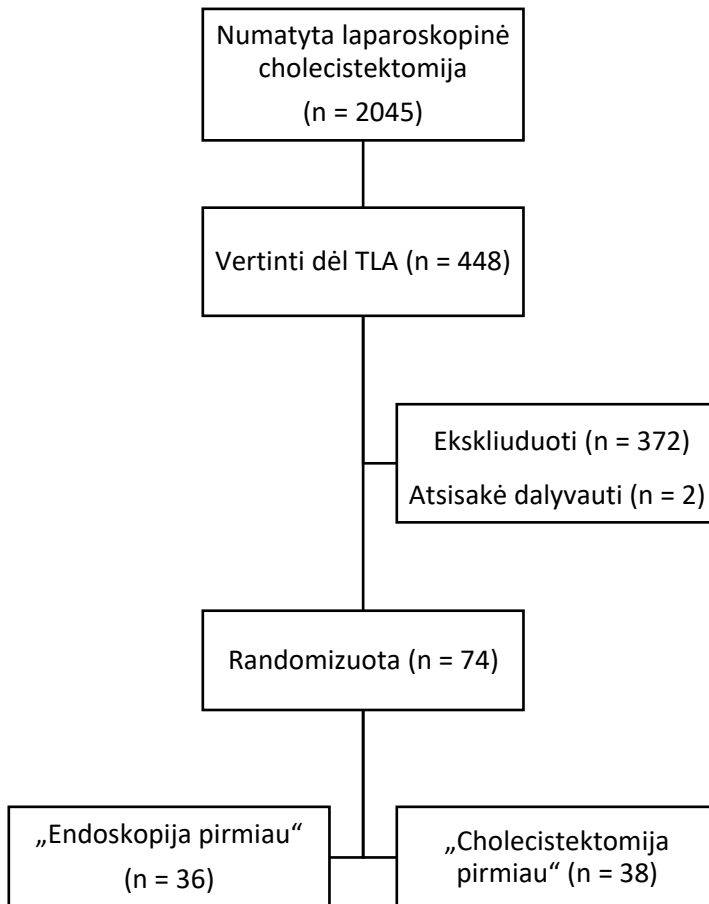
4.1.5. Intervencinių procedūrų komplikacijos

ERCP komplikavosi 15 atvejų, iš viso komplikacijų dažnis 262 pacientams, kuriems atlikta ši procedūra, buvo 5,7 proc. Patvirtintos TLA grupėje komplikacijų dažnis buvo 4,5 proc. (10 iš 221), atmestos TLA grupėje – 12,2 proc. (5 iš 41), $p = 0,052$. Dažniausia komplikacija buvo po ERCP išsivystęs pankreatitas (iš viso 9 atvejai (4,1 proc.): 6 atvejai patvirtintos TLA grupėje, 3 – atmestos TLA grupėje). Rečiau pasitaikė kraujavimas iš papilosfinkterotomijos pjūvio (3 atvejai, 1,4 proc.), perforacija (2 atvejai, 0,9 proc.) ir po ERCP išsivystęs pankreatitas su kraujavimu (1 atvejis, 0,5 proc.). Visos komplikacijos gydytos konservatyviai ar endoskopiškai, chirurginio gydymo nereikėjo.

IOC komplikacijų šioje imtyje nepasireiškė.

4.2. Perspektyviojo tyrimo rezultatai

Perspektyviojo tyrimo vykdymo laikotarpiu VUL Santaros klinikose LC numatyta atlikti 2 045 pacientams (planine ar skubos tvarka). Iš jų 448 atvejais atlikti papildomi tyrimai dėl galimos lydinčios TLA. Į tyrimą „Dviejų gydymo taktikų „Endoskopija pirmiau“ ar „Cholecistektomija pirmiau“ palyginimas pacientams, turintiems tulžies pūslės akmenligę ir vidutinę tulžies latakų akmenligės riziką“ nuo 2018-01-15 iki 2021-01-27 įtraukta 76 pacientai, tyrimo metu pašalinti 2 pacientai (vienas atsisakė dalyvauti tyrime jau po sutikimo pasirašymo, vienas pašalintas pablogėjus somatinei būklei dėl gretutinių ligų – kardiovaskulinės patologijos). Pacientų įtraukimo ir pašalinimo iš tyrimo schema pavaizduota 11 paveiksle.



11 pav. Pacientų įtraukimo schema

4.2.1. Bendrosios tyrime dalyvavusių pacientų charakteristikos

Iš 74 į tyrimą įtrauktų ir analizuotų tiriamųjų 74,3 proc. sudarė moterys, abiejose tyrimo grupėse proporcija pagal lytis buvo labai panaši. „Cholecistektomija pirmiau“ šakoje tiriamųjų amžiaus mediana buvo didesnė, tačiau statistiškai reikšmingai šakos pagal šį rodiklį nesiskyrė. Pasiskirstymas pagal fizinę būklę, vertintą remiantis ASA klasifikacija, abiejose šakose taip pat buvo analogiškas, daugiausia buvo pacientų, priklausančių 2 klasei (lengva sistemine liga sergantys asmenys).

Vertinant pirminio ištyrimo rodiklius – bendrojo bilirubino koncentraciją, BTL skersmenį ir įtariamus konkretus echoskopiniame tyrime, VUHI, konstatuotą ūminį cholecistitą – abi tyrimo šakos taip pat buvo kongruentiškos.

Demografinės bei klinikinės tiriamųjų charakteristikos pateiktos 10 lentelėje.

10 lentelė. Tiriamųjų charakteristikos

| Rodiklis | Reikšmė | Choleciste- ktomija pirmiau (N = 38) | Endoskopija pirmiau (N = 36) | Iš viso (N = 74) | p (Fisher) |
|---|-------------------------------|---|------------------------------------|---------------------|---------------|
| Lytis | Moterys, n (%) | 28 (73,7) | 27 (75,0) | 55 (74,3) | 1 |
| | Vyras, n (%) | 10 (26,3) | 9 (25,0) | 19 (25,7) | |
| Amžius | Mediana (IQR) | 63,0 (30,8) | 41,5 (40,2) | 55,5 (37,5) | 0,103 |
| Fizinė būklė | Gera (ASA I–II klasė), n (%) | 27 (71,1) | 28 (77,8) | 55 (74,3) | 0,599 |
| | Prasta (ASA III klasė), n (%) | 11 (28,9) | 8 (22,2) | 19 (25,7) | |
| Bendrasis bilirubinas | Mediana (IQR) | 38,0 (42,5) | 40,5 (40,2) | 38,6 (41,6) | 0,713 |
| BTL skersmuo, mm | Mediana (IQR) | 8,0 (3,0) | 8,0 (3,2) | 8,0 (3,5) | 0,708 |
| Echosko- piškai įtariamą akmuo BTL | Ne, n (%) | 34 (89,5) | 31 (86,1) | 65 (87,8) | 0,732 |
| | Taip, n (%) | 4 (10,5) | 5 (13,9) | 9 (12,2) | |
| VUHI | Mediana (IQR) | 4,6 (1,3) | 4,7 (1,7) | 4,7 (1,4) | 0,387 |
| Ūminis cholecis- titas | Ne, n (%) | 21 (55,3) | 27 (75,0) | 48 (64,9) | 0,092 |
| | Taip, n (%) | 17 (44,7) | 9 (25,0) | 26 (35,1) | |

Vertinant ištyrimo ir gydymo parametrus, nerasta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp abiejų grupių nei pagal teigiamų ir neigiamų diagnostinių procedūrų, nei pagal tikrai patvirtintos TLA atvejų skaičius. Grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė ir vadinamoji laukimo trukmė – laikas dienomis nuo įtraukimo į tyrimą iki pirmosios intervencijos, taip pat LC trukmė (atliekant ar neatliekant IOC), bendra anestezijos trukmė. Nustatyta statistiškai patikimai trumpesnė endoskopinių procedūrų trukmė bei bendra gydymo trukmė „Cholecistektomija pirmiau“ grupėje (11 lentelė).

11 lentelė. Ištyrimo ir gydymo parametrai

| Rodiklis | Reikšmė | Cholecistektomija pirmiau (N = 38) | Endoskopija pirmiau (N = 36) | Iš viso (N = 74) | p (Fisher) |
|-------------------------------------|-----------------|------------------------------------|------------------------------|------------------|--------------|
| Diagnostinė procedūra (EUS / IOC) | Neigiama, n (%) | 23 (60,5) | 18 (50,0) | 41 (55,4) | 0,483 |
| | Teigiama, n (%) | 15 (39,5) | 18 (50,0) | 33 (44,6) | |
| Patvirtinta TLA | Ne, n (%) | 25 (65,8) | 20 (55,6) | 45 (60,8) | 0,476 |
| | Taip, n (%) | 13 (34,2) | 16 (44,4) | 29 (39,2) | |
| Trukmė iki pirmos intervencijos, d. | Mediana (IQR) | 0,0 (1,0) | 0,0 (1,0) | 0,0 (1,0) | 0,702 |
| Endoskopinių procedūrų trukmė, min. | Mediana (IQR) | 0 (20,0) | 25 (15,0) | 20 (25,0) | 0,000 |
| LC trukmė, min. | Mediana (IQR) | 85 (47,5) | 80 (42,5) | 80 (50,0) | 0,109 |
| Bendra anestezijos trukmė, min. | Mediana (IQR) | 132,5 (53,8) | 142,5 (66,2) | 137,5 (57,5) | 0,488 |
| Gydymo trukmė | Mediana (IQR) | 4,0 (3,8) | 6,0 (4,0) | 5,0 (4,8) | 0,044 |

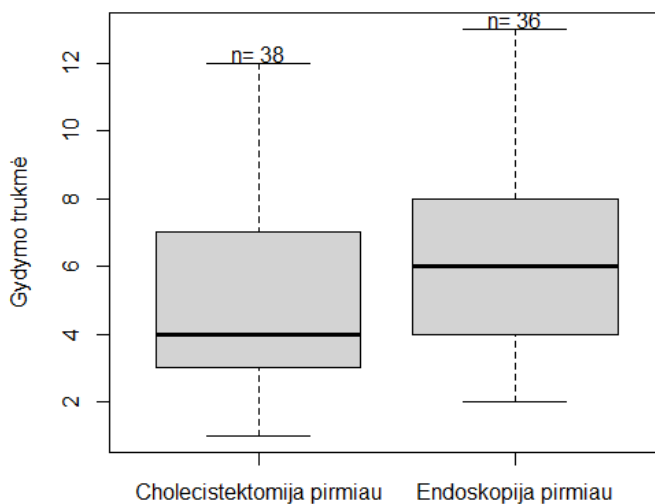
4.2.2. Gydymo trukmė ir įvairių veiksnių įtaka jai

Kaip pagrindinę išeitį, planuojant tyrimą, pasirinkta vertinti gydymo trukmę. Jei LC buvo atidėta ir atlikta vėliau, antros hospitalizacijos metu, tokiu atveju abiejų hospitalizacijų gydymo trukmės sumuotos. Studijos imtyje nustatyta, kad yra statistiškai reikšminga priklausomybė tarp tyrimo metodikos ir gydymo trukmės – kai pasirenkama ištyrimo ir gydymo strategija

„Endoskopija pirmiau“, gydymo trukmės mediana yra 2 dienomis ilgesnė (12 lentelė, 12 pav.).

12 lentelė. Gydymo trukmė skirtingose tyrimo grupėse

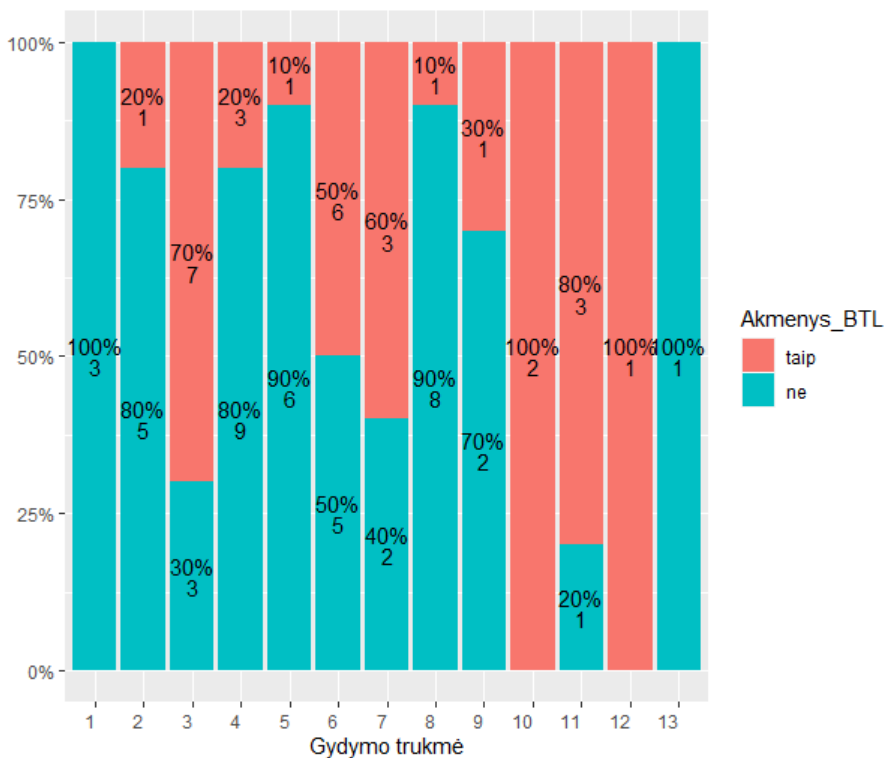
| | | Mediana (IQR) | P reikšmė (Fisher) |
|------------------------------------|-----------------------------|---------------|--------------------|
| Visa imtis (n = 74) | Abiejose grupėse | 5,0 (4,8) | 0,044 |
| | „Endoskopija pirmiau“ | 6,0 (4,0) | |
| | „Cholecistektomija pirmiau“ | 4,0 (3,8) | |
| Kai akmenys BTL nustatyti (n = 29) | Abiejose grupėse | 6,0 (5,0) | 0,399 |
| | „Endoskopija pirmiau“ | 6,0 (4,0) | |
| | „Cholecistektomija pirmiau“ | 4,0 (4,0) | |
| Kai akmenų BTL nėra (n = 45) | Abiejose grupėse | 5,0 (4,0) | 0,084 |
| | „Endoskopija pirmiau“ | 6,0 (4,0) | |
| | „Cholecistektomija pirmiau“ | 4,0 (3,0) | |



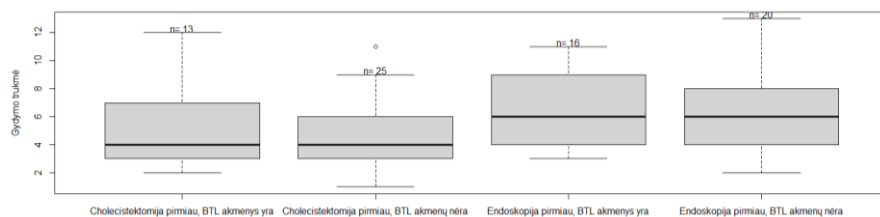
12 pav. Gydymo trukmės priklausomybė nuo tyrimo metodikos

Kruskalo–Walliso testui apskaičiuotas H statistika paremtas efekto dydis. Gauta efekto dydžio vertė $\eta^2[H] = 0,04$ rodo mažą efekto dydį.

Lyginant gydymo trukmę tiriamųjų, kuriems patvirtinta TLA ir kuriems ji atmesta, taip pat skirtumas yra 2 dienos, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo negauta. Gydymo trukmės tendencijos priklausomai nuo tyrimo grupės ir nustatytos ar atmestos TLA pavaizduotos 13 ir 14 paveiksluose.



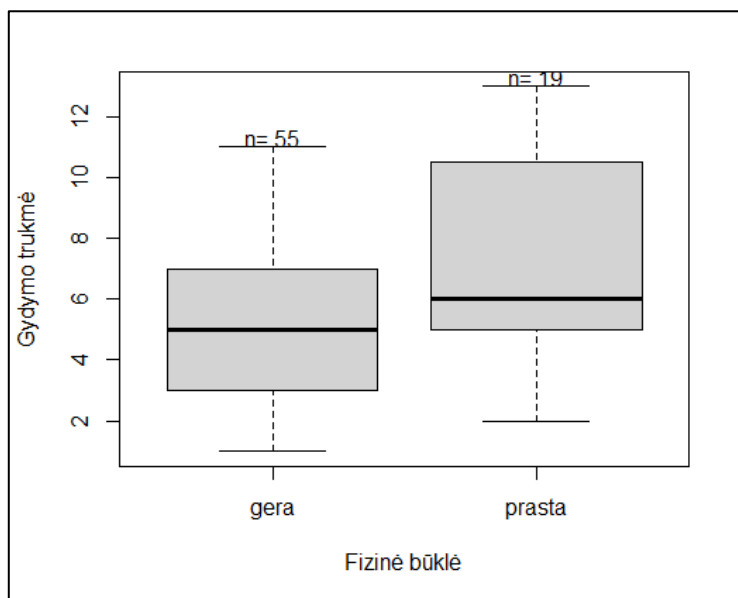
13 pav. Pacientų skaičius pagal gydymo trukmę, kai akmenys BTL nustatyti ir nenustatyti



14 pav. Gydymo trukmė skirtingose tyrimo grupėse priklausomai nuo to, ar nustatyti BTL akmenys

Kruskalo–Walliso testui apskaičiuotas H statistika paremtas efekto dydis. Gauta efekto dydžio vertė $\eta^2[H] = 0,03$ (95 % PI $-0,03 - 0,21$) rodo mažą efekto dydį.

