

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

КОТИЕВА АЗА ЮСУПОВНА

**ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА, ВОЗНИКШЕГО ПОСЛЕ РЕТРОГРАДНЫХ  
ТРАНСПАПИЛЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ**

14.01.17 – Хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор ШАПОВАЛЪЯНЦ С.Г.

Москва – 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. СТЕНТИРОВАНИЕ ГЛАВНОГО ПРОТОКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КАЧЕСТВЕ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА ПОСЛЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ТРАНСПАПИЛЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1 Социальная значимость, патогенез и методы диагностики острого постманипуляционного панкреатита.....	12
1.2 Превентивные мероприятия, предупреждающие развитие острого постманипуляционного панкреатита.....	18
1.2.1 Факторы риска развития острого постманипуляционного панкреатита.....	18
1.2.2 Медикаментозная профилактика острого постманипуляционного панкреатита .....	20
1.2.3 Эндоскопическая профилактика острого постманипуляционного панкреатита .....	25
1.3 Лечение острого постманипуляционного панкреатита.....	32
1.3.1 Консервативное лечение острого постманипуляционного панкреатита.....	32
1.3.2 Хирургическое лечение острого постманипуляционного панкреатита.....	34
1.3.3 Эндоскопическое лечение острого постманипуляционного панкреатита.....	36
1.4 Нерешенные вопросы .....	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1 Клинический материал и построение исследования.....	42
2.2 Клиническая характеристика больных.....	45
2.2.1 Группа пациентов с профилактическим стентированием главного панкреатического протока.....	45
2.2.2 Группа пациентов с развившимся ОПМП, без профилактического панкреатического стентирования.....	52
2.3 Методы обследования и лечения.....	60
2.4 Схема ведения больных в послеоперационном периоде.....	71
2.5 Статистический анализ данных.....	73

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	74
3.1 Анализ результатов лечения и факторов риска развития постманипуляционного панкреатита в группе пациентов с профилактическим стентированием главного панкреатического протока.....	74
3.2 Анализ результатов лечения и факторов риска развития постманипуляционного панкреатита в группе пациентов с развившимся ОПМП, без профилактического панкреатического стентирования.....	80
3.3 Результаты лечения больных с ОПМП эндоскопическим панкреатическим стентированием.....	91
3.4 Результаты лечения больных с развившимся острым постманипуляционным панкреатитом, проводившегося без эндоскопического ретроградного панкреатического стентирования.....	92
3.5 Результаты статистического анализа.....	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	102
ВЫВОДЫ.....	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БСДК - большой сосочек двенадцатиперстной кишки

ВТ - вирсунготомия

ГПП - главный панкреатический проток

ДИ - доверительный интервал

ДПК - двенадцатиперстная кишка

ДС - диагностическая специфичность метода исследования

ДТ - диагностическая точность метода исследования

ДЧ - диагностическая чувствительность метода исследования

ЖКБ - желчнокаменная болезнь

КТ - компьютерная томография

ЛСК ХЭ – лапароскопическая холецистэктомия

ЛЭ - литоэкстракция

МЖ - механическая желтуха

МРТ - магнитно-резонансная томография

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

МР-ХГ – магнитно-резонансная холангиография

НБД – назо-билиарное дренирование

НИЛ - научно-исследовательская лаборатория

НПВС - нестероидные противовоспалительные средства

ОКХ - острый калькулезный холецистит

ОП – острый панкреатит

ОПМП - острый постманипуляционный панкреатит

ПЖ - поджелудочная железа

ПС - папиллостеноз

ПХЭС - постхолецистэктомический синдром

ПЦОР - прогностическая ценность отрицательного результата

ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата

РДП - ретродуоденальная перфорация

РНИМУ - Российский национальный исследовательский медицинский университет (имени Н.И. Пирогова)

ССС – сердечно-сосудистая система

СРС – саморасширяющийся стент

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ТОХ - терминальный отдел холедоха

УЗИ - ультразвуковое исследование

ХКХ - хронический калькулезный холецистит

ХЛ - холедохолитиаз

ЭПСТ - эндоскопическая папиллосфинктеротомия

ЭПТ - эндоскопическая папиллотомия

ЭРХГ - эндоскопическая ретроградная холангиография

ЭРХПГ - эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатикография

ЭУС - эндоскопическая ультрасонография

1 Френч (Фр.) - единица измерения, соответствует 0.33 мм

N – число объектов исследования

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

В настоящее время на фоне увеличения частоты заболеваний органов панкреатобилиарной зоны, неуклонно растет количество малоинвазивных вмешательств, среди которых одно из ведущих мест занимает эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ), признанная «золотым стандартом» лечения холедохолитиаза [92,227]. Однако, несмотря на существенную эволюцию эндоскопической аппаратуры и инструментария, тщательный анализ триггерных факторов развития осложнений [54,201], разнообразные разработки профилактических мероприятий, остается достаточно высоким процент осложнений после транспапиллярных вмешательств и в среднем составляет 10-11% [118,128,272]. Среди осложнений после ретроградных эндоскопических вмешательств на большом сосочке двенадцатиперстной кишки (БСДК), лидирующую позицию на протяжении последних десятилетий занимает острый постманипуляционный панкреатит (ОПМП) [48,80], частота возникновения которого составляет более 50,0% от общего количества осложнений [54,80]. Данное осложнение является и наиболее тяжело текущим, провоцируя и обуславливая около 40,0% летальности после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатикографии (ЭРХПГ) [117,170]. Кроме того, проблема затрагивает и экономическую сторону, требуя зачастую длительного пребывания больного в отделении интенсивной терапии, что существенно увеличивает стоимость данного лечения [80,82].

Ввиду чего остаются актуальными профилактические меры, к которым не ослабевает внимание практикующих врачей. Описанные в литературе профилактические мероприятия разнообразны: от простых в применении - медикаментозных мер [41,128,237,251,257-60], и технически достаточно сложного - превентивного дренирования главного панкреатического протока (ГПП), признанного в настоящее время «золотым стандартом» в предупреждении ОПМП [56-60,148,161,189,216], до сочетанного применения обоих данных методов в различных вариациях [63,132,135,212]. Однако, если относительно первых - превалирующее большинство специалистов солидарны во мнении об эффективном применении нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [41,128,251,257-59], и эффективность превентивного панкреатического дренирования также не вызывает сомнений [136,207,264], то касательно технических аспектов его выполнения существуют диаметрально разные точки зрения [129,188]. Вследствие чего пристальное внимание практикующих специалистов направлено на изучение и освоение особенностей техники профилактического стентирования ГПП, снижающих риск развития осложнений и повышающих эффективность метода [80,82,127-9,287].

В настоящее время вопрос лечебного дренирования ГПП при ОПМП не достаточно изучен. В мировой литературе предпринимаются лишь первые шаги по его оценке, представленные несколькими публикациями [31,163,175,196]. Так, первая статья об успешном лечебном панкреатическом стентировании была опубликована достаточно недавно - лишь в 2009 г. (L. Madacsy' с соавт.) [196] и несколько позже - в 2014 - появилась и отечественная статья (А.С. Маады и соавт.) [31], однако в первом случае - речь идет о шести, а во втором - об одиннадцати клинических случаях успешного панкреатического дренирования, причем последняя группа смешанная и в это число входят и пациенты с острым панкреатитом, развившимся после острой блокады терминального отдела холедоха (ТОХ). Тем не менее, несмотря на единичные исследования, на данный подход к лечению ОПМП возлагаются большие надежды, а сам метод лечения представляется авторам перспективным. Вместе с тем, однозначных рекомендаций по этому вопросу нет.

В связи с вышеперечисленным, четко обозначилась проблема и актуальность предупреждения и лечения уже развившегося осложнения после эндоскопических транспапиллярных вмешательств.

#### **Степень разработанности темы исследования и нерешенные вопросы**

Несмотря на широкую освещенность в медицинской литературе различных профилактических мер, предупреждающих развитие данного осложнения, в настоящее время не определено единое мнение касательно показаний и противопоказаний к выполнению, а также роли превентивного стентирования ГПП в предупреждении развития ОПМП у пациентов с высоким риском развития осложнения, что и обуславливает необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

Несколько иная ситуация обстоит с освещенностью темы панкреатического дренирования, преследующего лечебные цели. В последнее время наметилась тенденция к неуклонному росту проявления интереса и к тематике лечебного стентирования ГПП, однако подобные публикации в мировой литературе единичны и не освещают всех аспектов и технических нюансов его применения в практике, а также не анализируют его преимущества и возможные риски возникновения осложнений в случае безуспешности манипуляции. Более того, описанные в публикациях клинические примеры представляют собой лишь отдельно взятые единичные наблюдения, не отражающие целостности тематики, и не содержат статистического анализа.

Таким образом, неизученными остаются следующие вопросы: каковы показания к выполнению превентивного панкреатического стентирования и могут ли быть опеределены параметры принадлежности больного к группе высокого риска развития ОПМП; каковы технические аспекты и особенности практического применения лечебного и профилактического стентирования ГПП и возможно ли усовершенствование последнего; имеет ли преимущества ле-

чебное панкреатическое дренирование перед уже известными методами лечения; может ли быть определена роль эндоскопического транспапиллярного дренирования панкреатического протока в общем комплексе лечения данного осложнения.

В связи с вышеизложенными неизученными вопросами, была определена цель предпринятого нами исследования.

**Цель работы:** оценить эффективность современных эндоскопических методов профилактики и лечения острого постманипуляционного панкреатита.

**Задачи исследования:**

1. Выделить группу больных с высоким риском развития острого постманипуляционного панкреатита после транспапиллярных вмешательств.
2. Определить роль панкреатического стентирования в профилактике ОПМП.
3. Оценить результаты транспапиллярного стентирования панкреатического протока в лечении острого постманипуляционного панкреатита.
4. Определить место эндоскопического транспапиллярного дренирования ГПП в общем комплексе лечения ОПМП.

**Научная новизна исследования**

Произведена оценка и научное обоснование влияния различных факторов, существенно увеличивающих на риск развития ОПМП в послеоперационном периоде, в результате чего математическими методами определено и подтверждено, что при сочетании трех и более факторов риска, существенно возрастает вероятность возникновения данного осложнения у пациентов без предварительно выполненного профилактического стентирования ГПП.

Усовершенствован подход к отбору пациентов для выполнения эндоскопического дренирования панкреатического протока, в качестве профилактики развития острого искусственного панкреатита, учитывающий весь спектр факторов риска ОПМП и позволяющий минимизировать возможность развития осложнений данной манипуляции.

Детально описана техника выполнения лечебного панкреатического стентирования как нового метода лечения ОПМП.

Впервые доказана эффективность дренирования ГПП в качестве нового метода лечения острого постманипуляционного панкреатита. Подтверждено благоприятное влияние на исход заболевания, а также его экономическая целесообразность.

**Практическая значимость результатов исследования**

Определенное в результате работы количество факторов риска, достаточно точно позволяет прогнозировать вероятность риска развития острого постманипуляционного панкреатита в каждом индивидуальном случае, и на основании этого снижать вероятность его возникновения, применяя профилактическое стентирование ГПП в группе высокого риска

развития данного осложнения.

Сформулированы рекомендации по методике выполнения лечебного панкреатического дренирования с указанием его технических деталей и подбора оптимальных модификаций необходимого инструментария.

Выявленная в результате исследования и впервые доказанная на клиническом материале эффективность панкреатического стентирования как нового лечебного метода острого постманипуляционного панкреатита позволяет применять данный способ лечения в широкой клинической практике, в особенности, учитывая его преимущества перед альтернативными лечебными методами: благоприятный исход лечения и низкую частоту осложнений, а также подтвержденную математическими методами экономическую выгоду.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Определение наиболее важных факторов риска развития ОПМП позволяет выделить категорию пациентов с высоким риском развития осложнения.
2. Превентивное эндоскопическое панкреатическое дренирование является эффективной мерой предупреждения развития постманипуляционного панкреатита.
3. Применение панкреатического стентирования ГПП в лечении развившегося острого постманипуляционного панкреатита при минимальном риске его осложнений, повышает эффективность лечения данной категории больных, а также уменьшает сроки пребывания пациентов в стационаре.
4. Клиническая эффективность эндоскопического лечебного дренирования у больных с развившимся острым постманипуляционным панкреатитом определяется анатомическим строением панкреатобилиарного дерева, минимальными сроками выполнения вмешательства от момента развития данного осложнения, а также опытом и уровнем владения эндоскопическими навыками специалиста, выполняющего вмешательство.

### **Внедрение результатов диссертационной работы в клиническую практику**

Работа выполнена на кафедре госпитальной хирургии №2 с научно-исследовательской лабораторией (НИЛ) хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии лечебного факультета (заведующий кафедрой - профессор, д.м.н. С.Г. Шаповальянц) ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) имени Н.И. Пирогова Минздрава России (ректор - академик РАН, д.б.н. С.А. Лукьянов), расположенной на базе ГБУЗ ГКБ 31 Департамента Здравоохранения Москвы (главный врач – к.м.н. Н.М. Ефремова). Основные положения и рекомендации диссертационной работы внедрены в клиническую практику двух отделений хирургии и отделения эндоскопии ГБУЗ ГКБ 31 Департамента Здравоохранения города Москвы, а также ГБУЗ ГКБ 17 Департамента Здравоохранения города Москвы (главный

врач – к.м.н. Б.Г. Завьялов), и используются в качестве учебного материала при обучении студентов, ординаторов, аспирантов, а также врачей-стажеров на кафедре госпитальной хирургии №2 с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России.

### **Апробация диссертации**

Материалы диссертации были доложены и обсуждены на: XIX Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2013), Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» в 2013 г., 2015 г., и в 2017 г. (Санкт-Петербург), 21 Европейской гастроэнтерологической неделе United European gastroenterology UEG week (Берлин, Германия, 2013), 2-ом съезде врачей неотложной медицины (Москва, 2013), Международном конгрессе Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ в 2013 г. (Донецк, Украина) и в 2014 г. (Пермь), пленуме правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ в 2014 г. (Тюмень), Всемирном конгрессе по гепатопанкреатобилиарной хирургии IHPBA World Congress 2014 (Сеул, Северная Корея, 2014), IX Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых в 2014 г. (Москва), 4-ом международном симпозиуме International Complications in GI Endoscopy (Ганновер, Германия, 2015), III Международной научно-практической конференций «Осложнения, ошибки и неудачи в эндоскопии» (Санкт-Петербург, 2016), международном конгрессе европейского гастроэнтерологического сообщества ESGE Days 2018 (Будапешт, Венгрия, 2018), Международном конгрессе Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ (Алматы, Казахстан, 2018), и 26 Европейской гастроэнтерологической неделе United European gastroenterology UEG week 2018 (Австрия, Вена, 2018).

Основные положения диссертации были доложены 24 мая 2018 года на совместной научной конференции сотрудников кафедры госпитальной хирургии №2 с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии лечебного факультета (заведующий кафедрой - профессор, д.м.н. С.Г. Шаповальянц) ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России (ректор - академик РАН, д.б.н. С.А. Лукьянов), и двух хирургических отделений городской клинической больницы 31 (главный врач – к.м.н. Н.М. Ефремова).

### **Публикации**

По теме диссертационной работы опубликовано 15 печатных работ: 3 статьи в центральной медицинской печати, в числе которых 2 работы опубликованы в центральных медицинских изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки РФ; 12 работ опубликованы в сборниках научно-практических конференций, 3 из которых - в зарубежных. Кроме того, оформлен и получен патент на изобретение: «Способ лечения острого постманипуляционного панкреатита» (Патент №2562135, Государственный реестр изобретений РФ 10.08.2015).

**Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 137 страницах печатного текста, и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 27 рисунками, 17 таблицами, 4 клиническими примерами. Библиографический указатель содержит 287 источников литературы, включая 69 отечественных и 218 зарубежных источников.

# **ГЛАВА 1. СТЕНТИРОВАНИЕ ГЛАВНОГО ПРОТОКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КАЧЕСТВЕ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА ПОСЛЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ТРАНСПАПИЛЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1 Социальная значимость, патогенез и методы диагностики острого постманипуляционного панкреатита**

Хорошо известно, что в последние десятилетия все больше расширяются возможности и диапазон применения малоинвазивной хирургии. В том числе существенно растет роль эндоскопических методик, включая как профилактические, так и лечебные ее варианты. В свою очередь, эндоскопические вмешательства на большом дуоденальном сосочке (БСДК) заняли прочное место в структуре диагностики и лечения заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной зоны.

В 1974 году практически одновременно, независимо друг от друга с интервалом в несколько месяцев, в печати появились первые публикации немецких (M. Classen, L. Demling) [110], и японских (K. Kawai, Y. Akasaka), специалистов, в которых впервые был описан опыт эндоскопических вмешательств на БСДК [173]. Этот год по праву можно считать отправной точкой к развитию всех лечебных ретроградных транспапиллярных вмешательств. Несколькими годами позже появились и отечественные данные о успешной канюляционной ЭПСТ: Д. В. Благовидов и соавт. (1976) [8], А. С. Балалыкин (1980) [6], Ю. М. Панцырев, Ю.И. Галлингер и соавт. (1980) [45,46].

После этого началось стремительное развитие эндоскопических ретроградных методик. Так, панкреатическое стентирование было впервые выполнено и описано в 1979 г. N. Soehendra, в качестве паллиативного лечения больному раком поджелудочной железы с целью ликвидации механической желтухи [248].

В настоящее время, несмотря на более чем 40-летний опыт выполнения эндоскопических ретроградных вмешательств, а также все многообразие инструментария, и эволюцию техники выполнения ЭПСТ, данные вмешательства по-прежнему остаются наиболее сложными, трудоемкими и требующими высокого технического мастерства и деликатности выполнения процедурами [24,36,86].

Применение данного метода крайне актуально и в настоящее время, и более того, приобретает все большую значимость, ввиду все большего совершенствования методов диагностики, и, как следствие, увеличения выявления заболеваний гепатопанкреатобилиарной

области, а также общемировым ростом «болезней цивилизации». Так, ЭРХПГ в Европе выполняется в 2970 центрах, причем в 81,0% из этих центров выполняется менее 300 ЭРХПГ в год, в 63,0% - менее 200 ЭРХПГ в год, в 28,0% - менее 100 ЭРХПГ в год [127,129]. Данный метод имеет весьма широкий спектр показаний к выполнению, к которым относятся: различные варианты холедохолитиаза, хронический панкреатит и все его осложнения, постхолецистэктомический синдром (ПХЭС), образования, как доброкачественные, так и злокачественные, области БСДК, а также гепатопанкреатобилиарной системы, травмы и стриктуры желчных и панкреатических протоков, в том числе и послеоперационные. Противопоказания же, в виду малотравматичности, немногочисленны: крайне тяжелое декомпенсированное общее состояние больного, выраженные коагулопатии, нетипичные анатомические особенности (наличие дивертикула и расположение БСДК в его полости, состояние после перенесенной резекции желудка по Бильрот II с формированием гастроэнтероанастомоза по Ру и другие) [50]. Частота смертности при выполнении диагностического ретроградного вмешательства составляет лишь 0,2% [194], однако возрастает в два раза в случае выполнения лечебной ЭРХПГ (0,4%-0,5%, согласно проспективным исследованиям) [141,194]. По результатам крупного мета-анализа, общая смертность после выполнения транспапиллярных вмешательств составила 0,33% (95,0% CI, 0,24%-0,42%) [80,82]. Летальность при этом была обусловлена либо возникающими осложнениями непосредственно самого метода ЭРХПГ, либо в виду декомпенсации коморбидной патологии пациента [112]. Стоит отметить, что в качестве альтернативы ЭРХПГ применимы и обладающие высокой диагностической точностью следующие методы: компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная холангиография (МР-ХГ) и эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) [15,69].

Однако, несмотря на малотравматичность и другие безусловные преимущества данного метода, ретроградные транспапиллярные вмешательства имеют ряд серьезных, а иногда и фатальных осложнений, развивающихся по данным литературы в 4,5-13,5% наблюдений [36-7,76,118,285]. К осложнениям, возникающим после ретроградных вмешательств на БСДК, относятся: кровотечение из области эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) или вирсунготомии (ВТ) 0,8-0,3%, перфорация стенки двенадцатиперстной кишки (ДПК) 0,8-0,6%, острый холецистит 0,2-0,5%, восходящий холангит - менее 1%, проксимальная и дистальная миграция стентов - также менее 1%, и ряд других патологических состояний [36,76,118,268,272]. При этом летальность по данным различных авторов составляет 0,4-0,5% [22,36-37,70,76,118,268,272].

Одним из самых тяжелых и, к сожалению, наиболее частых осложнений эндоскопических транспапиллярных вмешательств является острый постманипуляционный панкреатит (ОПМП), развивающийся по данным литературы в 1,6 - 15,7% наблюдений [22,36,116-8,267]. Также в

различных источниках отмечено, что доля деструктивного панкреатита у данной категории пациентов колеблется от 0,1 – 0,5% [10,17-8,52-53,65-6]. Показательно, что на долю острого панкреатита приходится более 50,0% всех осложнений и 40,0% всех летальных исходов после ЭПСТ [167]. Также это осложнение провоцирует от 50,0 до 60,0% жалоб и судебных разбирательств, ассоциированных с ЭРХПГ [117,275]. Именно эти факты позволяют утверждать, что ОПМП по праву занимает ведущее место в структуре осложнений ретроградных вмешательств на БСДК [275].

Этиопатогенез острого панкреатита основывается на следующем механизме: затруднении оттока панкреатического сока на фоне его гиперсекреции [25,95,130,156,281]. Стоит отметить, что основной причиной нарушения оттока панкреатического секрета является механическая травматизация и диатермическое воздействие на область устья БСДК, вследствие чего возникает отек устья Вирсунгова протока [42]. Кроме того, возможны и другие причины затруднения оттока панкреатического сока [28]: около сосочковые дивертикулы [30], язвенные дефекты слизистой ДПК вблизи папиллы [167], а также гипокINETические нарушения моторики кишки в виде дуоденостаза [116-8]. Все вышеперечисленные факторы ведут к значительному увеличению гидростатического давления внутри системы панкреатических протоков, сопровождающееся активацией протеолитических ферментов. Также в литературе отмечена и важная роль монополярного электрического тока в повреждении ткани поджелудочной железы, при прохождении через окружающие БСДК ткани при папиллотомии [44,25,28]. С целью исключения воздействия диатермического тока на ткани поджелудочной железы и терминального отдела холедоха, ряд авторов рекомендуют более скрупулезно производить этап папиллотомии и рационально уменьшать протяженность рассекаемых тканей, а также максимально избегать контакта электрода с подлежащей рассечению тканью [38,68,237].

В литературе встречаются и данные о влиянии провоспалительных цитокинов в механизме развития ОПМП, таких как: ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ . Так, С. Chen (2003) и соавт. выявили, что повышение их плазменного уровня через 8 и 24 ч после эндоскопического вмешательства достоверно чаще наблюдается у больных, у которых впоследствии возник ОП, по сравнению с теми, у кого данного осложнения не было выявлено. Кроме того, было установлено, что наиболее значимым в плане прогноза развития острого панкреатита (ОП) оказалось повышение ИЛ-6 через 8 ч после ЭРХПГ (чувствительность 100,0%, специфичность 87,0%), что позволило авторам высказаться о возможности применения данного показателя в качестве метода прогнозирования развития ОПМП [105,119,130].

Все вышеперечисленное характеризует этиопатогенез острого панкреатита как сложный процесс, в котором каждое из звеньев вносит свою лепту в формирование окончательного ре-

зультата [1,25,36,40]. Кроме того, данные многочисленных публикаций подтверждают, что чем позже диагностировано данное осложнение и, соответственно, позже начата адекватная терапия, тем хуже прогноз заболевания и стремительнее отрицательная динамика [49,95,281].

Одной из наиболее широко применяемых в клинической практике классификаций осложнений эндоскопических ретроградных транспапиллярных вмешательств является классификация, предложенная Р.В. Cotton в 1991 году. Согласно этой классификации, критериями острого панкреатита являются: опоясывающий болевой синдром с иррадиацией в спину, развивающийся в течение ближайших 24 часов после выполнения ретроградного вмешательства, трехкратное превышение нормы амилазы крови в эти же сроки, а также необходимость продления госпитализации на 2-3 дня [118].

Как правило, для диагностики ОПМП достаточно двух основополагающих признаков: характерного болевого синдрома и гиперамилаземии (повышение уровня амилазы не менее, чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы, в течение 24 ч после выполнения ретроградного вмешательства) [40,118].

При этом именно временной параметр повышения сывороточной амилазы – важнейший признак, позволяющий предположить развитие этого серьезного осложнения. Следует проводить четкую грань между транзиторной гиперамилаземией, развивающейся у большого количества больных в течение ближайших 3–4 ч после проведения ЭРХПГ, особенно после выполнения контрастирования ГПП, с гиперамилаземией сопутствующей ОПМП. В случае транзиторного варианта - в подавляющем большинстве случаев уровень амилаземии снижается в течение суток, а при развитии ОП - напротив, гиперамилаземия не только сохраняется, но и, как правило, нарастает [94,130].

Помимо этого огромное значение для своевременной диагностики ОПМП имеет правильная интерпретация болевого синдрома. Значительная часть больных после транспапиллярных вмешательств отмечают дискомфорт, либо умеренно выраженную болезненность в проекции эпигастральной области, однако данные симптомы самостоятельно купируются в течение ближайших часов. В то время как, в случае развития ОПМП, интенсивность болей с типичной (в эпигастрии и левой мезогастральной области, с иррадиацией в спину по типу «опоясывающей» боли) или атипичной локализацией (в левой окологривичной области, в левом реберно-костальном углу и т. д.) нарастает [20,24].

Также крайне важным этапом в диагностической программе при постановке диагноза ОПМП являются инструментальные исследования, и, в первую очередь, методы лучевой диагностики. Последние включают в себя следующие неинвазивные методы: УЗИ, ЭУС, КТ [4-5,9,11,13,15,34,69,185,213,122,217,279].

Ультразвуковое исследование (УЗИ), ввиду высокой информативности, доступности и

неинвазивности, по праву признано одним из ведущих методов инструментальной диагностики в экстренной абдоминальной хирургии [5]. Традиционно ультразвуковая диагностика острого панкреатита состоит из выявления прямых и косвенных эхографических признаков поражения поджелудочной железы [4-5,11,13]. Необходимо отметить, что при всем многообразии сонографических симптомов, ни один из них не является узкоспецифичным только для данного заболевания, ввиду чего интерпретация результата должна проводиться строго с учетом клинической картины [4,9].

Чувствительность данного метода составила 70-90,0%, специфичность - 70-86,0%, точность - 66-86,0 %, причем все параметры находятся в зависимости от фазы течения острого панкреатита, при этом точность метода не превышает 86,0% [4,9,13,34,39].

Однако данный метод много уступает другому неинвазивному лучевому методу - компьютерной томографии (КТ), являющимся наиболее перспективным методом в диагностике ОП и его осложнений в настоящее время [4,13,185]. Метод имеет преимущество перед ультразвуковым исследованием ввиду более качественной специфической визуализации структур поджелудочной железы и ретроперитонеальных объемных образований. Также исследование обладает и большей точностью, т.к. на результат исследования не влияет метеоризм, что позволяет осуществлять динамический контроль за состоянием ПЖ, что особенно важно в послеоперационном периоде. По данным А. В. Артемова (2010) - чувствительность, специфичность и точность КТ при панкреатите была выше (85,2%, 90,2% и 88,5%, соответственно), чем УЗИ (74,1%, 83,0%, 81,2%). При этом, предпочтительнее выполнение данного исследования с контрастированием [4].

В течение последних десятилетий был разработан и нашел широкое применение в клинической практике и иной лучевой метод - магнитно-резонансной томография (МРТ), основанный на резонансном поглощении электромагнитной энергии структурами поджелудочной железы (ПЖ), вследствие изменения магнитных волн атомных ядер. Данный метод позволяет оценить поражение паренхимы ПЖ на клеточном уровне, т. е. фактически еще до развития клинической картины заболевания [11,97,185,213,232].

Тем не менее, вышеперечисленные лучевые методы диагностики имеют как ряд преимуществ, так и ряд противопоказаний, в связи с чем в конце 90-х годов XX столетия появились первые данные о применении ЭУС в качестве альтернативного диагностического метода определения ОП [122,217,279]. ЭУС позволяет не только точно установить этиологический фактор развития ОП, но и определить характер морфологических изменений паренхимы (является ли ОП отечным или деструктивным), а в случае некроза ПЖ верифицировать его распространенность и локализацию очагов некроза. Стоит отметить, что к данной методике прибегают в случае неинформативности традиционного трансабдоминального

УЗИ и неясной клинической картине заболевания [15,69,279].

Совокупность критериев и признаков, выявленных тем или иным методом либо их сочетанием, позволяет установить степень повреждения ткани ПЖ. Данные изменения ткани ПЖ определяют дальнейший прогноз как ОП в целом, так и ОПМП в частности [20,40,117,126,180,228].

В то время как отечные формы панкреатита протекают достаточно благоприятно и имеют хороший прогноз, деструктивные же формы – напротив - ведут к глобальному дисбалансу различных систем гомеостаза: выраженному системному воспалительному ответу, коагуляционным, метаболическим и водно-электролитным нарушениям [40]. При этом и без того непростую ситуацию усугубляет и вторичное инфицирование очагов панкреонекроза, что возникает крайне часто и обуславливает высокую летальность данной категории больных [9-10,13,16,19,52-3,55-6]. Для определения тяжести и прогноза ОПМП в таких случаях можно использовать критерии Ренсена (J. Ranson, 1974) или прогностическую систему APACHE II, которая имеет определенные преимущества, так как помимо тяжести панкреатита с ее помощью оценивается сопутствующая патологии, а также изменение уровня сознания больного [20,117,126,180,228].