Preziumuota, kad gretutinės patologijos turintiems pacientams galimai bus reikalingas ilgesnis stacionarinio gydymo laikas. Siekiant įvertinti gydymo trukmės priklausomybę nuo paciento fizinės būklės prieš intervencijas (kategorijos „gera“ fizinė būklė – atitinkanti ASA I–II klases, „prasta“ – atitinkanti ASA III klasę), pritaikytas Manno–Whitney U rangų sumų kriterijus, jo $\chi^2 = 3,5$, $df = 1$, p reikšmė = 0,06. Statistiškai reikšminga priklausomybė tarp paciento būklės ir gydymo trukmės, kai reikšmingumo lygmuo $\alpha = 0,05$, neegzistuoja. Tačiau, kai reikšmingumo lygmuo pasirenkama $\alpha = 0,06$, statistiškai reikšminga priklausomybė nustatoma: geros fizinės būklės pacientai gydyti trumpiau (15 pav.).

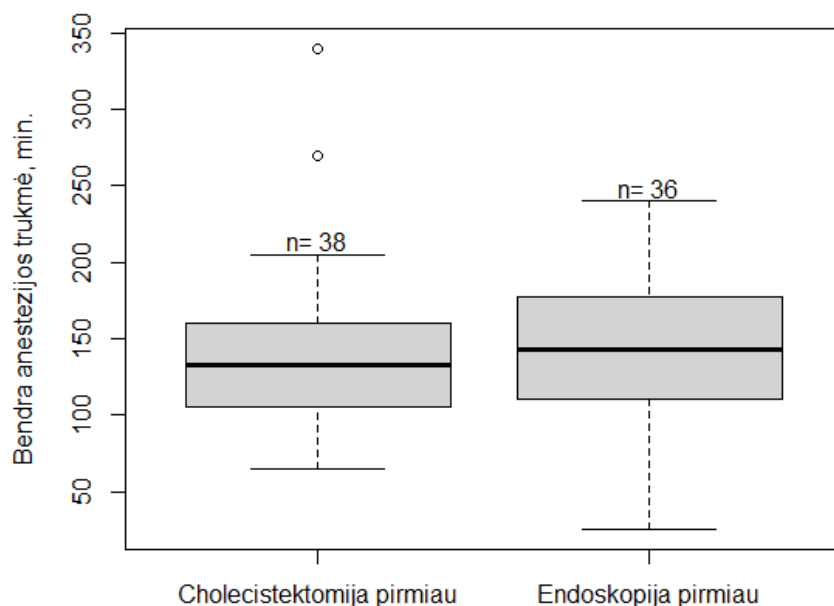


15 pav. Gydymo trukmės priklausomybė nuo fizinės būklės

Kruskalo–Walliso testui apskaičiuotas H statistika paremtas efekto dydis. Gauta efekto dydžio vertė $\eta^2[H] = 0,05$ rodo mažą efekto dydį.

4.2.3. Operacinės užimtumo trukmė

Kaip netiesioginį operacinės užimtumo trukmės rodiklį pasirinkome suminę endoskopinių ir chirurginių intervencijų anestezijos trukmę. Ši abiejose tyrimo grupėse vertinant visus tiriamuosius statistiškai reikšmingai nesiskyrė (16 pav., 13 lentelė). Priklausomai nuo to, ar akmenys BTL patvirtinti, ar paneigti, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp anestezijos trukmės taip pat nebuvo. Pasirinkus mažiau griežtą reikšmingumo lygmenį $p = 0,1$, statistiškai reikšmingai suminė anestezijos trukmė „Cholecistektomija pirmiau“ grupėje yra trumpesnė tuo atveju, kai akmenų BTL nėra (17 pav.).



16 pav. Anestezijos trukmė skirtingose tyrimo grupėse

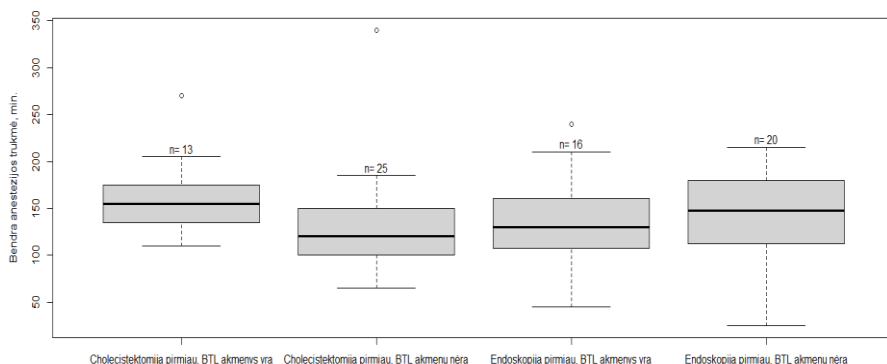
Kruskalo–Walliso testui apskaičiuotas H statistika paremtas efekto dydis. Gauta efekto dydžio vertė $\eta^2[H] = 0,05$ (95 % PI $-0,04 - 0,31$) rodo mažą efekto dydį.

13 lentelė. Anestezijos trukmė skirtingose tyrimo grupėse

| Imtis | Grupė | Mediana (IQR) | p reikšmė* |
|------------------------------------|-----------------------------|---------------|------------|
| Visa imtis (n = 74) | Abiejose grupėse | 137,5 (57,5) | 0,488 |
| | „Endoskopija pirmiau“ | 142,5 (66,2) | |
| | „Cholecistektomija pirmiau“ | 132,5 (53,8) | |
| Kai akmenys BTL nustatyti (n = 29) | Abiejose grupėse | 140,0 (60,0) | 0,13 |
| | „Endoskopija pirmiau“ | 130,0 (51,2) | |
| | „Cholecistektomija pirmiau“ | 155,0 (40,0) | |
| Kai akmenų BTL nėra (n = 45) | Abiejose grupėse | 135,0 (55,0) | 0,074 |
| | „Endoskopija pirmiau“ | 147,5 (66,2) | |
| | „Cholecistektomija pirmiau“ | 120,0 (50,0) | |

*p – Fisher

Atskirai grafiškai pavaizdavus anestezijos trukmes skirtingose tyrimo grupėse priklausomai nuo to, ar rasti BTL akmenys, ar ne, taip pat matoma tendencija, kad trumpiausia anestezijos trukmė bus tuomet, kai pasirenkama pirmiau atlikti LC su IOC, o TLA nenustatoma, kadangi tokiu atveju ištyrimui ir gydymui pakanka vienos procedūros (LC su IOC) (17 pav.).



17 pav. Anestezijos trukmė priklausomai nuo tyrimo grupės ir nustatytų BTL akmenų

4.2.4. Diagnostinių procedūrų (EUS, IOC) palyginimas

Abiejose tyrimo grupėse, „Endoskopija pirmiau“ ir „Cholecistektomija pirmiau“, įtraukta ir analizuota atitinkamai 36 ir 38 tiriamieji (18 pav.). „Endoskopija pirmiau“ grupėje EUS buvo teigiama, t. y. diagnozuota TLA, 18 pacientų, iš kurių 15 (83,3 proc.) TLA patvirtinta atlikus ERCP ir pašalinus konkretus. Neigiama EUS – nenustatyta hiperechogeniškų struktūrų BTL spindyje – konstatuota taip pat 18 pacientų, iš jų vienam dėl po EUS ir LC

išliekančio skausmingumo po dešiniu šonkaulių lanku, padidėjusių bendrojo bilirubino ir cholestazinių kepenų fermentų bei kontroliniame pilvo ultragarsiniame tyrime įtariamo BTL akmenis atlikta pooperacinė ERCP, patvirtintas ir pašalintas konkretas.

„Cholecistektomija pirmiau“ grupėje 5 pacientams IOC nepavyko atlikti:

2 pacientams IOC buvo negalima dėl uždegiminės infiltracijos pakepeniniame tarpe;

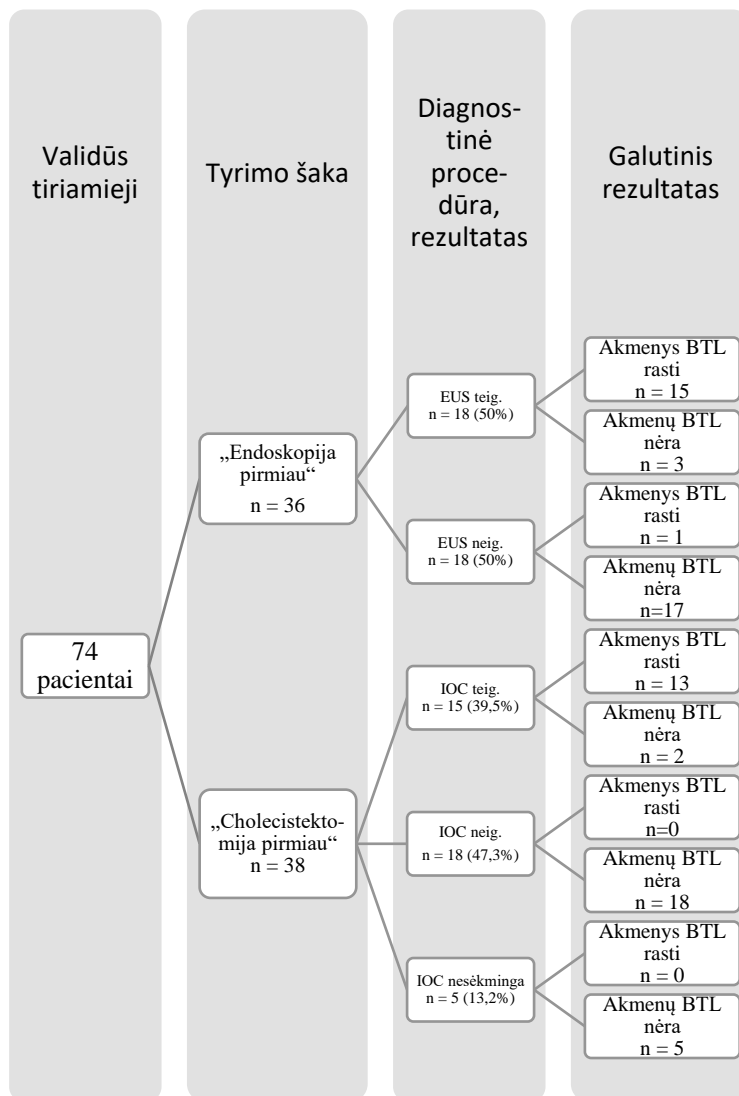
1 – IOC metu negalint prastumti cholangiografinio kateterio, įtartas *ductus cysticus* konkretas (atlikus intraoperacinę ERCP, TLA atmesta);

1 – bandant atlikti IOC, aptiktas *ductus hepaticus communis* pažeidimas (galimai įvykęs pakepeninio tarpo struktūrų išdalijimo metu), IOC nutraukta (atlikta intraoperacinė ERCP ir stentavimas);

1 – migravus kabutei, prasidėjo kraujavimas iš *arteria cystica* bigės, jo nebuvo įmanoma sustabdyti neatidalijus *ductus cysticus*, todėl jis klipuotas ir nukirptas neatlikus IOC.

Keturiems iš šių penkių pacientų buvo diagnozuotas ūminis cholecistitas (išskyrus atvejį, kai įtartas *ductus cysticus* konkretas).

Iš sėkmingai atliktų IOC 15 buvo teigiamų, 13 (86,7 proc.) iš jų ERCP metu patvirtinta TLA. Iš 18 neigiamų nei vienam pacientui vėlesnio TLA įtarimo nebuvo, visi laikomi teisingai neigiamais.



18 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal diagnostinių procedūrų radinius

Abiejų diagnostinių procedūrų prognostiniai rodikliai tirtoje imtyje gauti labai panašūs (14 lentelė). Kadangi „Cholecistektomija pirmiau“ grupėje nebuvo klaidingai neigiamų IOC, šio testo jautrumas bei neigiama prognostinė vertė gauti 100 proc. Imties didinimas, tikėtina, leistų susiaurinti pasikliautinuosius intervalus.

14 lentelė. Diagnostinių procedūrų (EUS, IOC) prognostiniai rodikliai

| Prognostinis rodiklis | EUS | | IOC | |
|-------------------------------|---------|---------------|----------|---------------|
| | Vertė | 95 % PI | Vertė | 95 % PI |
| Jautrumas | 93,75 % | 69,77–99,84 % | 100,00 % | 75,29100,00 % |
| Specifiškumas | 85,00 % | 62,11–96,79 % | 90,00 % | 68,30–98,77 % |
| Teigiama prognostinė vertė | 83,33 % | 63,61–93,46 % | 86,67 % | 63,58–96,03 % |
| Neigiama prognostinė vertė | 94,44 % | 71,64–99,13 % | 100,00 % | |
| Teigiamas tikėtinumo santykis | 6,25 | 2,19–17,88 | 10,00 | 2,69–37,24 |
| Neigiamas tikėtinumo santykis | 0,07 | 0,01–0,49 | 0,00 | |
| Tikslumas | 88,89 % | 73,94–96,89 % | 93,94 % | 79,77–99,26 % |

4.2.5. Komplikacijos, pooperacinis sergamumas

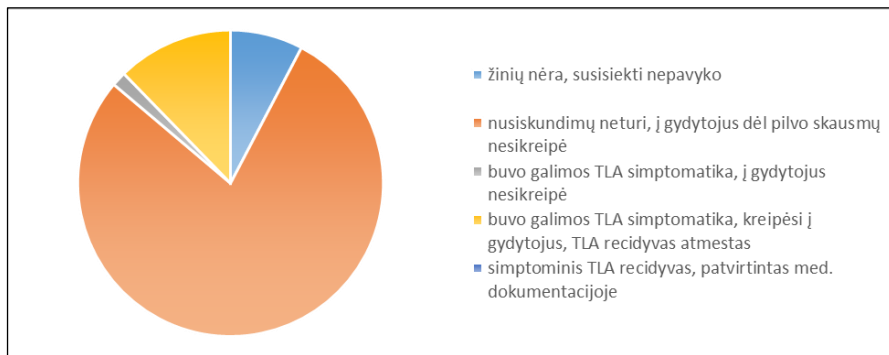
„Endoskopija pirmiau“ grupėje 10 iš 36 tiriamųjų (27,8 proc.) LC buvo neatliktos tos pačios hospitalizacijos metu, o atidėtos vėlesniam laikui dėl buvusio intensyvesnio uždegimo ir galimo infiltrato ar paciento pageidavimu. Laiko, per kurį buvo atlikta atidėtoji LC, mediana 80,5 dienos. Nei vienam iš tiriamųjų iki atidėtos LC TLA recidyvo nebuvo.

Stebint tiriamuosius po atliktų intervencijų, išskirta trumpalaikio ir ilgalaikio stebėjimo periodai. Dėl komplikacijų retumo esant nedidelei imčiai pagal jas negalima lyginti tyrimo šakų, pateikiama aprašomoji statistika.

Remiantis chirurginių komplikacijų klasifikacija pagal Clavien–Dindo, 68 tiriamieji (91,9 proc.) priskirti 0 klasei, trys – I klasei (visi – „Cholecistektomija pirmiau“ grupėje), du – II klasei (po vieną abiejose grupėse), vienas – III klasei („Cholecistektomija pirmiau“ grupėje). Intraoperacinių komplikacijų buvo fiksuotos dvi: BTL pažeidimas ne IOC metu (pagal ATOM klasifikaciją D2, E-1 tipo; atlikta ERCP ir stentavimas uždarant defektą) ir kraujagyslės pažeidimas (dalijant uždegiminį infiltratą įplyšo dešinioji kepenų arterija, operacija konvertuota į atvirą, užsiūtas kraujagyslės defektas).

Šioje imtyje pasireiškusios ERCP komplikacijos: kraujavimas iš papilosfinkterotomijos (PST) vietos konstatuotas 2 pacientams (po vieną iš abiejų grupių): vienam kraujavimas įtartas praėjus 12 dienų po ERCP ir PST (tačiau pacientui dėl kardiologinės patologijos buvo skiriama dviguba antiagregacinė terapija bei mažos molekulinės masės heparinai), atlikta kombinuota endoskopinė hemostazė (injekcinė bei elektrokoaguliacija); kitam – po 2 dienų po ERCP ir PST, endoskopiškai aktyvaus kraujavimo nenustatyta, hemostazė netaikyta. Kitų komplikacijų (po ERCP išsivysčiusio pankreatito, virškinamojo trakto perforacijos) imtyje nepasitaikė.

Ilgalaikio stebėjimo periode praėjus 6–12 mėn. po gydymo su pacientais susisiekti jų nurodytais kontaktais, atlikta apklausa dėl galimo TLA recidyvo. Su 5 pacientais susisiekti nepavyko, 51 (77,3 proc.) neįtūrė jokių simptomų po operacijos, 1 pacientui buvo simptomatika (pilvo skausmai dešinėje pusėje, gelta, nepatikslintas karščiavimas), į gydytojus nesikreipė, vėliau TLA recidyvas atmetas; 8 – buvo nusiskundimų po LC, kreipėsi į gydytojus, TLA recidyvas atmetas. 1 pacientas ilgalaikio stebėjimo laikotarpiu mirė dėl gretutinių priežasčių (plaučių karcinomos) (19 pav.). 8 pacientams ilgalaikio stebėjimo laikotarpis rezultatų skaičiavimo metu dar nėra suėjęs.



19 pav. Ilgalaikio stebėjimo rezultatai

4.2.6. TLA numatymas vidutinės rizikos grupėje

TLA prediktorių palyginimas tarp vidutinės rizikos pacientų, kuriems patvirtinta TLA ir kuriems ji paneigta, pateikiamas 15 lentelėje. Vienintelis rodiklis, statistiškai reikšmingai skyrėsis tarp pacientų, turinčių TLA, ir pacientų, neturinčių TLA, buvo echoskopiškai įtariamas akmuo BTL.

15 lentelė. TLA prediktorių skirtumai tarp vidutinės rizikos grupės pacientų, kuriems yra patvirtintas akmuo BTL ir kuriems jo nėra

| Rodiklis | Reikšmė | Akmuo BTL yra | Akmens BTL nėra | Iš viso | P (Fisher) |
|-----------------------------------|----------------|---------------|-----------------|-------------|--------------|
| Lytis | moteris, n (%) | 21 (72,4) | 34 (75,6) | 55 (74,3) | 0,79 |
| | vyras, n (%) | 8 (27,6) | 11 (24,4) | 19 (25,7) | |
| Amžius | Mediana (IQR) | 61,0 (41,0) | 52,0 (34,0) | 55,5 (37,5) | 0,438 |
| Fizinė būklė | gera, n (%) | 19 (65,5) | 36 (80,0) | 55 (74,3) | 0,183 |
| | prasta, n (%) | 10 (34,5) | 9 (20,0) | 19 (25,7) | |
| Bendrasis bilirubinas | Mediana (IQR) | 30,0 (44,4) | 45,1 (41,2) | 38,6 (41,6) | 0,28 |
| BTL skersmuo | Mediana (IQR) | 8,0 (3,0) | 8,0 (3,0) | 8,0 (3,5) | 0,223 |
| Echoskopiškai įtariamas akmuo BTL | ne, n (%) | 22 (75,9) | 43 (95,6) | 65 (87,8) | 0,024 |
| | taip, n (%) | 7 (24,1) | 2 (4,4) | 9 (12,2) | |
| VUHI | Mediana (IQR) | 4,8 (1,4) | 4,5 (1,4) | 4,7 (1,4) | 0,607 |
| Ūminis cholecistitas | ne, n (%) | 21 (72,4) | 27 (60,0) | 48 (64,9) | 0,325 |
| | taip, n (%) | 8 (27,6) | 18 (40,0) | 26 (35,1) | |

Siekiant įvertinti, kurie kintamieji geriausiai prognozuoja TLA vidutinės rizikos grupėje, taikytas binarinės logistinės regresijos lygčių metodas. Priklausomas kintamasis – BTL akmenys: įvykio tikimybės vertė 1, kai nustatomi akmenys BTL, 0 – kai jų nerandama. Vertinti nepriklausomi kintamieji: lytis, amžius, fizinė būklė (kategorijos „gera“ – atitinkanti ASA I–II klases, „prasta“ – atitinkanti ASA III klasę), bendrojo bilirubino koncentracija, BTL skersmuo milimetrais, echoskopiškai įtariamas BTL akmuo (taip / ne), VUHI vertė, ūminio cholecistito diagnozė (taip / ne). Koreliuojantys kintamieji nebuvo dedami į vieną modelį. Visų vertintų nepriklausomų rodiklių šansų santykiai tikimybei nustatyti akmenį BTL pateikti 16 lentelėje.

16 lentelė. Nepriklausomų rodiklių galimybių (šansų) santykiai priklausomam kintamajam „Akmuo BTL [yra]“ vidutinės TLA rizikos grupėje

| Rodiklis | Reikšmė | BTL akmens nėra | BTL akmuo yra | Vienanaris šansų santykis (95 % PI, p reikšmė) | Daugianaris šansų santykis (95 % PI, p reikšmė) |
|-----------------------------------|---------------|-----------------|---------------|--|---|
| Lytis | moteris | 34 (61,8) | 21 (38,2) | — | — |
| | vyras | 11 (57,9) | 8 (42,1) | 1,18 (0,40–3,39, p = 0,763) | 1,28 (0,34–4,79, p = 0,707) |
| Amžius | Vidurkis (SD) | 50,6 (18,0) | 53,6 (21,0) | 1,01 (0,98–1,03, p = 0,500) | 1,00 (0,97–1,04, p = 0,793) |
| Fizinė būklė | gera | 36 (65,5) | 19 (34,5) | — | — |
| | prasta | 9 (47,4) | 10 (52,6) | 2,11 (0,73–6,19, p = 0,168) | 2,59 (0,68–10,40, p = 0,166) |
| Bendrasis bilirubinas | Vidurkis (SD) | 46,6 (32,1) | 37,2 (25,1) | 0,99 (0,97–1,00, p = 0,188) | 0,78 (NA – 1,11, p = 0,520) |
| BTL skersmuo | Vidurkis (SD) | 7,8 (2,2) | 8,6 (2,4) | 1,17 (0,95–1,47, p = 0,144) | 0,06 (NA – 4,43, p = 0,544) |
| Echoscopiškai įtariamas akmuo BTL | ne | 43 (66,2) | 22 (33,8) | — | — |
| | taip | 2 (22,2) | 7 (77,8) | 6,84 (1,51–48,59, p = 0,023) | 10,61 (1,82–95,62, p = 0,016) |
| VUHI | Vidurkis (SD) | 4,7 (1,1) | 4,7 (1,0) | 1,03 (0,66–1,59, p = 0,908) | 1861,57 (0,04–NA, p = 0,523) |
| Ūminis cholecistitas | ne | 27 (56,2) | 21 (43,8) | — | — |
| | taip | 18 (69,2) | 8 (30,8) | 0,57 (0,20–1,54, p = 0,277) | 0,47 (0,14–1,44, p = 0,201) |

Optimali lygtis gaunama įtraukiant fizinės būklės, BTL skersmens, echoscopiškai įtariamo BTL akmens ir ūminio cholecistito diagnozės vertes: šių rodiklių koeficientai, išskyrus BTL skersmens, su priklausomu kintamuoju – patvirtinta TLA – pagal Waldo kriterijų yra statistškai patikimi, AIC – Akaike informacinis kriterijus (angl. *Akaike information criterion*) buvo

mažiausias iš visų galimų lygčių (95, 16), determinacijos koeficientas Craggo–Uhlerio metodu $R^2=0,23$. Pagal Waldo kriterijų statistiškai nereikšmingas regresorius BTL skersmuo iš modelio nepašalintas, kadangi jį pašalinus sumažėtų determinacijos koeficientas (Pseudo- R^2 (Cragg-Uhler) = 0,14).

Sudarytoje logistinėje lygtyje fizinės būklės kintamojo koeficientas gautas 1,04, BTL skersmens kintamojo koeficientas 0,18, echoskopiskai įtariamam BTL akmens kintamojo koeficientas 2,5 ir ūminio cholecistito kintamojo koeficientas $-0,82$. Laisvasis narys gautas $-2,21$. Pritaikius šį modelį, kintamųjų koeficientų eksponentės ar šansų santykiai yra tokie (20 pav.):

Laisvasis narys OR = 0,11;

„Fizinė būklė [prasta]“ OR = 2,82;

„BTL skersmuo“ OR = 1,20;

„Echoskopiskai įtariamam akmens BTL: taip“ OR = 12,13;

„Ūminis cholecistitas [taip]“ OR = 0,44.

Užrašome logistinės regresijos modelį:

$$\begin{aligned} \ln \frac{P(\text{Akmuo BTL yra})}{P(\text{Akmuo BTL nėra})} = & -2,21 + \left\{ \begin{array}{l} 0,0, \text{ Echoskopiskai įtariamam akmens: ne} \\ 2,50, \text{ Echoskopiskai įtariamam akmens: taip} \end{array} \right\} \\ + & + \left\{ \begin{array}{l} 1,04, \text{ fizinė būklė prasta} \\ 0,00, \text{ fizinė būklė gera} \end{array} \right\} + 0,18 \times \text{BTL skersmuo} - \\ & \left\{ \begin{array}{l} 0,0, \text{ Ūminis cholecistitas: ne} \\ 0,82, \text{ Ūminis cholecistitas: taip} \end{array} \right\} \end{aligned}$$

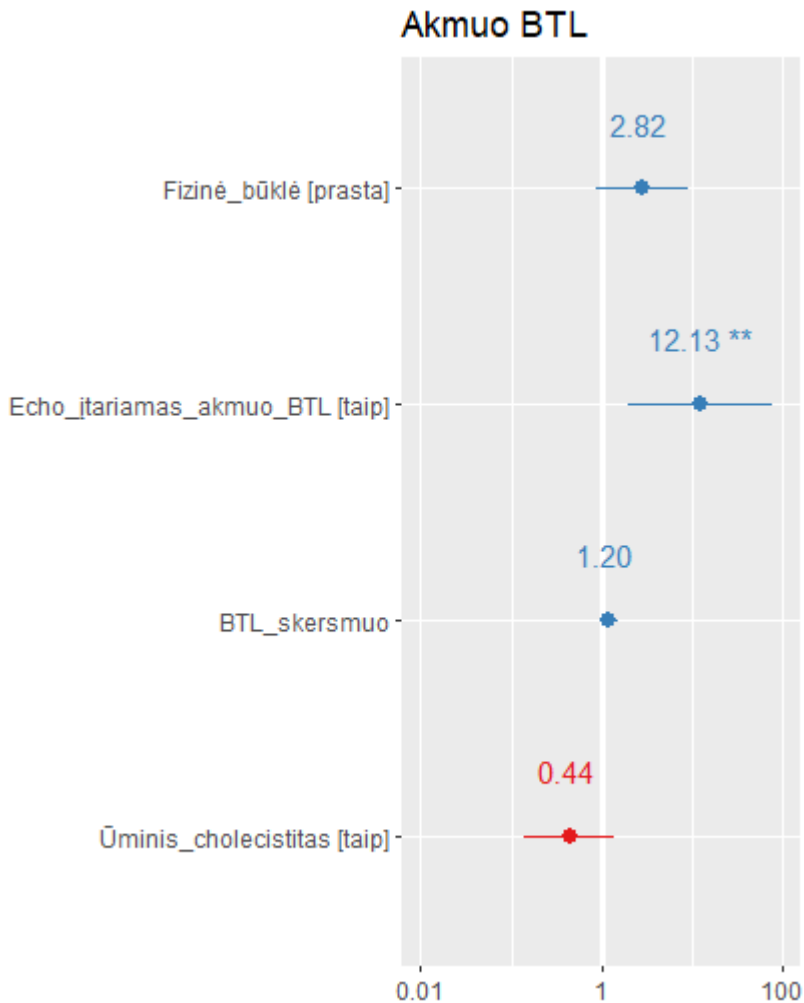
Pažymėkime $\ln \frac{P(\text{Akmuo BTL yra})}{P(\text{Akmuo BTL nėra})} = z$. Tada galime apskaičiuoti tikimybes:

$$P(\text{Akmuo BTL yra}) = \frac{e^z}{1+e^z} = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

$$P(\text{Akmuo BTL nėra}) = 1 - P(\text{Akmuo BTL yra}) = 1 - \frac{1}{1+e^{-z}} = \frac{1}{1+e^z}$$

$e = 2,718281828\dots$

Logistinis modelis pripažintas tinkamu, tikėtinumų santykio kriterijaus $\chi^2 = 13,94$; $p = 0,01$.



** $p < 0,01$

20 pav. Nepriklausomų kintamųjų įtaka (šansų santykiai) tikimybei nustatyti BTL akmenis vidutinės TLA rizikos grupėje.

Modelio efektyvumas vertintas sudarant klasifikacinę lentelę iš taikant modelį apskaičiuotų ir tikrai nustatytų rezultatų (17 lentelė) bei apskaičiuojant jo prognostines vertes ir nubraižant ROC kreivę (21 pav.). Modelio jautrumas 48,3 proc., specifiškumas 86,7 proc., teigiama prognostinė vertė 70,0 proc., neigiama prognostinė vertė 72,2 proc., tikslumas 71,6 proc. Aklo spėjimo ir modelio rezultatai statistiškai reikšmingai skyrėsi modelio naudai ($p = 0,035$). Kappa testo vertė 0,37, McNemaro testo p reikšmė 0,0809 (nėra statistiškai

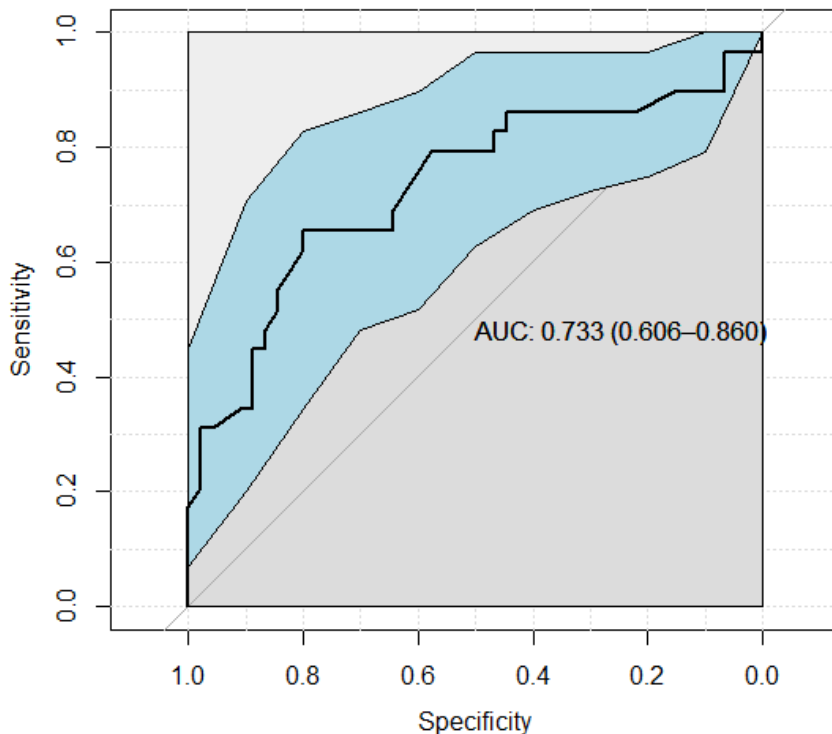
reikšmingo skirtumo tarp stebėtų reikšmių ir taikant modelį gautų reikšmių). Modelio prognostinė vertė pavaizduota nubrėžiant ROC kreivę (21 pav.).

17 lentelė. Logistinės regresijos modeliu apskaičiuojamų ir stebėtų rezultatų palyginimo klasifikacinė lentelė

| Stebėta | Modelio rezultatas | | |
|----------------|--------------------|----------------|---------|
| | Akmuo BTL yra | Akmuo BTL nėra | Iš viso |
| Akmuo BTL yra | 14 | 15 | 29 |
| Akmuo BTL nėra | 6 | 39 | 45 |
| IŠ VISO | 20 | 54 | 74 |

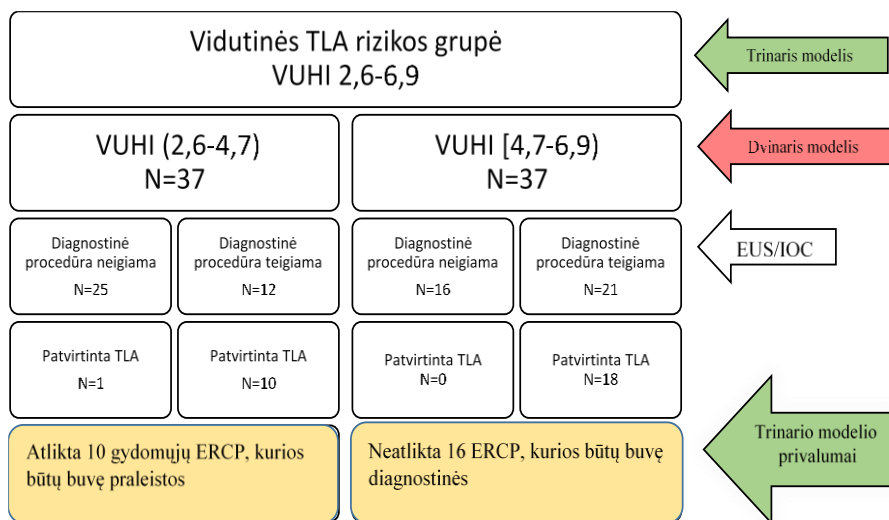
Aklas spėjimas: Akmuo BTL yra = 39,19 proc.; Akmuo BTL nėra = 60,81 proc.

Modelio rezultatas: Akmuo BTL yra = 48,28 proc.; Akmuo BTL nėra = 86,67 proc.