В 1992 г. в г. Атланта (США) ведущими экспертами в области абдоминальной хирургии, была представлена классификация ОП, получившая широкое распространение в клинической практике, ввиду удобства применения для оценки тяжести данного заболевания и выбора тактических подходов в лечении. Данная классификация выделяет как локальные, так и системные проявления ОП, а также и разнообразные клинические формы. Более того, данная классификация включает в себя и систему Ренсена, и шкалу APACHE II, выраженность изменений основных гомеостатических показателей и характер морфологических изменений ПЖ [20,90,98,126,180,228].

Кроме того широкое применение в клинической практике нашла и шкала критериев первичной экспресс-оценки тяжести острого панкреатита, предложенная Санкт-Петербургским научно-исследовательским институтом скорой помощи имени И. И. Джанелидзе в 2006 г. Данная шкала удобна в использовании и позволяет оценить тяжесть течения острого панкреатита на основании суммы клинических и лабораторно-инструментальных признаков [20].

Стоит отметить, что несмотря на общие с острым автономным панкреатитом и острым билиарным панкреатитом патогенетические модели, развитие ОПМП имеет особенную характерную специфику [126]. Возникновение данного осложнения возможно после выполнения любого объема эндоскопических ретроградных манипуляций на БДС по поводу различных патологических состояний, однако чаще всего сопровождается вмешательства на фоне

стенотических изменений последнего [14,116-8,126]. При этом во всех наблюдениях пусковым патофизиологическим фактором развития острого панкреатита (ОП) является отек в области вмешательства в проекции устья ГПП, что, в свою очередь, затрудняет отток панкреатического сока и запускает каскад патофизиологических реакций, ведущих к развитию заболевания [105,118,126,129,207,275].

## **1.2 Превентивные мероприятия, предупреждающие развитие острого постманипуляционного панкреатита**

### **1.2.1 Факторы риска развития острого постманипуляционного панкреатита**

На протяжении нескольких десятилетий поиск эффективных мер профилактики и прогнозирование возможности развития данного осложнения являются безусловно актуальными. В рациональном решении данных вопросов крайнюю заинтересованность проявляют, прежде всего, практикующие врачи [47,62,119,132,225].

Еще на заре широкого клинического внедрения методики эндоскопических транспапиллярных вмешательств в 1983 году L. Demling, проанализировав десятилетний опыт выполнения подобных ретроградных процедур, выделил следующие ситуации как факторы риска: «если камень слишком большой, стеноз слишком протяженный, опухоль слишком велика, а пациент слишком молод». [231]. T. Rabinstein в 1998 году опубликовал статью, на основании полученных за 25 лет результатов выполнения ЭРХПГ/ЭПСТ в двух немецких стационарах у 3498 пациентов. По данным которой, факторами риска были признаны следующие: молодой возраст пациента (менее 40 лет), а также небольшой опыт врача-эндоскописта (менее 100 ЭРХПГ в год) [227].

Согласно ряду публикаций, риск развития ОПМП увеличивается при наличии ряда факторов или же их совокупности. При этом разделяют факторы, непосредственно связанные с эндоскопическим вмешательством и не связанные с ним. К первой группе принято относить эндоскопическую баллонную дилатацию БСДК, атипичный (неканюляционный) характер ЭПСТ, вирусунготомию, более 5 попыток канюляции БСДК и попытку литоэкстракции из желчных путей крупных конкрементов или их фрагментов [36,141-2,145,147,201,255]. Ко второй же группе относят: наличие у пациентов папиллостеноза или дисфункции сфинктера Одди, женский пол, перенесенный ранее острый панкреатит, молодой возраст, нерасширенный желчный проток и неизмененные показатели биохимического анализа крови. [105,109,116,127-9,145,171,183,201].

Более детальное изучение корреляции факторов риска развития ОПМП, их взаимосвязи

и частоты развития данного осложнения, явилось целью ряда крупных исследований. Так, М. Freeman с соавт. (1996), опираясь на результаты проведенного исследования, отмечают развитие реактивного панкреатита в - 6,7%, причем данное осложнение чаще развивалось у женщин, ввиду чего автор выносит его в качестве фактора риска развития данного осложнения - *относительный риск (OR) 2,5*. Также к факторам риска относят: наличие в анамнезе хронического панкреатита (ХП) (OR 5,4), технические особенности вмешательства – выполнение эндоскопической баллонной папиллодилатации (OR 4,5), сложную канюляцию БСДК (OR 3,4), ЭПСТ (OR 3,1), а также контрастирование ГПП (OR 2,7) [141,145,201].

Е. Masci с соавт. (2003) провели, пожалуй, одну из самых крупных и показательных работ, касательно суммарной оценки факторов риска ОПМП, в которую вошли результаты 15 проспективных исследований и данные 52 статей, посвященных изучению риска возникновения ОПМП. В результате тщательного анализа, были установлены 14 факторов, которые оказывают влияние на развитие постманипуляционных осложнений (таблица В.1.) [201].

По мнению S. Loperfido (1998), прослеживается четкая обратная взаимосвязь между частотой развития осложнений после манипуляций и количеством вмешательств, выполненных в том или ином медицинском центре в течение года. Так, в стационарах, где количество выполненных ЭРХПГ менее 200 в год, частота осложнений выше, причем более чем в 3 раза, по сравнению с центрами, где выполняется более 200 процедур в год (7,1 и 2,0%, соответственно,  $p < 0,001$ ) [194].

Кроме того, М. Freeman с соавт. (1996) отметили, что при наличии нескольких факторов риска, существенно возрастает вероятность возникновения ОП. Так, минимальная частота развития ОПМП (1,1%) отмечена в группе пациентов без факторов риска – у мужчин, с умеренно расширенным ОЖП, при отсутствии в анамнезе ХП, а также трудностей в процессе выполнения манипуляции. При наличии одного фактора риска (женский пол) ОП возникал в 2,5% случаев, у пациентов с двумя факторами риска (женский пол и незначительно выраженная билиарная гипертензия) – в 4,8%, при сочетании трех факторов (женский пол, малый диаметр ОЖП и дисфункция сфинктера Одди или женский пол, малый диаметр гепатикохоледоха и сложная канюляция) – этот показатель достигал 12,4 и 16,2%, соответственно, а при сочетании всех факторов значительно возрастал – до 42,1% [141].

Исследованию данной проблематики посвящены и работы отечественных авторов [23,26-7,31,36-8,40-42]. Так, А.А. Бескосный и соавт. (2003) в работе проанализировал данные 765 больных (356 мужчин и 409 женщин от 16 до 92 лет), которым была выполнена ЭРХПГ (в 37,6% в сочетании с ПСТ). При этом было отмечено, что развитие ОПМП имело место в 7,0% (54) пациентов: легкой и средней тяжести – у 48 (88,9%), тяжелой – у 6 (11,1%), летальность составила 3,7% (2) от числа больных, с развившимся ОП. На основании чего были выделены

следующие факторы риска: возраст менее 55 лет, женский пол, наличие дисфункции сфинктера Одди, ХП в анамнезе, трудная канюляция БСДК, и повторное контрастирование ГПП [37].

Также очень важным с практической точки зрения фактом является то, что согласно проведенному мета-анализу, тип контраста и его осмолярность не влияют на частоту возникновения ОПМП [150].

Анализируя данные мировой литературы, нельзя не отметить, что в подавляющем большинстве наблюдений ОПМП развивается у больных, имеющих сочетание различных факторов риска его развития, связанных с выполняемыми эндоскопическими вмешательствами [107,200-2,237]. Однако обращает на себя внимание то, что приведенные выше баллы относительного риска развития ОП не систематизированы и трудно применимы на практике [200-1]. Лишь в одной публикации нами были встречены данные о попытке сформировать шкалу оценки индивидуального риска развития этого грозного и тяжелого осложнения. Проспективное исследование было проведено группой итальянских ученых А. Putignano с соавт. (2010) на основании трех независимых групп, одна из которых включала 2651 больного, причем именно по результатам ее анализа и была построена шкала, а также двух контрольных подгрупп, куда вошли еще 1796 пациента. Полученная результирующая шкала оценки риска развития ОПМП складывается из суммы следующих выявленных баллов: «наличие ОП в анамнезе» (OR=7.2; P<0.0001), «сложная канюляция Фаттерова сосочка» (OR=2.9; P<0.0001), «канюляция Вирсунгова протока» (OR=2.2; P=0.02), «надсекающая папиллотомия» (OR=1.9; P=0.03), а также «молодой возраст пациента» (OR=1.8; P=0.006). Стоит отметить, что данная шкала проста и достаточно легко применима на практике для выявления категории пациентов, принадлежащих к группе высокого риска и, как следствие, особенно нуждающихся в проведении комплекса профилактических мероприятий [225].

Лечение пациентов, с развившимся ОПМП, является длительным, трудоемким, а также крайне дорогостоящим [71,161,214]. Именно это побудило исследователей в разных странах в последние десятилетия предпринять исследования и разрабатывать медикаментозные и эндоскопические методы профилактики этого серьезного осложнения.

### **1.2.2 Медикаментозная профилактика острого постманипуляционного панкреатита**

По данным зарубежных публикаций, «идеальный» препарат для профилактики реактивного панкреатита должен соответствовать ряду характеристик: эффективно действовать, недорого стоить, применяться в день процедуры, причем предпочтительнее - за 30-60 мин до манипуляции и однократно, а также не повышать давление в сфинктере Одди [218]. На современном этапе выделяют две группы препаратов, применяемых в качестве

медикаментозной профилактики ОПМП [182]:

*Группа с доказанной эффективностью* – НПВС (диклофенак и индометацин). Согласно данным мета-анализа Н. Yuhara с соавт. (2014), при ректальном введении препарата в дозе 100 мг, независимо до или после манипуляции, частота ОПМП составила 4,4%, в то время как в контрольной плацебо-группе — 12,5% [282]. Аналогичные результаты получены и другими авторами. [92,114,116,119,123,129,132,183,258-9]. Результаты еще одного рандомизированного исследования указывают, что частота возникновения ОПМП у группы больных со стенотическими изменениями БСДК после применения НПВС составила 9,2% по сравнению с плацебо группой 16,9% [277].

В ряде статей отмечено, что фосфолипаза А2 играет ключевую роль в иницировании каскада реакций, активирующих синтез арахидоновой кислоты. Действие же НПВС направлено на ингибирование цикла арахидоновой кислоты путём ингибирования циклооксигеназы и, соответственно, угнетения синтеза провоспалительных простагландинов. Таким образом, цепь патофизиологических реакций прерывается [153,197,205,273].

В. Мургау с соавт. в 2003 году впервые опубликовали статью, описывающую потенциал НПВС в профилактике ОПМП [209]. Данные многообещающие результаты впоследствии нашли подтверждение и в ряде других исследований [106,132,134,176,252,268]. В то же время Y.K. Cheon с соавт. (2007) доказали, что пероральное применение диклофенака в качестве профилактики ОПМП неэффективно. Опираясь на данное исследование, которое проводилось с участием 207 пациентов, 72,0% из которых относились к высокой группе риска, следует отметить, что применение диклофенака ректально предпочтительнее по сравнению с пероральным путем введения [106]. Р. Katsinelos с соавт. (2012) обозначили, что комбинация диклофенака и соматостатина достоверно снижает частоту развития ОПМП, в особенности в группе высокого риска. Подобные выводы об эффективности применения данной комбинации препаратов до процедуры, встречались и в других источниках, а также отмечено отсутствие побочных эффектов при применении препаратов данной группы [161,170]. В другой публикации, основанной на данных рандомизированного исследования, отмечена эффективность применения комбинации индометацина в сочетании с нитратами [251]. По данным М.А. Loza с соавт. (2007), применение индометацина как единственного препарата также эффективно: частота развития реактивного панкреатита составила 5,3% по сравнению с группой контроля – 16,0% [195].

Публикации, изданные несколько позже, также подтверждают обозначенные выше результаты [106,132,134,176,222,252,285]. Так в исследовании В. Мургау с соавт. (2008) частота развития ОПМП составила 6,4% в группе профилактики диклофенаком и 15,5% - в контрольной группе [209]. В другом исследовании, опубликованном также в 2008 году М. Khoshbaten с

соавт., частота данного осложнения составила 15,0% в группе, получавшей препарат и 26,0% - в группе контроля [176]. В исследовании X.W. Zhao с соавт. (2014) ОПМП развился лишь в 6,7% (4 из 60) в группе, получавших диклофенак, в то время как в группе контроля значительно выше - в 20,0% (12 из 60 пациентов) ( $p = 0,032$ ) [285].

Также исследовавший эффективность данных препаратов V.J. Elmunzer с соавт. (2012) получили следующие результаты: частота развития ОПМП составила 9,2% в группе, получавшей индометацин и 16,9% - в плацебо-группе ( $p = 0,005$ ). Более того, панкреатит средней и тяжелой степеней развивался в 2 раза реже - 4,4% и 8,8%, соответственно ( $p = 0,03$ ). Результаты данного исследования позволяют утверждать, что препарат достоверно снижает развитие данного опасного осложнения, причем особенно эффективен в группе больных высокого риска [132].

В публикации Á. Patai с соавт. (2015) отмечено, что в случае применения НПВС у пациентов с низким риском развития ОПМП, эффективность индометацина менее выражена - 5,2%, по сравнению с группой контроля - 7,4% ( $p = 0,406$ ), в случае же наличия факторов риска, связанных с выполнением манипуляции на БСДК, выраженность эффективности индометацина резко возрастает - 28,3%, в контрольной группе - 13,8% ( $p = 0,028$ ). В случае применения данных препаратов в группе больных при наличии факторов риска, не связанных напрямую с эндоскопическим вмешательством, эффективность их также остается очевидной - 16,3% и 7,0%, соответственно ( $p = 0,004$ ) [221].

Показательно, что согласно проведенному V.S. Akshintala с соавт. в 2013 г. мета-анализу, НПВС являются «средством выбора», даже в случае их применения как единственного превентивного метода, однако не исключается повышение их эффективности при комбинированном применении с другими препаратами, воздействующими на иные звенья патогенеза ОПМП [74].

В современной медицине не маловажен экономический фактор: в случае возникновения осложнения в виде острого панкреатита, требуются значительные денежные средства на комплекс консервативных мероприятий, а, в ряде случаев, и хирургических вмешательств, претендующих на этапность, и сопровождаться длительным пребыванием пациента как в хирургическом отделении, так и в отделении интенсивной терапии, что влечет за собой дополнительные существенные финансовые затраты [52,117,182,262,275].

Таким образом, на основании многочисленных исследований, в настоящее время можно убедительно утверждать, что применение НПВС (как диклофенака, так и индометацина) - является предпочтительным методом выбора среди консервативных профилактических мер. Ввиду высокой эффективности, низкой цены и простоты применения - НПВС выступает лучшим методом профилактики в данной подгруппе профилактических мер (таблица Г.1)

[132,195,222,252]. При этом стоит отметить, что ряд исследователей возлагают немалые надежды на поиск более рациональной комбинации превентивных препаратов [161].

*Группа препаратов, с недоказанной эффективностью* включает в себя нитроглицерин, соматостатин, октреотид и ингибиторы протеаз.

Действие *нитроглицерина* основано на его способности к расслаблению гладкой мускулатуры, в том числе и сфинктера Одди, что значительно облегчает канюляцию, снижает травматизацию БСДК и, как следствие уменьшает частоту возникновения ОПМП. Согласно ряду источников, при трансдермальном введении препарата отмечено частое возникновение побочных эффектов, таких как головная боль и гипотензия, в то время как частота возникновения ОПМП значимо не отличалась от контрольной группы [90,242]. V. Bhatia с соавт. (2011) в своем исследовании отметили равнозначные результаты как в группе, получавшей глицеринтринитрат, так и в группе контроля - у 12 пациентов из 124 и у 13 из 126, соответственно, наблюдались клинические проявления ОПМП ( $p = 0,986$ ) [96].

Нифедипин, еще один препарат, снижающий тонус сфинктера Одди, который так же был признан неэффективным по данным ряда исследований [224,239].

Механизм действия *соматостатина* и его синтетического аналога пролонгированного действия - *октреотида* аналогичен: воздействуя на панкреатическую секрецию, уменьшает последнюю, причем как непосредственно, так и опосредованно, блокируя высвобождение холецистокинина и секретина [140,191,261].

*Соматостатин*. При подкожном его введении до, во время и после ЭРХПГ частота ОПМП составляет 5,1 %, в то время как в контрольной группе - 7,6 % [82]. Еще более негативные результаты были получены в другом исследовании, где частота развития реактивного постманипуляционного панкреатита в группе пациентов, болюсно получавших препарат, и в контрольной группе составила 7,5% и 6,7%, соответственно ( $p = 0,73$ ) [113].

В то же время Y. Bai с соавт. (2015) на основании проведенного исследования, относят соматостатин к эффективным: частота развития ОПМП составила 7,5% в контрольной группе и 4,0% ( $p = 0,03$ ) в группе, получавших соответствующую терапию [88]. Схожий результат отмечают и K.T. Lee с соавт. (2008) на основании проведенного в Китае мультицентрового исследования с участием 418 пациентов: частота развития осложнения в исследуемой группе составила- 3,6% и 9,6% в группе контроля ( $p = 0,02$ ) [187]. Согласно данным другого исследования, основанного на 304 наблюдениях, применение данного препарата в качестве профилактической меры имело эффект лишь в случае введения его до манипуляции – 4,9% развития ОПМП по сравнению с контрольной группой – 16,5% ( $p = 0,017$ ). Тем не менее, подобный результат был отмечен только в группе высокого риска развития реактивного панкреатита – 8,9% и 26,0% ( $p = 0,035$ ). Кроме того было отмечено, что введение соматостатина

после процедуры не эффективно во всех подгруппах исследованных больных [284].

Встречаются и публикации, относящие препарат к не эффективным, даже в случае его применения в высокой дозировке (0,5 мг/ч): частота возникновения постманипуляционного панкреатита в группе, получавшей препарат до ЭРХПГ составила 16,7%, после – 10,6%, а в контрольной группе – 14,6% (6/41) ( $p = 0,715$ ) [104,271].

*Октреотид* Интересно, что в литературе встречаются весьма противоречивые заключения относительно эффективности данного препарата, каждое из которых базируется на результатах множества исследований [128,190,258,261, \_]. В частности, Z.S. Li, X. Pan (2007) в своем мультицентровом исследовании отмечают эффективность препарата в отношении снижения гиперамилаземии и, как следствие, предупреждении развития ОПМП: частота развития последнего составила 2,42% (10/414) в группе, получавших октреотид до и после вмешательства, в то время как в плацебо группе составила 5,26% (22/418) ( $p = 0,046$ ), а частота развития гиперамилаземии составил 14,9%; 12,32% (51/414) и 17,46% (73/418) ( $p = 0,041$ ), соответственно [190].

В то же время, согласно рекомендациям ASGE 2010 года, основанных на обобщающих данных множества ретроспективных, проспективных и рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, эффективность октреотида отнесена к группе «сомнительных» с высоким доказательным уровнем (1+++ ) [128].

Данный крайне высокий уровень доказательности обусловлен дозозависимым эффектом препарата. В частности, согласно мета-анализу 8 контролируемых рандомизированных исследований (РКИ), при применении в дозе  $\geq 5$  мг, вероятность возникновения ОПМП составила 8,3% (78/945) в контрольной группе, получавшей плацебо, в то время как в группе, получавших препарат – 6,0 % (56/933) ( $p = 0,04$ ) [128]. Стоит отметить, что данные других исследований также отмечают четкую связь между дозой препарата и его эффективностью: в дозировке менее 0,5 мг препарат признан неэффективным, в тоже время более высокие дозы оказывают эффект - частота возникновения панкреатита составила 3,7% (26/706) и 7,5% (53/710) в исследуемой и в контрольной группе соответственно [283]. Аналогичные результаты отмечены и в других исследованиях [77,85,157,162,198,253,260-1].

Также в литературе встречаются работы, в которых октреотид признан и вовсе неэффективным в отношении профилактики ОПМП. Так полученные в ходе ряда исследований результаты в группах, получавших препарат, и в контрольной группе статистически не отличались: высокий уровень амилазы крови отмечался с частотой 42,4% и 47,1% соответственно ( $p > 0,05$ ) [87,178].

*Ингибиторы протеаз (габексат, нафмастат и улинастатин)* - согласно мета-анализу 2014 г., проведенному в Японии, на фоне их применения частота возникновения ОПМП

составила 4,5 %, а в контрольной группе — 6,3% [157,282].

По данным публикации S. Arata с соавт. (2010) частота развития осложнения ЭРХПГ в виде острого панкреатита составила – 5,7% в контрольной группе и 4,8% исследуемой в группе на фоне применения ингибиторов протеаз, что позволяет относить данный препарат к неэффективным [84]. Подобное мнение относительно низкой эффективности препарата выражают и ряд других исследователей [82,235-6,282]. Однако, в литературе встречаются данные и об эффективности препаратов данной группы [74,215,280]. Так, в группе из 158 пациентов, получавших нафамостат, ОП после ретроградных вмешательств развился в 5,7%, в то время как в группе контроля - в 13,4% из 164 случаев ( $p = 0,0172$ ) [215]. Тем не менее в большей части публикаций, прослеживается четкий дозозависимый эффект, а также подчеркивается эффективность препарата только у пациентов с низким и средним риском развития ОПМП [79,82-3,221,276]. В других же источниках подтверждается, факт того, что как габексат, так и нафамостат неэффективны: частота развития ОПМП составила 6,8% в группе, получавшей габексат, и 5,7% - в группе нафамостата, в то же время в плацебо-группе частота данного осложнения составила 6,2% ( $p = 0,954$ ) [185].

Достаточно интересной и перспективной представляется предложенная в 2012 концепция *рациональной комбинации препаратов*, продемонстрировавшая свою эффективность в ходе рандомизированного клинического исследования. Так в группе, получавшей до манипуляции ректально в дозировке 100 мг диклофенак и болюсно в течение 6 часов в дозировке 0,25 мг/ч соматостатин, частота развития ОПМП составила 4,7%, в то время как в контрольной группе – 10,4% ( $p = 0,015$ ) [170].

### **1.2.3 Эндоскопическая профилактика острого постманипуляционного панкреатита**

*Эндоскопическим методом* профилактики ОПМП, признанным в настоящее время во многих медицинских центрах разных стран мира, является профилактическое панкреатическое стентирование [80,82,127-9,145,287].

При этом, стенты, установленные в ГПП, должны соответствовать следующим требованиям: состоять из атравматического мягкого материала, иметь боковые отверстия, что улучшает дренажный эффект за счет адекватного оттока панкреатического сока из боковых браншей, кроме того, гибкость и жесткость протезов должна адекватно соотноситься. Согласно многим публикациям, панкреатическое стентирование показано исключительно при высоком риске возникновения ОПМП, при этом стоит отдавать предпочтение прямым пластиковым протезам, диаметром 3 или 5 Fg и длиной 3-8 см с боковыми перфорациями и двусторонними крыльями-фиксаторами. Стоит отметить, что по данным тех же источников, частота

возникновения ОПМП после профилактического стентирования составляет 3,2%, в то время как в контрольной группе без превентивного панкреатического дренирования достигает 13,6% [173,188,201]. Схожие результаты были получены и в рандомизированном исследовании с участием 76 пациентов с высоким риском развития острого панкреатита после транспапиллярных вмешательств, причем провоцирующие факторы в данном наблюдении были связаны именно с выполнением вмешательства. Тем не менее стентирование было эффективной мерой профилактики: лишь у 5,0% развилась клиника острого панкреатита, в то время как в группе контроля - в 28%. Кроме того, развившийся в нестентированной подгруппе больных панкреатит чаще протекал в тяжелой форме [137]. P. Singh с соавт. (2004) опубликовали результаты метаанализа с участием 481 пациента, согласно которому частота развития панкреатита у пациентов с профилактическим стентированием ГПП была вдвое ниже – 5,8%, чем в контрольной группе – 15,5% [246].

Аналогичное исследование провели и A. Andriull с соавт. (2007), получив сопоставимые результаты: частота развития осложнения составила – 12,0% и 24,1% в группах с панкреатическим профилактическим стентированием и без него. Частота развития острого панкреатита тяжелой степени была также значительно ниже в группе с предварительным дренированием ГПП [78,80].

A. Choudhary с соавт. (2011), на основании метаанализа 8 рандомизированных исследований, заключили, что в группе больных с превентивным панкреатическим стентированием, частота развития ОПМП составила 4,6%, по сравнению с недренированной группой – 19,7%, а также реже встречался панкреатит тяжелой степени [108].

Однако ESGE рекомендует завершать ретроградные вмешательства панкреатическим стентированием только в случае наличия высокого риска возникновения острого постманипуляционного панкреатита у конкретного пациента [127,129].

При этом наиболее значимыми факторами риска развития ОПМП, согласно рекомендациям ESGE 2010, называются следующие: дисфункция сфинктера Одди, молодой возраст, женский пол, наличие в анамнезе острого или хронического панкреатита, контрастирование (особенно чрезмерное тугое) ГПП, также неканюляционную ЭПСТ. В подобных ситуациях рекомендована установка стентов малого диаметра (5 Фр), а вмешательство предпочтительнее выполнять опытному эндоскописту, процент успешных вмешательств которого > 75,0% [76,129]. Крайне интересно, по рекомендациям ASGE от 2014 года надсекающая ЭПСТ не трактуется как самостоятельный фактор риска [88,127,168,253].

T. Mazaki с соавт. (2010) сопоставили и проанализировали в своем мета-анализе 8 исследований, включающих 680 пациентов. В вышеуказанные исследования входили разнообразные пациенты из высокой группы риска развития ОПМП, такие как: имеющие

дисфункцию сфинктера Одди, перенесшие атипичную (неканюляционную) сфинктеротомию, либо трудную канюляцию, баллонную папиллодилатацию с литоэкстракцией, ампулэктомию или щеточную биопсию из панкреатических протоков. При этом, стентирование было технически выполнимо в 90,0% - 100,0% в 5 исследованиях. Из 680 пациентов, 336 был установлен панкреатический стент и в 6,0% случаев развился ОП, в то же время в группе контроля – ОПМП возник в 19,0% наблюдений из 344. Данное исследование демонстрирует большую эффективность панкреатического стентирования в группе больных с высоким риском развития данного осложнения [203]. Подобное заключение имеется и по результатам ряда других мета-анализов исследований по поводу риска возникновения ОПМП и методам его эндоскопической профилактики [79,245]. В них наглядно продемонстрировано, что панкреатическое стентирование является надежным и эффективным методом профилактики ОПМП, что также находит подтверждение и в ряде ранее опубликованных исследований [165,172,188,249-50,265].

К. Ito с соавт. (2010) из 9192 пациентов, которым в течение 8 лет были проведены транспапиллярные вмешательства, включили в исследование 414 из них, которые относились к группе высокого риска. Во всех этих случаях было выполнено стентирование ГПП, при этом размер устанавливаемых протезов составил 5-Fr, длина 3 см, тип «single pig-tail». В данной группе частота развития ОП составила 9,9%, причем 90% из них - легкой степени [165]. В двух других работах, оценивавших аналогичные группы риска, частота развития панкреатита средней и тяжелой степени оказалась значительно выше и составила – 47,0% и 25,0%, соответственно [117,144].

Интересным представляется исследование Е. Zolotarevsky с соавт. (2011), посвященное определению оптимального размера стентов, установленных в ГПП с профилактической целью. В данном наблюдении сравнивались протезы диаметром 5-Fr и 3-Fr, при этом была отмечена большая эффективность при применении протезов большего диаметра. Немаловажно, что из 234 пациентов, участвовавших в исследовании, 78 относились к группе высокого риска. При этом 77 из них удалось выполнить панкреатическое стентирование. При этом отмечено, что частота самопроизвольной миграции протезов в просвет кишки составила - 10,5% и 10,0% для 5-Fr и 3-Fr, соответственно [287]. Однако, по мнению ряда авторов, такие результаты обусловлены тем, что отток панкреатического секрета по стентам больших размеров - 5-Fr, происходит активнее, что снижает риск развития ОП [72,79,102,187]. Принципиален и другой технический факт: сложность и должительность эндоскопической ретроградной манипуляции в зависимости от диаметра имплантируемого панкреатического протеза. Касательно этого вопроса, необходимо отметить, что технически установка стентов размерами 3-Fr более сложна, что требует больших затрат времени и, зачастую, многократных проведений направляющих

струн, что, соответственно, удлиняет выполнение вмешательства и повышает риск развития осложнений [286].

Кроме того, E. Afghani с соавт. (2014) проанализировали результаты 6 исследований, включающих 561 пациента. Авторы публикаций едины во мнении, что у пациентов из группы высокого риска развития ОПМП, предпочтительнее использовать стенты размерами 5-Fr. Также отмечено, что модификации протезов, такие как: прямые, изогнутые или же типа pig-tail, - существенного влияния на результат не оказывают, в то время как наиболее важным параметром выступает именно диаметр имплантируемого стента [72].

В то же время иные результаты были получены в другом крупном исследовании А. Rashdan с соавт. (2004), с участием 2283 пациентов, которым в завершение транспапиллярных вмешательств устанавливали панкреатический стент диаметром 3-4-Fr или 5-6-Fr, без фиксирующих крыльев. Частота развития ОПМП составила 7,5% и 10,6% в группе, стентированных 3-Fr и 4-Fr протезами, в то время как в группе с большими размерами стентов – 9,8% и 14,6%, для 5-Fr и 6-Fr, соответственно. Выводы данного наблюдения заключаются в том, что использование протезов меньшего калибра более предпочтительно при превентивном стентировании ГПП перед более крупными аналогами [229].

В мировой специализированной литературе встречаются и публикации о сочетанном применении превентивных методов: как медикаментозного, так и эндоскопического [132,135,212]. Важной с практической точки зрения является работа В. J. Elmunzer с соавт. (2012), в которой продемонстрировано, что у пациентов из группы высокого риска, с выполненным панкреатическим стентированием и дополнительным применением индометацина, риск возникновения ОПМП снижался до 9,2% по сравнению с аналогичной группой, которой применялось только превентивное стентирование – 16,9% ( $p = 0,005$ ) [132,134,211,213].

Кроме того, применение индометацина у больных без профилактического стентирования, также эффективно - риск возникновения ОПМП снижается по данным ряда исследований с 20,6% до 6,3% ( $p = 0,049$ ) [132].

Однако, несмотря на многочисленные и достоверные данные об эффективности применения НПВС и панкреатического превентивного стентирования, сомнения об их пользе в профилактике ОПМП все еще не покидают практикующих специалистов [72,127,134,142-3,146,211,224,229]. J. M. Dumonseau с соавт. (2010) провели опрос 141 практикующего врача, при этом большинство респондентов – 61,7% работали в крупных стационарах разных стран Европы, где количество ERCP  $\leq 500$  в год (до 500). При этом было выявлено, что преобладающее большинство специалистов не устанавливает панкреатические стенты, несмотря на наличие факторов риска, связанных с вмешательством. Доктора, применяющие

стентирование, отдавали предпочтение 5-Fr стентам в 64,5% случаев. Кроме того большинство эндоскопистов – 83,7% также не использует и НПВС в качестве профилактической меры возникновения ОПМП [127,129].

Данное исследование, к огромному сожалению, продемонстрировало глобальную разницу между доказанными научными выводами о целесообразности профилактического панкреатического стентирования и практической действительностью. Сложившуюся ситуацию можно объяснить отсутствием или недостаточностью опыта у специалистов, а также технической сложностью самого панкреатического стентирования. Кроме того, у большинства респондентов не было и опыта применения на практике НПВС. С другой стороны, действительно, стоит признать, что в случае проксимальной миграции профилактически установленного панкреатического стента, произойдет дополнительная травматизация ткани ПЖ, и, как следствие, лишь усугубиться ее отек и воспалительные изменения, однако по данным ряда авторов, подобные осложнения возникают менее, чем в 5,0% случаев, при условии, что вмешательство проведено в адекватном объеме, технически правильно и выполнялось опытным специалистом [127,129,142-3,146,224].

В заключение оценки необходимости и эффективности профилактического панкреатического дренирования стоит подчеркнуть, что в настоящее время данный метод признан «золотым стандартом» в предупреждении развития ОПМП [160].

В то же время стоит отметить, что при доказанной высокой клинической эффективности превентивного панкреатического стентирования у пациентов с высоким риском развития ОПМП определение риска его развития носит несколько субъективный характер, ввиду отсутствия единой оценочной шкалы [199,218,225].

Тем не менее, понимание и текущая интраоперационная оценка второй категории факторов риска, связанных непосредственно с выполнением эндоскопического ретроградного вмешательства, также позволит высказывать предположение о возможности развития данного осложнения. Важным параметром, связанным непосредственно с выполнением вмешательства и в значительной степени влияющим на развитие ОПМП, является выбранный способ канюляции панкреатических протоков. Согласно литературным данным, частота успешной канюляции колеблется в пределах 95–98,0% [127,141,157,203,287]. В настоящее время применяют три типа техники канюляции ГПП: 1) канюляция из ампулы БДС сразу же после контрастирования; 2) с использованием гидрофильной струны-проводника; 3) надсекающая (атипичная или неканюляционная) папиллотомия игольчатым папиллотомом. Причем последний метод является резервным и к нему прибегают в случае неудавшейся типичной канюляции протоков или ее невозможности ввиду нестандартного анатомического строения (крупные дивертикулы в проекции БДС, резецирующие операции на верхнем этаже ЖКТ в

анамнезе и др.) [31,33,141,203,210,226,243,253,263].

Большой интерес представляют и данные мультицентрового стандартизированного проспективного исследования J. Halttunen с соавт. (2014), согласно которому выявлено, что любой из перечисленных факторов ведет к увеличению частоты развития ОПМП > 10,0%: количество попыток канюляции устья БСДК > 5 или длительность манипуляции > 5 мин. либо одновременное проведение 2-х струн – направителей [155]. Схожие данные были получены и P. Wang с соавт. (2009) [270].

Стоит отметить, что по мнению большинства экспертов, техника с использованием струны-направителя имеет ряд преимуществ перед канюляцией через ампулу БСДК после контрастирования и в настоящее время является «золотым стандартом» канюляции БСДК [73,99,101-2,115,147,151,247,288]. Так, V. Cennamo с соавт. (2009), опираясь на анализ 5 рандомизированных исследований с участием 1762 пациентов, определили, что частота успешных канюляций с использованием данной техники весьма высока - от 74,9% до 85,3%, и, что более важно, частота развития ОПМП достаточно низкая - от 8,6% до 1,6%. В то же время частота невозможности катетеризации холедоха, даже после неканюляционной ЭПСТ, составляет 1,18-30%, а риск развития ОПМП у пациентов данной группы достигает 10-66,7% [99,101].

Необходимо различать такие варианты атипичной папиллотомии, как ранняя и поздняя ее вариации. Под ранней неканюляционной ЭПСТ подразумевают выполнение преднадсечения БСДК через небольшой срок после начала селективной канюляции, когда эндоскопист, опираясь на свой опыт и наличие, либо отсутствие анатомических ориентиров для продолжения вмешательства предугадывает сложности или же невозможность выполнения типичной канюляции и, после нескольких неудачных попыток либо через 5-10 минут после начала вмешательства, сразу же переходит к неканюляционной папиллотомии. В позднем же варианте - атипичная папиллотомия осуществляется в случае продолжительных неудачных попыток селективной канюляции (критерием является 5 попыток или же 30 мин временной интервал от начала вмешательства). Именно при позднем переходе частота развития панкреатита максимальная и составляет 12–14% [123].

Так, в проведенном V. Cinnamon с соавт. (2010) мета-анализе сравниваются результаты 6 исследований касательно взаимосвязи частоты развития ОПМП с ранним или поздним вариантом атипичной ЭПСТ. При этом выявлено, что процент успешно завершенных манипуляций схож и составляет 90,2% и 89,6%, соответственно. Однако данный параметр оказывал существенное влияние на частоту развития осложнения: 2,48% - в случае раннего выполнения неканюляционной ЭПСТ и 5,34% в группе позднего ее проведения [100]. Полученные результаты также подтверждаются и данными другого мета-анализа, проведенного

V. Gong с соавт. (2010), который также делает вывод о преимуществе ранней атипичной ЭПСТ перед поздним ее вариантом [152]. В то же время, другая группа исследователей считает, что частота развития ОПМП одинакова в обеих группах, приводя в качестве подтверждения заключения двух других крупных мета-анализов, результаты которых диаметрально отличаются от приведенных выше [106,210].

Таким образом, в литературе достаточно широко освещен факт увеличения риска развития ОПМП в случае применения неканюляционной папиллотомии, однако не отмечено, какой из двух подходов более предпочтителен: настойчивые и длительные попытки селективно катетеризировать холедох или стоит достаточно быстро переходить к выполнению атипичной ЭПСТ (от 5 до 10 мин) [33,35,76,88,99-100,106].

Методикой, нашедшей широкое практическое применение и позволяющей селективно катетеризировать холедох без применения неканюляционной ЭПСТ, является методика «двух струн» [98-101,114-5,128]. Так, E. L. Fogel с соавт. (2002) отмечает существенную разницу в частоте развития ОПМП между группами больных, с проведенным стентированием в завершение неканюляционной папиллосфинктеротомии и после канюляции с использованием двух направляющих струн. При применении первой техники, частота панкреатита составила 10,7%, а при второй – 28,3% [139].

Таким образом, становится очевидным, что в то время как техника канюляции с использованием струн-направителей и превентивное панкреатическое стентирование достоверно снижает риск возникновения ОПМП, количество исследований, касающихся ранней атипичной папиллотомии все еще остается недостаточным для формирования однозначных выводов [99-100,106-7,122,128,141]. Это объясняется дилеммой, предстающей перед практикующими эндоскопистами: продолжать ли попытки канюляции, что будет вести к все большей травматизации БСДК с каждой последующей безуспешной попыткой, либо прибегнуть к выполнению неканюляционной папиллотомии игольчатым ножом, но в этом случае увеличится риск развития таких серьезных осложнений как: ОПМП, перфорация или кровотечение [35,141,151,154]. И только лишь при наличии достоверных и однозначных результатов новых исследований, посвященных срокам выполнения атипичной ЭПСТ, ответ на данные вопросы станет более ясным.

Еще одним важным аспектом снижения частоты всех осложнений после ЭРХПГ, в частности ОПМП, является уменьшение количества необоснованных транспапиллярных вмешательств. Так, в качестве альтернативы диагностическим ретроградным вмешательствам, ряд авторов отмечают такие, нашедшие достаточно широкое применение в клинической практике, лучевые методы обследования как: МР-ХГ и ЭУС [14-5,110,176,198,209,233].

На основании данных, опубликованных S.H. Moon в World J. Gastroenterology 2013г, были

разработаны **европейские клинические рекомендации**, позволяющие избежать развития ОПМП [207]:

### **1.3 Лечение острого постманипуляционного панкреатита**

В случае развития острого панкреатита после ретроградных вмешательств на БДС, выделяют следующие общепринятые варианты его лечения. Консервативное лечение, малоинвазивные вмешательства, а также хирургическое лечение [23,31,81,93,157,162-3,175,181,196,240-2].

#### **1.3.1 Консервативное лечение острого постманипуляционного панкреатита**

В своей сущности, ОПМП как и острый панкреатит, вызванный другим этиологическим фактором, представляет собой острое воспаление тканей ПЖ. Ввиду этого терапия, направленная на его коррекцию едина и не связана с конкретной причиной его возникновения. Все подходы к лечению ОП можно подразделить на следующие: таргетная (специфическая) терапия, направленная на подавление внешесекреторной функции, превентивная и лечебная массивная антибиотикотерапия; неспецифическая терапия [22,51,55].

При этом стоит отметить, что основными линиями патогенетического лечения ОП являются: подавление экзокринной функции ПЖ, а также снижение активности панкреатических ферментов, поскольку именно от степени выраженности ферментативного повреждения ткани железы в первые часы болезни, впоследствии зависит вероятность развития и объем панкреонекроза. В свою очередь, ферментемия провоцирует нарушения в сложной системе коагуляции и, кроме того, запускает каскад реакций, ведущих к возникновению синдрома системной воспалительной реакции, играя ключевую роль в развитии эндотоксинового шока [28,36,40,95,105,130,156,281].

Вследствие всего вышесказанного, главенствующее значение в подавлении функции ПЖ отведено антисекреторным препаратам, среди которых в настоящее время наиболее эффективными признаны аналоги гормона соматостатина. Последний, а также его синтетический аналог - октреотид ингибируют синтез эндогенных стимуляторов панкреатической секреции – секретина и холецистокинина и, более того, в значительной степени подавляют экзокринную функцию ПЖ. Дискутируются также и возможный цитопротективный эффект данных препаратов в отношении панкреатических клеток [22,51,55].

В литературе встречаются данные, указывающие на способность лекарственных средств данной группы влиять на прогноз заболевания. Согласно результатам мета-анализа A. Andriulli с

соавт. (2000), использование октреотида или же его синтетического аналога - соматостатина, в случае развития тяжелых форм ОП, существенно снижает летальность: ОР гибели больных, получавших эти препараты, составил соответственно 0,57 и 0,36 ( $p < 0,05$ ) [81].

В то же время, согласно другим исследованиям, положительный эффект октреотида оспаривается. Так, W. Uhl с соавт. (1999), изучив группу из 302 пациентов, отмечают, что при применении этого препарата, летальность существенно не отличалась от таковой у контрольной (плацебо) группы и составила – 15,12% и 16,0% ( $p=0,71$ ), соответственно [266]. Однако, несмотря на убедительные результаты зарубежных исследователей, многие отечественные ученые полагают, что использование октреотида в лечении ОП целесообразно, обоснованно и оправдано [2-3,7,12,21,26-7,37-8,40,48,54,58,130,157,162,283].

В то время как ингибиторы протеаз обладают способностью блокировать активность протеолитических ферментов, попавших в системный кровоток, высокомолекулярные белковые соединения, такие как апротинин (контрикал, гордокс, трасилол, ингитрил), не обладают способностью проникать в ткань ПЖ, и, следовательно, оказывать существенное влияние на течение развившегося ОП, а также уменьшать зону некроза [51,61].

Также известно, что еще более эффективным синтетическим препаратом является габексат, который ввиду своей низкомолекулярности обладает свойством ингибировать активность ферментов непосредственно в тканях ПЖ. В настоящее время данный препарат нашел широкое применение в мировой практике. Целесообразность и эффективность габексата подтверждена и результатами мета-анализа T. Seta с соавт. (2004). Проанализировав данные 10 рандомизированных контролируемых исследований, касающихся сводной оценки эффективности применения антиферментной терапии, автор заключил, что ее проведение достоверно снижает риск летального исхода при деструктивном ОП [242].

Кроме того, доказанным фактом является и то, что опосредованное влияние на экзокринную функцию ПЖ оказывают H<sub>2</sub>-блокаторы и ингибиторы протонной помпы, снижающие секрецию соляной кислоты обкладочными клетками желудка, которая является мощным стимулятором панкреатической секреции. Более того, немаловажна и способность вышеуказанных медикаментов значительно снижать риск развития эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, которые зачастую осложняют клиническое течение развившегося ОП, в особенности в случаях возникновения желудочно-кишечного кровотечения, причиной которых они могут являться [36-7,40-1].

Большое клинику-прогностическое значение в лечении пациентов данной категории имеет и назначение рациональной антибактериальной терапии, прежде всего с профилактическими целями, что позволяет снизить риск развития вторичных инфекционных осложнений, являющихся наиболее частой причиной смерти больных ОП. Так, в мета-анализе

4 РКИ Cochrane (2005) анализируется эффективность применения антибиотикотерапии при стерильном панкреонекрозе, в результате чего выявлено, что их применение в профилактических целях улучшает прогноз заболевания, а также снижает частоту развития панкреонекроза и летальности [262].

В случае развития бактериальных осложнений, следует отдавать предпочтение антибактериальным препаратам широкого спектра действия, которые способны не только проникать в ткань ПЖ, но и накапливаться в концентрации, достаточной для терапевтического воздействия на бактериальную флору, характерно встречающуюся при развитии панкреатической инфекции. Данным критериям соответствуют следующие антибактериальные препараты: защищенные пенициллины и цефалоспорины III–IV поколений. Фторхинолоны (ципрофлоксацин, пефлоксацин) и карбапенемы (имипенем/циластатин, меропенем), - являются препаратами резерва. Также в случае наличия риска присоединения анаэробной инфекции целесообразно применение метронидазола - частого компонента в составе комбинированных схем терапии [32,53,55,167,256].

### **1.3.2 Хирургическое лечение острого постманипуляционного панкреатита**

Место же хирургических вмешательств в структуре лечебных мероприятий ОП в настоящее время четко не определено и дискутируется [32,43,167,185]. В большом количестве литературных источников акцентируются преимущества максимально продолжительной консервативной терапии, а оперативное пособие отодвигается на последний план как крайняя мера, ввиду крайне высокого риска летальных исходов в случае ее выполнения (по разным данным, верхняя граница которой - 34-53,0 и более %) [16,19,52,67,159,178].

Прогностическая картина выживаемости складывается в несколько более благоприятном ключе, в случае применения миниинвазивных методов оперативного воздействия, таких как: чрезкожное дренирование очагов панкреонекроза под контролем УЗ/КТ, эндоскопическая трансгастральная и лапароскопическая трансперитонеальная некрэктомия) [90,207,218,191,232,239-0,240].

Чрезкожные пункционно-дренирующие вмешательства под УЗИ-навигацией, имеют широкий диапазон возможностей, при этом противопоказания к данному вмешательству минимальны. Стоит отметить, что данный тип малоинвазивного вмешательства выполняется под местной анестезией с использованием пункционных игл 22 или 30 G и позволяет получить 5-10 мл отделяемого для бактериологического и биохимического исследования, что значительно влияет на подбор таргетной антибиотикотерапии [29,43,90].

Другой вариант миниинвазивного лечения - эндоскопическая трансгастральная

некрэктомия (NOTES - natural orifice transluminal endoscopic surgery) - одна из «юных» хирургических методик - впервые транслюминальную ретроперитонеальную эндоскопию применили в 2000 г. для санации инфицированного некроза у пациентов с тяжелым некротизирующим панкреатитом Н. Seifert с соавт. (2000) [240].

Любопытные данные были получены в мультицентровом исследовании Н. Seifert (2009), в котором описан клинический успех (с использованием только эндоскопического лечения) в 81,0% пациентов (75 из 93), а осложнения, при применении данной методики, произошли в 24 случаях (26%), летальность составила 7,5% (7 случаев из 93) [241]. Стоит отметить, что данная группа больных априори крайне тяжело поддается лечению, а частота осложнений и летальных исходов в клинической практике много превышает полученные в ходе исследования результаты [163].

В настоящее время разработан и практикуется этапный подход к оперативным вмешательствам - «step-up approach». В соответствии с данной методикой, в качестве первого этапа выполняется чревокожное или эндоскопическое дренирование острых жидкостных скоплений. Если же данные мероприятия не привели к положительной клинической динамике, то выполняется второй этап - лапароскопическая ретроперитонеальная некрэктомия (VARD - video-assisted retroperitoneal debridement). Данный метод несет в себе преимущества эндоскопического доступа и возможности манипулировать хирургическим инструментарием [29,191-2]. Также в лечении острого некротизирующего панкреатита отмечают и другой вариант этапной тактики - комбинирование различных хирургических пособий - миниинвазивного лечения как первого этапа и лапаротомных вмешательств в качестве второго этапа (некрсеквестрэктомии из лапаротомного или люмботомного доступа), в случае неэффективности первого этапа [29,94,191-2,219].

Преимущества миниинвазивных методов продемонстрированы в следующей работе: согласно результатам исследования R. Kostka с соавт. (2015), проведенного в группе из 932 пациентов, частота летальности в группе, подвергнутых только консервативным мероприятиям составила – 16,4% (28/171), в то время как в хирургически оперированной группе достигала 26,2% (22/84). Стоит отметить, что части пациентов была выполнена лапаротомия и частота летальности составила 30,8% (16/52), другим же выполняли различные варианты миниинвазивных вмешательств. Во второй группе пациентов частота летальных исходов оказалась существенно ниже – 18,8% (6/32),  $p = 0,224$ . Немаловажно и то, что данная закономерность касалась и среднего срока пребывания в стационаре: 65,4 и 49 дней, в случае лапаротомного и миниинвазивного вмешательства, соответственно [181].

В результате ряда других исследований также получены результаты, указывающие на значительно меньшую летальность при применении малоинвазивных методов лечения. Так, R.

Dhingra с соавт. (2015) опубликовали данные своей работы, согласно которым при использовании чрезкожной эндоскопической некрсеквестрэктомии осложнения возникают крайне редко (лишь в 2 наблюдениях в данном исследовании), и, более того, они минимальны [121].

В. Bello с соавт. (2012) на основании мета-анализа огромного количества исследований (1257), проведенных в период с 1996 по 2010 год, также представил весьма интересные результаты (таблица Д.3) [93,207,218,232].

### **1.3.3 Эндоскопическое лечение острого постманипуляционного панкреатита**

Тем не менее в настоящее время существует и альтернативный метод лечения данного крайне опасного осложнения – эндоскопический [23,31,163,175,196]. Однако необходимо признать, что отношение к неотложным эндоскопическим ретроградным вмешательствам, позволяющим разрешить проблему нарушения оттока панкреатического секрета и прервать дальнейшую манифестацию клинических и лабораторно-инструментальных проявлений ОПМП на ранних стадиях, в мировом медицинском сообществе далеко не однозначное [26-8].

Несмотря на широко встречающиеся в медицинской литературе статьи, подтверждающие эффективность профилактического панкреатического стентирования [82,108,128,145,188,201,246,287], а так же давно известные тактические подходы к лечению острого билиарного панкреатита, вызванного вклиниванием в ампулу БСДК конкремента, которые заключаются в: выполнении ЭПСТ, литоэкстракции и панкреатического стентирования [64,75,80,82,108,124-6,137,148,159,166,183,203,205,266,276], - публикации, посвященные дренированию ГПП, в качестве одного из вариантов лечения ОПМП, в доступной зарубежной и отечественной литературе встречаются крайне редко (табл. Д.4) [23,31,163,175,196].

Подобные сомнения, в первую очередь, можно объяснить значительными техническими сложностями выполнения панкреатического стентирования в условиях выраженного нарастающего отека на фоне уже развившегося осложнения в виде острого постманипуляционного панкреатита, а также потенциально возможное усугубление клинической картины ОПМП на фоне дополнительных манипуляций в случае неэффективности их попыток [80,112,137,205,274-5]. Стоит отметить, что многие западные специалисты воздерживаются от повторных эндоскопических вмешательств в условиях развивающегося ОПМП, хотя это мнение не подтверждено результатами серьезных клинических исследований.

Так впервые о данном способе лечения написали L. Madacsy с соавт., когда в 2009 году было опубликовано наблюдение, в котором описываются шесть успешных клинических случаев применения панкреатического стентирования в качестве лечебной манипуляции у пациентов, с

развившимся ОПМП. В данном исследовании из 1225 пациентов, которым была выполнена ЭРХПГ, были выявлены 6 больных, у которых развилась характерная клиническая картина данного осложнения в виде панкреатических болей, более чем десятикратного повышения амилазы крови в течение суток после выполнения первичного транспапиллярного вмешательства. Во всех шести случаях было успешно выполнено лечебное панкреатическое протезирование стентами малого калибра - 4-5 F и длиной 4 см фирмы «Wilson-Cook», с крыльями-фиксаторами на их проксимальном конце, причем осуществлялось оно в течение 8-20 часов ближайших часов после первичного вмешательства. При этом, после успешного панкреатического стентирования, у всех больных было отмечено постепенное стихание и исчезновение характерного болевого синдрома, уровень амилаземии нормализовался в течение 72 часов, осложнений отмечено не было и пациенты были выписаны спустя в среднем 5 дней после эндоскопического удаления панкреатического стента, которое выполнялось на 4-7 день после его установки [196].

Позже в статье Т. Kerdsirichairat с соавт. от 2014 г., опубликованной в журнале Endoscopy, приводятся данные об успешном лечении 14 пациентов с развившимся ОПМП. По данным автора, данное осложнение возникло в 2,0 % (64) случаев из 3216 ретроградных вмешательств, из которых в 1356 наблюдениях выполнялось профилактическое стентирование, а в оставшихся 1860 - не выполнялось. В результате исследования, были получены следующие результаты: у 64 пациентов (2,0%) развился ОПМП, при этом 7 пациентов (в 3 случаях с профилактическим стентированием и в 4 случаях - без), - были исключены из исследования. В 14 наблюдениях больным с развившимся ОПМП было выполнено повторное транспапиллярное вмешательство с целью проведения лечебного панкреатического стентирования. Стоит отметить, что в данной группе больных 5 пациентам профилактическое стентирование ранее выполнено не было, а у 9 пациентов данное осложнение возникло, несмотря на ранее установленные панкреатические стенты. Возраст пациентов данной группы составил в среднем 52 года (36-60), 10 пациентов (71,0%) были женского пола. Показания к первичным транспапиллярным вмешательствам были следующие: дисфункция сфинктера Одди - в 5 случаях, стриктура холедоха и обострение ХП-по 3 наблюдения, ХЛ -2, и нарушение целостности холедоха - 1 случай. У 14 пациентов данной группы были отмечены следующие факторы риска: ВТ - в 9 случаях (64,0%), нарушение функции Одди в анамнезе - в 5 случаях (36,0%), надсекающая ЭПСТ - в 2 случаях (14,0%). Средняя же сумма баллов по шкале риска ОПМП составила 2,75 (1,9-3,5). Тяжесть ОП была средней по критериям шкалы Атланты во всех наблюдениях [175].

Показательно, что у больных, которым профилактическое стентирование не выполнялось, болевой синдром возникал в более короткие сроки - в среднем 2 ч. (от 0,5-2,5) после первичного вмешательства, чем в группе предварительно стентированных пациентов - 5

ч. (от 0-68), соответственно. Повторное ЭРХПГ, в среднем, выполнялось в течение 10 ч. (от 2,4-22,7) с момента возникновения характерной клинической картины. В ходе выполнения повторной транспапиллярной процедуры во всех случаях был отмечен выраженный отек области панкреатического протока, причем как у не стентированных ранее больных, так и у пациентов, у которых установленный ранее профилактический стент мигрировал. Кроме того, в 2 других случаях была констатирована обструкция профилактически установленного панкреатодуоденального дренажа без его миграции. Важно, что все повторные лечебные вмешательства были выполнены тремя опытными эндоскопистами, каждый из которых выполняет более 400 ретроградных вмешательств в год. При этом применялись как длинные стенты: длинные (9-11 см) типа single-pig-tail, диаметром 3-4 Fr, так и короткие (2-3 см) стенты с крыльями-фиксаторами с проксимальной стороны, диаметром 4-5 Fr. Стоит отметить, что в 6 случаях, было установлено по два панкреатических стента, ввиду достаточного диаметра панкреатического протока: длиной 3 Fr или 4 Fr, без фиксирующих крыльев, выполняющий функцию дренажа, и второй - короткий, с внутренними крыльями-фиксаторами для более надежной фиксации стента и профилактики ранней миграции. Отчетливая положительная динамика, в виде регресса симптомов и снижения лабораторных показателей, была отмечена в течение 24 ч. после выполнения повторного вмешательства ( $P = 0,003$ ). Так, уровень амилаземии до выполнения повторной ЭРХПГ составил 585 ед/л (445 – 1694), а через 24 ч. после вмешательства - 367 ед/л (212 – 422) ( $P = 0,003$ ). При этом, осложнений отмечено не было, а средний срок госпитализации составил 2 дня (от 1 – 4,75) [175].

Стоит отметить и наличие отечественных публикаций, посвященных панкреатическому стентированию в качестве лечебного мероприятия, в случае развития острого панкреатита после ретроградных вмешательств. Так, в статье А. С. Маады и соавт. (2014г.) анализируется четырехлетний опыт выполнения 597 транспапиллярных манипуляций. При этом ОПМП развился в 33 случаях, что составило 5,5%. В 14 наблюдениях выполнялось профилактическое стентирование, а в 13 - лечебное, причем в 2 случаях попытка повторного ретроградного вмешательства оказалась неудачной. Еще в 10 наблюдениях при развитии острого панкреатита проводилась консервативная терапия с выраженным положительным эффектом. При этом, у подавляющего большинства пациентов острый панкреатит был легкой степени тяжести - 26 из 33, средней степени - в 6 случаях и, лишь в 1 случае - тяжелой степени [23,31].

В случае развития ОПМП, уровень амилаземии в течение первых суток после ретроградного вмешательства составил  $1710 \pm 391$ ед, у профилактически стентированных пациентов значительно меньше -  $521 \pm 97$ ед. При выполнении лечебного панкреатического стентирования авторами применялись стенты диаметром 3-5 Fr. и длиной 4-6 см. с односторонними фиксирующими крыльями, причем как изогнутые, так и прямые. После

технически успешного лечебного панкреатобилиарного дренирования уровень амилазы крови существенно снижался в течение 2 суток - до  $424 \pm 157$ ед. с последующим плавным снижением до нормальных показателей в течение 4-5 суток после повторной процедуры.

После разрешения проявлений данного осложнения, в 9 случаях выполнялось эндоскопическое удаление панкреатических стентов в сроки от 3 суток до 3 недель, причем в 4 наблюдениях - при выполнении интраоперационной дуоденоскопии в ходе выполнения холецистэктомии. Еще в 4 случаях произошла дистальная самопроизвольная миграция стента в просвет кишки и к эндоскопическому извлечению панкреатического протеза прибегать не пришлось. Еще у одного пациента возникло осложнение - проксимальная миграция стента в просвет Вирсунгова протока, при этом дренаж был извлечен также эндоскопическим путем - с помощью корзинки Дормиа, и уже к 3 суткам клинико-лабораторные показатели нормализовались. Тяжелый панкреатит, панкреонекроз после профилактического стентирования возник лишь в одном случае, вследствие обструкции просвета протеза типа «pig-tail» вязким секретом, ввиду чего на 3 сутки стент был заменен, и к открытому вмешательству прибегать не пришлось и окончательный исход данного случая был благоприятным [23,31].

Однако, ввиду единичных исследований, посвященных данной проблематике, достоверно высказаться об эффективности данного метода крайне сложно, невзирая на его потенциальную перспективность [23,31,163,175,196].

Обобщая литературные данные по проблеме эндоскопического лечения и профилактике ОПМП, следует отметить, что данное серьезное осложнение по-прежнему занимает лидирующие позиции в структуре осложнений ретроградных вмешательств [48,54,80,117-8,128,170,272]. Стоит отметить, что «золотым стандартом» и наиболее широко применяемым превентивным способом остается эндоскопическое профилактическое стентирование, наряду с медикаментозной профилактикой - применением НПВС per rectum [127,229]. Однако частота осложнений после ЭПСТ не уменьшается, несмотря на накопление большого опыта специалистами, все большее совершенствование техник, методик и приемов, а также существенную эволюцию и все большую безопасность эндоскопического инструментария, а также анализа и сопоставления факторов риска развития осложнений и скрупулезной разработки профилактических мероприятий [1,25,38,47,107,145,154,173,205,222,268]. Тем не менее, в литературе наиболее остро дискутируется и не теряет своей актуальности вопрос развития осложнения ЭПСТ - острого панкреатита [2,21,26,56,132,164,229,237]. Несмотря на большое количество различных публикаций, посвященных профилактике ОПМП, (как медикаментозной, так и эндоскопической), не определены четкие параметры отбора больных для того или иного метода профилактики [166,200,202,245]. Более того, отсутствует и единое мнение у разных авторов относительно параметров, по которым определяется принадлежность

пациента к группе «высокого риска возникновения ОПМП», а также какая-либо единая унифицированная шкала или балльная система, оценивающая гипотетическую возможность развития данного осложнения в каждом индивидуальном случае [218,166,199,202,218,225,245].