21 pav. ROC (angl. Receiver Operating Characteristic) kreivė (su 95 % PI) sudaryto regresinio modelio įvertinimui

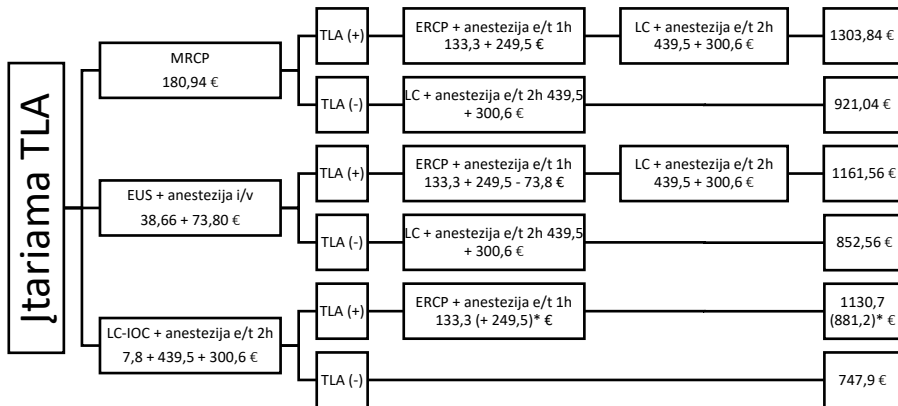
Pacientus skirstant pagal senąjį modelį – į dvi rizikos grupes, didelės TLA rizikos grupei, kai VUHI $\geq 4,7$, iš šios 74 pacientų imties būtų priklausę 37 tiriamieji (22 pav.). Pritaikius atnaujintą modelio versiją ir jiems atlikus papildomus tyrimus (EUS ar IOC), 21 (48,6 proc.) iš jų diagnostinė procedūra buvo teigiama, 16 – neigiama. Vadinasi, naujos strategijos taikymas beveik kas antram pacientui, kurio VUHI 4,7–6,9, padėjo išvengti diagnostinės ERCP. Kita vertus, pagal dvinarį modelį buvusioje mažos rizikos grupėje, atlikus papildomą ištyrimą (EUS / IOC), iš 37 pacientų diagnostinė procedūra buvo teigiama 12, atlikus ERCP, TLA patvirtinta 10 (27 proc.), kai anksčiau šie atvejai galimai būtų likę nedidino. Taigi, TLA diagnostika, pritaikius naująjį modelį, ženkliai pagerėja.



22 pav. Dvinario ir trinario VUHI modelio palyginimas

4.2.7. Gydomo kaštai

Pagal VULSK naudojamus atskirų procedūrų įkainius sudarytas bazinis galimų TLA patikslinimo ir gydymo strategijų medis vertinant galimų scenarijų kaštus. Vertintos diagnostinės procedūros MRCP, EUS ir IOC (23 pav.). Mažiausiai įkainota gydymo strategija yra LC-IOC su gydomąja ERCP pagal reikalą, tiek nustačius, tiek atmetus TLA.



Pastabos: i/v – intraveninė; e/t – endotrachėjinė.

* įkainiai, kai ERCP atliekama tos pačios (skliausteliuose) ar kitos nei LC anestezijos metu.

23 pav. Skirtingų ištyrimo ir gydymo strategijų procedūrų įkainiai esant tulžies pūslės akmenligei ir įtariamai TLA

4.2.8. Naujų slenkstinių VUHI verčių validavimas

VUHI slenkstinių verčių validavimui perspektyviojo tyrimo vykdymo laikotarpiu surinkti 448 pacientų, gydytų dėl tulžies pūslės akmenligės, duomenys. 434 iš jų buvo atlikti visi tyrimai (biocheminiai kraujo tyrimai ir pilvo ultragarsinis tyrimas), reikalingi apskaičiuoti TLA rizikos grupei. Kai kuriems pacientams, diferencijuojant kitą patologiją ar neatitinkant klinikiniams bei pirminio ištyrimo duomenims, papildomai atlikta pilvo KT ar MRCP. Ši imtis naudota tolesnei analizei (binarinei logistinei regresijai naudoti 431 paciento duomenys dėl kai kurių rodiklių trūkumo). Joje 61,5 proc. pacientų sudarė moterys, 38,5 proc. – vyrai. Pacientų amžiaus mediana 69 metai (Q₁, Q₃ – 54, 79, 25).

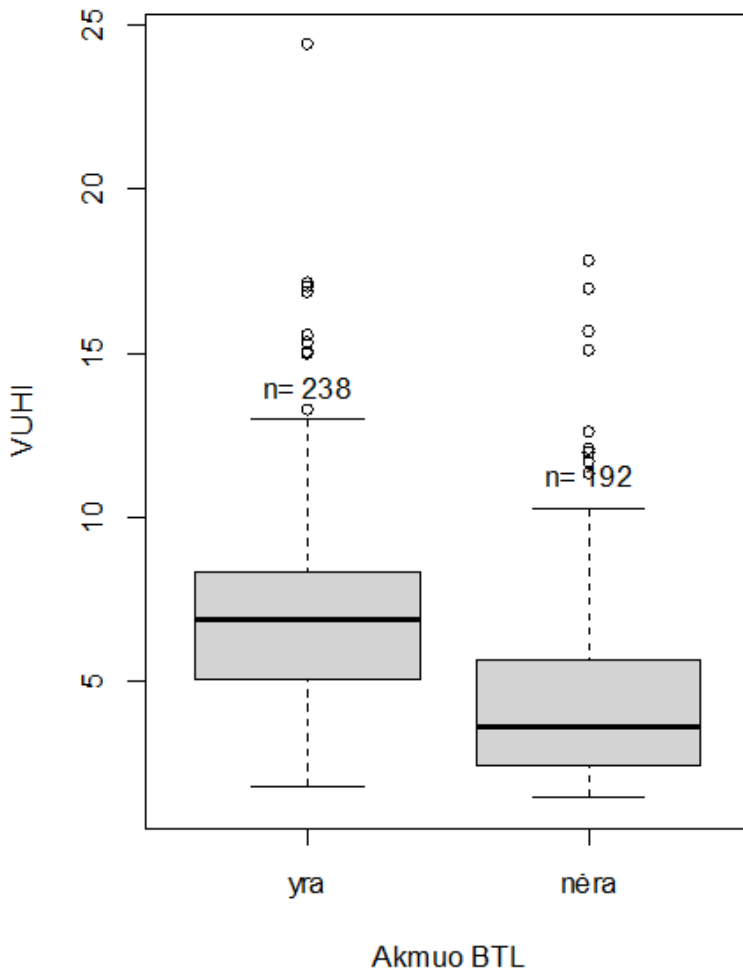
Vertinant pagal tai, ar akmenys BTL buvo patvirtinti, ar paneigti, pacientų grupės reikšmingai skyrėsi pagal amžių bei TLA prediktorius (18 lentelė).

18 lentelė. Pacientų charakteristikos priklausomai nuo to, ar nustatyti akmenys BTL

| | Akmenų BTL nėra N = 195 | Akmenys BTL yra N = 239 | p reikšmė | Visa imtis |
|--|--|--|----------------------|-------------------------|
| Moteris, n (%) | 121 (61,7 %) | 146 (61,3 %) | 0,934 | 267 (61,5 %) |
| Amžius, mediana [Q1, Q3] | 63 [49, 77] | 72 [59,75, 81] | 0,000 | 69 [54, 79,25] |
| Bendrasis bilirubinas, mediana [Q1, Q3] | 21,35 [13, 55,38] | 64 [29,6, 114,2] | 0,000 | 44,65 [17,37, 94] |
| BTL skersmuo, mediana [Q1, Q3] | 6,5 [5, 9,25] | 10,3 [8, 13] | 0,000 | 9 [6, 12] |
| Echoskopiškai įtariamas akmuo BTL | 23 (11,7 %) | 126 (53,4 %) | 0,000 | 149 (34,5 %) |
| VUHI, mediana [Q1, Q3] | 3,6 [2,43, 5,72] | 6,86 [5,05, 8,35] | 0,000 | 5,4 [3,49, 7,7] |
| TLA rizikos grupė: | | | | |
| Mažos, n (%) | 71 (36,0 %) | 6 (2,4 %) | 0,000 | 77 (17,2 %) |
| Vidutinės, n (%) | 92 (46,7 %) | 114 (45,6 %) | | 207 (46,2 %) |
| Didelės, n (%) | 32 (16,2 %) | 119 (47,6 %) | | 151 (33,7 %) |

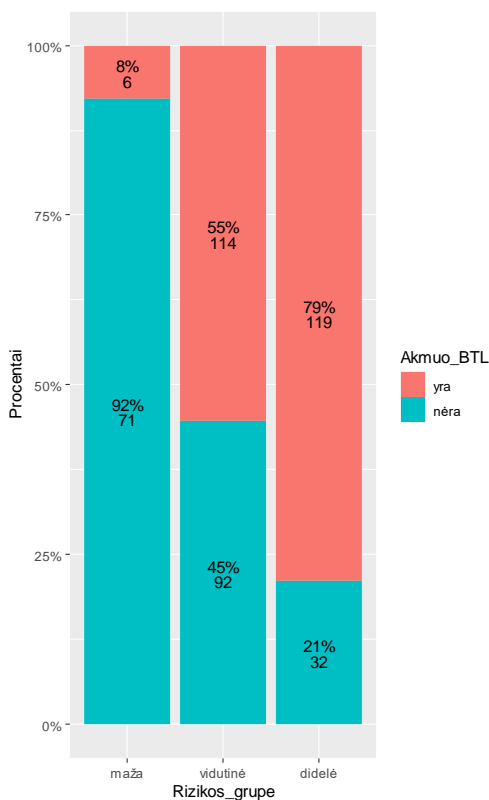
Patvirtintų BTL akmenų priklausomybė nuo TLA rizikos grupės vertinta naudojant Pearsono chi kvadratu (χ^2) kriterijų. Gauta $\chi^2 = 0,104$, p reikšmė $< 0,001$, daroma išvada, kad egzistuoja statistiškai reikšminga priklausomybė nustatyti TLA priklausomai nuo TLA rizikos grupės pagal VUHI. Nustatytas efekto dydis Cramerio $V = 0,4894$, p reikšmė $< 0,001$ – vidutinis efekto dydis.

Analogiškai stebėta ir reikšminga patvirtintos TLA priklausomybė nuo VUHI reikšmės (24 pav.): Manno–Whitney U rangų sumų kriterijaus $\chi^2 = 94$, p reikšmė $< 0,001$. Efekto dydis apskaičiuotas keliais metodais: Coheno $d = 0,8056$, Hedgeso $g = 0,8042$, Cliffo Delta = $0,5386$ ($p < 0,001$) – pagal visus kriterijus gaunamas didelis efekto dydis.



24 pav. Patvirtintos TLA priklausomybė nuo VUHI

Mažos TLA rizikos grupėje TLA patvirtinta 8 proc. pacientų (6 iš 77), vidutinės – 55 proc. (114 iš 206), didelės – 79 proc. (119 iš 151). Patvirtintos ir paneigtos TLA akmenligės pasiskirstymas skirtingos rizikos grupėse grafiškai pavaizduotas 25 paveiksle.



25 pav. BTL akmenų nustatymo dažnis skirtingose TLA rizikos grupėse

Papildomai apskaičiuoti atnaujinto VUHI prognostiniai rodikliai atmetant vidutinės rizikos grupę, kadangi jai bus atliktas papildomas ištyrimas, ir teigiamu testo atsakymu laikant nustatytą didelės TLA rizikos grupę, neigiamu – mažos. Tokiu atveju VUHI jautrumas yra 95,2 proc. (95 % PI 89,85–98,22 proc.), specifškumas 68,93 proc. (59,06–77,69 proc.), teigiama prognostinė vertė 78,81 proc. (73,56–83,25 proc.), neigiama prognostinė vertė 92,21 % (84,28–96,31 proc.), tikslumas 83,33 proc. (77,85–87,93 proc.).

Įvertinti, kurie kintamieji geriausiai prognozavo TLA visose rizikos grupėse, taikėme binarinės logistinės regresijos metodą. Priklausomas kintamasis – „Akmuo BTL“: įvykio tikimybės vertė lygi 1, kai nustatomi akmenys BTL, 0 – kai jų nerandama. Vertinti nepriklausomi kintamieji: lytis, amžius, bendrojo bilirubino koncentracija, BTL skersmuo milimetrais, echoskopiskai įtariamas BTL akmuo, VUHI vertė, TLA rizikos grupė, ūminio

cholangito, biliarinio pankreatito diagnozė, taip pat atlikti papildomi vaizdiniai tyrimai (MRCP, EUS). Koreliuojantys kintamieji nebuvo dedami į vieną modelį. Visų vertintų nepriklausomų rodiklių šansų santyktiniai priklausomam kintamajam „Akmuo BTL“ pagal rizikos grupes pateikti 19 lentelėje. Skirtingų regresijos modelių parametrai parodyti 20 lentelėje.

19 lentelė. Nepriklausomų rodiklių galimybių (šansų) santyktiniai priklausomam kintamajam „Akmuo BTL [yra]“ pagal rizikos grupes

| Rodiklis | Reikšmė | Rizikos grupė | | | Vienareikšmis šansų santyktinis (95% PI, p reikšmė) | Daugiareikšmis šansų santyktinis (95% PI, p reikšmė) |
|-------------------------------------|--------------------|---------------|-------------|-------------|--|--|
| | | maža | Vidutinė | didelė | | |
| Amžius | Vidurkis (SN) | 58,4 (15,8) | 64,1 (19,1) | 70,3 (16,2) | 1,02 (1,01–1,04, p < 0,001) | 1,01 (0,99–1,04, p = 0,367) |
| Lytis | Moteris (%) | 46 (17,2) | 135 (50,6) | 86 (32,2) | – | – |
| | Vyras (%) | 31 (18,6) | 71 (42,5) | 65 (38,9) | 0,91 (0,55–1,52, p = 0,723) | 0,59 (0,24–1,37, p = 0,228) |
| Echoskopiškai įtariamasis BTL akmuo | Ne (%) | 74 (26,2) | 132 (46,8) | 76 (27,0) | – | – |
| | Taip (%) | 2 (1,3) | 73 (49,0) | 74 (49,7) | 26,15 (8,05–160,62, p < 0,001) | 4,14 (0,50–86,02, p = 0,229) |
| MRCP | Neatlikta (%) | 77 (18,6) | 193 (46,6) | 144 (34,8) | 0,00 (NA– $6,7 \times 10^{18}$, p = 0,987) | 0,00 (0,00– $1,5 \times 10^{98}$, p = 0,998) |
| | akmuo BTL (%) | | 10 (58,8) | 7 (41,2) | – | – |
| | be patologijos (%) | | 3 (100,0) | | 1,00 (0,00– $4,7 \times 10^{14}$, p = 1,000) | 36,19 (0,00– $5,5 \times 10^{104}$, p = 1,000) |
| Tulžies pūslės akmenligė | Yra (%) | 77 (19,1) | 190 (47,1) | 136 (33,7) | – | – |
| | Nėra (%) | | 16 (51,6) | 15 (48,4) | 10048928,07 (0,00– $1,1 \times 10^{98}$, p = 0,982) | 30844667,98 (0,00–Inf, p = 0,997) |
| Ūminis pankreatitas | Yra (%) | 3 (4,4) | 38 (55,9) | 27 (39,7) | – | – |

| Rodiklis | Reikšmė | Rizikos grupė | | | Vienareikš- mis šansų santykis (95% PI, p reikšmė) | Daugiarei- kšmis šansų santykis (95% PI, p reikšmė) |
|---|----------------------------|---------------|---------------|---------------|--|---|
| | | maža | Vidu- tinė | didelė | | |
| | Nėra (%) | 74 (20,2) | 168 (45,9) | 124 (33,9) | 0,18 (0,04–0,51, p = 0,005) | 0,20 (0,03–0,98, p = 0,068) |
| Ūminis cholangitas | Nėra (%) | 77 (20,9) | 182 (49,5) | 109 (29,6) | 0,00 (0,00– 299336,95, p = 0,983) | 0,00 (0,00– 1,3×10 ⁴⁴ , p = 0,996) |
| | Yra (%) | | 24 (36,4) | 42 (63,6) | – | – |
| Teigiama IOC (nustatytas akmuo BTL) | Ne (%) | 77 (17,9) | 203 (47,1) | 151 (35,0) | – | – |
| | Taip (%) | | 3 (100,0) | | 1252405,62 (0,00–NA, p = 0,987) | 150041190, 84 (0,00–Inf, p = 0,999) |
| EUS | Atlikta (%) | 1 (4,0) | 24 (96,0) | | – | – |
| | Neatlikta (%) | 76 (18,6) | 182 (44,5) | 151 (36,9) | 0,18 (0,01–0,88, p = 0,098) | 0,43 (0,02–3,56, p = 0,489) |
| ERCP radiniai | BTL akmuo (%) | 5 (2,1) | 114 (48,1) | 118 (49,8) | 0,00 (0,00– 1,1×10 ¹⁹ , p = 0,991) | 0,02 (0,00–Inf, p = 1,000) |
| | Nedaryta ERCP (%) | 72 (65,5) | 38 (34,5) | | 0,00 (0,00– 5,6×10 ¹² , p = 0,988) | 0,00 (0,00– 1,5×10 ⁴⁷ , p = 0,993) |
| | be patolo- gijos (%) | | 48 (73,8) | 17 (26,2) | – | – |
| | BTL striktūra (%) | | 6 (28,6) | 15 (71,4) | 1,00 (0,00– 1,9×10 ²¹ , p = 1,000) | 0,00 (0,00– 7,4×10 ⁵² , p = 0,998) |

20 lentelė. TLA priklausomybės nuo priešoperacinių parametų regresijos modeliai

| | Parametro įvertis (logaritmuotas) | 95 % PI | p reikšmė |
|---|--------------------------------------|---------------|-----------|
| Modelis 1 | | | |
| $\chi^2(8) = 152,16, p = 0,00$ Pseudo-R ² (Cragg-Uhler) = 0,40, Pseudo-R ² (McFadden) = 0,26 AIC = 457,44 | | | |
| Laisvasis narys | -1,21 | -2,87 – 0,45 | 0,15 |
| Amžius | 0,01 | 0,00–0,03 | 0,03 |
| Lytis: vyras | 0,03 | -0,45 – 0,52 | 0,89 |
| Echoscopiškai įtariamas akmuo BTL: taip | 1,87 | 1,33–2,40 | 0,00 |
| Tulžies pūslės akmenligė: nėra | 0,97 | 0,01–1,93 | 0,05 |
| Ūminis pankreatitas: nėra | 0,24 | -0,40–0,88 | 0,46 |
| Ūminis cholangitas: nėra | -0,32 | -1,04 – 0,41 | 0,39 |
| EUS: neatlikta | -1,65 | -2,60 – -0,70 | 0,00 |
| VUHI | 0,25 | 0,16–0,34 | 0,00 |
| Modelis 2 | | | |
| $\chi^2(5) = 175,96, p = 0,00$ Pseudo-R ² (Cragg-Uhler) = 0,45, Pseudo-R ² (McFadden) = 0,30 AIC = 429,62 | | | |
| Laisvasis narys | 1,20 | -0,10 – 2,50 | 0,07 |
| Echoscopiškai įtariamas akmuo BTL: taip | 1,78 | 1,23–2,33 | 0,00 |
| Rizikos grupė: maža | -3,33 | -4,35 – -2,31 | 0,00 |
| Rizikos grupė: vidutinė | -1,14 | -1,66 – -0,61 | 0,00 |
| EUS: neatlikta | -1,51 | -2,49 – -0,52 | 0,00 |
| Amžius | 0,01 | 0,00–0,03 | 0,04 |
| Modelis 3 | | | |
| $\chi^2(4) = 165,95, p = 0,00$ Pseudo-R ² (Cragg-Uhler) = 0,43, Pseudo-R ² (McFadden) = 0,28 AIC = 437,63 | | | |
| Laisvasis narys | -0,10 | -1,08 – 0,88 | 0,84 |
| Echoscopiškai įtariamas akmuo BTL: taip | 1,67 | 1,13–2,21 | 0,00 |
| Rizikos grupė: maža | -3,32 | -4,34 – -2,31 | 0,00 |
| Rizikos grupė: vidutinė | -0,96 | -1,47 – -0,45 | 0,00 |
| Amžius | 0,01 | -0,00 – 0,02 | 0,08 |
| Modelis 4 | | | |
| $\chi^2(3) = 162,94, p = 0,00$ Pseudo-R ² (Cragg-Uhler) = 0,42, Pseudo-R ² (McFadden) = 0,27 AIC = 438,65 | | | |
| Laisvasis narys | 0,68 | 0,25–1,11 | 0,00 |
| Echoscopiškai įtariamas akmuo BTL: taip | 1,68 | 1,14–2,21 | 0,00 |
| Rizikos grupė: maža | -3,42 | -4,42 – -2,41 | 0,00 |
| Rizikos grupė: vidutinė | -1,01 | -1,52 – -0,51 | 0,00 |

Modelis 1 sudarytas pasirinkus prieš operaciją vertintus kintamuosius, tačiau atmestas dėl to, kad keli parametrai buvo statistiškai nereikšmingi pagal Waldo kriterijų – $p > 0,05$. Modelis 2 pagal savo rodiklius būtų optimalus

(AIC – Akaike informacinis kriterijus buvo mažiausias iš visų galimų lygčių (429,62), determinacijos koeficientas Craggo–Uhlerio metodu Pseudo-R² = 0,45), tačiau jis atmetas vadovaujantis loginiu principu: įtrauktas kintamasis „EUS: neatlikta“, kuris nėra nepriklausomas, t. y. priklauso nuo tyrėjo pasirinkimo. Atmetus šį kintamąjį, determinacijos koeficientas sumažėja nedaug (Craggo–Uhlerio metodu Pseudo-R² = 0,43) – modelis 3. Šiame modelyje kintamojo „Amžius“ Waldo kriterijaus p = 0,08, be to, šio kintamojo įtaka labai maža, todėl parametras „Amžius“ taip pat pašalintas iš regresijos modelio. Tolesnei analizei pasirinktas modelis 4.

Pritaikius šį modelį, kintamųjų koeficientų eksponentės ar šansų santykiai yra tokie (26 pav.):

Laisvasis narys OR = 1,97;

„Echoskopiškai įtariamasis akmuo BTL: taip“ OR = 5,35;

„Rizikos grupė: maža“ OR = 0,03;

„Rizikos grupė: vidutinė: OR = 0,36.

Užrašome logistinės regresijos modelį:

$$\ln \frac{P(\text{Akmuo BTL yra})}{P(\text{Akmuo BTL nėra})} = 0,68 + \begin{cases} 0,0, & \text{Echoskopiškai įtariamasis akmuo: ne} \\ 1,68, & \text{Echoskopiškai įtariamasis akmuo: taip} \end{cases}$$

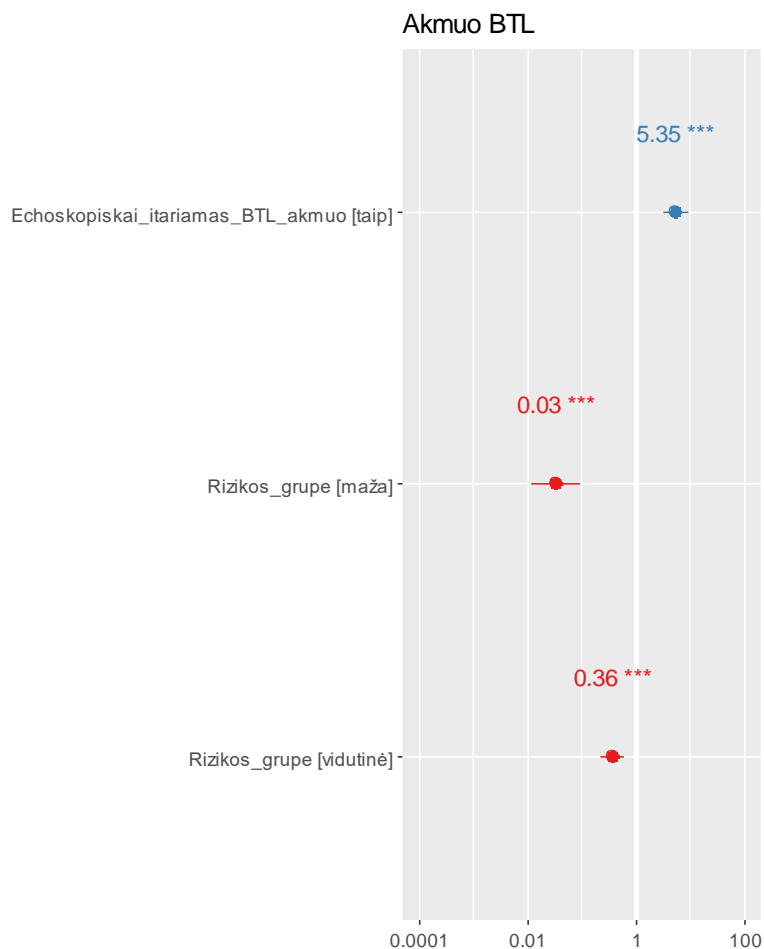
$$-- \begin{cases} 3,42, & \text{rizikos grupė maža} \\ 1,01, & \text{rizikos grupė vidutinė} \\ 0,00, & \text{rizikos grupė didelė} \end{cases}$$

Pažymėkime $\ln \frac{P(\text{Akmuo BTL yra})}{P(\text{Akmuo BTL nėra})} = z$. Tada galime apskaičiuoti tikimybes:

$$P(\text{Akmuo BTL yra}) = \frac{e^z}{1+e^z} = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

$$P(\text{Akmuo BTL nėra}) = 1 - P(\text{Akmuo BTL yra}) = 1 - \frac{1}{1+e^{-z}} = \frac{1}{1+e^z}$$

e = 2,718281828....



*** $p = 0,000$

26 pav. Echoskopiškai įtariamo BTL akmens ir rizikos grupės įtaka tikimybei nustatyti TLA (šansų santykiai)

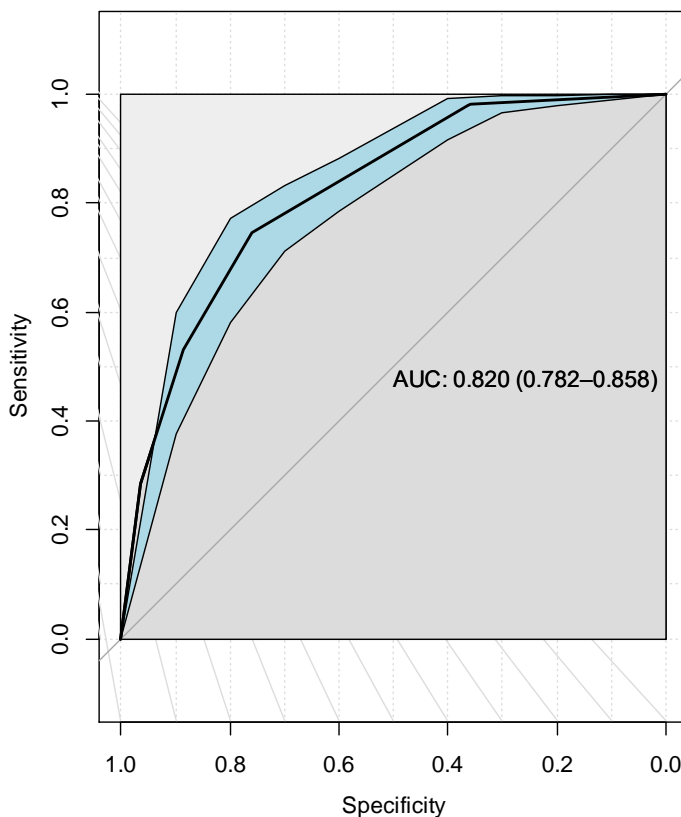
Modelio efektyvumas vertintas sudarant klasifikacinę lentelę iš taikant modelį apskaičiuotų ir tikrai nustatytų rezultatų (21 lentelė) bei apskaičiuojant jo prognostines vertes ir nubraižant ROC kreivę (27 pav.). Modelio jautrumas 74,6 proc., specifiškumas 75,9 proc., teigiama prognostinė vertė 78,9 proc., neigiama prognostinė vertė 71,2 proc., tikslumas 75,2 proc. Aklo spėjimo ir modelio rezultatai statistiškai reikšmingai skyrėsi modelio naudai ($p < 0,001$). Kappa testo vertė 0,502, McNemaro testo p reikšmė 0,246 (nėra statistiškai reikšmingo skirtumo tarp stebėtų reikšmių ir taikant modelį gautų reikšmių). Plotas po ROC kreive, vertinant tyrimo (modelio) jautrumo ir specifiškumo santykį, apibūdina tyrimą kaip gerą.

21 lentelė. Logistinės regresijos modelių apskaičiuojamų ir stebėtų rezultatų palyginimo klasifikacinė lentelė

| Stebėta | Modelio rezultatas | | |
|----------------|--------------------|----------------|---------|
| | Akmuo BTL yra | Akmuo BTL nėra | IŠ VISO |
| Akmuo BTL yra | 176 | 60 | 236 |
| Akmuo BTL nėra | 47 | 148 | 195 |
| IŠ VISO | 223 | 208 | 431 |

Aklas spėjimas: Akmuo BTL yra = 54,76 proc.; Akmuo BTL nėra = 45,24 proc.

Modelio rezultatas: Akmuo BTL yra = 78,92 proc.; Akmuo BTL nėra = 71,15 proc.



27 pav. ROC (*Receiver Operating Characteristics*) kreivė su 95 proc. pasikliautinoju intervalu (95 % CI) regresinio modelio vertinimui

Atskirai išnagrinėtas stipriausias regresorius – echoskopiskai įtariamasis akmuo BTL. Vertinant jį, kaip diagnostinio kriterijaus, prognostines vertes, gautas jautrumas 53,75 proc. (95 % PI: 47,22–60,19 proc.), specifiškumas 87,82 proc. (82,42–92,04 proc.), teigiama prognostinė vertė 84,31 proc. (78,40–88,84 proc.), neigiama prognostinė vertė 60,92 proc. (57,39–64,33 proc.), tikslumas 69,11 proc. (64,54–73,41 proc.).

5. REZULTATŲ APTARIMAS

Vystantis naujoms diagnostinėms technologijoms, optimalios TLA diagnostikos ir gydymo taktikos klausimas pasaulyje išlieka aktualus. Bandoma surasti balansą tarp kuo didesnio tikslumo ir kuo mažiau komplikacijų galinčių sukelti metodikų, nepamirštant ir ištyrimo kaštų.

5.1. Retrospektyvusis tyrimas

Šiame darbe siekėme įvertinti ir optimizuoti VULSK naudojamą TLA rizikos vertinimo indeksą VUHI. Atlikus retrospektyviają analizę pagal anksčiau naudotą pacientų skirstymą į dvi grupes: mažos ir didelės TLA rizikos, didelės rizikos kategorijoje BTL akmenys nustatyti 76,2 proc. pacientų, mažos rizikos – 39,6 proc. pacientų. Tokie rezultatai rodo gerą indekso jautrumą (80,5 proc.), bet nepakankamą specifiškumą (54,0 proc.), kas leidžia suprasti, kad yra nemaža dalis klaidingai neigiamų atsakymų. Atskirų VUHI sudedamųjų (bilirubino koncentracijos ir ultragarsinio tyrimo duomenų) analizė parodė, kad ir atskirai jie yra reikšmingi TLA prediktoriai, nors bilirubino koncentracija tarp pacientų, turinčių ir neturinčių lydinčios TLA, statistiškai patikimai skyrėsi tik slenkstine verte imant 30,78 $\mu\text{mol/l}$. Ankstesnių studijų duomenimis, bilirubino predikcinė vertė yra kontroversiška (50–52). Vertinant ultragarsinį tyrimą, mūsų centro rezultatai atitinka kitų studijų duomenis, kad išsiplėtęs BTL ir / ar echoskopiskai jame matomi hiperechogeniški dariniai yra stipriausi TLA prediktoriai (10, 51, 58, 59). Biliarinis pankreatitas šiame tyrime buvo neigiamai asocijuotas su tikimybe nustatyti akmenis BTL (OR 0,42), kas anksčiau pastebėta ir kitų autorių (53–55).

Kadangi atskirų, pavienių rodiklių diagnostinis tikslumas nėra pakankamas, praktikoje naudojamos įvairios rizikos vertinimo sistemos. Atlikome septynių studijų, vertinančių ASGE gairių prognostines vertes, analizę (2 lentelė). Iš viso į šiuos tyrimus įtraukta 4 613 pacientų, iš jų 2 166 (49,95 proc.) buvo priskirti didelės TLA rizikos grupei. Didelės rizikos grupę traktuojant kaip diagnostinį testą apskaičiuotos suminės predikcinės vertės: bendras jautrumas 52,4 proc., specifiškumas 60,8 proc., teigiama prognostinė vertė 65,6 proc., neigiama prognostinė vertė 47,4 proc., tikslumas 55,9 proc. VULSK naudojamas originalus prognostinis indeksas VUHI jautrumu ir tikslumu pranoko ASGE gairių prognostines vertes. Kaip silpniausią VUHI diagnostinį parametą jau minėjome jo specifiškumą, kas leidžia manyti, kad, perskaičiavus slenkstines vertes, šis parametras pagerėtų. Pagal naujai suformuotą nuspėjamos tikimybės modelį apibrėžta vidutinės rizikos grupė –

„pilkoji zona“, kuriai reikalingas papildomas, mažiau komplikacijų galintis sukelti, ištyrimas. Pasirinktos 25–75 proc. TLA tikimybės ribos: žemesnė apatinė riba atitiktų labai mažas indekso vertes, kurios gaunamos su normaliais bilirubino ir BTL skersmens rodikliais, be to, retrospektyviojo tyrimo imtyje naujai apibrėžtai TLA rizikos grupei (VUHI < 2,6) priklausė tik 9 asmenys, iš kurių 2 (22,2 proc.) buvo patvirtinti BTL akmenys. Tuo metu naujai apibrėžtoje didelės rizikos grupėje (VUHI > 6,9) 85,6 proc. pacientų patvirtinta TLA.

Retrospektyviai vertindami skirtingas – vieno ir dviejų etapų – gydymo strategijas, radome privalumų abiejose. „ERCP pirmiau“ grupėje buvo mažiau neaptiktų, „praleistų“ akmenų ir mažiau klaidingai teigiamų cholangiografijų, o „LC-IOC pirmiau“ pacientams pasitaikė mažiau su ERCP susijusių komplikacijų. Vidutinis hospitalizacijos laikas buvo maždaug dviem dienomis ilgesnis „ERCP pirmiau“ grupei, kas dauguma atvejų atspindėjo LC laukimo laikotarpį. Dažniausia ERCP komplikacija buvo po ERCP išsivystęs pankreatitas, dažniau pasireiškęs mažos TLA rizikos grupėje, kas atitinka sisteminių analizių duomenis, kad normali bilirubino koncentracija ir neišsiplėtęs BTL pripažįstami kaip rizikos veiksniai šiai komplikacijai (128). Toks radinys dar kartą patvirtina, kad ypač tokiems pacientams ERCP turėtų būti atliekama tik gydomaisiais tikslais.

5.2. Perspektyvusis tyrimas

Remdamiesi retrospektyviojo tyrimo duomenimis ir išvadomis, suplanavome perspektyvųjį tyrimą validuoti naujai nustatytoms slenkstinėms VUHI vertėms bei nustatyti geriausiai ištyrimo ir gydymo taktikai vidutinės TLA rizikos grupėje. Į šią grupę įtraukti taip pat ir pacientai, kuriems echoskopiskai įtariamas BTL akmuo, nors VUHI reikšmė ir < 2,6, t. y. atitinka mažos rizikos grupę. Taip pasielgti nuspręsta todėl, kad ultragarsinio tyrimo metu įtartas konkretus retrospektyviajame tyrime buvo stiprus TLA prediktorius, pasižymintis dideliu specifiškumu.