Также, весьма часто встречаются данные о профилактическом стентировании панкреатического протока, как одного из наиболее эффективных методов профилактики [135,142,187,228,245,254-5,264,268]. Публикации же о лечебном стентировании панкреатического протока, при развившемся ОПМП в литературе встречаются крайне редко, где описаны лишь единичные случаи, а обозначенные в них данные весьма скудны, несмотря на крайнюю актуальность и перспективность разработки «новых» подходов к лечению данного тяжелого осложнения [23,31,163,175,196].

#### 1.4 Нерешенные вопросы

Эндоскопическое панкреатическое стентирование, среди всего разнообразия превентивных мероприятий, на сегодняшний день, обладает наибольшим потенциалом в предупреждении развития ОПМП. Однако до настоящего времени, не определены четкие параметры к его применению, что субъективизирует и затрудняет его распространение в широкой практике. Ввиду чего необходим поиск и уточнение наиболее важных сочетаний признаков из группы уже известных факторов риска развития ОПМП, позволяющих на их основе разработать систему градации пациентов на категории риска, и, таким образом определять когорту больных, наиболее нуждающихся в применении именно данного превентивного метода. В то же время перспективным, но крайне малоизученным является и лечебное направление обозначенного метода - эндоскопическое стентирование ГПП, выполняемое пациентам с уже развившимся осложнением с целью его лечения, однако для более убедительных выводов о нем, требуются доказательства его эффективности на большом клиническом материале, отсутствующие в настоящее время в современной литературе. Более того, данный метод потенциально может быть более перспективным и по экономическим параметрам среди уже применяющихся в клинической практике, что также играет немаловажную роль в современной медицине.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Клинический материал и построение исследования

В период с января 2009 года по январь 2016 года в клинике кафедры госпитальной хирургии №2 РНИМУ на базе ГКБ №31 выполнено 3366 эндоскопических оперативных вмешательств на БСДК при различной патологии панкреато-билиарной области.

Для решения поставленных задач в исследование были включены данные (с 01.01.2009 г. по 01.01.2016г.). Исследование строилось на тщательном анализе результатов применения методов профилактики и лечения ОПМП. Критериями отбора больных являлись следующие. В исследование включали больных вне зависимости от пола, с сопутствующей патологией, с механической желтухой различной этиологии: вызванной желчно-каменной болезнью с холедохолитиазом (ХЛ), папиллостенозом, доброкачественными и злокачественными опухолями панкреато-билиарной зоны, постхолецистэктомическим синдромом (ПХЭС), парапапиллярными дивертикулами, и редкими причинами, вызывавшими механическую желтуху. Критерии включения: выполнение панкреатического стентирования для предупреждения развития ОПМП, а также развитие данного осложнения у больных без профилактического дренирования ГПП.

Критерием исключения из исследования являлось выполнение ретроградного вмешательства при остром билиарном панкреатите, в том числе и по неотложным (экстренным) показаниям - с острой блокадой терминального отдела холедоха (рисунок 1).

Клинический материал работы составила группа из 125 больных, включающая 92 (2,7%) пациента с профилактическим стентированием ГПП, 22 (1%) - с лечебным панкреатическим стентированием при развившемся ОПМП, а также 11 больных с ОПМП, без эндоскопических лечебных мероприятий.

Среди всех выполненных вмешательств за обозначенный выше период времени (3366), послеоперационные осложнения развились у 57 больных (1,7%). Наиболее часто встречался ОПМП - 33 (1,0%) наблюдения, в 12 (0,4%) - отмечены ретродуоденальные перфорации, на долю кровотечений выпало 10 (0,3%) случаев, а острый холецистит развился у 2 (0,1%) пациентов. В 7 случаях (0,2%) наблюдались летальные исходы, в 4 из которых вследствие ретродуоденальных перфораций, в других 3 - по поводу развившегося ОПМП.



Рисунок 1. Распределение пациентов, включенных в исследование в зависимости от наличия эндоскопической профилактики и выбранного метода лечения ОПМП

Таким образом, за указанный семилетний период в результате отбора больных, в соответствии с указанными критериями отбора, в исследование были включены 125 больных: 92 пациента с превентивным и 22 больных с лечебным стентированием Вирсунгова протока, а также 11 пациентов, с развившимся ОПМП, без лечебного эндоскопического вмешательства. Именно данные результаты лечения 11 пациентов вошли в группу сравнения традиционных методов коррекции с эндоскопическим способом – стентированием ГПП у больных с развившимся ОПМП, без превентивного панкреатического стентирования.

**В группу профилактическим стентированием ГПП** были включены 92 пациента, у которых выявляли вероятностные критерии развития ОПМП. При этом описанные в литературе [201] факторы риска развития ОПМП были как не связанные с выполнением вмешательства, так и связанные с ним. К первым относятся: возраст пациента до 50 лет, женский пол, диаметр холедоха до 10 мм, наличие стенотических изменений ТОХ. В то время как: выполнение неканюляционной ЭПСТ, или ВТ, панкреатикографии или его канюляции ГПП, отек области ЭПСТ, - относятся ко вторым (таблица 1).

Кроме того отек области ЭПСТ, выявленный непосредственно в ходе выполнения ретроградного вмешательства на БСДК, расценивался в данной работе как дополнительный фактор риска ОПМП. Это имеет как патогенетические, так и анатомические обоснования: ввиду интимно близко расположенного устья панкреатического протока, и механического, контактного, а также опосредованного электрического, - повреждающих элементов как триггерных факторов, запускающих патогенетический каскад реакций к нарастанию и усугублению отека.

Таблица 1. Факторы риска развития ОПМП

Связанные с выполнением вмешательства	Не связанные с выполнением вмешательства
Неканюляционная ЭПСТ	Женский пол
Вирсунготомия	Возраст пациента моложе 50 л.
Панкреатикография/канюляция ГПП	Диаметр холедоха менее 10 мм.
Отек области ЭПСТ	Стенотические изменения ТОХ

**Группа пациентов с развившимся ОПМП без профилактического стентирования ГПП** включала в себя всех больных, с развившимся ОПМП без профилактического стентирования ГПП (n=33), за вышеуказанный период времени.

У данных пациентов отмечали развитие после ретроградных вмешательств, без предварительного профилактического стентирования ГПП, характерной клинико-лабораторно-

инструментальной картины ОПМП (основным параметром служила именно клиническая картина), с прогрессивным нарастанием данных проявлений в ходе динамического наблюдения. Большинству больных из данной группы исследования выполняли попытку установки панкреатического стента с целью лечения уже развившегося осложнения - ОПМП (n=25). У 3 пациентов эндоскопическое стентирование ГПП было технически невыполнимо. Таким образом, группу сравнения результатов традиционных методов лечения ОПМП с эндоскопическим лечебным стентированием при развившемся ОПМП, без профилактического панкреатического стентирования, составили данные 11 больных.

Наличие у всех перечисленных пациентов подписанного информированного согласия на обработку персональных данных и на проведение лечебно-диагностических манипуляций было обязательным. После набора клинического материала, для его обработки и детального статистического анализа, была создана и заполнена формализованная база данных.

## 2.2. Клиническая характеристика больных

### 2.2.1 Группа пациентов с профилактическим стентированием главного панкреатического протока

Распределение в группе из 92-х больных по гендерному признаку и возрасту следующее. Большинство составляли женщины: 71 (77,2%), и 21 (22,8%) - мужчины. Возраст больных колебался в пределах от 16 до 83 лет, (средний возраст составил  $55,7 \pm 13,7$ ). Примечательно, что в 42 (45,7%) случаях встречался молодой возраст, к которому в данном исследовании относили пациентов до 55 лет включительно. В 32 (34,8%) наблюдениях отмечено сочетание молодого возраста и женского пола, и в 10 (10,9%) случаях - мужского пола и молодого возраста (таблица 2). Оба данных показателя: и пол, и возраст, - соответствуют и относятся к факторам риска развития ОПМП.

Таблица 2. Гендерные признаки и возраст больных с профилактическим стентированием ГПП

Возраст	Пол	
	Женщины	Мужчины
От 16 до 50 лет	25	9
От 51 до 80 лет	44	11
Старше 80 лет	2	1
Всего:	71	21

Так как 63,0% (58/92) пациентов были старше 50 лет, **сопутствующая патология** в группе пациентов с профилактическим стентированием ГПП встречалась в 85 (92,4%) случаях и, наиболее часто была представлена сердечно-сосудистыми заболеваниями – 78 (84,8%; 78/92): ишемической болезнью сердца, и гипертонической болезнью (таблица 3). Следует отметить, что в 1 случае пациент перенес операцию на желудке по Бильрот II по поводу язвенной болезни ДПК. На момент выполнения ретроградного вмешательства у всех больных сопутствующая патология была в стадии компенсации. Сочетанная патология отмечалась у 67 (72,8%; 67/92) больных. При этом у 7-ми пациентов сопутствующая патология отсутствовала.

Таблица 3. Сопутствующая патология у больных с профилактическим панкреатическим стентированием

Сопутствующая патология	Число пациентов (n)
Болезни сердечно-сосудистой системы	78
Гастроэнтерологические заболевания	25
Болезни мочевыделительной системы	11
Эндокринные заболевания	21
Болезни дыхательной системы	7
Болезни центральной нервной системы	8
Другие заболевания	4
Сочетанная патология	67

Показаниями к выполнению эндоскопических ретроградных вмешательств на БСДК в данной группе пациентов являлись: механическая желтуха (90), механическая желтуха с холангитом (1), и неполный наружный желчный свищ (1). Эндоскопические ретроградные транспиллярные вмешательства выполняли в неотложном (27), и плановом порядке (65), преимущественно после стихания клинико-лабораторных проявлений воспаления и разрешения механической желтухи. В одном случае выполняли экстренное вмешательство по поводу холангита у пациентки с крупным холедохолитиазом, с классической клинической картиной холангита: болями в правом подреберье, гектической лихорадкой, потрясающими ознобами с выраженной потливостью, лейкоцитозом с нейтрофильным палочкоядерным сдвигом. В срочном порядке ретроградные вмешательства выполняли больным с клинической картиной неразрешающейся механической желтухи, после проведения консервативных мероприятий (26), у оставшихся 65 пациентов - в плановом порядке, после снижения уровня билирубина. Из 4 больных, у которых

отмечали сочетание острого калькулезного холецистита (ОКХ) с механической желтухой, в 2 случаях выполняли наружное дренирование желчного пузыря под контролем УЗИ, для налаживания оттока желчи, что имело клинический успех - билирубинемия снизилась, явления воспаления стихли. У одного пациента, с неполным наружным желчным свищем, развившимся на 5 сутки после ЛСК ХЭ с дренированием по Пиковскому после извлечения дренажа, отмечали желчный перитонит с дебитом желчи до 350 мл в сутки, что и являлось показанием к выполнению эндоскопического ретроградного вмешательства в срочном порядке. В плановом порядке транспапиллярные вмешательства выполняли больным (32) с болями в правом подреберье, развивающимися после погрешности в диете, и не купирующимися после приема спазмолитиков. У других 33 больных отмечалось увеличение биохимических маркеров холестаза, что являлось показанием к выполнению эндоскопического ретроградного вмешательства в плановом порядке.

Нарушения желчеоттока были вызваны различными причинами. Стенотические изменения ТОХ встретились в подавляющем большинстве случаев - 58 (63,0%). Из которых наиболее часто встречался папиллостеноз - в 34 (58,6%) наблюдениях и образования БСДК - у 14 (15,5%) пациентов, а также 9 (15,5%) случаев выпало на долю интраампулярных образований, причем в 2 (3,4%) из них - в сочетании с папиллостенозом. Редко - по 1 (1,7%) наблюдению - встречались следующие: перипапиллярный дивертикул с деформацией и компрессией ТОХ, ретензия области ранее выполненной ЭПСТ, и в еще одном случае - злокачественное новообразование желудка с компрессией ТОХ. Отдельно стоит отметить, что в 5 (5,4%) наблюдениях пациентам ранее уже выполнялась папиллотомия.

В остальных 34 (36,7%) случаях было отмечено следующие. Наиболее часто встречался хронический калькулезный холецистит (ХКХ) в сочетании с холедохолитиазом (ХЛ) - 22 (64,7%) наблюдениях. Выполнение ретроградного эндоскопического вмешательства являлось первым этапом санации желчных путей. ПХЭС с холедохолитиазом обуславливали развитие механической желтухи в 7 (20,6%) наблюдениях. В других 4 (11,7%) случаях встречался ОКХ в сочетании с ХЛ, причем у 1 (2,9%) больного - в сочетании с крупным холедохолитиазом. Еще 1 (2,9%) пациенту ретроградное транспапиллярное вмешательство выполняли по поводу неполного наружного желчного свища, вследствие несостоятельности культи пузырного протока после лапароскопической холецистэктомии (ЛСК ХЭ) с дренированием по Пиковскому (таблица 4).

Таблица 4. Причины нарушения желчеоттока у больных с профилактическим стентированием ГПП

Нозология	Абс. (n)	Отн. (%)
Папиллостеноз	34	37
Образования БСДК	14	15,2
Интраампулярные образования БСДК	7	7,6
Редкие (рестеноз области ЭПСТ, дивертикул с компрессией ТОХ, опухоль желудка с компрессией ТОХ)	3	3,3
ХКХ + ХЛ	22	23,9
ПХЭС + ХЛ	7	7,6
ОКХ + ХЛ	4	4,3
Неполный наружный желчный свищ после ЛСК ХЭ	1	1,1
Всего:	92	100

#### **Особенности техники ЭПСТ у больных с профилактическим панкреатическим стентированием**

В 19 случаях технические сложности были вызваны анатомическими особенностями панкреато-билиарной области. Так в 4 (4,4%) наблюдениях встречались парапапиллярные дивертикулы, в еще 14 (15,0%) случаях - парапапиллярные образования, причем в 2 (2,2%) из них отмечены рецидивные аденомы БСДК. Еще в 1 (1,1%) наблюдения - в сочетании с парапапиллярным дивертикулом. У одного из пациентов отмечена нетипичная анатомия желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ввиду перенесенной ранее операции по Бильрот II.

Особенности техники выполнения ретроградных вмешательств на БСДК, также играют существенную роль в возникновении ОПМП и относятся к категории факторов риска развития ОПМП, связанных с выполнением ретроградного вмешательства. Ввиду чего далее детально рассмотрим эти признаки, непосредственно связанные с техническими особенностями выполнения ретроградного вмешательства, которые встречались у 37 пациентов. В 33 (35,9%) наблюдениях выполняли неканюляционную, так называемую, «атипичную» (pre-cut) папиллотомию, так как не удалось селективно канюлировать устье БСД. В других 4 (4,4%) случаях - вирсунготомию в сочетании с традиционной канюляционной ЭПСТ, причем по данным 2 (2,2%) наблю-

дений - в сочетании с неканюляционным и дополнительным канюляционным рассечением БСДК, также ввиду отсутствия визуализации устья протока.

Рассмотрим различные варианты ретроградных транспапиллярных вмешательств с выполнением неканюляционной папиллотомии. Наиболее часто встречалась изолированная частично надсекающая эндоскопическая папиллотомия (ЭПТ) - в 11 (12,0%) случаях, причем в 1 (9,1%) наблюдении - с безуспешной ЭРХГ. Неканюляционная ЭПСТ в комбинации с литоэкстракцией (ЛЭ) наблюдалась в 9 (9,8%) случаях, 2 (22,0%) из которых - в сочетании с ВТ, и в 1 (11,0%) - с попыткой ЛЭ и назо-билиарного дренирования (НБД), вследствие крупного холедохолитиаза, осложнившегося холангитом. Атипичная ЭПСТ, а также в сочетании с ревизией холедоха встречались по 6 (6,5%) наблюдений, соответственно (таблица 5).

Таблица 5. Варианты неканюляционной ЭПСТ

Объем оперативного вмешательства	Абс. (n)	Отн. (%)
Изолированная частично надсекающая ЭПТ	11	34,4
Неканюляционная ЭПСТ + ЛЭ	9	28,1
Атипичная ЭПСТ	6	18,8
Атипичная ЭПСТ + ревизия холедоха	6	18,8
Всего:	32	100

Контрастирование и канюляция панкреатических протоков, выполнявшиеся 57 пациентам, также оказывают существенную роль в развитии ОПМП и относятся к его общепризнанным факторам риска. Так в 22 (23,9%) наблюдениях данного исследования выполняли контрастирование ГПП, и еще в 35 (38,0%) случаях - его канюляция без последующего введения контрастного вещества.

В 43 (46,74%) наблюдениях при холангиографии не была выявлена выраженная дилатация холедоха (до 10 мм включительно). Расширение холедоха от 10 мм и более отмечали в 37 (40,2%) случаях. В остальных 12 (40,2%) наблюдениях холангиографию не выполняли: вследствие технической невозможности селективной канюляции холедоха (8), и при удалении крупных эпителиальных образований БСДК (4). Детальное распределение диаметра холедоха в данной группе больных отображено в таблице (таблица 6).

Таблица 6. Диаметр холедоха больных с профилактическим стентированием ГПП

Максимальный размер холедоха по данным холангиографии, мм	Число наблюдений (n)
От 3 до 7 включительно	15
От 7 до 12 включительно	43
От 12 до 20 включительно	22
Всего:	80

Примечание: \* - в 12 наблюдениях холангиография не выполнялась

Объем выполненных ретроградных эндоскопических вмешательств был следующим. В большей части наблюдений была выполнена ЭПСТ в сочетании с ЛЭ - 33 (35,9%), из которых в 2 (6,1%) случаях производилось дополнительное рассечение папиллы, а также удаление интраампулярного образования БСДК и попытка ЛЭ при крупном множественном холедохолитиазе - по 1 (3,0%) наблюдению, соответственно. При этом 5 (15,2%) пациентам из 33 выполнялась ЛЭ с помощью ревизионного баллончика, а в остальных случаях при ревизии холедоха использовали корзинку Dormia. ЭПСТ в сочетании с ревизией холедоха производилась в 12 (13,1%) наблюдениях, по 1 (8,3%) из которых - в сочетании с вирсунготомией (ВТ) и с бужированием ГПП. Изолированная папиллотомия выполнялась в 4 (4,4%) случаях, в том числе в 1 (25,0%) из которых - дополнительная ЭПСТ. И наиболее редко - отмеченная лишь в 1 (1,1%) наблюдении - ЭПСТ в сочетании с ВТ.

Удаление образований БСДК, в том числе и электроэксцизия аденом, выполнялась 4 (4,4%) пациентам, причем в 1 (25,0%) из них - в сочетании с папиллэктомией; в другом - в комбинации с ЛЭ и внутрипротоковым ЭУС, ввиду рецидива аденомы БСДК у больного с перипапиллярным дивертикулумом, что в значительной степени осложняло выполнение манипуляции. ЭПСТ с удалением объемных образований БСДК наблюдалось в 5 (5,4%) случаях, по 1 (20,0%) из которых - в сочетании с папиллэктомией и с выполнением неканюляционного рассечения папиллы. Наглядно распределение в зависимости от объема произведенного эндоскопического ретроградного транспапиллярного вмешательства отображено в таблице (таблица 7).

Таблица 7. Объем ретроградных вмешательств

Объем оперативного вмешательства	Абс. (n)	Отн. (%)
ЭПСТ + ВГ	1	1,1
ЭПСТ + ЛЭ	33	35,9
Изолированная ЭПСТ	4	4,4
ЭПСТ + ревизия холедоха	12	13
Неканюляционная ЭПСТ	6	6,5
Неканюляционная ЭПСТ + ревизия холедоха	6	6,5
Частично надсекающая ЭПТ	11	12
Неканюляционная ЭПСТ + ЛЭ	9	9,8
Удаление образований БСДК	4	4,4
Удаление образований БСДК + ЭПСТ	5	5,4
Удаление образований БСДК + ЛЭ с внутривнутрипротоковым ЭУС	1	1,1
Всего:	92	100

Стоит отдельно отметить, что у преобладающего большинства пациентов - 53 (57,6%) - был отмечен отек области ЭПСТ, выявленный непосредственно в ходе выполнения ретроградного вмешательства на БСДК, что также расценивалось в данной работе как дополнительный фактор риска ОПМП. По-нашему мнению, немаловажную роль в возникновении отека постпапиллотомической площадки играет и взятие биопсии из данной области в ходе выполнения ретроградных вмешательств на БСДК, что обуславливается дополнительной травматизацией данной области. Так в 24 (26,1%) наблюдениях ретроградное транспапиллярное вмешательство сопровождалось забором биопсии: в 9 (37,5%) из них - 1 кусочка, в 11 (45,8%) - 2, в 3 (12,5%) случаях - 3, и 5 кусочков - в 1 (4,2%) наблюдении, - что сопровождалось в преобладающем большинстве наблюдений - 54,2% (13 случаев) - развитием и распространением отека на область папиллотомии со давлением устья ГПП. У 7 (53,9%) пациентов из данной категории отек развился

после биопсии 1 фрагмента, у 5 (38,5%) больных - 2, и у 1 (7,7%) - при заборе 3 фрагментов (рисунок 2).

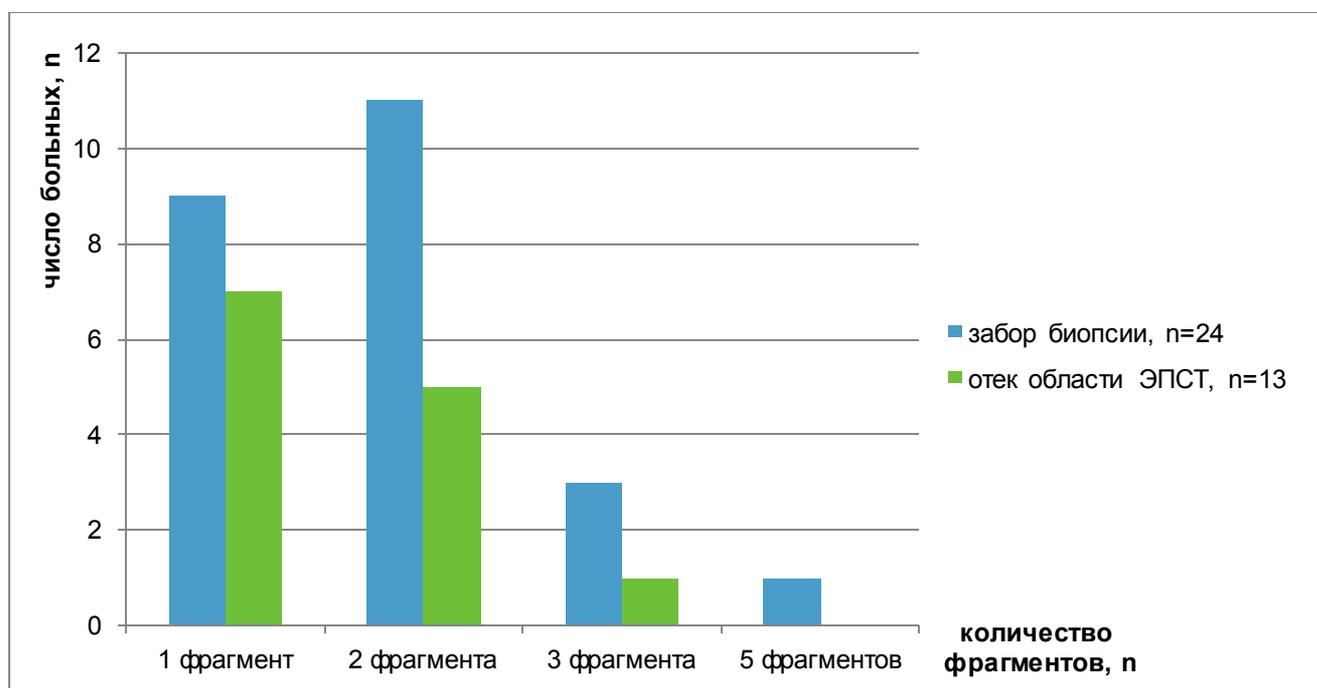


Рисунок 2. Частота развития отека области ЭПСТ от количества взятых биоптатов

Таким образом, после систематизации и подсчета факторов риска было выявлено, что 3 и более факторов риска развития ОПМП встречались в большинстве случаев среди больных с профилактическим панкреатическим стентированием – 78 (84,8%), с учетом отека области ЭПСТ, расценивавшимся нами как дополнительный фактор риска развития ОПМП.

### 2.2.2 Группа пациентов с развившимся ОПМП, без профилактического панкреатического стентирования

Соотношение по полу и возрасту в данной группе было следующим. Большинство представляли женщины - 29 (87,9%), и лишь 4 (12,1%) мужчины. Возраст пациентов находился в пределах от 25 до 86 лет, а средний показатель составлял  $59,73 \pm 11,05$ . Стоит отметить, что в 12 (36,4%) случаях встречался молодой возраст больных: у 10 (30,3%) женщин, и у 2 (6,1%) мужчин (таблица 8). Данные показатели (пол и возраст) анализировались не случайно, так как относятся к факторам риска развития ОПМП, и, соответственно, также учитывались в данном исследовании.

Таблица 8. Гендерные признаки и возраст в группе с лечебным стентированием панкреатического протока

Возраст	Пол	
	Женщины	Мужчины
От 21 до 50 лет	6	1
От 51 до 80 лет	21	3
Старше 80 лет	2	0
Всего:	29	4

**Сопутствующая патология** в данной подгруппе отмечалась у 26 (78,8%) больных и, в преобладающем большинстве случаев - 21 (63,6%), была представлена сердечно-сосудистыми заболеваниями: ишемической болезнью сердца, а также гипертонической болезнью (таблица 9). У 23 (69,7%) больных встречалась сочетанная патология, а у 4-х пациентов сопутствующая патология отсутствовала. Стоит отметить, что у всех больных сопутствующая патология на момент выполнения ретроградного вмешательства была компенсирована.

Таблица 9. Сопутствующая патология у больных с лечебным панкреатическим стентированием

Сопутствующая патология	Число пациентов (n)
Болезни сердечно-сосудистой системы	55
Гастроэнтерологические заболевания	11
Болезни мочевыделительной системы	7
Эндокринные заболевания	6
Болезни дыхательной системы	3
Болезни центральной нервной системы	3
Другие заболевания (алиментарное ожирение, варикозная болезнь нижних конечностей)	6
Сочетанная патология	23

Механическая желтуха (33), являлась показанием к выполнению первичных эндоскопических ретроградных транспапиллярных вмешательств в данной группе пациентов. Вмешательства на БДСК выполняли в срочном (7) и плановом порядке (26). Срочные ретроградные вмешательства (7) на БДСК выполняли пациентам с клиникой механической желтухи, не разрешающейся после проведения консервативного лечения. Плановые вмешательства - больным с не купирующимися спазмолитиками болями в подреберье, развивающимися после погрешностей в

диете (12), а также пациентам (14) с увеличенными показателями холестаза в биохимической анализе крови.

Нозологии, являвшиеся причиной нарушения желчеоттока у пациентов, в зависимости от своего характера, распределялись следующим образом. Стенотические изменения ТОХ, отмечены в подавляющем большинстве случаев - 24 (72,7%). Наиболее часто встречался папиллостеноз - в 21 (63,6%) наблюдениях, в 2 (6,1%) из которых - в сочетании с интраампулярным образованием. Редко - по одному (3%) случаю, соответственно, выпало: на долю интраампулярного образования, стеноза устья ГПП, и рестеноза области ЭПСТ и ВТ. В других 7 (21,2%) наблюдениях отмечен холедохолитиаз, из которых по 1 (3,0%) случаю, соответственно: в сочетании с дивертикулом ДПК и деформацией ТОХ, и с крупным парапапиллярным дивертикулом с интрадивертикулярным расположением БСДК. В оставшихся 2 (6,1%) наблюдениях встречался калькулезный холецистит и прошедший камень холедоха, из которых в 1 случае - ОКХ в сочетании с парапапиллярным дивертикулом (таблица 10).

Таблица 10. Причины нарушения желчеоттока у больных развившимся ОПМП, без профилактического стентирования ГПП

Нозология	Абс. (n)	Отн. (%)
Папиллостеноз	21	63,6
Редкие (рестеноз устья ГПП, рестеноз области ЭПСТ и ВТ, интраампулярное образование БСДК)	3	9,1
ХКХ + ХЛ	5	15,2
ПХЭС + ХЛ	3	9,1
ОКХ + ХЛ	1	3,0
Всего:	33	100,0

В 6 наблюдениях обращала на себя внимание измененная парапапиллярными дивертикулами анатомия гепатопанкреатобилиарной области, что значительно усложняло выполнение ретроградного вмешательства в данной области. В их числе и 3 наблюдения, по одному из которых в сочетании: с деформацией ТОХ, с крупным парапапиллярным дивертикулом и интрадивертикулярным расположением БСДК, и с парапапиллярным дивертикулом в комбинации с объемным эпителиальным образованием зоны Одди. А также еще у 1 пациента типичная анатомия данной области была изменена - после резекции желудка по Бильрот II.

Отдельно стоит отметить, что в 4 (12,1%) наблюдениях больным ранее уже выполнялась папиллотомия, в том числе в 1 случае - и в сочетании с ВТ.

### **Особенности техники ЭПСТ у больных с развившимся ОПМП, без профилактического панкреатического стентирования**

Рассмотрим группу факторов риска развития ОПМП, непосредственно связанных с особенностями техники выполнения эндоскопических операций. В 12 (36,4%) случаях была выполнена неканюляционная или «атипичная» папиллотомия, вследствие безуспешности селективной канюляции. В 4 (12,1%) наблюдениях - вирсунготомия, по одному случаю из которых: с изолированной ВТ, ввиду выполненной ранее ЭПСТ, в сочетании с неканюляционной ЭПСТ, с атипичной предрассекающей папиллотомией, а также еще в 1 наблюдении - дополнительная ВТ комбинировалась с дополнительным канюляционным рассечением БСДК.