Lyginamos abi tyrimo šakos – „Endoskopija pirmiau“ ir „Cholecistektomija pirmiau“ – pagal bendrąsias charakteristikas (demografinius duomenis, bendrą fizinę būklę, TLA prediktorius) statistiškai reikšmingai nesiskyrė, kas leidžia patikimai vertinti jų skirtumus diagnostikos ir gydymo kokybės klausimu, kadangi bendrieji rodikliai vienai iš šakų įtakos nedaro. Patvirtintų BTL akmenų proporcija abiejose grupėse taip pat statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Abiejų diagnostinių procedūrų prognostinės vertės (jautrumas, specifiškumas) mūsų imtyje apytiksliai atitiko literatūroje nurodomas vertes. Pagal šiuo metu taikomų atskirų procedūrų

įkainių sumą ekonomiškiausia gydymo strategija yra LC su IOC bei, nustačius BTL akmenis, gydomąja ERCP tos pačios intervencijos metu. Taip pat ši strategija pasižymi mažiausiais kaštais ir tuomet, kai akmenų BTL nėra (13 pav.). Vertinant skirtingų kintamųjų įtaką vidutinės rizikos grupėje logistinės regresijos metodu, gauta, kad didžiausią reikšmę turi ir tikimybę nustatyti TLA labiausiai didina echoskopiškai įtariamam akmuo BTL ir prasta (pagal ASA klasifikaciją III klasės) fizinė būklė.

Anestezijos trukmė, pasirinkta kaip operacinės užimtumo rodiklis, statistiškai reikšmingai su mažiau griežtu reikšmingumo lygmeniu $p = 0,1$ skyrėsi tik tuomet, kai akmenų BTL nenustatyta (buvo trumpesnė „Cholecistektomija pirmiau“ grupėje, medianų skirtumas 27,5 min.). Stebėta tendencija, kad strategijos „Cholecistektomija pirmiau“ atveju, kuomet nustatomi akmenys BTL, t. y. kai po atliktos LC su IOC atliekama ir ERCP su gydomosiomis intervencijomis, bendra anestezijos trukmė yra ilgesnė, tačiau šie duomenys nebuvo statistiškai reikšmingi. Tai galimai rodo sudėtingesnę organizacinę ir logistinę aspektą (endoskopinės komandos bei įrangos atžvilgiu).

Planuojant perspektyvų tyrimą, gydymo trukmė buvo numatyta kaip vienas pagrindinių vertinamų galutinių parametrų. Atlikus retrospektyvų tyrimą, gydymo trukmės mediana statistiškai patikimai buvo vidutiniškai 1,76 dienos trumpesnė grupėje, kuomet pirmiau atliekama LC su IOC. Perspektyviojo tyrimo metu vidutinės TLA rizikos grupėje strategija „Cholecistektomija pirmiau“ taip pat truko trumpiau (medianų skirtumas 2 dienos), rezultatas buvo statistiškai reikšmingas. Nepriklausomai nuo pasirinktos strategijos lyginant tiriamuosius, kuriems buvo nustatyti BTL akmenys, su tais, kuriems akmenų nerasta, tarp gydymo trukmės statistiškai reikšmingo skirtumo negauta. Tai rodo, kad TLA diagnozė papildomai nepailgina gydymo laiko. Pasirinkus didesnę reikšmingumo lygmenį, matoma prastos fizinės būklės įtaka gydymo trukmės pailgėjimui ($p = 0,06$).

Kaip minėta anksčiau, komplikacijų lyginimas mažoje imtyje nėra prasmingas dėl jų retumo. Verta pabrėžti, kad nei viena iš randomizuoto tyrimo šakų nepasižymėjo ženkliai blogesnėmis išeitimis, dėl ko reikėtų nutraukti tyrimą. Taip pat pažymėtina, kad nemažos dalies (13,2 proc.) IOC nepavyko atlikti dėl anatominių ar klinikinių ypatybių (esant uždegiminiam infiltratui, prasidėjus kraujavimui). Šie radiniai atitinka literatūros duomenis, tiek dažnio prasme (nurodomas nesėkmingų IOC dažnis iki 12–15 proc.), tiek dėl pagrindinės nesėkmių priežasties – uždegiminių pakitimų pokypeniniame tarpe (85).

Perspektyviai, atrenkant tiriamuosius randomizuotam tyrimui, vertinti ir kitų pacientų rodikliai bei išeitys, surinkti duomenys panaudoti naujų VUHI

slenkstinių verčių – trinarės klasifikacijos – validavimui. Vertinant patvirtintos TLA priklausomybę nuo VUHI, nustatyta statistiškai reikšminga priklausomybė tiek imant VUHI kaip intervalinį kintamąjį (gaunamas didelis efekto dydis), tiek – kaip kategorinį, t. y. mažos, vidutinės ir didelės rizikos kategorijas (vidutinis efekto dydis). Kiekvienoje rizikos grupėje patvirtintos ir paneigtos TLA proporcija atitiko grupės intervalą: mažos rizikos grupėje nustatyta 8 proc., vidutinės – 55 proc., didelės – 79 proc. TLA. Praktinę naujai įvestų rizikos kategorijų reikšmę atspindi ir tai, kad pritaikius naująjį skirstymą ir vidutinės rizikos grupei atlikus papildomus tyrimus penkiolikai iš trisdešimt trijų pacientų neprireikė atlikti ERCP, kuri būtų buvusi paskirta pagal ankstesnį skirstymą į mažos ir didelės rizikos grupes. Naujasis rizikos stratifikavimas taip pat ženkliai pagerino ir indekso prognostinius rodiklius (jautrumą, specifiškumą, teigiamą ir neigiamą predikcinę vertę bei tikslumą). Panaudotas binarinės logistinės regresijos metodas leido įvertinti kitų parametrų svarbą nustatant TLA. Pasirinktame optimaliame modelyje pabrėžtina, kad echoskopiskai įtariamas akmuo ženkliai didina tikimybę patvirtinti akmenį BTL (OR 5,35), jo įtaka yra netgi svarbesnė nei atskirų rizikos grupių. Toks radinys leidžia daryti prielaidą, kad šis kriterijus „pakelia“ rizikos kategoriją: jei echoskopiskai įtariamas akmuo BTL mažos rizikos grupės pagal VUHI reikšmes pacientui, toks individas turi būti traktuojamas kaip vidutinės rizikos, o jei echoskopiskai įtariamas akmuo BTL vidutinėje TLA rizikos grupėje, pacientas laikomas kaip didelės rizikos.

5.3. Darbo apribojimai

Dera pripažinti, kad šis sudėtinis darbas turi keletą apribojimų. Pirmiausia, tyrimas yra monocentris, kas reiškia, kad kitame centre dėl įvairių dalykų – operatorių patirties, logistinių, techninių ypatumų – rezultatai gali skirtis nuo čia pateiktų. Antra, perspektyviojo randomizuoto tyrimo imtis gan nedidelė, todėl kai kurie parametrai, pavyzdžiui, skirtingų intervencijų komplikacijos, dėl jų retumo negali būti gerai įvertinti. Taip pat rekomendacijų pritaikymui klinikiniam darbe įtakos gali turėti ir tai, kad randomizuotam tyrimui pacientai buvo atrenkami pagal griežtus kriterijus (apibrėžto amžiaus, be gretutinės hepatobiliarinės patologijos ir pan.). Į dėl šių apribojimų kylančius klausimus gali padėti atsakyti didesnės apimties multicentris tyrimas.

6. IŠVADOS

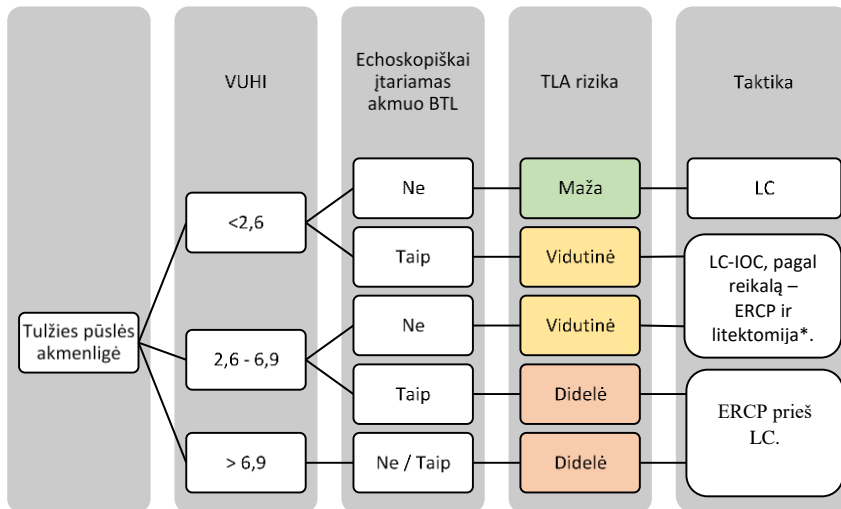
- Nustatyta statistiškai reikšminga TLA priklausomybė nuo VUHI reikšmės. VUHI dvinario modelio (maža – didelė rizika) prognostiniai rodikliai priylgsta ir kai kur pranoksta kitose gairėse nustatytas prognostines vertes TLA nustatyti (lyginant su 2010 m. ASGE gairėmis, atitinkamai jautrumas 80,5 proc. vs. 52,4 proc., specifiškumas 54,0 proc. vs. 60,8 proc., tikslumas 71,1 proc. vs. 55,9 proc.).
- Pagal akmenų aptikimo dažnio tankį apskaičiuota tikimybės nustatyti TLA priklausomybė nuo VUHI. Apibrėžtos naujos TLA rizikos kategorijos: maža TLA rizika – VUHI < 2,6, vidutinė TLA rizika – VUHI 2,6–6,9, didelė TLA rizika – VUHI > 6,9.
- Mažai invaziniai TLA tyrimo metodai IOC ir EUS vidutinės TLA rizikos grupėje statistiškai reikšmingai nesiskyrė pagal efektyvumą ar komplikacijų dažnį. Bendra gydymo trukmė buvo 2 dienomis trumpesnė „Cholecistektomija pirmiau“ grupėje.
- Naujai nustatytos TLA rizikos grupės patikimai kategorizuoja pacientus pagal TLA nustatymo dažnį: mažos rizikos grupėje nustatyta 8 proc., vidutinės – 55 proc., didelės – 79 proc. TLA. Taikant trinarį modelį, vidutinės rizikos grupėje reikšmingai sumažintas diagnostinių ERCP skaičius (pagal ankstesnį, dvinarį modelį, 48,6 proc. būtų buvę diagnostinių ERCP). VUHI trinario modelio (maža – vidutinė – didelė rizika) jautrumas yra 95,2 proc., specifiškumas 68,93 proc., tikslumas 83,33 proc., kai teigiamu testo atsakymu laikoma nustatyta didelės TLA rizikos grupė, o neigiamu – mažos.
- Taikant logistinės regresijos metodą, nustatyta, kad echoskopiskai įtariamas BTL akmuo yra svarbus papildomas rodiklis, didinantis tikimybę nustatyti TLA 5,35 karto. Apskaičiavus tikimybę nustatyti TLA pagal sudaryto modelio lygtį, jeigu šis prediktorius yra, mažos rizikos grupės pacientams tikimybė aptikti akmenį BTL yra 0,258, vidutinės rizikos grupės pacientams 0,794.

Rekomendacijos

Pacientams, sergantiems tulžies pūslės akmenlige, prieš planuojamą cholecistektomiją turi būti įvertinama TLA rizika. Jos vertinimui rekomenduojame naudoti prognostinį indeksą VUHI. Pagal indekso reikšmes: VUHI < 2,6 – maža (< 25 proc.) TLA rizika, VUHI 2,6–6,9 – vidutinė

(25–75 proc.) TLA rizika, VUHI > 6,9 – didelė (> 75 proc.) TLA rizika. Jei echoskopiškai įtariamas akmuo BTL nustatomas mažos rizikos grupės pagal VUHI reikšmes pacientui, jis turi būti traktuojamas kaip vidutinės rizikos, o jei echoskopiškai įtariamas akmuo BTL nustatomas vidutinėje TLA rizikos grupėje, toks pacientas laikomas kaip didelės rizikos.

Mažos TLA rizikos pacientams papildomas ištyrimas prieš LC nereikalingas. Didelės TLA rizikos pacientams rekomenduojama ERCP ir litektomija. Vidutinės TLA rizikos pacientams rekomenduojamas papildomas ištyrimas (MRCP, EUS ar IOC). Siūloma pirmo pasirinkimo gydymo strategija – LC su IOC ir, jei IOC metu nustatomi akmenys, tos pačios anestezijos metu ERCP su litektomija. Pacientams, kuriems yra didesnė rizika nesėkmingai IOC (nutukimas, įtariamas uždegiminis infiltratas pakepeniniame tarpe), rekomenduojama rinktis EUS prieš planuojamą LC, jos metu nustačius akmenis BTL – ERCP su litektomija.



* Numatoma sudėtinga IOC (nutukimas, ūminis cholecistitas) – rinktis EUS prieš LC

28 pav. Ištyrimo ir gydymo prieš numatomą LC algoritmas pagal TLA rizikos kategorijas

PRANEŠIMAI IR PUBLIKACIJOS DARBO TEMA

Publikacijos

- Aleknaite A, Simutis G, Stanaitis J, Valantinas J, Strupas K. Risk assessment of choledocholithiasis prior to laparoscopic cholecystectomy and its management options. *United European Gastroenterology Journal* 2018; 6(3): 428–438.
- Aleknaite A, Simutis G. Tulžies latakų akmenligė: ligos įtarimas, diagnozė, gydymas. *Lietuvos chirurgija* 2019, vol. 18(4), pp. 223–234.
- Aleknaite A, Simutis G, Stanaitis J, Jucaitis T, Drungilas M, Valantinas J, et al. Comparison of Endoscopy First and Laparoscopic Cholecystectomy First Strategies for Patients With Gallstone Disease and Intermediate Risk of Choledocholithiasis: Protocol for a Clinical Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc.* 2021 Feb 4;10(2):e18837.

Pranešimai tarptautinėse konferencijose:

- žodinis pranešimas „Prediction of choledocholithiasis prior to laparoscopic cholecystectomy using original prognostic index“ 9-ajame Baltijos šalių chirurgų asociacijos kongrese (9th Congress of Baltic Association of Surgeons) 2018-05-10 – 12 Klaipėdoje. Tezės išspausdintos žurnale „Lietuvos chirurgija“ (XVII tomas 1–2 numeris).
- elektroninis posteris / stendinis pranešimas „Prediction of choledocholithiasis prior to laparoscopic cholecystectomy using original prognostic index“ konferencijoje 5th European Update Congress in Gastroenterology 2018-06-15 – 16 Prahoje.
- elektroninis posteris / stendinis pranešimas „Prediction of choledocholithiasis prior to laparoscopic cholecystectomy using an original prognostic index“ konferencijoje „Evoliucinė medicina: sveikata ir ligos besikeičiančioje aplinkoje“ („Evolutionary medicine: health and diseases in changing environment“) 2018-06-05 – 08 Vilniuje. Tezės išspausdintos žurnale „Acta medica Lituanica“ (supplement to Volume 25. 2018).

- žodinis pranešimas „Tulžies latakų akmenligės diagnostika: skirtingų metodų palyginimas“ tarptautinėje konferencijoje „Sisteminės medicinos privalumai chirurgijoje“ 2020-09-18 Vilniuje.

Pranešimai Lietuvos konferencijose:

- Žodinis pranešimas konferencijoje „Tulžies akmenligės diagnostikos ir gydymo aktualijos“, 2017-04-28, Druskininkai.
- žodinis pranešimas Lietuvos gastroenterologų draugijos konferencijoje „Gastroenterologija 2018“.
- Žodinis pranešimas „Tulžies latakų akmenligės rizikos vertinimas“ Klaipėdos chirurgų draugijos konferencijoje 2020-11-20.