Далее рассмотрим разнообразные варианты сочетаний с неканюляционной папиллотомией: наиболее часто встречалась неканюляционная ЭПСТ в сочетании с ревизией холедоха - в 4 (12,1%) наблюдениях, изолированный ее вариант отмечен в 2 (6,1%) случаях, и еще у 1 (3,0%) пациента он выполнялся в комбинации с ЛЭ. Изолированная частично надсекающая ЭПТ производилась в 1 (3,0%) наблюдении, а также в других 4 случаях, по 1 из которых сочетались: с ВТ, с ревизией холедоха, с интестиноскопией у больного с резекцией желудка по Бильрот II, а также с попыткой выполнения ЭРХГ, не удавшейся вследствие выраженного отека тканей области ЭПТ после произведенной предрассекающей атипичной папиллотомии.

Вариации типичной папиллотомии были представлены следующими: наиболее часто встречалась папиллотомия в сочетании с ЛЭ - в 11 (33,3%) случаях, из которых в 1 наблюдении - в сочетании с механической ЛТ, прибегнуть к которой пришлось из-за стриктуры ТОХ и относительно крупного конкремента холедоха. ЭПСТ в комбинации с ревизией холедоха производилась в 6 (18,2%) случаях, в 1 из которых выполнялась дозированная папиллотомия. И, наконец, наиболее редко встретившиеся варианты вмешательств, отмеченные лишь по 1 наблюдению каждое: изолированная ВТ, дополнительная ЭПСТ в сочетании с дополнительной ВТ, балонная диалатация ТОХ с частичной ЛЭ, ввиду сложного ХЛ, а также попытка канюляции БСДК с целью ЭРХГ, не увенчавшаяся успехом, вследствие интрадивертикулярного расположения БСДК и спазма шейки дивертикула после многократных попыток канюляции устья папиллы.

Распределение в зависимости от объема произведенного эндоскопического ретроградного транспапиллярного вмешательства наглядно отображено в таблице (таблица 11).

Таблица 11. Объем первичного ретроградного вмешательства у больных с развившимся ОПМП, без профилактического стентирования ГПП

Объем оперативного вмешательства	Абс. (n)	Отн. (%)
Изолированная ВТ	1	3
ЭПСТ + ЛЭ	11	33,3
ЭПСТ + ревизия холедоха	6	18,2
Неканюляционная ЭПСТ	2	6,1
Неканюляционная ЭПСТ + ревизия холедоха	4	12,1
Неканюляционная ЭПТ	5	15,2
Неканюляционная ЭПСТ + ЛЭ	1	3
Балонная дилатация ТОХ + частичная ЛЭ	1	3
Попытка канюляции БСДК с целью ЭРХГ	1	3
Дополнительная ЭПСТ + дополнительная ВТ	1	3
Всего:	33	100

Канюляция панкреатических протоков как с последующим контрастированием, так и без него, выполнявшаяся 12 пациентам, также играет важную роль в развитии ОПМП и относится к его общеизвестным факторам риска. Так, в данной группе больных в 5 (15,2%) случаях выполнялось контрастирование панкреатического протока, и еще в 7 (21,2%) наблюдениях - лишь его канюляция.

Далее детально рассмотрим уровень дилатации холедоха или же ее отсутствие у данной группы больных. По данным холангиографии, билиарная гипертензия не была констатирована в 9 (27,3%) наблюдениях, что отражалось в отсутствии выраженной дилатации холедоха (до 10 мм включительно). При этом, расширение последнего от 10 мм и выше, отмечалось еще в 21 (63,6%) случае, а в оставшихся 3 (9,1%) наблюдениях холангиография не выполнялась ввиду невозможности селективной катетеризации холедоха по техническим причинам, в 2 из которых - вследствие отека постпапиллотомической площадки после атипичной ЭПСТ, и в 1 - ввиду интрадивертикулярного расположения БСДК и спазма шейки дивертикула. Детальное распределение диаметра холедоха по данным холангиограммы у данной группы больных отражено в таблице (таблица 12).

Таблица 12. Диаметр холедоха у больных с развившимся ОПМП, без профилактического стентирования ГПП

Максимальный размер холедоха по данным холангиограммы, мм	Число наблюдений (n)
От 3 до 7 включительно	2
От 7 до 12 включительно	17
От 12 до 20 включительно	11
Всего:	30

Примечание: \* - в 3 наблюдениях холангиография не выполнялась

Стоит отдельно отметить, что по завершении ретроградного вмешательства на БСДК лишь у 6 (57,6%) пациентов был отмечен отек области постпапиллотомической площадки, что, ввиду крайне значимых патогенетических и анатомических оснований, оценивалось нами как дополнительный фактор риска ОПМП. Обращает на себя внимание и то, что в трех (66,7%) случаях из перечисленных выполнялась атипичная надсекающая папиллотомия, 1 случай из которых сопровождался забором 2 биоптатов данной области, еще в 1 наблюдении производилась неканюляционная ЭПСТ, а в 2 оставшихся случаях: многократные безуспешные попытки канюляции устья папиллы, а также ЭПСТ и ЭК. Как мы считаем, ввиду дополнительной травмы тканей, важную роль в возникновении отека области ЭПСТ играет и взятие биопсии из данной области. Так в 13 (39,4%) наблюдениях ретроградное транспапиллярное вмешательство сопровождалось забором биопсии, (в 4 (30,8%) из них - 1 биоптат, в 6 (46,2%) - 2, и в 3 (23,1%) случаях - 3).

### **Верификация развившегося острого посманипуляционного панкреатита**

Таким образом, у 33 пациентов, без профилактического стентирования ГПП, в раннем послеоперационном периоде отмечалась клиническая картина острого панкреатита, характеризующаяся развитием болевого синдрома с опоясывающей иррадиацией и амилаземией и/или диастазурией. Через 6 часов после ретроградного эндоскопического вмешательства на БСДК в 26 (78,8%) наблюдениях отмечена диастазурия, а в оставшихся 7 (21,2%) случаях - спустя 18 часов после операции. Кроме того, у 12 (36,4%) больных данная ферментурия отмечена как спустя шесть, так и восемнадцать часов после вмешательства на Фатеровом сосочке. При этом, уровень диастазурии спустя 6 часов от оперативного пособия колебался в пределах от 882 до 18502 ед/л, среднее значение составило  $4637 \pm 3028$ , а увеличение данного показателя относительно верхнего предела допустимого референтного значения составило от 1,96 до 41,12 раз, в среднем - в  $10,31 \pm 6,73$ . Колебания же рассматриваемого параметра спустя 18 часов от ретро-

градного вмешательства на БСДК находились в следующих пределах: от 876 до 18033 ед/л, в среднем -  $6787 \pm 4157$ , или от 1,96 до 40,07 раз выше верхнего нормативного значения, что в среднем составило  $15,08 \pm 9,24$  (рисунок 3).

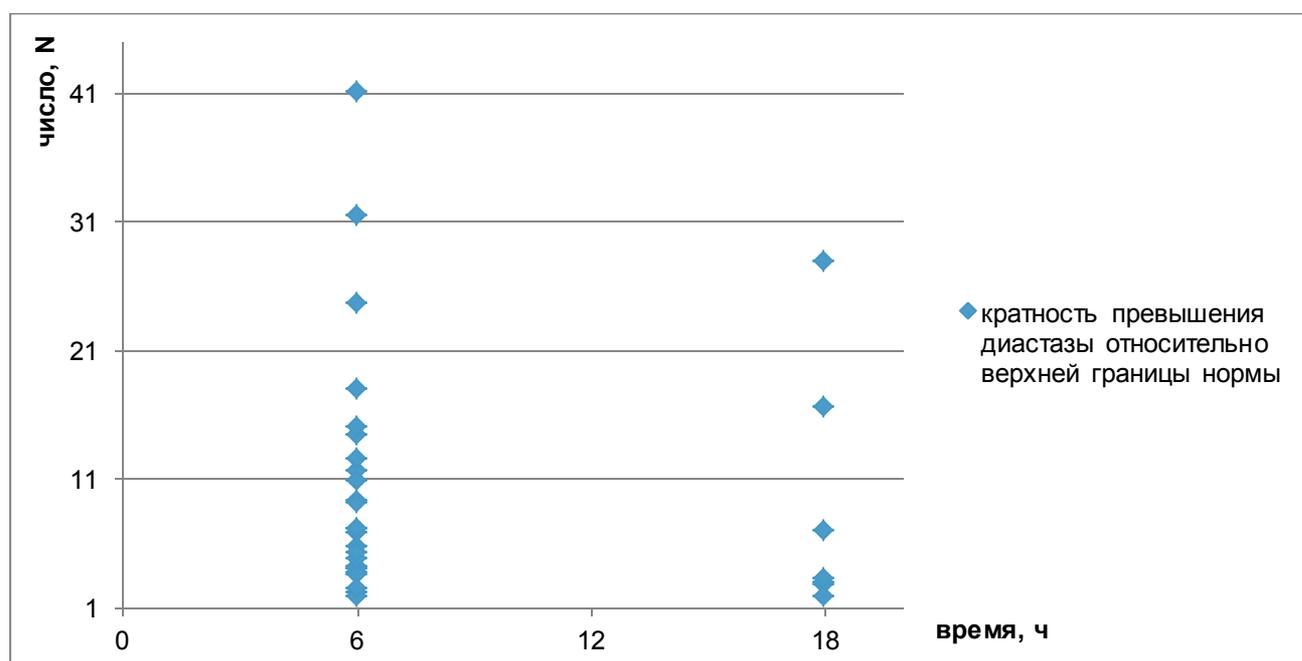


Рисунок 3. График кратности превышения уровня диастаза относительно верхнего допустимого уровня нормы (спустя 6 и 18 часов после ЭРХГ)

В 23 (69,7%) случаях в послеоперационном периоде выполнялось УЗИ брюшной полости, при котором в 22 (66,7%) наблюдениях были визуализированы признаки острого панкреатита. Стоит отметить, что в одном из приведенных выше случаев, данные признаки не были отмечены по данным УЗ метода исследования, однако при последующем КТ-исследовании диагноз ОП все-таки был подтвержден. Кроме того, при послеоперационном обследовании 8 (24,2%) пациентов выполнялась и компьютерная томография органов брюшной полости, при которой также был подтвержден данный диагноз.

Последующее динамическое наблюдение и инструментальные методики, наряду с контрольными анализами на диастазурию, также применялись в послеоперационном периоде после констатации диагноза ОПМП. Так, динамический лабораторный анализ мочи на диастазу производился 19 (57,6%) больным.

Через 24 часа после ретроградного эндоскопического вмешательства в 16 (48,5%) наблюдениях уровень диастазурии колебался в пределах от 120 до 14399 ед/л, среднее значение составило  $3583,00 \pm 2853,00$ , а кратность увеличения данного показателя относительно верхнего предела допустимого референтного значения составило от 0,27 до 32,00 раз, что в среднем составило  $7,96 \pm 6,34$ . У 12 (36,4%) больных контроль диастазы производился спустя 32 часа от первичного ретроградного вмешательства, при этом, уровень диастазурии колебался в пределах от 191

до 13424 ед/л, среднее значение составило  $4396,25 \pm 3504,67$ , а кратность увеличения данного лабораторного показателя относительно верхнего предела допустимого значения составило от 0,42 до 29,83 раз, в среднем - в  $9,77 \pm 7,79$ . В 9 (27,3%) наблюдениях контроль данного параметра производился как спустя 24, так и спустя 32 часа от первичного вмешательства (рисунок 4). Стоит отметить, что в 2 случаях - динамический лабораторно-инструментальный контроль спустя 24 часа и далее не был произведен по техническим причинам.

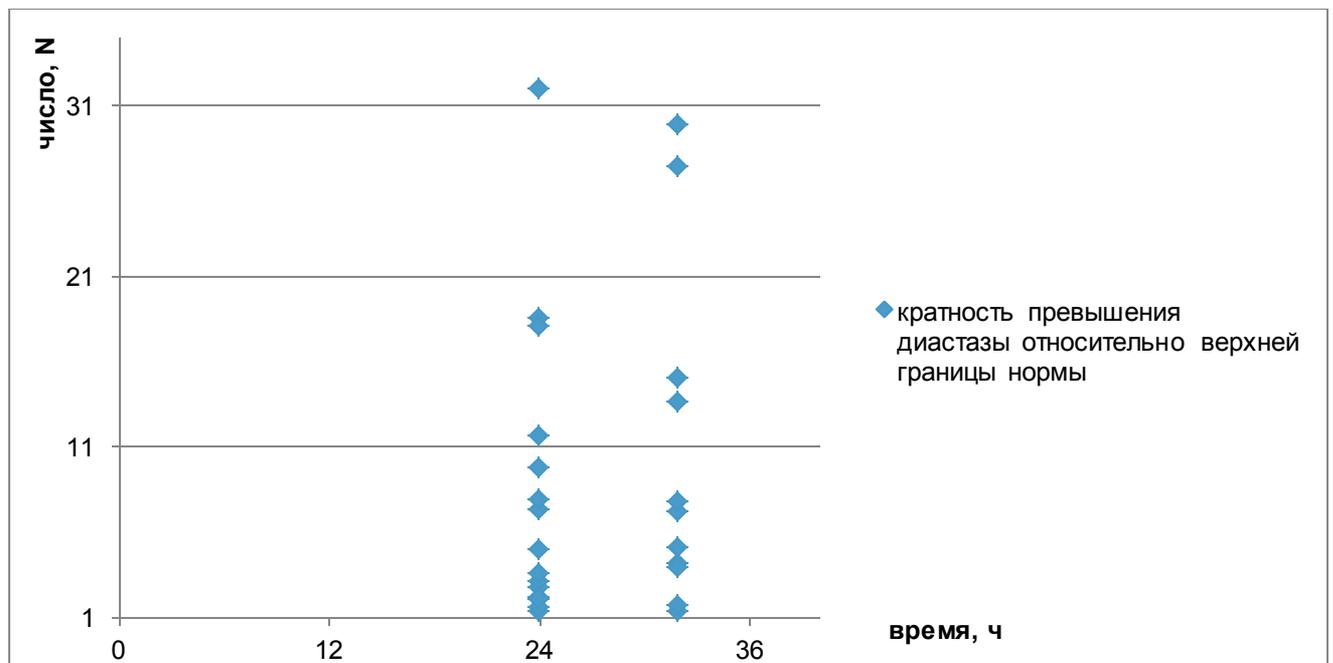


Рисунок 4. График кратности превышения уровня диастаза относительно верхнего допустимого уровня нормы (24 или 32 часа после ЭРХГ)

Дополнительный контрольно-динамический забор диастазы производился в 20 (60,6%) наблюдениях, в 16 (48,5%) из которых данный параметр не превышал референтных границ нормы, однако в 4 (12,1%) случаях отмечено увеличение исследуемого параметра от 1,38 до 3,37 раз относительно верхней границы допустимого значения, при этом во всех 20 (60,6%) наблюдениях отмечена тенденция к снижению уровня диастазы.

В 11 (33,3%) наблюдениях применялось УЗИ в динамике, в 2 из которых - дважды, динамическая КТ выполнялась в 10 (30,3%) случаях, а также в других 8 - при проведении динамическом контроле использовали обе методики: как УЗИ, так и КТ. И лишь в 1 (3,0%) наблюдении применялся ЭУС - контроль для детализации уровня распространения воспалительных изменений, при котором были визуализированы признаки перенесенного острого панкреатита в головке и теле поджелудочной железы.

Контрольная дуоденоскопия с целью удаления панкреатических стентов выполнялась 13 (59,1%) пациентам в сроки от 7 до 20 суток с момента их установки, что в среднем составило  $11,23 \pm 3,21$  суток, при этом в двух случаях дренажи самостоятельно элиминировались, а в

остальных наблюдениях - удалялись при помощи эндоскопической петли, были полностью проходимы и адекватно функционировали.

### 2.3 Методы обследования и лечения

Отбор больных для выполнения профилактического панкреатического стентирования производился с учетом анализа антропометрических данных (возраст, пол), клинической картины заболевания, результатов лабораторной диагностики и инструментальных методов обследования, а также интраоперационной ситуации, непосредственно в ходе выполнения самого ретроградного вмешательства (для оценки факторов риска, напрямую связанных с техническими параметрами выполнения ретроградного вмешательства) [201]. Кроме того дополнительным, крайне важным, как мы считаем, фактором риска являлся отек области постпапиллотомной площадки, выявленный непосредственно в ходе выполнения вмешательства.

До выполнения ретроградного вмешательства, производилась оценка клинической картины и анализировались данные рутинных лабораторных исследований (общего и биохимического анализа крови, амилазы/диастазы). Далее всем больным при наличии подозрений на заболевания внепеченочных желчных протоков, протоков и паренхимы поджелудочной железы, или при явной механической желтухе в первые двое суток от поступления выполнялось скрининговое трансабдоминальное ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Выявление при УЗИ камней желчных протоков, стриктур холедоха, дилатации желчевыводящих протоков и/или изменений биохимического анализа крови в ряде случаев требовало расширения программы диагностики следующими высокоточными и специфичными методами: ЭУС, МР-ХГ, КТ [15,69,96].

После чего больным выполнялось ретроградное вмешательство, в ходе которого пристальное внимание уделялось второй категории факторов риска развития ОПМП, (связанных с выполнением вмешательства), в особенности наличием отека области папиллотомии и близко к нему расположенного устья ГПП. При результирующем сочетании трех и более факторов риска из первой (связанных с пациентом) и второй категорий, ретроградное вмешательство завершалось выполнением профилактического панкреатического стентирования [201].

**Лабораторная диагностика** была направлена на определение панкреатического фермента «амилазы»: как в крови, так и в моче. О наличии воспалительных изменений в паренхиме поджелудочной железы судили по увеличению уровня амилазы мочи (по

Вольгемуту) в до- и после транспилярного вмешательства, а также оценивая уровень амилазы сыворотки крови в послеоперационном периоде. Для чего использовались следующие реактивы: Beckman Coulter  $\lambda$  - AMYLASE (применялся с 2007 года в плановой и экспресс - лабораториях) и AMY Randox (использовался с 2015 года в экспресс - лаборатории). Следующие референтные значения считались нормой: показатель амилазы крови - 28-100 ед/л, а диастазы мочи - до 450 ед/л. Подсчет результатов производился следующими автоматическими биохимическими анализаторами: AU Olympus 400, Япония и Сапфир 400, Россия (применяется с 2015 года в экспресс - лаборатории).

Все реагенты, а также аппаратура для лабораторной диагностики прошли обязательную сертификацию МЗ РФ.

**Ультразвуковое исследование гепатопанкреатобилиарной зоны** проводилось всем больным на 1-3 сутки пребывания в клинике. Данное исследование на ранних этапах сбора клинического материала выполнялось с помощью аппаратов фирм “Siemens” SONOLINE Versa plus и “General Electric Medical Systems” Logiq-700 MR, оснащенных конвексными датчиками. В последние годы набора материала методика реализовалась при помощи аппаратов “General Electric” Logiq-E9, “Acuson” XP-127 и “Toshiba” Aplio-500, имеющих мультисекторные датчики, работающие в режиме реального масштаба времени с использованием серой шкалы в диапазоне с частотой 3,5-7,5 МГц. При этом все аппараты имели функциональность проведения доплерографии, а с 2011 года – и эластографии. Данное обследование выполнялось натощак, путем проведения полипозиционного сканирования панкреатобилиарной зоны и органов брюшной полости в положении больного на спине в различные фазы вдоха и выдоха. При этом при верификации острого панкреатита в послеоперационном периоде, пристальное внимание уделялось изменениям поджелудочной железы, а также оценке ее размеров, контуров, состояния паренхимы органа и панкреатического протока, и расширения боковых ветвей ГПП, если таковые имелись. Основными УЗ-признаками наличия острого панкреатита являются следующие: увеличение размеров поджелудочной железы, стертость ее контуров, неоднородность структуры тканей, усиленный кровоток, выявляемый при доплерографии, вялая перистальтика и пневматоз петель поперечно-ободочной кишки. При деструкции железы присоединяются и другие признаки: снижается эхогенности забрюшинной клетчатки, строение ее приобретает слоистость, размер клетчаточных пространств увеличивается, а также появляется свободная жидкость в брюшной и плевральной полостях [4,13].

**Эндоскопическая ультрасонография** (ЭУС, эндосонография, эндоУЗИ, эхо-эндоскопия) в данном исследовании выполнялась с применением ультразвуковых эндоскопических центров Olympus UM-60 (механический) и EU-ME1 (комбинированный

механический и электронный) и ультразвуковых эндоскопов Olympus GIF-UM-160 (механический), GIF-UE160-AL5 (электронный) с радиальным (360°) распространением волн сканирования на частотах ультразвука 6, 7,5; 10, 12 МГц. Дистальный конец эхоэндоскопа оснащен ультразвуковым датчиком, связанным с ультразвуковым эндоскопическим центром UM-M30 (Olympus), состоящим из: электронного процессора, совмещенного с генератором ультразвуковых волн, монитора высокой четкости разрешения, и панели управления. Частота волн генератора составляет: 7,5, 12 и 20 МГц. Диапазон глубины пенетрации ультразвуковых волн, распространяемых датчиком - от 1 до 12 см, и зависит от их частоты. Ультразвуковой датчик аппарата покрывается сменным латексным баллоном, который при выполнении исследования заполняют водой, обеспечивая таким образом проводящую среду, создающую оптимальное фокусное расстояние в два см.

Ультрасонографическое обследование панкреатобилиарной зоны проводилось с применением типичной техники, из нескольких стандартных положений аппарата, а именно: из просвета желудка, луковицы ДПК либо антрального отдела желудка, и нисходящей части ДПК. После низведения аппарата в проксимальные отделы желудка, осуществляется сканирование хвоста и тела ПЖ. Затем из луковицы ДПК продолжают исследование, оценивая состояние головки и тела ПЖ, желчных протоков и желчного пузыря. Далее аппарат проводят в вертикальный отдел ДПК, и в нисходящий ее отдел. Из данного положения эхоэндоскопа доступны визуализации: головка и крючковидный отросток ПЖ, БСДК, а также желчный пузырь.

Эндосонографические признаками острого панкреатита являются следующие. ПЖ при отечном панкреатите увеличена, диффузно пониженной эхогенности со смазанными нечеткими контурами и краевыми гипоехогенными линейными участками, по типу «слоеного пирога». При этом сосуды селезенки, прилегающие к ПЖ, визуализируются нечетко, так как оттеснены вследствие отека ПЖ. В сальниковой сумке, а также в брюшной полости может быть выявлена свободная жидкость в виде анэхогенных скоплений. При деструктивном панкреатите ткань ПЖ представляет собой неоднородную гипоехогенную массу с единичными или множественными гипо- и анэхогенными участками полигональной формы, определяется свободная жидкость в брюшной полости, сальниковой сумке, плевральной полости, а магистральные сосуды (аорта, нижняя полая вена) и другие сосуды: селезеночные, сосуды гепатодуоденальной связки, - оттеснены и не визуализируются [15,69].

**Компьютерная томография** проводилась больным преимущественно на 3 – 10 сутки пребывания в стационаре, с целью выявления характерных рентгенологических признаков ОП, топической диагностики - для уточнения и детализации степени распространенности патологического процесса, а также оценки состояния остальных органов панкреато-билиарной зоны. Для

проведения КТ использовались следующие томографы: односрезовый аппарат “General Electric” Sytec 2000i, а также спиральные томографы: “Toshiba” Aquilon 64 и “Toshiba” Aquilon Prime. Исследование выполнялось на вдохе с задержкой дыхания. Шаг среза составлял 5-10 мм. При необходимости проводилось дополнительное болюсное контрастное усиление при помощи внутривенного введения контрастного вещества (20 мл омнипака или 20 мл 75 % р-ра триомбраста или венографина).

Основными КТ - признаками острого панкреатита являются следующие: нарушение однородности структуры железы, увеличение размеров ПЖ, потеря четкости и неровность ее контуров. При деструкции органа присоединяются и ряд других признаков: инфильтрация парапанкреатической кетчатки, утолщение почечной фасции и скопление панкреатогенного выпота в параренальных пространствах, а при присоединении микробной флоры, выявляются пузырьки газа [96].

**Эндоскопическую ретроградную холангиографию** выполняли натощак, после стандартной премедикации, в положении больного на левом боку или на животе. [154]. Премедикация включала следующие препараты: внутримышечное введение холинолитиков (атропин, метацин, платифиллин), спазмолитиков (но-шпа, папаверин, бускопан), наркотических анальгетиков (промедол), - за 30 минут до вмешательства; а также при необходимости - внутривенное либо внутримышечное введение седативных препаратов (седуксен, реланиум); кроме того, непосредственно перед введением эндоскопа, применяли и местную анестезию плотки, распыляя 10% раствор лидокаина (2-3 дозы); [1,35,62,154].

Эндоскопические вмешательства выполнялись при помощи оборудования японской фирмы Olympus: эндоскопических блоков разных моделей (CLE-10, EVIS-140, EVIS-EXERA CV-160, EVIS-EXERA CLV-160, EXERA II CV-180, EXERA II CLV-180), видеоэндоскопов с боковой оптикой (TJF-160R, JF-140R, TJF-Q180V, TJF-160Q), и фиброскопа с боковой оптикой (JF-1T10), с диаметром инструментального канала 2.8, 3.2 и 4.2 мм. При гастродуоденоскопии оценивалось состояние желудка и двенадцатиперстной кишки, причем особое внимание уделялось тщательному осмотру малого и большого дуоденального сосочка и парапапиллярной области. Катетеризацию желчных протоков выполняли с помощью катетеров фирмы Olympus, Япония: PR-4Q, PR-104Q-1, PR-126Q1; и фирмы Wilson-Cook Medical Inc., США: GT-2-T, GT-1.

Выполняя канюляцию БСДК, во всех случаях стремились провести катетер селективно в холедох, придерживались и опираясь при этом на заведомо известные правила и анатомические ориентиры [30,33,35,49,98,110,116]. Непосредственно перед тем, как канюлировать БСДК, с начала четко определяли направление оси ТОХ, необходимой для точного достижения протока. После чего кончик катетера деликатно подводили и устанавливали в устье сосочка, избегая

чрезмерных усилий и грубого проведения катетера, вызывающих спазм сфинктера Одди, и приводящих к развитию отека тканей БСДК. Для проведения каждого эндоскопического инструмента в холедох, ось катетера ориентировали в направлении 11 часов по циферблату часов, располагаясь при этом снизу и немного справа по отношению к устью сосочка (см. рисунок 5).



Рисунок 5. Эндоскопическая картина селективной канюляции общего желчного протока в направлении 11 часов по циферблату.

При этом, канюляцию желчного протока облегчало введение катетера тотчас под так называемую "крышу" ампулы БСДК, иными словами - непосредственно по верхнему краю устья, дополнительно приподнимая катетер подъемником или же большим винтом вверх. Данные манипуляции также проводили деликатно, избегая чрезмерных усилий и давлений катетером на слизистые ткани ампулы БСДК. В случае безуспешной канюляции путем использования стандартных приемов и методик, положение дуоденоскопа в просвете ДПК изменяли, отводя эндоскоп от БСДК и использовали мягкое поступательное продвижение катетера вперед, облегчая таким образом достижение верхнего края сосочка при изогнутом дистальном кончике катетера, соразмерно естественному изгибу желчных протоков. Или же напротив, использовали максимально интимный по отношению к БСДК вариант техники - "технику поцелуя". Для чего кончик катетера устанавливали в устье сосочка в максимально изогнутом кверху положении, и, несколько извлекая дуоденоскоп, аспирировали воздух из просвета ДПК. В сложных клинических ситуациях, когда попытки селективной канюляции желчных протоков оказались неудачными, применялись двухпросветные катетеры и папиллотомы, значительно облегчающие канюляцию протоковых систем по рентгеноконтрастным пластиковым и металлическим проводящим струнам диаметром 0,035 дюйма с атравматичным кончиком: G35-1LB (Olympus), Tracer Metro Met-35-480 (Wilson-Cook Medical Inc.). В максимально сложных случаях применялось контрастирование желчного протока из ампулы БДС или же после выполнения надсекающей (pre-cut) папиллосфинктеротомии.

Катетеризацию и контрастирование панкреатического протока старались избегать в максимально возможных случаях, вследствие того, что канюляция и введения контрастных

веществ в панкреатическую протоковую систему относится к одному из факторов риска, предрасполагающих развития острого панкреатита в послеоперационном периоде [118,126,201].

Выполнив глубокую селективную канюляцию холедоха, для подтверждения расположения катетера, аспирировали 2-3 мл желчи, удаляя таким образом из его просвета и пузырьки воздуха, что препятствовало возникновению искусственно вызванной гипертензии в желчных путях, характеризующейся появлением болевого синдрома, в особенности у пациентов с пост-холецистэктомическим синдромом.

Для выполнения холангиографии использовали 5-10 мл 60,0% рентгеноконтрастного водорастворимого вещества (верографин, урографин или триомбраст) с добавлением 1-1,5 мл 1,0% водного раствора диоксидина. При этом, контраст начинали вводить от бифуркации общего желчного протока, извлекая постепенно катетер с контрастом. Благодаря данному приему, желчевыводящие пути заполнялись на всем протяжении - от печеночных протоков до дистальных отделов холедоха, - с визуализацией полноценной холангиограммы. Рентгенологический этап эндоскопических операций (в частности, холангиопанкреатикографии) до 2011 года выполнялся с использованием ангиографического аппарата General Electric Advantix, США, а с 2011 по 2016 год – с применением электронно-оптического преобразователя Siemens Arcadis Avantic, Германия. При этом оценивалось состояние желчевыводящих протоков (рисунок 6) по следующим параметрам: диаметр протоков, их контуры, наличие просвета, негетогенность и/или наличие теней конкрементов, а также оценивалось состояние ЖП в случае его наличия и контрастирования [36,209,226].



Рисунок 6. Эндоскопическая ретроградная холангиография.

Выполнения эндоскопической ретроградной панкреатикографии, по возможности, старались избегать. Как правило, подобная процедура с целью диагностики производилась вынуждено, лишь в случаях возникновения затруднений селективной канюляции холедоха и контрастировании из ампулы БСДК, либо при первичной катетеризации главного панкреатического протока.

После достижения селективной канюляции холедоха и выполнения рентгенологического этапа исследования, стремились выполнять типичную папиллосфинктеротомию канюляционным способом. Для этого папиллотом вводили в устье БСДК, позиционируя его таким образом, чтобы визуализировалась середина режущей струны папиллотома. Далее поэтапно рассекали «крышу» ампулы БСДК дистальной третью папиллотома, подавая ток краткими импульсами по 1-2 секунды и натягивая рассекаемые ткани на режущей части папиллотома по типу «паруса» или «шатра» (см. рисунок 7).



Рисунок 7. Эндоскопическая картина типичной канюляционной папиллотомии.

При этом разрез направляли вертикально вверх, в соответствии с направлением продольной складки, после чего продолжали рассечение против часовой стрелки до достижения «V»-образной формы разреза по типу «ласточкиного хвоста» (в наиболее безопасном секторе от 11 до 1 часа дня по циферблату часов). Оптимальная длина разреза является вариабельной величиной, но в большинстве случаев достаточным является рассечение сфинктерного аппарата на 10-12 мм. Признаками достаточной величины ЭПСТ являются визуализация стенки общего желчного протока, появление пузырьков воздуха из устья холедоха, а также возможность проведения папиллотома с частично натянутой струной в дистальные отделы холедоха. Для снижения риска ретроуденальной перфорации, необходимо стремиться к тому, чтобы разрез не достигал 1-2 мм до истинной первой поперечной складки. Кроме того на начальном этапе ЭПСТ для минимизации отека данной области, используют режим «резания», а в завершении разреза - «коагуляции» - для предотвращения кровотечения из сосудов, питающих БСДК.

При невозможности селективной катетеризации общего желчного протока, производилась надсекающая папиллотомия с последующим контрастированием желчных протоков и проведением дополнительной типичной ЭПСТ. Для выполнения неканюляционной папиллотомии использовали торцевой (игольчатый) папиллотом. Техника надсекающей папиллотомии заключалась в том, что режущую часть инструмента вводили в устье БСДК, после чего производилось рассечение папиллы в направлении вверх, вдоль оси продольной

складки в наиболее безопасном секторе до визуализации волокон сфинктера Одди с последующим их парциальным рассечением. Для минимизации отека тканей данной области и снижения риска развития ОПМП, использовался режим «резания». После чего производилась селективная канюляция и вмешательство продолжается выполнением ЭПСТ струнным папиллотомом.

Далее выполнялась ревизия холедоха конзинками Dormia с возможностью литоэкстракции, после чего, при необходимости, в ряде наблюдений выполнялось технически типичное билодуоденальное стентирование.

Ревизию и извлечение конкрементов желчных путей выполняли с помощью разнообразных корзинчатых захватов Dormia фирмы Olympus, Япония, а также корзинки Dormia с каналом для струны МН-544, и/или ревизионного катетера с баллончиком по типу Фогарти, диаметр которого в расправленном состоянии - 12 мм (Escort II Double Lumen Extraction Balloon, Wilson-Cook Medical Inc., США). Также применялись и механические литотрипторы фирмы Olympus, Япония.

**Профилактическое панкреатическое стентирование** выполнялось в 92 случаях в завершении ретроградного вмешательства. При этом отдельное внимание уделялось области папиллотомии: при наличии отечности области устья Вирсунгова протока, а также ряда других предпосылающих развитию ОПМП факторов, выполнялось профилактическое панкреатическое стентирование по следующей технике. Прежде всего производилась канюляция устья ГПП, после чего в его просвет крайне деликатно поступательными движениями проводилась рентгеноконтрастная направляющая струна. При этом о верном направлении струны в просвет панкреатического протока судили по характерному направлению хода протока - горизонтально влево под практически прямым углом, - в таком случае к контрастированию Вирсунгова протока не прибегали, чтобы избежать дополнительного фактора, повышающего риск развития ОПМП. Если же полученная рентгенологически тень струны вызывала некоторые сомнения в определении достоверности хода протока, то выполнялось контрастирование панкреатического протока раствором контраста объемом до 1 мл. Стоит отметить, что контраст вводился медленно, предотвращая резкое повышение давления в просвете протока. При подтверждении верного направления хода струны, контраст из просвета ГПП максимально аспирировали, а струна удерживалась в заданном положении с помощью подъемника инструментального канала дуоденоскопа при постоянном рентгенологическом и эндоскопическом контроле ее положения. Далее по направляющей струне устанавливался более жесткий пластиковый катетер для проведения по нему протеза как по проводнику, после чего по установленному проводнику-

направителю при помощи поступательных движений вперед пластиковым толкателем (фирма Olympus, Япония), низводили панкреатический стент в качестве профилактики развития острого панкреатита в послеоперационном периоде, затем производили рентген-контроль его положения.

Тем не менее в ряде случаев (33) в отсутствие профилактического стентирования, данное осложнение все-таки развилось, при этом в максимально возможные ранние сроки после появления клинической картины острого постманипуляционного панкреатита, предпринималась попытка эндоскопического лечебного стентирования ГПП.

**Техника лечебного панкреатического стентирования** заключалась в следующем. При выполнении дуоденоскопии, оценивалось состояние области ЭПСТ или БСДК после ранее произведенного эндоскопического ретроградного вмешательства (рисунок 8).



Рисунок 8. Отек области ЭПСТ.



Рисунок 9. Проведение струны-проводника в ГПП.

После чего стремились селективно выполнить катетеризацию устья ГПП. Проведение данной манипуляции, зачастую, было осложнено наличием выраженного отека обозначенной зоны. При этом ориентиром являлось типовое расположение устья ГПП в проекции пост-папиллотомической площадки - как правило, устье Вирсунгова протока локализовано ниже и правее устья холедоха, определить которое после выполнения ЭПСТ, в большинстве случаев, не составляет труда. Канюляция во всех случаях осуществлялась по пластиковой струне-проводнику (рисунок 9).

В случае успешного выполнения катетеризации ГПП, с целью избежать контрастирования ГПП на фоне развивающегося острого панкреатита, в ряде наблюдений верификация расположения инструментов осуществлялась под рентгенологическим контролем в зависимости от характерного направления струны-проводника (рисунок 10).

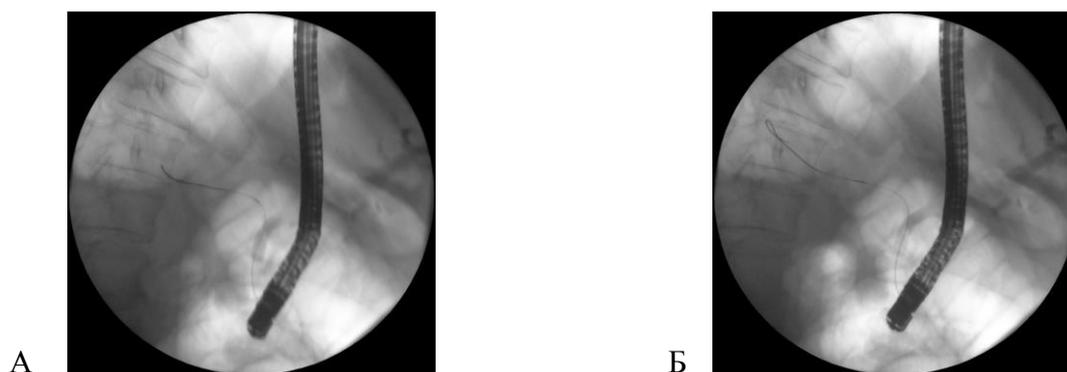


Рисунок 10. Проведение струны-проводника в панкреатический проток (А, Б – рентгенограммы).

Однако в части наблюдений для точного определения расположения проводника, мы прибегали к проведению панкреатикографии посредством введения в просвет ГПП небольшого количества контрастного вещества (1,5-2 мл), предварительно разбавленного раствором диоксидина в соотношении 3:1. При этом во всех случаях на панкреатикограмме определялось наличие умеренной панкреатической гипертензии (рисунок 11).

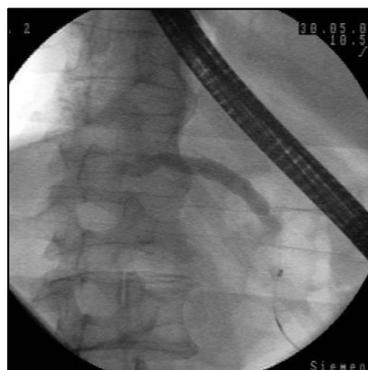


Рисунок 11. Эндоскопическая ретроградная панкреатикография.

После этого по струне с помощью толкателя выполнялась установка пластикового стента, с целью возобновления адекватного оттока панкреатического сока таким образом, чтобы проксимальный конец стента находился на 20-25 мм выше устья ГПП, а дистальный на 10-15 мм выступал в просвет 12 перстной кишки (рисунок 12 А.1, А.2, Б). После адекватной установки панкреатического стента, во всех случаях по нему отмечалось обильное поступление вязкого панкреатического сока.

По данному методу лечения ОПМП - лечебному стентированию ГПП у пациентов, с развившимся ОПМП, без профилактического стентирования, - был оформлен патент на изобретение («Способ лечения острого постманипуляционного панкреатита» Патент №2562135, Государственный реестр изобретений РФ 10.08.2015).

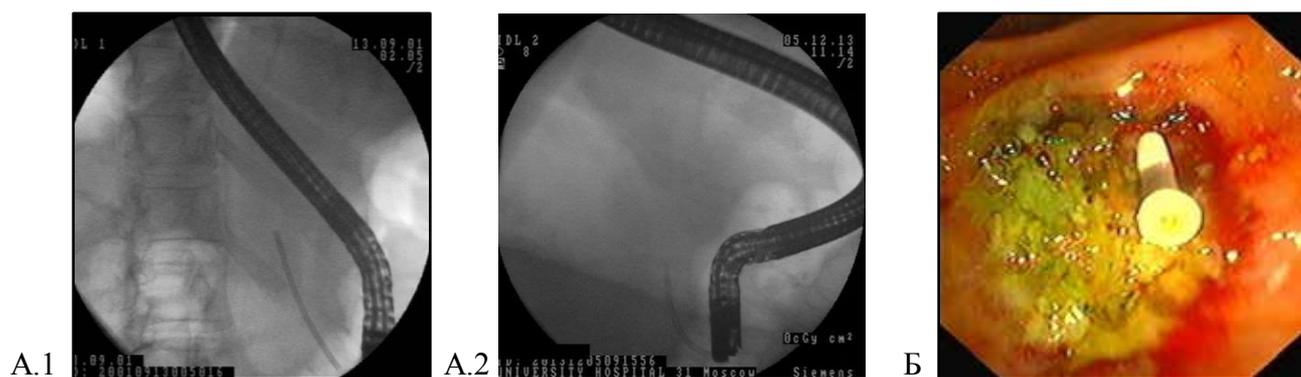
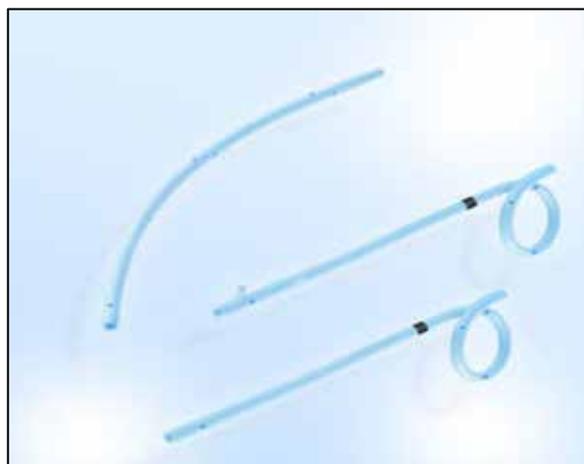
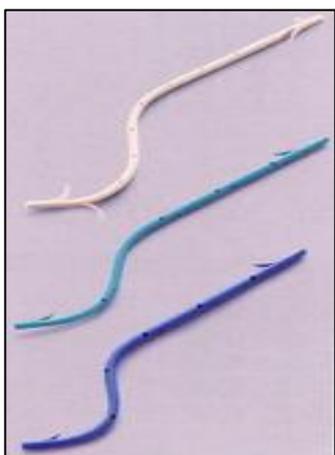


Рисунок 12. Завершение установки панкреатического стента (А.1, А.2 – рентгенограммы, Б – эндосфото).

При выполнении панкреатикодуоденального протезирования, использовались стандартные рентгеноконтрастные панкреатические стенты с боковыми перфорациями и крыльями - фиксаторами (тип Амстердам), фирм: Olympus, Япония, Boston Scientific, США, и Wilson-Cook, США, - диаметром 5 и 7 Фр, и длиной от 3 до 6 см., а также стенты российского производства того же типа. Кроме того в 4 случаях применялись стенты типа pig-tail (рисунок 13 А, Б).

Также подавляющему большинству пациентов с развившимся ОПМП, стремились выполнить эндоскопическую установку зондов для питания за связку Трейца. При этом в двух наблюдениях, ввиду технических причин, установка зонда для питания не выполнялась.



А. Пластиковые эндопротезы тип Амстердам фирмы Olympus  
 Б. Пластиковые эндопротезы тип Амстердам/pig-tail фирмы Medi-Globe  
 (<http://www.olympus.co.ru/med/pct/PBD234.jpg>) (<http://medi-globe.ru/wp-content/uploads/2017/03/pancreatic-stent-480x480.jpg>)

Рисунок 13. Панкреатические стенты.

## 2.4 Схема ведения больных в послеоперационном периоде

Осложнения после эндоскопических ретроградных вмешательств, а также их тяжесть и степень оценивалась по классификации, изложенной Р.В.Соттон с соавт. в 1991 году [117], а также по шкале критериев первичной экспресс-оценки тяжести острого панкреатита, разработанной Санкт-Петербургским научно-исследовательским институтом скорой помощи имени И. И. Джанелидзе в 2006 г. [20].

В послеоперационном периоде проводилась комплексная медикаментозная профилактика возникновения осложнений (острого панкреатита, кровотечения из области ЭПСТ, холангита). Для чего назначалась инфузионная терапия, включающая введение кристаллоидных препаратов, ингибиторов протеаз (контрикал, ингитрил, гордокс), гемостатических препаратов; кроме того в течение суток после вмешательства в качестве папиллорелаксантов назначали дицетел, одестон или же нитросорбид; также назначались антисекреторные препараты (блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов), ненаркотические анальгетики, спазмолитические средства, холинолитики, и при необходимости - антибактериальная терапия (применялись антибиотики широкого спектра действия), а так же и другие препараты, направленные на индивидуальную коррекцию имеющейся сопутствующей патологии (таблица 13) [32,37,40,53,55,167,256].

При прогрессировании острого панкреатита на фоне проведения обозначенной консервативной терапии, прибегали к выполнению эндоскопического ретроградного вмешательства с декомпрессией Вирсунгова протока (панкреатико-дуоденальное стентирование) [23,31,163,175,196].

**Лабораторный контроль** включал: определение диастазурии через 5, 10 и 24 ч; и/или определение уровня амилазы сыворотки крови через 24 ч после вмешательства [117]. Транзиторной амилаземией считали амилазу крови, превышающую более чем в 3 раза верхнюю границу нормативного значения, при отсутствии клинической картины, характерной острому панкреатиту [94].

При необходимости в послеоперационном периоде выполнялось контрольное стандартное ультразвуковое исследование органов брюшной полости и/или эндоскопическая ультрасонография для оценки состояния поджелудочной железы и желчевыводящих протоков [15,69].

Таблица 13. Консервативная терапия после ЭРХПГ

Группы препаратов	Препараты	Дозировки и способы введения
Ингибиторы протеаз	Контрикал	20 тыс.ед. в/в
	Габексат	100 мг х 3 р/д в/в кап на 5% р-ре глюкозы
	Гордокс	200 тыс.ед. в/в
	Октреотид	100-200 мг х 3 р/д п/к
	Ингитрил	60 мг в/в
Папиллорелаксанты	Нитросорбид	10 мг х 4 р/д per os
	Одестон	200 мг х 3 р/д per os
	Дицетел	50-100 мг х3 р/д per os
Антибиотики	Ампиокс	1 г х 4 р/д в/м
	Цефтриаксон	1 г х 2 р/д в/м
	Гентамицин	80 мг х 2 р/д в/м
Спазмолитики	Но-шпа	40 мг х 3 р/д в/м
	Папаверин	40 мг х 3 р/д в/м
М-холиноблокаторы	Платифиллин	2 мг х 3 р/д в/м
	Метацин	1 мг х 3 р/д в/м
Анальгетики	Анальгин	1 г х 3 р/д в/м
Блокаторы H <sub>2</sub> -гистаминовых рецепторов	Ранитидин	150 мг х 2 р/д per os
	Фамотидин	20 мг х 2 р/д per os 20 мг х 2 р/д в/м
Коррекция сопутствующей патологии (индивидуально)		

## 2.5 Статистический анализ данных

При статистическом анализе в данном исследовании количественные показатели представлены как среднее арифметическое значение ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение (среднее квадратическое отклонение, сигмальное отклонение) ( $\sigma$ ). Статистический анализ данных в сравниваемых группах пациентов производился в зависимости от типа распределения: при нормальном распределении применяли параметрический t-критерий Стьюдента для определения статистической значимости различий количественных показателей средних величин результатов исследований. При отличном от нормального типа распределения, при сравнении двух независимых групп исследования применяли количественный непараметрический U-критерий Манна-Уитни, в том числе и для признаков, значения которых были определены по ранговой шкале. Для оценки качественных показателей, измеренных по номинальной шкале, при сравнении двух несвязанных групп исследования использовали непараметрический точный критерий Фишера. Для сравнения относительных величин, полученных в двух несвязанных группах исследования, применяли непараметрический критерий  $\chi^2$  Пирсона (хи-квадрат), в том числе и с расчетом поправки Йейтса с целью уменьшения частоты ошибок первого типа. Также в работе использовался корреляционный анализ Пирсона - для нормально распределенных количественных показателей, и корреляционный анализ Спирмена - для распределенных ненормально количественных, а также качественных показателей. Кроме того использовался регрессионный анализ и ROC - анализ (Receiver Operator Characteristic) для оценки диагностической эффективности методов исследования.

При всех перечисленных методах статистического анализа математические вычисленные различия считали статистически значимыми, если наблюдаемый уровень значимости был меньше вероятности возможной ошибки (допустимой предельной ошибки), при допустимом уровне значимости равному 0,05 (то есть при  $p < 0,05$ ). Статистическая обработка и анализ данных производились с помощью программ Microsoft Excel 2013 и STATISTICA 7.0 (Statsoft, USA).

### **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

#### **3.1 Анализ результатов лечения и факторов риска развития острого постманипуляционного панкреатита в группе пациентов с профилактическим стентированием главного панкреатического протока**

Среди 92 (2,7%) успешно выполненных профилактических стентирований Вирсунгова протока, в 87 (94,6%) случаях отмечали выздоровление пациентов, однако в 5 (5,4%) случаях произошли осложнения данной профилактической процедуры, в том числе 1 (1,1%) наблюдение - сопровождалось летальным исходом.

#### **Анализ факторов риска развития ОПМП у больных с профилактически выполненным панкреатическим стентированием**

В завершении этапа выполнения ретроградного вмешательства, выносили решение о профилактическом панкреатическом стентировании [201].

В ряде случаев - 14 (15,2%) наблюдений - положительное решение о протезировании ГПП с превентивной целью принимали при суммарном наличии менее 3 факторов риска. Остановимся на них более подробно. В 1 (1,1%) наблюдении у женщины с крупным множественным ХЛ и лишь 1 фактором риска, при попытке ЛЭ была выявлена ретродуоденальная перфорация (РДП), дефект был частично клипирован, и для предотвращения контаминации забрюшинного пространства, а также возможного распространения отека на устье ГПП, устанавливали панкреатический стент. Пациентов с двумя фактора риска было 13 (14,1%): в 5 (38,5%) из которых выполняли удаление образований БСДК, при этом в 1 (20,0%) случае дополнительно потребовалось клипирование образовавшегося дефекта слизистой; в 3 (23,1%) наблюдениях выполняли биопсия области ЭПСТ (по 1, 2 и 5 фрагментам, соответственно), при этом в последнем из них - забор 5 биоптатов из образования БСДК производили с помощью биопсийных щипцов, после чего в раннем послеоперационном периоде констатировали РДП, не выявленную интраоперационно.

В 20 (21,7%) из наблюдений встречали 3 фактора риска, из которых в 5 (25,0%) случаях выполнялся забор биопсии (в 4 (80,0%) случаях - 2 фрагмента и еще в 1 (20,0%) - одного), в 1 (5,0%) случае производилась папилэктомия и еще в 1 (5,0%) — попытка ЛЭ при крупном холедохолитиазе с холангитом. В большинстве случаев отмечали сочетание 4 факторов риска - 31 (33,7%) наблюдение - из которых у 2 пациентов удалялось образование БСДК, и еще по 1

случаю, соответственно - папиллэктомия и удаление интраампулярного образования БСДК. Забором биопсия сопровождалось 5 вмешательств (в 3 случаях - 2 фрагмента и по 1 пациенту - 1 и 3 биоптатов). В 14 (15,2%) наблюдениях отмечали сочетание 5 факторов риска ОПМП, из которых в 1 (7,2%) случае выполнялась папиллэктомия, и еще в 4 (28,6%) - взятие биопсии (2 биоптата - по 2 наблюдениям и по 1 - в 1 и 3 случаях). Комбинацию 6 факторов риска отмечали у 11 (12,0%) больных, при этом в 4 случаях производилась биопсия 2 фрагментов и в 1 наблюдении - 1 фрагмент. Сочетание максимального количества предрасполагающих ОПМП факторов встречали достаточно редко - лишь в 2 (2,2%) случаях, один из которых - с забором 2 биоптатов. Распределение частоты встречаемости факторов риска отображено в диаграмме (рисунок 14).

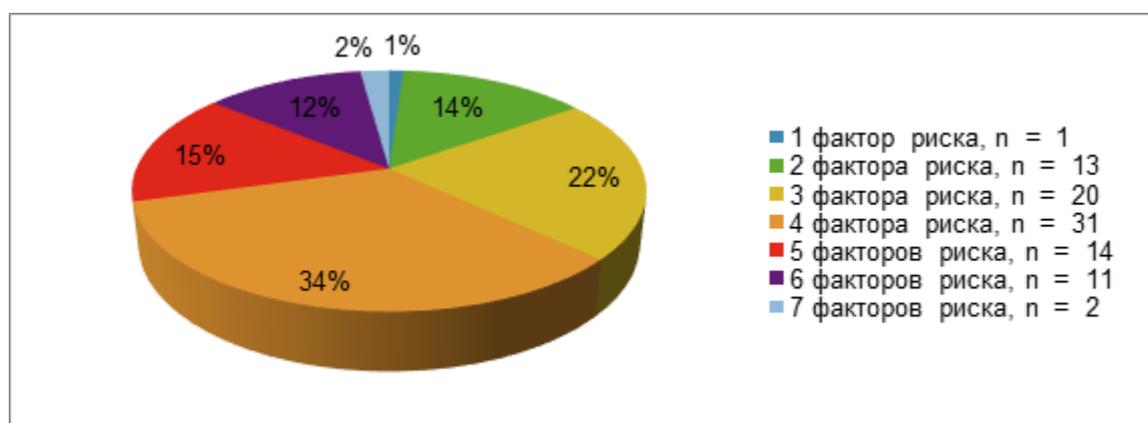


Рисунок 14. Частота встречаемости факторов риска ОПМП в группе с профилактическим стентированием ГПП (n=92)

Таким образом, сочетание 3 и более факторов риска наблюдали наиболее часто - в 78 случаях (84,8%).

### Результаты профилактического панкреатического стентирования

По завершении лечебно-диагностического этапа ретроградного эндоскопического вмешательства на БСДК, выполняли профилактическое стентирование, при этом в 89 (96,7%) случаях использовались прямые стенты типа «Amsterdam» с боковыми отверстиями и лепестками-фиксаторами, и лишь у 3 (3,3%) пациентов применялся тип «pig-tail».

Согласно рекомендациям, приведенным в мировой специализированной литературе, наиболее часто использовали короткие стенты длиной 3 см - в 44 (47,83%) случаях, а также диаметром 5 френч - в 56 (60,7%) наблюдениях [127-9,148,187-8,287]. Протезы длиной 4 см применяли у 33 (35,9%) больных, 5 см - в 14 (15,2%) случаях, и лишь одному (1,1%) пациенту

устанавливали стент длиной 6 см (рисунок 15).

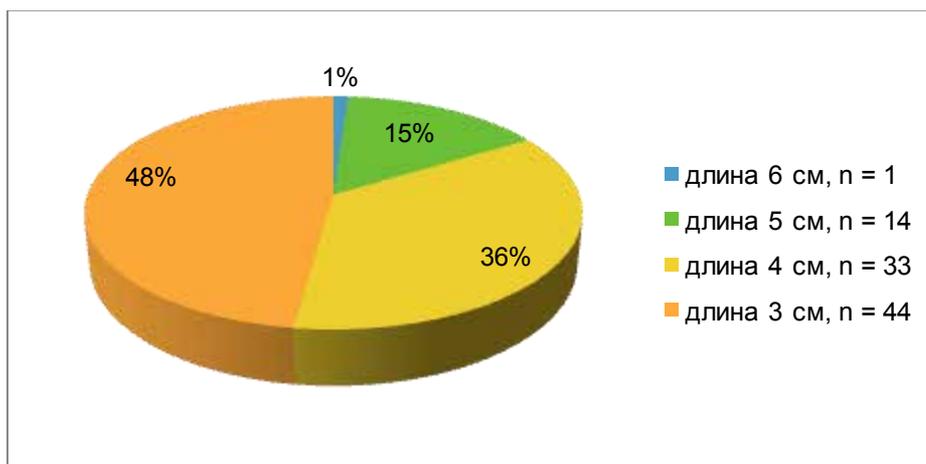


Рисунок 15. Длина использованных стентов при профилактическом стентировании ГПП (n=92).

В 34 (37,0%) наблюдениях ретроградное вмешательство на БСДК завершили установкой панкреатического стента диаметром 7 френч, и лишь в 4 (4,4%) случаях при протезировании ГПП применяли диаметр 5 френч (рисунок 16).

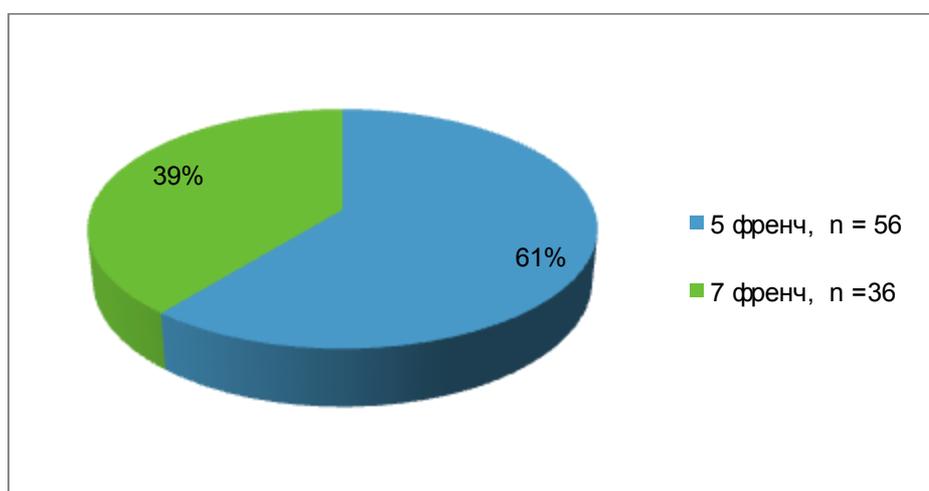


Рисунок 16. Диаметр использованных стентов при профилактическом стентировании ГПП (n=92)

В подавляющем большинстве случаев - 49 (53,3%) - предпочтение отдавали диаметру 5 френч и короткой длине стента - 3 и 4 см, несколько реже - сочетанию диаметра 7 френч и короткой длины имплантируемого протеза - в 28 (30,4%) случаях. Подробно распределение частоты встречаемости в зависимости от комбинации диаметра и длины стента отображено в таблице (таблица 14).

Таблица 14. Варианты сочетания диаметра и длины панкреатических стентов, использованных при профилактическом стентировании ГПП (n=92)

Длина стента, см Диаметр стента, френч	3	4	5	6	Всего:
5	23*	26	6	1	56
7	21	7	8	0	36
Всего:	44	33	14	1	92

Примечание: \*- 3 из которых типа "pig-tail"

В качестве наглядного примера, рассмотрим клинический случай успешного профилактического панкреатического дренирования.