LITERATŪRA

1. Dasari B, Tan C, Gurusamy K, Martin D, Kirk G, McKie L, et al. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. The Cochrane database of systematic reviews [Internet]. 2013 Dec 18 [cited 2017 Jan 10]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24338858>
2. Costi R. Diagnosis and management of choledocholithiasis in the golden age of imaging, endoscopy and laparoscopy. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(37):13382.
3. Fanelli RD, Andrew BD. Making the Diagnosis: Surgery, a Rational Approach to the Patient with Suspected CBD Stones. In: Hazey JW, Conwell DL, Guy GE, editors. *Multidisciplinary Management of Common Bile Duct Stones* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cited 2017 Jan 25]. p. 37–48. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-22765-8_5
4. Martin DJ, Vernon D, Toouli J. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006 [cited 2017 Jan 25]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003327.pub2>
5. Morino M, Baracchi F, Miglietta C, Furlan N, Ragona R, Garbarini A. Preoperative Endoscopic Sphincterotomy Versus Laparoendoscopic Rendezvous in Patients With Gallbladder and Bile Duct Stones: *Annals of Surgery*. 2006 Dec;244(6):889–96.
6. Clayton ESJ, Connor S, Alexakis N, Leandros E. Meta-analysis of endoscopy and surgery versus surgery alone for common bile duct stones with the gallbladder in situ. *British Journal of Surgery*. 2006 Oct;93(10):1185–91.
7. Ko CW, Lee SP. Epidemiology and natural history of common bile duct stones and prediction of disease. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2002 Dec;56(6B):S165–9.
8. Costi R, Mazzeo A, Tartamella F, Manceau C, Vacher B, Valverde A. Cholecystocholedocholithiasis: a case–control study comparing the short- and long-term outcomes for a “laparoscopy-first” attitude with

- the outcome for sequential treatment (systematic endoscopic sphincterotomy followed by laparoscopic cholecystectomy). *Surgical Endoscopy*. 2010 Jan;24(1):51–62.
9. Williams EJ, Green J, Beckingham I, Parks R, Martin D, Lombard M. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut*. 2008 Feb 27;57(7):1004–21.
 10. Sethi S, Wang F, Korson AS, Krishnan S, Berzin TM, Chuttani R, et al. Prospective assessment of consensus criteria for evaluation of patients with suspected choledocholithiasis. *Digestive Endoscopy*. 2015 Jul 27;28(1):75–82.
 11. Cotton PB, Leung JWC, editors. ERCP: the fundamentals. Second edition. Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Ltd; 2015.
 12. Lu J. Two-stage vs single-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(24):3156.
 13. Alexakis N, Connor S. Meta-analysis of one- vs. two-stage laparoscopic/endoscopic management of common bile duct stones. *HPB*. 2012 Apr;14(4):254–9.
 14. Nagaraja V, Eslick GD, Cox MR. Systematic review and meta-analysis of minimally invasive techniques for the management of cholecysto-choledocholithiasis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2014 Dec;21(12):896–901.
 15. Simutis G. Tulžies pūslės ir lydinčio tulžies lataų akmenligės gydymas minimaliai invaziniais chirurginiais būdais. Disertacija biomedicinos mokslų daktaro laipsniui įgyti. Vilniaus Universitetas; 1998. 135 p.
 16. Simutis G. Tulžies pūslės ir lataų chirurginės ligos. Vilnius; 2005. 134 p.
 17. Strupas K, Simutis G, Kontrimaviciute E, Uvarovas V. Klinikinės chirurgijos diagnostikos ir gydymo vertinimo sistemos. Kaunas: Vitae Litera; 2008. 207 p.

18. Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Cash BD, et al. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2010 Jan;71(1):1–9.
19. Al-Jiffry BO, Khayat S, Abdeen E, Hussain T, Yassin M. A scoring system for the prediction of choledocholithiasis: a prospective cohort study. *Annals of Saudi Medicine*. 2016 Jan;36(1):57–63.
20. Jovanovic P, Salkic NN, Zerem E. Artificial neural network predicts the need for therapeutic ERCP in patients with suspected choledocholithiasis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2014 Aug;80(2):260–8.
21. Khalfallah M, Dougaz W, Bedoui R, Bouasker I, Chaker Y, Nounira R, et al. Validation of the Lacaine-Huguier predictive score for choledocholithiasis: Prospective study of 380 patients. *Journal of Visceral Surgery*. 2012 Feb;149(1):e66–72.
22. Sherman JL, Shi EW, Ranasinghe NE, Sivasankaran MT, Prigoff JG, Divino CM. Validation and improvement of a proposed scoring system to detect retained common bile duct stones in gallstone pancreatitis. *Surgery*. 2015 Jun;157(6):1073–9.
23. Menezes N, Marson LP, debeaux AC, Muir IM, Auld CD. Prospective analysis of a scoring system to predict choledocholithiasis. *Br J Surg*. 2000 Sep;87(9):1176–81.
24. Sarli L, Costi R, Gobbi S, Iusco D, Sgobba G, Roncoroni L. Scoring system to predict asymptomatic choledocholithiasis before laparoscopic cholecystectomy. A matched case-control study. *Surg Endosc*. 2003 Sep;17(9):1396–403.
25. Trondsen E, Edwin B, Reiertsen O, Faerden AE, Fagertun H, Rosseland AR. Prediction of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a prospective validation of a discriminant analysis function. *Arch Surg*. 1998 Feb;133(2):162–6.
26. Sun X-D, Cai X-Y, Li J-D, Cai X-J, Mu Y-P, Wu J-M. Prospective study of scoring system in selective intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy. *World J Gastroenterol*. 2003 Apr;9(4):865–7.

27. Copelan A, Kapoor BS. Cholelithiasis: Diagnosis and Management. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. 2015 Dec;18(4):244–55.
28. Tazuma S. Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2006 Jan;20(6):1075–83.
29. Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, Miquel J-F, Méndez-Sánchez N, Portincasa P, et al. Gallstones. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. 2016 Dec [cited 2019 Sep 15];2(1). Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp201624>
30. Grundy SM. Cholesterol gallstones: a fellow traveler with metabolic syndrome. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004 Jul 1;80(1):1–2.
31. Di Ciaula A, Wang DQ-H, Portincasa P. An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2018 Mar;34(2):71–80.
32. Wang DQ-H, Neuschwander-Tetri BA, Portincasa P. The Biliary System, Second Edition. *Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function*. 2016 Dec 14;8(5):i–178.
33. Joshi AD, Andersson C, Buch S, Stender S, Noordam R, Weng L-C, et al. Four Susceptibility Loci for Gallstone Disease Identified in a Meta-analysis of Genome-Wide Association Studies. *Gastroenterology*. 2016 Aug;151(2):351-363.e28.
34. Santos BF, Soper N, editors. *Cholelithiasis: Comprehensive Surgical Management* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cited 2020 Oct 27]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-74503-9>
35. Wijarnpreecha K, Panjawatanan P, Manatsathit W, Cheungpasitporn W, Pungpapong S, Lukens FJ, et al. Association Between Juxtapapillary Duodenal Diverticula and Risk of Cholelithiasis: a Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2018 Dec;22(12):2167–76.

36. Rosseland AR, Glomsaker TB. Asymptomatic common bile duct stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Nov;12(11):1171–3.
37. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer. *Gut and Liver*. 2012 Apr 15;6(2):172–87.
38. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *Journal of Hepatology*. 2016 Jul;65(1):146–81.
39. Collins C, Maguire D, Ireland A, Fitzgerald E, O’Sullivan GC. A Prospective Study of Common Bile Duct Calculi in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy: Natural History of Choledocholithiasis Revisited. *Annals of Surgery*. 2004 Jan;239(1):28–33.
40. Ammori BJ, Birbas K, Davides D, Vezakis A, Larvin M, McMahon MJ. Routine vs “on demand” postoperative ERCP for small bile duct calculi detected at intraoperative cholangiography. Clinical evaluation and cost analysis. *Surg Endosc*. 2000 Dec;14(12):1123–6.
41. Caddy GR, Kirby J, Kirk SJ, Allen MJ, Moorehead RJ, Tham TC. Natural history of asymptomatic bile duct stones at time of cholecystectomy. *Ulster Med J*. 2005 Sep;74(2):108–12.
42. Lee D, Ahn YJ, Lee HW, Chung JK, Jung IM. Prevalence and characteristics of clinically significant retained common bile duct stones after laparoscopic cholecystectomy for symptomatic cholelithiasis. *Annals of Surgical Treatment and Research*. 2016;91(5):239.
43. van Geenen EJM, van der Peet DL, Bhagirath P, Mulder CJJ, Bruno MJ. Etiology and diagnosis of acute biliary pancreatitis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2010 Aug 10;7:495.
44. Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, Sultan S, Fishman DS, Qumseya BJ, Cortessis VK, et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2019 Jun;89(6):1075-1105.e15.
45. Manes G, Paspatis G, Aabakken L, Anderloni A, Arvanitakis M, Ah-Soune P, et al. Endoscopic management of common bile duct stones:

- European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. 2019 May;51(05):472–91.
46. Diehl AK, Sugarek NJ, Todd KH. Clinical evaluation for gallstone disease: usefulness of symptoms and signs in diagnosis. *Am J Med*. 1990 Jul;89(1):29–33.
 47. Arain MA, Freeman ML. Choledocholithiasis: clinical manifestations, diagnosis, and management. *UpToDate*: Aug, 2017 - uptodate.com.
 48. Wilcox CM, Kim H, Trevino J, Ramesh J, Monkemuller K, Varadarajulu S. Prevalence of Normal Liver Tests in Patients with Choledocholithiasis Undergoing Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Digestion*. 2014;89(3):232–8.
 49. Mei Y, Chen L, Zeng P-F, Peng C-J, Wang J, Li W-P, et al. Combination of serum gamma-glutamyltransferase and alkaline phosphatase in predicting the diagnosis of asymptomatic choledocholithiasis secondary to cholecystolithiasis. *World Journal of Clinical Cases*. 2019 Jan 26;7(2):137–44.
 50. Yang M-H, Chen T-H, Wang S-E, Tsai Y-F, Su C-H, Wu C-W, et al. Biochemical predictors for absence of common bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surgical Endoscopy*. 2008 Jul;22(7):1620–4.
 51. Jovanović P, Salkić NN, Zerem E, Ljuca F. Biochemical and ultrasound parameters may help predict the need for therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in patients with a firm clinical and biochemical suspicion for choledocholithiasis. *European Journal of Internal Medicine*. 2011 Dec;22(6):e110–4.
 52. Isherwood J, Garcea G, Williams R, Metcalfe M, Dennison A. Serology and ultrasound for diagnosis of choledocholithiasis. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 2014 Apr;96(3):224–8.
 53. Nárvaez Rivera RM, González González JA, Monreal Robles R, García Compean D, Paz Delgadillo J, Garza Galindo AA, et al. Accuracy of ASGE criteria for the prediction of choledocholithiasis. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2016;108.

54. Magalhães J, Rosa B, Cotter J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for suspected choledocholithiasis: From guidelines to clinical practice. *World journal of gastrointestinal endoscopy*. 2015 Feb 17;7(2):128–34.
55. Rubin MIN, Thosani NC, Tanikella R, Wolf DS, Fallon MB, Lukens FJ. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for suspected choledocholithiasis: Testing the current guidelines. *Digestive and Liver Disease*. 2013 Sep;45(9):744–9.
56. Aleknaite A, Simutis G, Stanaitis J, Valantinas J, Strupas K. Risk assessment of choledocholithiasis prior to laparoscopic cholecystectomy and its management options. *United European Gastroenterology Journal*. 2018 Apr;6(3):428–38.
57. Venneman NG, Buskens E, Besselink MGH, Stads S, Go PMNYH, Bosscha K, et al. Small Gallstones Are Associated with Increased Risk of Acute Pancreatitis: Potential Benefits of Prophylactic Cholecystectomy? *The American Journal of Gastroenterology*. 2005 Nov;100(11):2540–50.
58. Gurusamy KS, Giljaca V, Takwoingi Y, Higgie D, Poropat G, Štimac D, et al. Ultrasound versus liver function tests for diagnosis of common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 26;(2):CD011548.
59. Kang J, Paik K, Lee J, Kim HW, Lee J, Hwang J-H, et al. The Efficacy of Clinical Predictors for Patients with Intermediate Risk of Choledocholithiasis. *Digestion*. 2016;94(2):100–5.
60. Daradkeh S, Tarawneh E, Al-Hadidy A. Factors affecting common bile duct diameter. *Hepatogastroenterology*. 2005 Dec;52(66):1659–61.
61. Kratzer W, Wahl S, Vonend C, Schmidt S, Öztürk S, Hänle M, et al. Caliber of the common bile duct: effect of cholecystectomy and other factors in a ultrasonographic study of 8534 patients. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2015 Oct 19;53(10):1161–6.
62. Peng R, Zhang L, Zhang X-M, Chen T-W, Yang L, Huang X-H, et al. Common bile duct diameter in an asymptomatic population: A

- magnetic resonance imaging study. *World Journal of Radiology*. 2015;7(12):501.
63. Giljaca V, Gurusamy K, Takwoingi Y, Higgie D, Poropat G, Štimac D, et al. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography for common bile duct stones. *The Cochrane database of systematic reviews* [Internet]. 2015 Feb 27 [cited 2017 Jan 10]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25719224>
 64. Meeralam Y, Al-Shammari K, Yaghoobi M. Diagnostic accuracy of EUS compared with MRCP in detecting choledocholithiasis: a meta-analysis of diagnostic test accuracy in head-to-head studies. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2017 Dec;86(6):986–93.
 65. Jamal K, Smith H, Ratnasingham K, Siddiqui M, McLachlan G, Belgaumkar A. Meta-analysis of the diagnostic accuracy of laparoscopic ultrasonography and intraoperative cholangiography in detection of common bile duct stones. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 2016 Apr;98(04):244–9.
 66. Lee HW, Song TJ, Park DH, Lee SS, Seo D-W, Lee SK, et al. Diagnostic performance of the current risk-stratified approach with computed tomography for suspected choledocholithiasis and its options when negative finding. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* [Internet]. 2019 Jun [cited 2019 Aug 12]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1499387219301286>
 67. Gurusamy KS, Giljaca V, Takwoingi Y, Higgie D, Poropat G, Štimac D, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus intraoperative cholangiography for diagnosis of common bile duct stones. *Cochrane Hepato-Biliary Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2015 Feb 26 [cited 2018 Nov 26]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010339.pub2>
 68. Kim CW. Common bile duct stones on multidetector computed tomography: Attenuation patterns and detectability. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(11):1788.

69. Jenssen C. Endoscopic Ultrasound Examination of the Papilla and the Biliary System. *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy*. 2013 Oct;1(2):465–8.
70. Sharma M. Imaging of common bile duct by linear endoscopic ultrasound. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. 2015;7(15):1170.
71. Fuccio L, Larghi A. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: How to obtain a core biopsy? *Endosc Ultrasound*. 2014 Apr;3(2):71–81.
72. Shah RM, Tarnasky P, Kedia P. A review of endoscopic ultrasound guided endoscopic retrograde cholangiopancreatography techniques in patients with surgically altered anatomy. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:90.
73. Wee D, Izard S, Grimaldi G, Raphael K, Lee T-P, Trindade A. EUS assessment for intermediate risk of choledocholithiasis after a negative magnetic resonance cholangiopancreatography. *Endoscopic Ultrasound*. 2020;9(5):337.
74. Sonnenberg A, Enestvedt BK, Bakis G. Management of Suspected Choledocholithiasis: A Decision Analysis for Choosing the Optimal Imaging Modality. *Digestive Diseases and Sciences*. 2016 Feb;61(2):603–9.
75. Ponchon T, Genin G, Mitchell R, Henry L, Bory RM, Bodnar D, et al. Methods, Indications, and Results of Percutaneous Choledochoscopy: A Series of 161 Procedures. *Annals of Surgery*. 1996 Jan;223(1):26–36.
76. Komanduri S, Thosani N, Abu Dayyeh BK, Aslanian HR, Enestvedt BK, Manfredi M, et al. Cholangiopancreatography. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2016 Aug;84(2):209–21.
77. Hope WW, Fanelli R, Walsh DS, Narula VK, Price R, Stefanidis D, et al. SAGES clinical spotlight review: intraoperative cholangiography. *Surgical Endoscopy*. 2017 May;31(5):2007–16.

78. Waage A. Iatrogenic Bile Duct Injury: A Population-Based Study of 152 776 Cholecystectomies in the Swedish Inpatient Registry. *Archives of Surgery*. 2006 Dec 1;141(12):1207.
79. Rystedt JML, Tingstedt B, Montgomery F, Montgomery AK. Routine intraoperative cholangiography during cholecystectomy is a cost-effective approach when analysing the cost of iatrogenic bile duct injuries. *HPB*. 2017 Oct;19(10):881–8.
80. Photi ES, El-Hadi A, Brown S, Swafe L, Ashford-Wilson S, Barwell J, et al. The Routine Use of Cholangiography for Laparoscopic Cholecystectomy in the Modern Era. *JSLs : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 2017;21(3):e2017.00032.
81. Wysocki AP. Population-Based Studies Should not be Used to Justify a Policy of Routine Cholangiography to Prevent Major Bile Duct Injury During Laparoscopic Cholecystectomy. *World Journal of Surgery*. 2017 Jan;41(1):82–9.
82. Giulea C, Enciu O, Bircă T, Miron A, -. Selective Intraoperative Cholangiography in Laparoscopic Cholecystectomy. *Chirurgia (Bucur)*. 2016 Feb;111(1):26–32.
83. Iranmanesh P, Tobler O, De Sousa S, Andres A, Frossard J-L, Morel P, et al. Feasibility, benefit and risk of systematic intraoperative cholangiogram in patients undergoing emergency cholecystectomy. *Alpini GD, editor. PLOS ONE*. 2018 Jun 28;13(6):e0199147.
84. Capelluto E, Barrat C, Catheline J, Champault G. Expérience de la cholangiographie peropératoire systématique au cours de la cholécystectomie laparoscopique. *Chirurgie*. 1999 Nov;124(5):536–42.
85. Mohandas S, John AK. Role of Intra Operative Cholangiogram in current day practice. *International Journal of Surgery*. 2010;8(8):602–5.
86. Yeo D, Mackay S, Martin D. Single-incision laparoscopic cholecystectomy with routine intraoperative cholangiography and common bile duct exploration via the umbilical port. *Surgical Endoscopy*. 2012 Apr;26(4):1122–7.

87. Adams MA, Hosmer AE, Wamsteker EJ, Anderson MA, Elta GH, Kubiliun NM, et al. Predicting the likelihood of a persistent bile duct stone in patients with suspected choledocholithiasis: Accuracy of existing guidelines and the impact of laboratory trends. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2015 Jul;82(1):88–93.
88. Suarez AL, LaBarre NT, Cotton PB, Payne KM, Coté GA, Elmunzer BJ. An assessment of existing risk stratification guidelines for the evaluation of patients with suspected choledocholithiasis. *Surgical Endoscopy*. 2016 Feb 19;30(10):4613–8.
89. He H, Tan C, Wu J, Dai N, Hu W, Zhang Y, et al. Accuracy of ASGE High-Risk Criteria in Evaluation of Patients with Suspected Common Bile Duct Stones. *Gastrointestinal Endoscopy* [Internet]. 2017 Feb [cited 2017 Feb 19]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510717300834>
90. Prachayakul V, Aswakul P, Bhunthumkomol P, Deesomsak M. Diagnostic yield of endoscopic ultrasonography in patients with intermediate or high likelihood of choledocholithiasis: a retrospective study from one university-based endoscopy center. *BMC Gastroenterology* [Internet]. 2014 Dec [cited 2017 Feb 22];14(1). Available from: <http://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-230X-14-165>
91. Ellis PH. The story of gallstones and their treatment. *J Perioper Pract*. 2019 Nov;29(11):382–4.
92. Courvoiser L. *Kasuistisch statistische beitraege*. Leipzig: Vogel; 1890.
93. Kehr H. *Introduction to the Differential Diagnosis of the Separate Forms of Gallstone Disease: Based Upon His Own Experience Gained in 433 Laparotomies for Gallstones*. Philadelphia : P. Blakiston's Son; 1901.
94. Hutchinson WB, Blake T. Operative cholangiography. *Surgery*. 1957 Apr;41(4):605–12.
95. Colcock BP, Perey B. EXPLORATION OF THE COMMON BILE DUCT. *Surg Gynecol Obstet*. 1964 Jan;118:20–4.

96. Glenn F, Hays DM. The causes of death following biliary tract surgery for nonmalignant disease. *Surg Gynecol Obstet.* 1952 Mar;94(3):283–96.
97. Mather JH, Williams WR. CHOLECYSTOGRAPHY: THE RESULTS OF 125 CONSECUTIVE CASES EXAMINED BY THE ORAL ADMINISTRATION OF THE SALT. *Br Med J.* 1927 Apr 2;1(3456):614–5.
98. Mirizzi PL. Operative cholangiography. *Surg Gynecol Obstet.* 1937;65:702.
99. Kozarek RA. The Past, Present, and Future of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2017 Oct;13(10):620–2.
100. Ahmed M, Kanotra R, Savani G, Kotadiya F, Patel N, Tareen S, et al. Utilization trends in inpatient endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): A cross-sectional US experience. *Endoscopy International Open.* 2017 Apr;05(04):E261–71.
101. Sviklius A. *Mechaninė gelta.* Vilnius: Mokslas; 1987. 218 p.
102. Bubnys A, Čepulienė I, Valentinavičienė G, Jucevičius B. Endoskopinė retrogradinė cholangiopankreatografija. *Sveikatos apsauga.* 1983;2:16–9.
103. Strupas K. *Laparoskopinė cholecistektomija.* Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla; 1996.
104. Jarnagin WR, Allen PJ, Chapman WC, D’Angelica MI, DeMatteo RP, Do RKG, et al., editors. *Blumgart’s surgery of the liver, biliary tract, and pancreas.* Sixth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017.
105. Strömberg C, Nilsson M. Nationwide study of the treatment of common bile duct stones in Sweden between 1965 and 2009. *British Journal of Surgery.* 2011 Dec;98(12):1766–74.
106. Zhu JG, Han W, Guo W, Su W, Bai ZG, Zhang ZT. Learning curve and outcome of laparoscopic transcystic common bile duct exploration for choledocholithiasis: Learning curve and outcome of laparoscopic

- transcystic exploration. *British Journal of Surgery*. 2015 Dec;102(13):1691–7.
107. Bekheit M, Smith R, Ramsay G, Soggiu F, Ghazanfar M, Ahmed I. Meta-analysis of laparoscopic transcystic *versus* transcholedochal common bile duct exploration for choledocholithiasis: Laparoscopic transcystic *versus* transcholedochal approach for choledocholithiasis. *BJS Open*. 2019 Jun;3(3):242–51.
 108. Jones T, Al Musawi J, Navaratne L, Martinez-Isla A. Holmium laser lithotripsy improves the rate of successful transcystic laparoscopic common bile duct exploration. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2019 Dec;404(8):985–92.
 109. Noel R, Arnelo U, Swahn F. Intraoperative versus postoperative rendezvous endoscopic retrograde cholangiopancreatography to treat common bile duct stones during cholecystectomy. *Digestive Endoscopy*. 2019 Jan;31(1):69–76.
 110. Testoni P, Mariani A, Aabakken L, Arvanitakis M, Bories E, Costamagna G, et al. Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2016 Jun 14;48(07):657–83.
 111. Ricci C, Pagano N, Taffurelli G, Pacilio CA, Migliori M, Bazzoli F, et al. Comparison of Efficacy and Safety of 4 Combinations of Laparoscopic and Intraoperative Techniques for Management of Gallstone Disease With Biliary Duct Calculi: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Surgery*. 2018 Jul 18;153(7):e181167.
 112. Kageoka M, Watanabe F, Maruyama Y, Nagata K, Ohata A, Noda Y, et al. LONG-TERM PROGNOSIS OF PATIENTS AFTER ENDOSCOPIC SPHINCTEROTOMY FOR CHOLEDOCHOLITHIASIS. *Digestive Endoscopy*. 2009 Jul;21(3):170–5.
 113. Byrne MF, McLoughlin MT, Mitchell RM, Gerke H, Pappas TN, Branch MS, et al. The fate of patients who undergo “preoperative” ERCP to clear known or suspected bile duct stones. *Surgical Endoscopy*. 2009 Jan;23(1):74–9.

114. Mallick R, Rank K, Ronstrom C, Amateau SK, Arain M, Attam R, et al. Single-session laparoscopic cholecystectomy and ERCP: a valid option for the management of choledocholithiasis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2016 Oct;84(4):639–45.
115. ElGeidie AA. Single-session minimally invasive management of common bile duct stones. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(41):15144.
116. Baucom RB, Feurer ID, Shelton JS, Kummerow K, Holzman MD, Poulouse BK. Surgeons, ERCP, and laparoscopic common bile duct exploration: do we need a standard approach for common bile duct stones? *Surgical Endoscopy*. 2016 Feb;30(2):414–23.
117. Cai J-S, Qiang S, Bao-Bing Y. Advances of recurrent risk factors and management of choledocholithiasis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2017 Jan 2;52(1):34–43.
118. Yamamoto R, Tazuma S, Kanno K, Igarashi Y, Inui K, Ohara H, et al. Ursodeoxycholic acid after bile duct stone removal and risk factors for recurrence: a randomized trial. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2016 Feb;23(2):132–6.
119. Tandan M. Extracorporeal shock wave lithotripsy for pancreatic and large common bile duct stones. *World Journal of Gastroenterology*. 2011;17(39):4365.
120. Lau H, Lo CY, Patil NG, Yuen WK. Early versus delayed-interval laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: A metaanalysis. *Surgical Endoscopy*. 2006 Jan;20(1):82–7.
121. Abe T, Amano H, Hanada K, Bekki T, Minami T, Yonehara S, et al. Efficacy and safety of early cholecystectomy for comorbid acute cholecystitis and acute cholangitis: Retrospective cohort study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2019 Feb;38:8–12.
122. da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, Besselink MG, van Santvoort HC, van Brunschot S, et al. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015 Sep;386(10000):1261–8.

123. Kiriya S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA, et al. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2013 Jan;20(1):24–34.
124. Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, et al. TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2013 Jan;20(1):35–46.
125. Okamoto K, Suzuki K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Endo I, et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018 Jan;25(1):55–72.
126. Doyle DJ, Goyal A, Bansal P, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification (ASA Class). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Oct 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441940/>
127. Ammori BJ, Vezakis A, Davides D, Martin IG, Larvin M, McMahon MJ. Laparoscopic cholecystectomy in morbidly obese patients. *Surg Endosc*. 2001 Nov;15(11):1336–9.
128. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, et al. Incidence Rates of Post-ERCP Complications: A Systematic Survey of Prospective Studies. *The American Journal of Gastroenterology*. 2007 Aug;102(8):1781–8.

PRIEDAI

1 priedas. Bioetikos leidimas ir papildymas retrospektyviajam tyrimui



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Viešoji įstaiga, Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius, tel. (8 5) 268 7001, faks. (8 5) 272 8646, el. p. infor@cr.vu.lt.
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 211950810.

Fakulteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 239 8701, (8 5) 239 7800, faks. (8 5) 239 8705,
el. p. mf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2016-12-13 Nr.158200-16-870-395

Tyrimo pavadinimas:

Tulžies latakų akmenligės rizikos įvertinimo ir gydymo taktikos parinkimo prieš planuojamą cholecistektomiją retrospektyvinė analizė

Protokolo Nr.: TLA01
Versija: 3
Data: 2016-11-18

Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma:

Versija: 1
Data: 2016-11-18

Priedas nr. 1 v. 1
Renkamų duomenų anketa 2016-10-03

Pagrindiniai tyrėjai: **Gintaras Simutis**
Įstaigos pavadinimas: Vilniaus Universiteto ligoninės Santariškių klinikos
Adresas: Santariškių g. 2, 08661 Vilnius, Lietuva
Leidimas galioja iki: **2017-12-01**

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2016/12), vykusio 2016 m. gruodžio 13 d. sprendimu.

| Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai | | | |
|---|---------------------------------|--------------------------|-------------------|
| Nr. | Vardas, pavardė | veiklos sritis | dalyvavo posėdyje |
| 1 | doc. dr. Laimutė Jakavonytė | filosofija | taip |
| 2 | prof.dr. Jolanta Dadonienė | epidemiologija, medicina | taip |
| 3 | doc.dr. Jaunius Gumbis | teisė | ne |
| 4 | Genovaitė Bulzgytė | slauga | taip |
| 5 | prof.dr. Augustina Jankauskienė | medicina | taip |
| 6 | dr. Laura Malinauskienė | medicina | taip |
| 7 | Eglė Zubienė | psichologija | taip |
| 8 | prof. Saulius Vosylius | medicina | taip |
| 9 | Ugnė Šakūnienė | pacientų teisės | taip |

Pirmininkė



Laura Malinauskienė



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Viešoji įstaiga, Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius, tel. (8 5) 268 7001, faks. (8 5) 272 8646, el. p. infor@er.vu.lt.
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 211950810.
Fakulteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 239 8701, (8 5) 239 7800, faks. (8 5) 239 8705,
el. p. mf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

Biomedicininio tyrimo
„Tulžies latakų akmenligės rizikos įvertinimo ir
gydymo taktikos parinkimo prieš planuojamą
cholecistektomiją retrospektyvinė analizė“
pagrindiniam tyrėjui Gintarui Simučiui

2017-07-04 Nr. 158200-870-PP1-25

Dėl leidimo Nr. 158200-16-870-395 papildymo Nr. 1

PRITARIMAS

Vilniaus regioninis biomedicininų tyrimų etikos komitetas susipažino su jūsų prašymu
pritarti biomedicininio tyrimo „Tulžies latakų akmenligės rizikos įvertinimo ir gydymo taktikos
parinkimo prieš planuojamą cholecistektomiją retrospektyvinė analizė“, 2016-12-13 išduoto
leidimo Nr. 158200-16-870-395 papildymui Nr.1.

Komiteto posėdžio, vykusio 2017-07-04 metu nutarta pritarti jūsų prašymui ir,
vadovaujantis Lietuvos bioetikos komiteto direktoriaus 2011 m. liepos 27 d. įsakymo Nr. V-28
III dalimi, atleidžia nuo reikalavimo gauti informuoto asmens sutikimą tyrimui renkant informaciją
iš tiriamųjų medicininių dokumentų.

Pirmininkas

Saulius Vosylis

2 priedas. Bioetikos leidimas ir papildymas perspektyviajam tyrimui



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Viešoji įstaiga, Universiteto g. 3, LT- 01513 Vilnius, tel. (8 5) 268 7001, faks. (8 5) 272 8646, el. p. infor@cr.vu.lt.
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 211950810.
Fakulteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 239 8701, (8 5) 239 7800, faks. (8 5) 239 8705,
el. p. mf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2017-12-05 Nr.158200-17-978-473

Tyrimo pavadinimas:

Dviejų gydymo taktikų „Endoskopija pirmiau“ ar „Cholecistektomija pirmiau“ palyginimas pacientams su tulžies pūslės akmenlige ir vidutine tulžies latakų akmenligės rizika

| | |
|-----------------------------------|---|
| Protokolo Nr.: | TLA02 |
| Versija: | 02 |
| Data: | 2017 12 01 |
| Informuoto asmens sutikimo forma: | 02 2017 12 01 |
| Pagrindinis tyrėjas: | Gintaras Simutis |
| Įstaigos pavadinimas: Adresas: | VšĮ Vilniaus Universiteto ligoninė Santaros klinikos Santariškių g. 2, Vilnius |
| Leidimas galioja iki: | 2020 12 15 |

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2017/12), vykusio 2017 m. gruodžio 5 d. sprendimu.

Pirmininkas



Saulius Vosylis



VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
sui generis darinys prie VILNIAUS UNIVERSITETO

Biomedicininio tyrimo „Dviejų gydymo taktikų „Endoskopija pirmiau“ ar „Cholecistektomija pirmiau“ palyginimas pacientams su tulžies pūslės akmenlige ir vidutine tulžies latakų akmenligės rizika“ 2021-01-26 Nr. 2021-LP-4
pagrindiniam tyrėjui Gintarui Simučiui

PRITARIMAS
BIOMEDICININIO TYRIMO DOKUMENTŲ PAKEITIMAMS

Leidimo Nr. 158200-17-978-473 pakeitimas Nr. 2

Vilniaus regioninis biomedicininių tyrimų etikos komitetas išnagrinėjęs prašymą atlikti su vykdomu biomedicininiu tyrimu „Dviejų gydymo taktikų „Endoskopija pirmiau“ ar „Cholecistektomija pirmiau“ palyginimas pacientams su tulžies pūslės akmenlige ir vidutine tulžies latakų akmenligės rizika“ (leidimas Nr. 158200-17-978-473, išduotas 2017-12-05 d.) susijusių dokumentų pakeitimus pritaria, kad pakeitimai **atitinka** Lietuvos Respublikos biomedicininių tyrimų etikos įstatymo II skyriuje nustatytiems biomedicininių tyrimų etikos reikalavimams. Atsižvelgiant į tai **pritariama**, kad būtų:

- tyrimas leidimas pratęsiamas iki 2021 06 01 d.

Pirmininkas

doc. dr. Alfredas Laurinavičius

Viešoji įstaiga
Universiteto g. 3
01513 Vilnius

Duomenys kaupiami ir saugomi
Juridinių asmenų registre
Kodas 211950810

Komiteto duomenys:
M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius
Tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbek@inf.vu.lt

3 priedas. Klausimynas pacientui ilgalaikio stebėjimo laikotarpiu

| | | |
|--|------|----|
| Susisiekimo data | | |
| <u>Paciento duomenys</u> | | |
| Paciento numeris tyrime | | |
| | taip | ne |
| Ar po tulžies pūslės pašalinimo operacijos jautėte kokius nors sveikatos sutrikimus? Jei taip, kokius? | | |
| <i>patikslinimas</i> | | |
| Ar jautėte pilvo skausmus dešinėje pusėje ar kitose srityse? | | |
| <i>patikslinimas</i> | | |
| Ar buvote pageltęs (pageltusi oda ar akių baltymai)? | | |
| <i>patikslinimas</i> | | |
| Ar buvote sukarščiaavęs be aiškios priežasties, pvz., peršalimo? | | |
| <i>patikslinimas</i> | | |
| Ar dėl šių simptomų kreipėtės į gydytoją? | | |
| <i>patikslinimas</i> | | |
| Jei taip, kokie tyrimai atlikti ir kokia diagnozė / nusiskundimų priežastis nustatyta? | | |
| <i>patikslinimas</i> | | |
| Jei yra TLA recidyvo įtarimų – ar sutiktumėte atvykti į Santaros klinikas papildomiems tyrimams – pilvo organų echoskopijai ir kraujo tyrimui? | | |
| <i>patikslinimas</i> | | |

4 priedas. Įtraukimo, ištyrimo ir gydymo procedūrų lentelė

| | Tyrimo laikotarpis | | | | |
|---------------------------------------|--------------------|-------------|---------------|--------------------------------------|---|
| | Įtraukimas | Priskyrimas | Po priskyrimo | | |
| | | | Gydymas | Trumpalaikis stebėjimas (stacionare) | Ilgalaikis stebėjimas (6–12 mėn. po LC) |
| <i>Tiriamųjų paieška:</i> | | | | | |
| Tinkamumo įvertinimas | x | | | | |
| Informuotas sutikimas | x | | | | |
| Randomizacija | | x | | | |
| <i>Ištyrimo ir gydymo strategija:</i> | | | | | |
| „Endoskopija pirmiau“ | | | x | | |
| „Cholecistektomija pirmiau“ | | | x | | |
| <i>Vertinimai:</i> | | | | | |
| Bilirubino koncentracija | x | | | Pagal poreikį | Pagal poreikį |
| Ultragarsinis tyrimas | x | | | Pagal poreikį | Pagal poreikį |
| Procedūrų aprašymai | | | x | x | |
| Pooperaciniai įrašai | | | x | x | |
| Pokalbis su pacientu | | | | | x |

UŽRAŠAMS

UŽRAŠAMS

UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius
El. p.: info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
Tiražas 25 egz.