*Больная Г., 36 лет, с диагнозом: желчно-каменная болезнь (ЖКБ), ХКХ, холедохолитиаз, папиллостеноз. По данным УЗИ выявлены: билиарный сладж в просвете желчного пузыря и холедоха, а также признаки незначительно выраженной билиарной гипертензии и дилатации желчных протоков до 10,0 мм. Изменений биохимических показателей крови не отмечались. В плановом порядке выполнялось: ЭРХГ, ЭПСТ, экстракция билиарного сладжа, профилактическое панкреатическое стентирование, биопсия области ЭПСТ, - без выраженных технических особенностей. Количество факторов риска в сумме составило 6: молодой возраст и женский пол, первоначальная катетеризация устья ГПП, не сопровождавшаяся введением контраста, отсутствие выраженной дилатации холедоха (диаметр до 10 мм.), наличие папиллостеноза, а также отмеченный интраоперационно отек области ЭПСТ. Послеоперационный период протекал гладко, и спустя несколько дней пациентка была выписана с рекомендацией повторной госпитализации с целью плановой ЛСК ХЭ как второго этапа санации желчных путей.*

В 94,6% (87) случаев отмечен благоприятный исход превентивного панкреатического стентирования и отсутствие возникновения ОПМП, однако в 5,4% (5) наблюдений, несмотря на профилактическое панкреатическое стентирование, острый панкреатит развился, течение которого в 1 случае (1,1%) закончилось летальным исходом. Остановимся на них более подробно. Количество факторов риска у первой больной - 6: женский пол, молодой возраст,

канюляция устья ГПП, атипичная с последующей канюляционной папиллотомией, отмеченный интраоперационно отек области постпапиллотомической площадки, и наличие папиллостеноза. Количество факторов риска развития ОПМП у второй пациентки - 7: молодой возраст и женский пол, катетеризация ГПП и выполнение неканюляционной ЭПСТ, невыраженная дилатация холедоха (10 мм.), отек области в проекции ЭПСТ, и папиллостеноз. В двух данных случаях, ввиду адекватного расположения стентов в просвете Вирсунгова протока, констатировано и визуализированного: при контрольном УЗ-исследовании - в первом наблюдении и по данным дуоденоскопии с ЭРХГ - во втором, - вероятнее всего, развитие панкреатита было обусловлено индивидуальной реактивностью тканей у данных пациентов на травматизацию панкреато-билиарной области. В третьем случае, завершившемся летальным исходом, факторов риска было 3: женский пол, отек области ЭПСТ, а также незначительно выраженная билиарная гипертензия (ширина холедоха - 9 мм.). В послеоперационном периоде, помимо развития острого деструктивного панкреатита, у пациентки развился гемодинамически значимый пароксизм мерцательной аритмии, и признаки ТЭЛА. Все вышеописанное подчеркивает возможность развития всего разнообразия сердечно-легочных осложнений в послеоперационном периоде, в том числе и с драматическим исходом, а также необходимость тщательного контроля и коррекции сердечно-легочной сопутствующей патологии.

Другое осложнение развилось после планового ретроградного эндоскопического вмешательства, вследствие обтурации просвета стента белковыми панкреатическими преципитатами. Количество факторов риска у данной пациентки - 5: женский пол и молодой возраст, первоначальная неоднократная катетеризация ГПП, папиллостеноз и отек постпапиллотомической области. Обтурированный стент был извлечен эндоскопически, и случай завершился выздоровлением. Механизм окклюзии стента белковыми преципитатами понятен и логичен, однако немаловажно и своевременно его распознать и принять соответствующие меры по его разрешению.

*Клинический случай. Остановимся на нем более детально - это типичный вариант осложнения панкреатического стентирования. Пациентка Ш., 48 лет, находилась на лечении с диагнозом: ХКХ, папиллостеноз, холедохолитиаз. По данным УЗИ - холедох до 9,2 мм. В плановом порядке было выполнено: ЭРХГ, ЭПСТ, ЛЭ и профилактическое панкреатическое стентирование. Общее количество факторов риска составило 6: женский пол и молодой возраст, первоначальная катетеризация ГПП, узкий холедох (до 10 мм.) и папиллостеноз, а также отек области ЭПСТ. В раннем послеоперационном периоде отмечено возникновение*

клинико-инструментальной картины ОПМП, ввиду чего спустя 20 часов от первичного вмешательства выполнено повторное эндоскопическое вмешательство в объеме: ЭРХПГ, ВГ, удаление **дистально мигрировавшего панкреатического стента**, панкреатическое рестентирование, установка зонда для питания. При этом, после катетеризации и панкреатикографии, выявлена и незначительная дилатация дистальных отделов ГПП (в теле - до 3 мм, в хвосте - до 2 мм), а в проекции головки, на расстоянии 10 мм от устья ГПП, определялась тень мигрировавшего проксимально панкреатического дренажа. Далее после классической ВГ, в просвет ГПП были проведены биопсийные щипцы, с помощью которых стент был захвачен и извлечен, после чего без технических сложностей было выполнено панкреатическое рестентирование (рисунок 17). На следующие сутки отмечено стихание клинико-инструментальной картины и дальнейший послеоперационный период протекал без особенностей, на 6-е сутки стент был извлечен, а пациентка выписана.

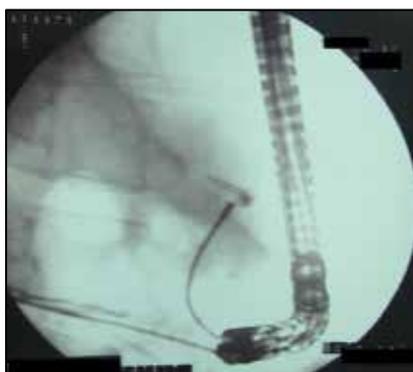


Рисунок 17. Эндоскопическая коррекция проксимальной миграции панкреатического стента, (рентгенограмма).

Данный случай ярко демонстрирует, что несмотря на наличие крыльев-фиксаторов на концах стентов, тем не менее существует потенциальная возможность их миграции, в том числе и в не физиологичном проксимальном направлении, а при отсутствии данных крыльев-ограничителей - вероятность подобной миграции резко возрастает [127-9,225]. Вследствие чего, при панкреатическом стентировании стоит отдавать предпочтение дренажам с крыльями-фиксаторами.

Вместе с тем, полученный и относительно высокий, по-нашему мнению, уровень осложнений в группе больных, которым проводилось профилактическое дренирование ГПП, составивший 5,4% (5/92), сопоставим с данными, опубликованными в мировой специализированной литературе, включающими и материалы мета-анализов (в среднем 7,1 %)

(таблица 15) [101,136,148,187,189,216,245,248,264].

Таблица 15. Частоты встречаемости осложнений (ОПМП) профилактического панкреатического стентирования (данные мировой литературы)

№	Авторы	Год публикации	Страна	Частота ОПМП, отн. (%)	Частота ОПМП, абс. (n/N общ.)	Дизайн исследования
1.	A. Sofuni с соавт.	2011	Япония	9,4	20/213	КИ
2.	T.H. Lee с соавт.	2012	Корея	12,0	6/50	РКИ
3.	S.W. Cha соавт.	2013	США	4,3	34/561	РКИ
4.	Q.Q. Shi с соавт.	2014	Китай	6,1	34/561	МА
5.	J.H. Fan с соавт.	2015	Китай	4,0	49/1233	МА
6.	T. Fujisawa с соавт.	2016	Япония	8,8	21/240	РКИ
7.	G.D. Li с соавт.	2016	Китай	6,9	10/145	РКИ
8.	G. Olsson с соавт.	2016	Швеция	8,0	30/376	КИ
9.	F. Tse с соавт.	2016	Канада	5,0	29/577	МА

Таким образом, в группе профилактического панкреатического стентирования наиболее часто отмечали сочетание 3 и более факторов риска развития ОПМП - в 78 случаях (84,8%), а частота развития осложнений (5,4%) соизмерима с данными мировой литературы.

### **3.2 Анализ результатов лечения и факторов риска развития острого**

#### **постманипуляционного панкреатита в группе пациентов с развившимся ОПМП, без профилактического панкреатического стентирования**

33 (0,98%) случая без предварительно выполненного профилактического стентирования сопровождались развитием ОПМП. При этом в 17 (51,5%) наблюдениях – легкой степени тяжести, в 9 (27,3%) – средней, и в 7 (21,2%) – тяжелой степени тяжести (рисунок 18). Стоит отметить, что для оценки степени тяжести развившегося ОПМП применяли шкалу критериев оценки тяжести острого панкреатита (Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе – 2006 г.) [20], а также классификацию Р. В. Cotton (1991) [117]. Наиболее часто развивался ОПМП легкой степени тяжести – в 51,5%

наблюдений.

В 31 (93,9%) наблюдении констатировано выздоровление пациентов, в том числе и в 1 (3,0%) случае развившегося осложнения лечебного стентирования ГПП по поводу ОПМП, в котором потребовалась дополнительная санация обтурированного белковыми преципитатами панкреатического протеза. Однако в 2 (6,1%) наблюдениях, с развившимся ОПМП без эндоскопического панкреатического стентирования, был отмечен летальный исход.

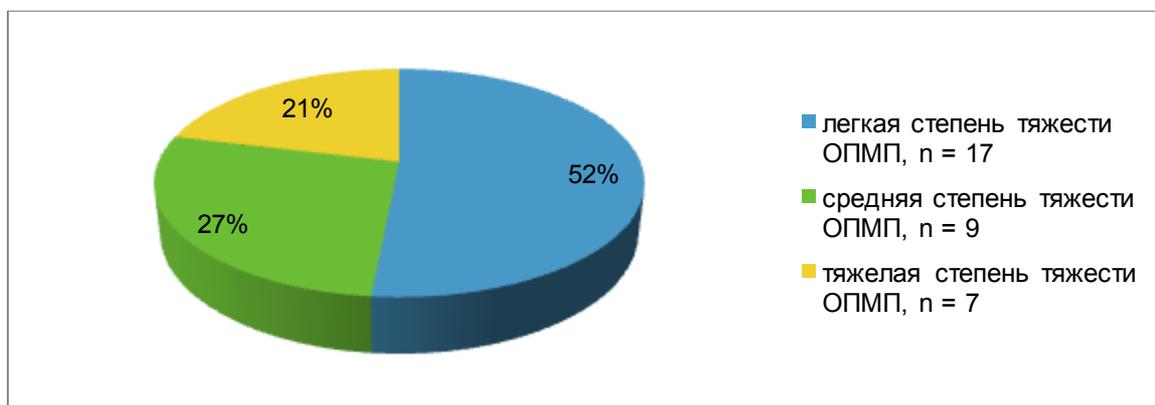


Рисунок 18. Градация ОПМП по степени тяжести

Сроки госпитализации больных с развившимся ОПМП колебались в пределах от 9 до 105 дней; их средний показатель составил -  $27,12 \pm 10,30$  койко-дней. Стоит отметить, что в 18 (54,6%) случаях состояние пациентов потребовало проведения интенсивной терапии и пребывания в отделении реанимации - от 1 до 11 дней, где общий средний диапазон пребывания пациентов с ОПМП составил -  $2,45 \pm 2,52$  реанимационных койко-дня. Из которых три пациента (16,7%) пребывали в отделении интенсивной терапии по поводу сопутствующей соматической патологии, что суммарно составило 8 суток (по 1, 3 и 4 дня соответственно). Количество же дней, проведенных в стационаре вследствие ОПМП, колебалось от 4 до 102 дней, что в среднем составило  $14,27 \pm 8,32$  дня, и в реанимационном отделении -  $2,21 \pm 2,22$  койко-дня.

#### **Анализ факторов риска развития ОПМП в группе пациентов с развившимся ОПМП**

Крайне важными являются: оценка и детальный анализ факторов риска возникновения ОПМП в группе больных, у которых данное осложнение развилось (рисунок 19). Показательно, что сочетание двух факторов риска либо наличие всего одного было отмечено в трети случаев - в 10 (30,3%) наблюдениях. При этом у трех пациентов (9,1%) имелся лишь один фактор риска: в двух случаях - женский пол и еще в одном - ПС; два фактора встречались в 7 (21,2%) наблюдениях: 5 из них - женщины, из которых в 2 случаях - определялся стеноз ТОХ, еще в 2 - отсутствовала выраженная дилатация холедоха, в оставшемся 1 наблюдении выполнялась панкреа-

тикография; и в 2 случаях фигурировали мужчины с ПС, из которых у одного - отмечено отсутствие выраженной билиарной гипертензии, а у второго - молодой возраст являлся вторым фактором риска.

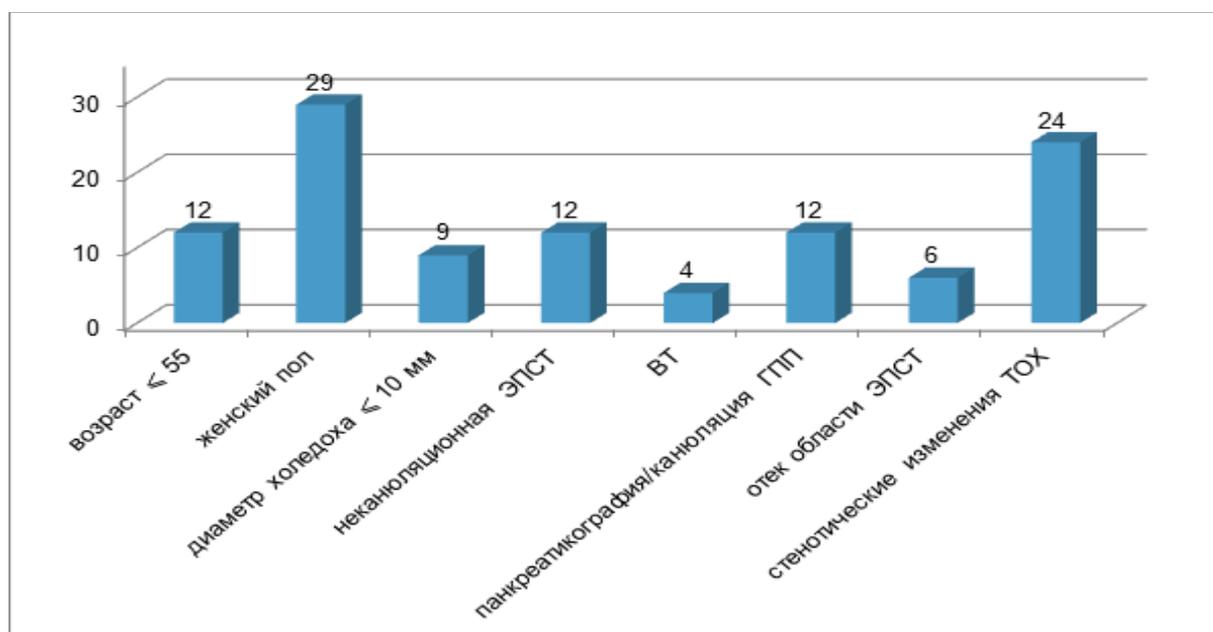


Рисунок 19. Частота встречаемости факторов риска ОПМП в группе больных с развившимся постманипуляционным панкреатитом

Сочетание 3 факторов риска встречалось максимально часто - в 10 (30,3%) наблюдениях, из которых 9 случаев представлены женщинами. Большинство из них находились в молодом возрасте - 5 случаев, а также у 5 - отмечен стеноз ТОХ, из которых в сочетании с молодым возрастом - в 2 наблюдениях; канюляция ГПП - выполнялась в 3 случаях, а надсекающая ЭПСТ - в 2, в 1 из которых она была завершена дополнительным традиционным рассечением папиллы, отек постпапиллотомической площадки отмечался в 2 случаях, и еще в 1 наблюдении констатирована незначительно выраженная билиарная гипертензия. Последнее наблюдение из подгруппы с 3 факторами риска ОПМП - молодой мужчина с ПС и невыраженной билиарной гипертензией.

Комбинация 4 факторов риска отмечалась в 7 (21,2%) наблюдениях и во всех случаях это были женщины со стенозом ТОХ: из которых двум выполнялась атипичная надсекающая папиллотомия, и четырем - неканюляционная ЭПСТ, а также еще в 1 случае производилась BT. Катетеризация ГПП выполнялась в 3 наблюдениях, а в 1 - и его контрастирование, кроме того по 1 случаю, соответственно, в данной подгруппе были отмечены: отек постпапиллотомической площадки, молодой возраст, и невыраженная билиарная гипертензия.

Сочетание 5 факторов риска развития ОПМП наблюдалось в 4 (12,1 %) случаях, причем

во всех - это были женщины с ПС: из которых две были молодого возраста, трем выполнялась панкреатикография, еще в 2 наблюдениях - отмечено отсутствие выраженной билиарной гипертензии, в 1 - производилась атипичная ЭПСТ, еще в 1 - неканюляционная, а также еще в 1 случае - ВТ, кроме того, у 2 пациенток отмечен отек области ЭПСТ.

Наибольшее суммарное количество факторов риска - по 6 и 7 факторов - встречались наиболее редко - лишь по 1 (3,0%) наблюдению каждое. Рассмотрим их детально: комбинация 6 факторов риска отмечена у молодой женщины со стенозом ТОХ, которой выполнялась неканюляционная ЭПСТ, и катетеризация ГПП с последующей ВТ; сочетание же 7 факторов риска также отмечено у молодой женщины с ПС, которой была произведена атипичная папиллотомия и ВТ, сопровождавшаяся отеком области постпапиллотомической площадки, а также у пациентки не было выраженной билиарной гипертензии.

Так, результирующее сочетание трех и более факторов риска было отмечено в преобладающем большинстве наблюдений исследуемой группы больных - в 23 (69,7%) случаях. Распределение частоты встречаемости вариантов сочетания факторов риска в данной группе больных наглядно представлено в диаграмме (рисунок 20).

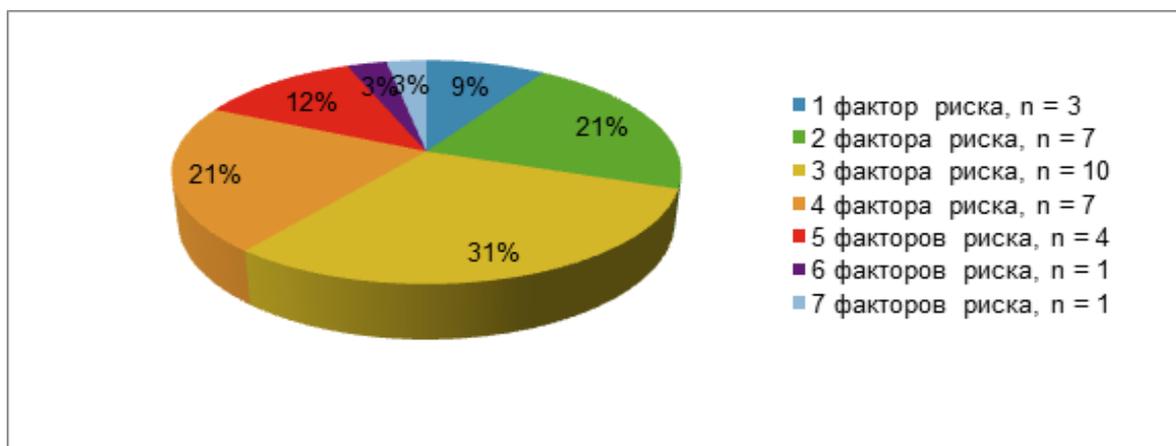


Рисунок 20. Частота встречаемости сочетания факторов риска ОПМП в группе с развившимся постманипуляционным панкреатитом

### **Результаты панкреатического стентирования в группе пациентов с развившимся ОПМП**

Таким образом, согласно условиям исследования, всем 33 больным, без превентивного стентирования ГПП, после констатации диагноза ОПМП, планировалось выполнить панкреатическое стентирование, преследующее лечебные цели. Ввиду чего в 25 (75,8%) наблюдениях производилась попытка выполнения ретроградного вмешательства с установкой панкреатического стента, сопровождавшаяся техническим успехом в 22 (88,0%) из них. Среди данных больных ОПМП легкой степени тяжести отмечался у 16 (64,0%), средней – у 5 (20,0%), а тяже-

лой – у 4 (16,0%) больных. В других 8 наблюдениях, включавших 4 (50,0%) случая развития ОПМП тяжелой степени тяжести и еще 4 (50%) – средней степени тяжести, ретроградное вмешательство не производилось по организационно-техническим причинам, а также 3 (9,1%) случая попытки лечебного стентирования ГПП, не увенчавшихся успехом, будут проанализированы и представлены несколько ниже. Обозначенные 11 больных были подвергнуты традиционным методам лечения и составили группу сравнения результатов лечения альтернативную эндоскопическому методу.

В первом случае, у пациентки с крупным парапапиллярным дивертикулом, с интрадивертикулярным расположением БСДК (рисунок 21), факторов риска было 3: женский пол, канюляция ГПП без контрастирования, а также развитие отека области БСДК. В раннем послеоперационном периоде развилась клиничко-инструментальная картина ОПМП тяжелой степени тяжести (диастазурия до 2956 ед/л, а также УЗИ-признаки острого панкреатита). Однако спустя сутки от момента выполнения первичного вмешательства, при попытке выполнения дуоденоскопии с целью панкреатического стентирования, ввиду "стекловидного" отека слизистой ДПК и тканей дивертикула, устье БСДК не визуализировались. После серии внебрюшинных некрэктомий, случай завершился летальным исходом.



Рисунок 21. БСДК и интрадивертикулярным расположением (эндофото)

Во втором случае факторов риска было 3: молодой возраст и женский пол, а также однократная канюляция струной панкреатического протока без введения контраста. Через сутки произведено срочное повторное вмешательство, однако вследствие отека области ЭПСТ, устье ГПП определить не удалось и многократные попытки его поиска с использованием различного инструментария успехом не увенчались. После проведения консервативного лечения с достижением положительного клинического эффекта, больную выписали.

В третьем случае факторов риска было лишь 2: женский пол и невыраженная билиарная гипертензия (холедох до 10 мм). Через сутки было выполнено повторное вмешательство, с целью лечебного стентирования ГПП, однако ни визуализировать, ни определить устье ГПП так и не удалось из-за отека области ЭПСТ и дивертикула в крае БСДК (рисунок 22). После проведения консервативных мероприятий с положительной динамикой, больную выписали.



Рисунок 22. БСДК с дивертикулом в его крае (эндофото)

В двух из вышеописанных наблюдений присутствовали дивертикулы области БСДК, что вносило существенные сложности в технику выполнения ретроградного вмешательства из-за искажения анатомических ориентиров. В третьем наблюдении, по-нашему мнению, развитию столь выраженного отека постпапиллотомической области способствовала индивидуальная гиперергия тканей на механическую травматизацию и воздействие электрического тока при папиллотомии. Стоит отметить, в случае развития ОПМП легкой степени тяжести, даже при условии безуспешной попытки выполнения лечебного панкреатического стентирования, возможен благоприятный исход при проведении консервативного лечения (два вышеописанных случая).

Далее рассмотрим детально группу с успешно выполненным лечебным стентированием панкреатического протока (22/25 или 88%), среди которых ОПМП легкой степени тяжести отмечался у 14 (63,6%) пациентов, средней – у 5 (22,7%), а тяжелой – лишь у 3 (13,6%) больных. Обозначенная лечебная процедура производилась в максимально ранние сроки от верификации диагноза ОПМП, которые колебались в пределах от 6 часов до 4 суток от момента выполнения первичного ретроградного вмешательства, среднее их значение составило  $1,20 \pm 0,47$  суток, при этом в 18 (81,8%) из наблюдений повторное лечебное пособие выполнялось в течение первых

суток от первичного. Распределение по срокам было следующее: по одному (4,6%) наблюдению соответственно - спустя 6, 12 и 18 часов от первичного вмешательства, и наиболее часто - в 15 (68,2%) случаях - спустя сутки. В оставшихся 4 наблюдениях вмешательства выполнялись позднее, ввиду более позднего развития характерной клинко-лабораторно-инструментальной картины ОПМП: в трех (13,6%) случаях - на 2-е сутки и еще у 1 (4,6%) пациента - лишь на 4 сутки с момента выполнения первичной операции. Распределение по срокам выполнения успешно завершённых лечебных ретроградных вмешательств (22) наглядно продемонстрировано в диаграмме (рисунок 23).

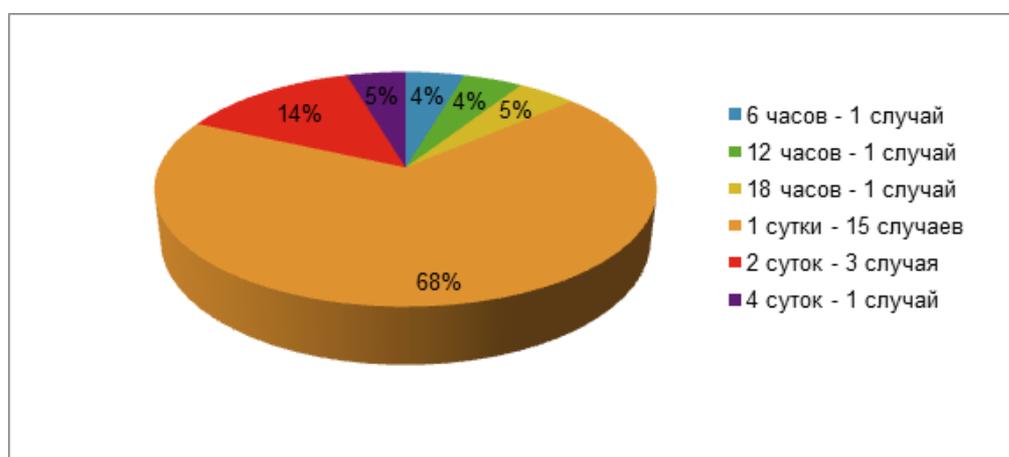


Рисунок 23. Сроки выполнения произведенных успешно лечебных панкреатических стентирований

Успешно выполненные после констатации развившегося послеоперационного осложнения в виде ОПМП ретроградные вмешательства по своему объему делились на следующие. Панкреатическое стентирование по струне-проводнику, с использованием рентгенологического контроля положения протеза производилось в 3 (13,6%) наблюдениях; ЭРХПГ в сочетании с ВТ и последующей установкой панкреатического стента применялось в трех случаях (13,6%), в 2 из которых устанавливался зонд для питания, и еще в 1 - выполнялась дополнительная ВТ. ЭРХПГ с протезированием ГПП - встречалась наиболее часто - в 9 (40,9%) наблюдениях; ЭРХГ в комбинации с дополнительно выполненной ЭПСТ и панкреатическим стентированием выполнялась в 2 (9,1%) случаях, в 1 из которых - в сочетании с ревизией холедоха. Изолированная ЭРХПГ со стентированием ГПП производилось лишь 1 (4,6%) пациенту, в то время как ЭРХПГ в комбинации с лечебным панкреатическим протезированием - в 2 (9,1%) случаях. Еще по 1 (4,6%) наблюдению, соответственно, пришлось на сочетание ЭРХПГ с ревизией холедоха и

протезированием ГПП, и на комбинацию ЭРХПГ с панкреатическим стентированием и установкой зонда для питания. Объем произведенного повторно (с целью лечебного стентирования ГПП) эндоскопического ретроградного вмешательства продемонстрирован в таблице (таблица 16).

Таблица 16. Объем выполненного лечебного ретроградного вмешательства

Объем повторного (лечебного) вмешательства	Абс. (n)	Отн. (%)
Только панкреатическое стентирование	3	13,64
ЭРПГ + ВТ+ панкреатическое стентирование	3	13,64
ЭРПГ + панкреатическое стентирование	9	40,91
ЭРПГ + дополнительная ЭПСТ + панкреатическое стентирование	2	9,09
ЭРХГ + ревизия холедоха	1	4,55
ЭРХПГ + ревизия холедоха + панкреатическое стентирование	1	4,55
ЭРХПГ + панкреатическое стентирование + установка зонда для питания	1	4,55
ЭРХПГ + панкреатическое стентирование	2	9,09
Всего:	22	100

В завершении выполнения повторного эндоскопического ретроградного транспапиллярного вмешательства, производили панкреатическое протезирование ГПП с лечебными целями, при этом в преобладающем большинстве наблюдений - в 21 (95,5%) случаях - применяли прямые стенты типа «Amsterdam», имеющие боковые отверстия для дополнительного оттока панкреатического сока и оснащенные фиксирующими лепестками на дистальном и проксимальных краях, удерживающие протез от возможной миграции и фиксирующие его в заданном положении. И лишь в 1 (4,6%) из наблюдений использовали протез типа «rig-tail», стоит отметить, что с одной стороны - дополнительно и сама конфигурация данного типа стента препят-

ствует его проксимальной миграции, которая является наиболее сложно корректируемой, однако с другой - при расправлении "корпуса" стента происходит и дополнительная травматизация стенок незначительно расширенных панкреатических протоков, что в данной ситуации играло решающую роль и обуславливало столь редкое их использование. Обратим внимание на распределение диаметра и длины стентов у данных пациентов: наиболее часто использовались короткие стенты длиной 4 см - в 11 (50,0%) случаях, а также диаметром 7 френч - в 14 (63,6%) наблюдениях. Стенты длиной 3 см применялись у 7 (31,8%) пациентов, а 5 см – у 4 (18,2%) больных (рисунок 24).

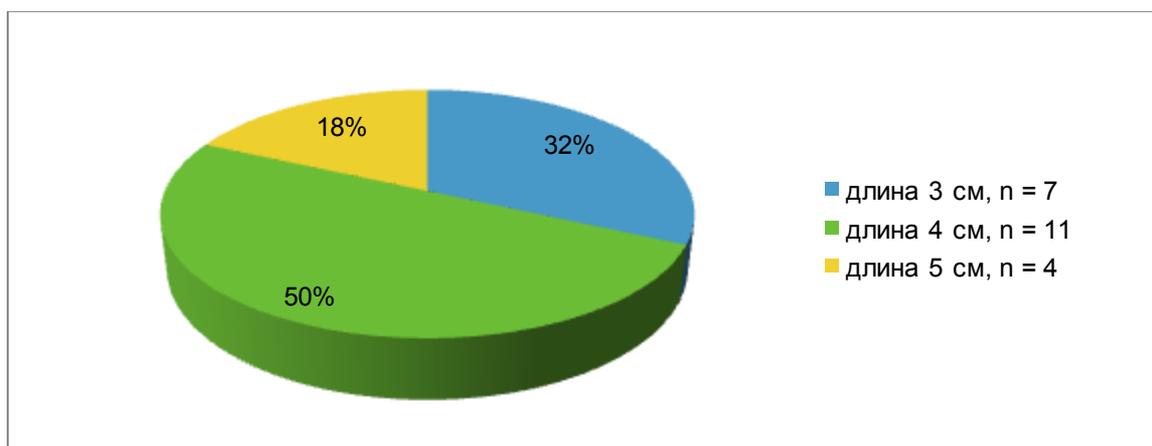


Рисунок 24. Длина использованных стентов при лечебном стентировании ГПП по поводу ОПМП

В 14 (63,6%) наблюдениях эндоскопическое ретроградное вмешательство завершили имплантацией панкреатического стента диаметром 7 френч, значительно реже - в 8 (36,4%) случаях - использовали протезы диаметром 5 френч (рисунок 25).

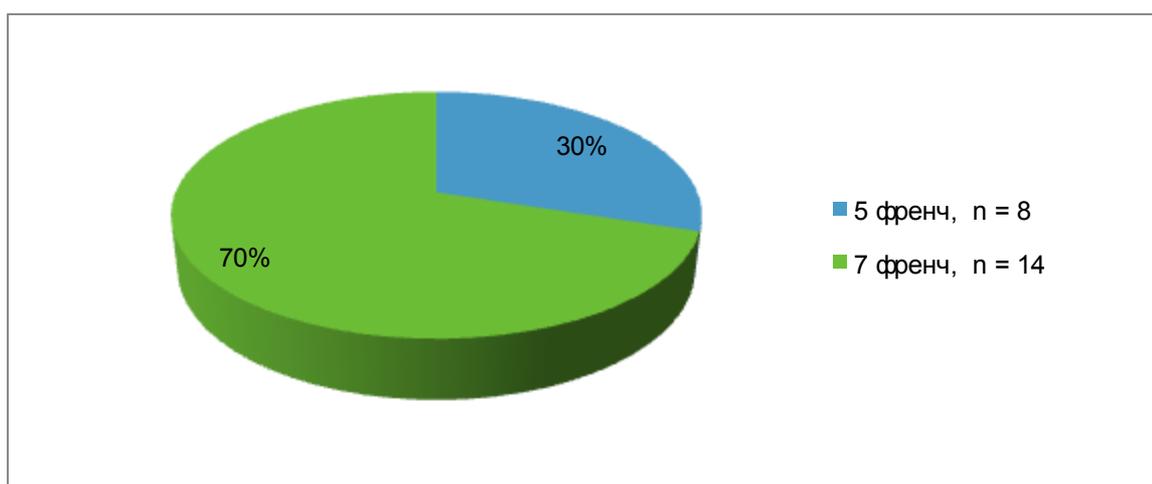


Рисунок 25. Диаметр использованных стентов при лечебном стентировании ГПП по поводу ОПМП

В преобладающем большинстве случаев - 12 (54,5%) - предпочтение отдавали диаметру 7 френч и короткой длине стента - 3-4 см, значительно реже - сочетанию диаметра 5 френч и

короткой длины имплантируемого протеза - в 6 (27,3%) случаях. Подробно распределение частоты встречаемости в зависимости от комбинации диаметра и длины стента отражено в таблице (таблица 17).

Таблица 17. Варианты сочетания диаметра и длины панкреатических стентов, использованных при лечении ОПМП

Диаметр стента, френч \ Длина стента, см	3	4	5	Всего:
5	3	3	2	8
7	4	8*	2	14
Всего:	7	11	4	22

Примечание: \* - 1 из которых типа "pig-tail"

В качестве наглядного примера, рассмотрим **случай, демонстрирующий успешно выполненное лечебное панкреатическое стентирование** у больной с развившимся ОПМП, без профилактического панкреатического стентирования, с гладким послеоперационным периодом (рисунок 26).

*Больная К., 34 лет, находившаяся на лечении в отделении хирургии с диагнозом: ЖКБ, хронический калькулезный холецистит, папиллостеноз. До выполнения эндоскопического вмешательства была дообследована, выполнено УЗИ брюшной полости, при котором выявлены: мелкие конкременты в просвете желчного пузыря до 4 мм в диаметре, неомогенное содержимое (взвесь), а также признаки незначительно выраженной билиарной гипертензии с дилатацией холедоха до 8,1-8,4 мм. Значимых изменений биохимических показателей крови не отмечалось. По данным ЭУС: эхографическая картина ХКХ (в просвете конкременты диаметром от 3 до 6 мм), незначительной дилатации внепеченочных желчных протоков (холедох до 9,2 мм, общий печеночный проток - 8,3 мм), косвенные признаки папиллостеноза. В плановом порядке выполнялось: ЭРХГ, ЭПСТ, ревизия холедоха, биопсия области ЭПСТ, - интраоперационно выполнялась панкреатикография, и с техническими сложностями - селективная катетеризация холедоха по струне - проводнику. Суммарное количество факторов риска составило 5: молодой возраст и женский пол, выполнение панкреатикографии, отсутствие выраженной дилатации холедоха (диаметр до 9 мм.), а также наличие папиллостеноза. В раннем послеоперационном периоде отмечена клиничко-инструментальная картина ОПМП: диастазурия до 2575 ед/л, что превышало верхние допустимые границы в 5,72 раза, и характерные УЗИ-признаки (утолщение ПЖ, контуры и структура в проекции головки ПЖ - смазаны). Вследствие чего спустя сутки от первичного вмешательства выполнено*

*срочное ЭРХПГ, лечебное стентирование ГПП (использовался прямой стент типа "Amsterdam" диаметром 5 Фр. и длиной 4 см.). Послеоперационный период протекал гладко, и на 9 сутки при контрольной дуоденоскопии стент самостоятельно элиминировался, а позже, на 13-е сутки была выполнена плановая ЛСК ХЭ как завершающий этап санации желчных путей.*



Рисунок 26. Панкреатическое стентирование (эндофото)

Тем не менее, в одном из наблюдений была отмечена обтурация просвета успешно установленного с лечебными целями панкреатического протеза, что потребовало его срочной эндоскопической санации, рассмотрим данный случай детально.

*Пациентке 3., 50 лет, с диагнозом: ЖКБ, ХКХ, холедохолитиаз, папиллостеноз, в плановом порядке выполнялась ретроградное вмешательство в объеме: ЭРХГ, ЭПСТ, ВГ, литоэкстракция, биопсия области ЭПСТ. Общее количество факторов риска - 6 (пол и возраст, атипичная папилломия и вирсунготомия, канюляция ГПП без введения контраста, а также стеноз ТОХ). В раннем послеоперационном периоде развилась клиничко-лабораторная картина ОПМП, с амилазурией до 12 тыс. ед., ввиду чего спустя сутки от первичного вмешательства выполнено ЭРХПГ, лечебное стентирование ГПП, установлен протез типа "Amsterdam" длиной 3 см и диаметром 7 френч. Однако, в течение последующих 6 часов продолжала нарастать диастазурия - до 13 тыс. ед. - с отрицательной клинической картиной, что подтверждено данными УЗИ и КТ (увеличение в размерах, неровные и нечеткие контуры, отечность паренхимы ПЖ), вследствие чего спустя 10 часов от предыдущего лечебного вмешательства, была выполнена срочная ЭРХГ, ревизия холедоха и санация панкреато-дуоденального стента. Интраоперационно было выявлено, что просвет панкреатического протеза полностью окклюзирован белковыми преципитатами, и отмечено парадренажное поступление панкреатический сока, после чего стент был санирован с помощью струны-проводника и физиологического раствора. Пациентка находилась в отделении интенсивной терапии последующих 2 суток, после чего была переведена в отделение, в связи с положительной клинической динамикой. Перед выпиской проводилось контрольно-динамическое УЗИ, а также лабораторный контроль, - все показатели*

*нормализовались, после чего больная была выписана с рекомендацией повторной госпитализации в плановом порядке для ЛСК ХЭ как завершающего санацию желчных путей этапа.*

Данный клинический пример ярко демонстрирует возможные индивидуальные особенности течения послеоперационного периода, а также и эффективные методы их своевременного разрешения.

### **3.3 Результаты лечения больных с ОПМП эндоскопическим панкреатическим стентированием**

Все 22 (66,7%) пациента с развившимся ОПМП после успешно выполненного лечебного стентирования ГПП выздоровели, и что примечательно, в относительно короткие сроки -  $10,41 \pm 3,67$  койко-дня. При этом учитывалась продолжительность госпитализации с момента развития данного осложнения и до момента констатации его клинко-лабораторно-инструментального разрешения. Стоит отметить, что продолжительность пребывания данной группы больных в стационаре колебалась в пределах от 2 до 21 дня, а проведение интенсивной терапии от 1 до 5 дней потребовалось 10 (45,5%) пациентам, при общем среднем сроке пребывания пациентов с ОПМП в реанимационном отделении -  $1,23 \pm 1,36$  койко-дня. Двое (9,1%) из обозначенных пациентов находились в отделении интенсивной терапии по поводу декомпенсации сопутствующей соматической патологии - по 1 и 4 суток соответственно, при этом общий итоговый срок пребывания в реанимационном отделении пациентов с лечебным стентированием ГПП колебался в пределах от 1 до 6 дней, что в среднем составило  $1,45 \pm 1,63$  койко-дня, при общей продолжительности госпитализации данной категории пациентов - в пределах от 9 до 50 дней, что в среднем составило  $24,05 \pm 7,61$  койко-дня.

Увеличение общей продолжительности госпитализации в ряде случаев обуславливалось как применением дополнительных малоинвазивных лечебных методик по поводу ОПМП, так и выполнением оперативных вмешательств в плановом порядке ввиду иных заболеваний. Так, в двух (9,1%) наблюдениях после разрешения клиники ОПМП, на 13-е сутки госпитализации выполнялась ЛСК ХЭ как завершающий этап санации желчных путей, и в одном случае (4,6%) - УЗ-дренирование желчного затека на 25-е сутки госпитализации, вследствие несостоятельности дренажа по Пиковскому после ХЭ из традиционного доступа по Кохеру, выполненной по поводу ОКХ. Еще в одном (4,55%) наблюдении на 17-е сутки госпитализации выполнялась диагностическая УЗ-пункция парапанкреатического инфильтрата, при которой получено незначитель-

ное количество сукровичного отделяемого. В двух (9,1%) других наблюдениях после разрешения клиники ОПМП, выполнялись повторные ретроградные эндоскопические вмешательства: в обоих наблюдениях на 10-е сутки от лечебного панкреатического стентирования производились дополнительная папиллотомия и ревизия холедоха. Кроме того, еще в одном (4,6%) случае при выполнении повторного ретроградного вмешательства на 20-е сутки госпитализации после разрешения клиники ОПМП, показанием к вмешательству являлась прогрессирующая механическая желтуха. В данном наблюдении была произведена ЭРХГ, при которой оказалась верифицирована опухоль гепатикохоледоха, не выявленная при первичном исследовании. Вмешательство было завершено выполнением назо-билиарного дренирования. Впоследствии данной пациентке с целью декомпрессии печеночных протоков, выполнялись следующие вмешательства: на 29-е сутки госпитализации - ЭРХПГ, протезирование левого печеночного протока, и ввиду технической невозможности эндоскопического дренирования правого печеночного протока - на 33-е сутки успешно выполнено вмешательство по типу «франдеву» с чрескожно-чреспеченочным наружно-внутренним дренированием, после чего отмечена отчетливая положительная динамика в виде снижения уровня билирубинемии с 170 до 57 мкмоль/л, в результате чего пациентка была выписана под наблюдение онколога в поликлинику для решения вопроса о дальнейшем лечении.

#### **3.4. Результаты лечения больных с развившимся острым постманипуляционным панкреатитом, проводившегося без эндоскопического ретроградного панкреатического стентирования**

Из 11 (33,3%) пациентов, которым лечебное панкреатическое стентирование не выполнялось, в том числе и 3 (27,3%) больных, у которых попытка выполнения лечебного стентирования ГПП не увенчалась техническим успехом, выздоровели лишь 9 (81,8%). Из которых 8 (72,3%) подвергались только консервативному лечению по поводу ОПМП. При этом в двух (18,2%) оставшихся случаях был констатирован летальный исход. Стоит отметить, что в обоих данных наблюдениях производились лапаротомные оперативные пособия. Рассмотрим эти случаи детально.

В одном из них после развития клинико-инструментальной картины ОПМП, в течение 5-ти суток применялись лишь консервативные методы лечения (энтеральное и парентеральное питание, дезинтоксикационная, антибактериальная и антисекреторная терапия, коррекции нарушений гомеостаза), а также установка зонда для питания на 2-е сутки, однако ввиду их малой эффективности, далее пациент подвергся серии вмешательств - малоинвазивных, а затем

и лапаротомного: на 6-е сутки было выполнено УЗИ-дренирование парапанкреатического инфильтрата, на 9-е сутки - УЗИ-дренирование сальниковой сумки, и ввиду отрицательной динамики в состоянии больного, на 15-е сутки выполнена срочная лапаротомия, радикальная секвестрэктомия в объеме субтотального удаления ПЖ, ХЭ, ликвидации ОКН, ушивание дефекта тонкой кишки, назо-интестинальная декомпрессия (НИД), тампонирование и дренирование сальниковой сумки и подпеченочного пространства. Параллельно проводилась и консервативная терапия в объеме: инотропной поддержки, коррекции нарушений гомеостаза, антибактериальной и антисекреторной терапии, а также ввиду длительно сохраняющейся нарастающей неполной механической желтухи планировалось повторное эндоскопическое вмешательство в срочном порядке, однако на фоне общего крайне тяжелого состояния пациента, на 16-е сутки от клиники ОПМП случай завершился летальным исходом. Стоит отдельно отметить, что у данного больного после развития клиники ОПМП был установлен и следующий диагноз: "сахарный диабет 2 типа, впервые выявленный (на фоне панкреатита), средней тяжести, декомпенсированный, что также вносило свою существенную роль в тяжесть состояния пациента.

В другом случае, после констатации диагноза ОПМП, и спустя сутки от предыдущего транспапиллярного вмешательства было выполнено повторное ретроградное эндоскопическое вмешательство с целью профилактического стентирования ГПП, однако ввиду развившегося выраженного "стекловидного" отека слизистой оболочки ДПК с распространением на среднюю треть вертикального отдела, где интрадивертикулярно располагался БСДК, визуализировать данные анатомические ориентиры не удалось и вмешательство завершилось установкой зонда для питания. Далее, на 4-е сутки от первичного ретроградного вмешательства для декомпрессии желчных путей выполнялось УЗ-дренирование желчного пузыря (ЖП), а также экстренная фасциотомия с целью ликвидации абдоминального компартмент-синдрома. Однако состояние больной прогрессивно ухудшалось, несмотря на проведение комплексной консервативной терапии, аналогичной описанной выше, и на 7-е сутки была выполнена срочная внебрюшинная некрэктомия, тампонирование забрюшинной клетчатки, а также трахеостомия, несмотря на это состояние пациентки продолжало ухудшаться на фоне декомпенсации соматической патологии и симптомов сепсиса, вследствие чего данный случай завершился летальным исходом.

Сроки пребывания пациентов в стационаре по поводу ОПМП в данной группе больных варьировались в пределах от 4 до 102 дней, что в среднем составило  $22,00 \pm 17,09$  койко-дня, из которых проведения интенсивной терапии в условиях отделения реанимации продолжительностью от 1 до 11 дней потребовалось 8 (72,7%) больным, при общем среднем сроке пребывания в реанимационном отделении -  $4,18 \pm 3,11$  койко-дня.

Один (12,5%) из обозначенных пациентов пребывал в реанимационном отделении по поводу декомпенсации сопутствующей соматической патологии еще 3 суток, ввиду чего общий итоговый срок пребывания в отделении интенсивной терапии пациентов без лечебного стентирования ГПП колебался в пределах от 1 до 11 дней, что в среднем составило  $4,45 \pm 3,32$  койко-дня, при общей продолжительности госпитализации данной категории пациентов - в пределах от 14 до 105 дней, что в среднем составило  $33,27 \pm 14,40$  койко-дня.

В ряде наблюдений общая продолжительность госпитализации увеличивалась ввиду применения как дополнительных лечебных малоинвазивных методик по поводу ОПМП и в 1 наблюдении - цикла санационных релапаротомий по поводу панкреонекроза, так и выполнением плановых оперативных вмешательств по поводу прочих хирургических заболеваний. Так, в одном (9,1%) наблюдении после разрешения клиники ОПМП, на 13-е сутки госпитализации выполнялась ЛСК ХЭ как заключительный этап санации желчных путей, в другом одном случае (9,1%) - дважды производились плевральные пункции ввиду гидроторакса на фоне гипостатической плевропневмонии - на 19-е и 22-е сутки. Еще в одном (9,1%) наблюдении на 22-е сутки госпитализации выполнялась диагностическая УЗ-пункция парапанкреатического инфильтрата, при которой получен посев для микробиологического исследования с последующим назначением таргетной антибиотикотерапии. У одного пациента после применения ряда малоинвазивных лечебных методик, ввиду их малой эффективности выполнялись циклы санационных релапаротомий: на 13-е сутки госпитализации было выполнено УЗ-дренирование брюшинной клетчатки слева и налажена дренажная система, на 24-е сутки - замена дренажей и дополнительное дренирование - параколического пространства слева, установлена промывная система, далее на 34-е сутки - аналогичное дренирование справа, после чего прибегли к циклу запрограммированных лапаротомий: на 36-е сутки - двусторонняя люмботомия, ретроперинеотомия, некрсеквестрэктомия, санация, дренирование и тампонирование брюшинного пространства, на 38-е сутки - запланированное аналогичное вмешательство, и на 41-е сутки - лапароскопическое наложение петлевой илеостомы.

В двух (18,18%) других наблюдениях после разрешения клиники ОПМП, выполнялись эндоскопические ретроградные операции: в одном - на 6-е сутки от первичного транспапиллярного вмешательства выполнялась ЭРХГ и удаление обтурированного билиарного стента, в другом - также на 6-е сутки от первичного вмешательства - ЭРХГ с установкой билиарного стента параллельно проксимально мигрировавшему, а также установка зонда для питания, и на 26-е сутки у того же больного - удаление обоих стентов: инкрустированного и ранее проксимально мигрировавшего.

### 3.5 Результаты статистического анализа

#### Сравнительный анализ групп с развившимся ОПМП с использованием эндоскопического панкреатического стентирования и с применением традиционных методов лечения

В настоящей работе была проведена сравнительная оценка лечения ОПМП в двух группах больных: с использованием эндоскопического стентирования ГПП, а также с применением традиционных методов лечения. Кроме того внутри этих групп проводились сопоставление в зависимости от суммарного количества факторов риска: до трех факторов риска, а также имеющие три и более фактора риска ОПМП.

##### При сравнении данных групп выявлено:

1. При сопоставлении средних величин групп с лечебным стентированием и без него, выявлено, что при применении лечебного стентирования общая продолжительность госпитализации уменьшается на 72,1% по сравнению с длительностью госпитализации при применении традиционных методов лечения. Однако для данного параметра статистически значимого различия не отмечено ( $p=0,14$ , критерий Стьюдента;  $p=0,14$ , критерий Манна-Уитни,  $p>0,05$ ), тем не менее, указанные различия параметра могут иметь статистически значимую корреляцию при большем объеме выборки, в то время как в малой выборке они не ощутимы для математического анализа.

2. Общая продолжительность пребывания больных в отделении интенсивной терапии статистически значимо выше при применении традиционных методов лечения по сравнению с лечебным стентированием ГПП ( $p=0,0063$ , критерий Стьюдента;  $p=0,0374$ , критерий Манна-Уитни, при достоверном уровне значимости  $p<0,05$ ), в том числе и сугубо по поводу ОПМП ( $p=0,004$ , критерий Стьюдента;  $p=0,0325$ , критерий Манна-Уитни, при  $p<0,05$ ), что имеет важное экономическое значение, учитывая высокую стоимость реанимационного койко-дня.

3. Летальность в группе традиционного лечения составила 18,18% (2/11), в то время как в группе лечебного панкреатического стентирования все 100,0% пациентов выздоровели (0/22). Однако сравнить полученные результаты в группах невозможно, вследствие малой выборки, а также ввиду принципиальной невозможности проводить математические вычисления и сравнения с «0%».

4. При анализе подгрупп больных, имеющих совокупность трех и более факторов риска, отмечено статистически значимое прямое влияние возраста на развитие ОПМП ( $p=0,048$ , критерий Манна-Уитни, при  $p<0,05$ ), однако t-критерий Стьюдента статистической значимости

различий данного влияния не подтверждает ( $t=0,053$ , при  $p > 0,05$ ), вследствие чего полученные результаты могут не найти аналогичного отражения в генеральной совокупности, и, вероятно, случайны.

5. Сравнение подгрупп пациентов, имевших до трех факторов риска ОПМП, по сроку пребывания в реанимационном отделении показало статистическую значимость различия ( $p=0,0021$ , критерий Стьюдента;  $p=0,093$ , критерий Манна-Уитни, при  $p<0,05$ ), причем при традиционном лечении - данный срок статистически значимо более продолжительный.

5. 1. Сопоставление подгрупп, имеющих «до» и «более» трех факторов риска ОПМП, выявило статистическую значимость влияния суммарного сочетания факторов риска. Причем данная статистическая значимость отмечена в обеих группах: как с лечебным стентированием ГПП ( $p=0,0002$ , критерий Стьюдента;  $p=0,0002$ , критерий Манна-Уитни, при  $p<0,05$ ), так и в группе традиционных лечебных методов ( $p=0,0031$ , критерий Стьюдента;  $p=0,0189$ , критерий Манна-Уитни, при  $p<0,05$ ).

Иными словами, сочетание трех и более факторов риска статистически значимо увеличивает риск развития ОПМП (при достоверном уровне значимости  $p<0,05$ ).

5.2. При сопоставлении подгрупп пациентов с лечебным стентированием, имеющих до трех и три и более факторов риска ОПМП, выявлено статистически значимое различие ( $p=0,03$ , критерий Стьюдента;  $p=0,0003$ , критерий  $\chi^2$  Пирсона, поправка Йейтса= $0,015$ , при  $p<0,05$ ). При наличии трех и более факторов риска, вероятность развития ОПМП статистически значимо возрастает.

6. При сопоставлении подгрупп пациентов с лечебным стентированием, имеющих суммарно до трех и три и более факторов риска ОПМП, выявлено статистически значимое различие ( $p=0,0079$ , критерий Стьюдента;  $p=0,018$ , критерий  $\chi^2$  Пирсона, при  $p<0,05$ ) по параметру «возраст до 55 лет». То есть, при относительно «молодом» возрасте пациента (то есть до 55 лет) и наличии еще как минимум двух иных факторов риска ОПМП, вероятность развития данного осложнения увеличивается.

7. При сопоставлении подгрупп пациентов с традиционным методом лечения, имеющих суммарно до трех и три и более факторов риска ОПМП, выявлено статистически значимое различие по параметру «женский пол» ( $p=0,0107$ , критерий  $\chi^2$  Пирсона, при  $p < 0,05$ ), другими словами при наличии иных двух факторов риска ОПМП, принадлежность к женскому полу будет определяющим, статистически значимо увеличивающим риск развития панкреатита в послеоперационном периоде.

8. При сравнении групп с успешно выполненным лечебным стентированием панкреатического протока и группы с безуспешной попыткой его выполнения, выявлена

статистически значимая корреляция ( $t = 0,0017$ , точный критерий Стьюдента, при достоверном уровне значимости  $p < 0,05$ ): следовательно, при неудавшейся попытке лечебного стентирования, риски усугубления ОПМП лишь увеличиваются, что необходимо четко осознавать на этапе принятия решения о лечебном стентировании.

9. При сопоставлении подгрупп пациентов с лечебным стентированием, имеющих суммарно до трех и три и более факторов риска ОПМП, выявлено статистически значимое различие по параметру «атипичная ЭПСТ» ( $p=0,0079$ , критерий Стьюдента;  $p=0,018$ , критерий  $\chi^2$  Пирсона, при  $p<0,05$ ). То есть, если была выполнена неканюляционная папиллотомия, а также имеются еще два других фактора риска ОПМП, вероятность развития данного осложнения статистически значимо увеличивается.

10. При сравнении подгрупп пациентов с традиционным методом лечения, имеющих суммарно до трех и три и более факторов риска ОПМП, выявлено статистически значимое различие по параметру «стенотические изменения ТОХ» ( $p=0,0261$ , критерий  $\chi^2$  Пирсона, при  $p<0,05$ ). Таким образом, при наличии двух других факторов риска ОПМП, наличие stenotических изменений дистального отдела холедоха будет иметь ключевое значение, статистически значимо увеличивающее риск развития панкреатита в послеоперационном периоде.

### **Результаты статистического анализа критерия Спирмена**

При оценке тесноты связи между двумя рядами показателей по Спирману (сопоставлялись ранги показателей) всей выборки пациентов с развившимся ОПМП без предварительного профилактического стентирования, были выявлены перечисленные ниже взаимосвязи.

1. При оценке связи признаков: «общее количество факторов риска» и «атипичная ЭПСТ», - коэффициент корреляции (ассоциации) статистически значим ( $p<0,05$ ) и равен 0,644, что указывает на умеренную, близкую к высокой (при значении коэффициента 0,7), корреляционную связь данных признаков ( $R=0,644$ ,  $p=0,0001$ ).

2. Взаимосвязь признаков: «общее количество факторов риска» и «ВТ», - также положительна - связь положительная, умеренной тесноты связи ( $R=0,505$ ,  $p=0,0027$ ). То есть данный фактор риска имеет статистически обоснованную значимость.

3. Положительно коррелируют и следующие признаки: «общее количество факторов риска» и «Панкреатикография/канюляция ГПП», - теснота связи умеренная, связь положительная ( $R=0,448$ ,  $p=0,009$ ).

4. Аналогичная прямая связь определена и при сопоставлении с признаком

«стенотические изменения ТОХ»: коэффициент корреляции (ассоциации) статистически значим ( $p < 0,05$ ), выявленная теснота связи умеренная ( $R=0,484$ ,  $p=0,0044$ ).

5. Признаки: «Отек области ЭПСТ» и «общее количество факторов риска» также имеют положительную зависимость: коэффициент корреляции (ассоциации) равен 0,376, что указывает на умеренную корреляционную связь этих признаков. Однако данные результаты находятся практически за границей статистической значимости:  $p > 0,05$  и равен 0,0586, - из чего можно сделать вывод, что для получения более отчетливого результата статистического анализа необходим больший объем выборки.

6. Выявлена обратная зависимость между «диаметром холедоха» и наличием «парапапиллярного образования», что достаточно логично и предсказуемо, при этом коэффициент корреляции (ассоциации) указывает на умеренную связь данных признаков ( $R= - 0,413$ ,  $p=0,0189$ ).

7. К выполнению «атипичной ЭПСТ» прибегали в случае наличия стенотических изменений ТОХ»: корреляция (ассоциация) признаков прямая, а их связь умеренная, коэффициент корреляции статистически значим ( $p < 0,05$ ) ( $R= 0,463$ ,  $p=0,0067$ ).

8. Вирсунготомия выполнялась статистически значимо чаще пациентам, ранее перенесшим папиллотомию, о чем свидетельствует положительная умеренная корреляционная связь данных признаков ( $R= 0,431$ ,  $p=0,0123$ ).

9. К контрастированию/канюляции ГПП прибегали чаще в случае наличия парапапиллярного дивертикула: коэффициент корреляции (ассоциации) статистически значим ( $p < 0,05$ ) и равен 0,383, что указывает на умеренную корреляционную связь этих признаков ( $R= 0,383$ ,  $p=0,0277$ ).

10. Диастазурия после выполнения первичного ретроградного вмешательства на БСДК статистически значимо чаще повышалась у больных со стенотическими изменениями ТОХ, о чем свидетельствует положительная умеренная корреляционная взаимосвязь данных признаков ( $R= 0,498$ ,  $p=0,03$ ).

11. Аналогичное влияние отмечено и после выполнения атипичной папиллотомии - диастаза мочи у таких пациентов повышалась статистически значимо чаще, корреляционная связь этих признаков умеренная, направленность ее положительная ( $R=0,481$ ,  $p=0,037$ ).

12. Мужчины, заболевшие ОПМП, статистически значимо нуждаются в более длительном лечении в стенах стационара: коэффициент корреляции (ассоциации) равный - 0,361 указывает на умеренную корреляционную связь этих признаков ( $R= - 0,361$ ,  $p=0,0388$ ).

13. В случае сомнений в успешности выполнения попытки канюляции ГПП с целью лечебного стентирования, от нее целесообразнее отказаться в пользу консервативного ведения

пациента - корреляция (ассоциация) признаков умеренная ( $R=0,359$ ,  $p=0,0401$ ).

14. Пациентам с лечебным стентированием ГПП статистически значимо меньше нуждаются с лечения в отделении интенсивной терапии: коэффициент корреляции равный  $0,391$  указывает на умеренную положительную корреляционную связь признаков ( $R=0,391$ ,  $p=0,0245$ ).

15. При традиционных методах лечения статистически значимо ( $p<0,05$ ) чаще отмечался летальный исход, на что указывает положительная умеренная корреляционная связь ( $R=0,359$ ,  $p=0,0401$ ).

16. Выявленный на этапе выполнения ретроградного вмешательства на БСДК отек данной области, статистически значимо влияет на продолжительность последующего пребывания в реанимационном отделении: выявлена умеренная положительная корреляция признаков ( $R=0,419$ ,  $p=0,0332$ ).

17. С увеличением продолжительности пребывания больного по поводу ОПМП в отделении реанимации, прямо пропорционально возрастает и вероятность летального исхода: коэффициент корреляции (ассоциации) статистически значим ( $p<0,05$ ) и равен  $0,379$ , что указывает на умеренную корреляционную связь ( $R=0,379$ ,  $p=0,0296$ ).

18. С увеличением общей продолжительности пребывания пациента с ОПМП в стационаре, увеличивается и его количество койко-дней в отделении интенсивной терапии: выявлена положительная умеренная корреляционная зависимость признаков ( $R=0,415$ ,  $p=0,0163$ ).

19. При наличии у больного характерных признаков острого панкреатита, выявляемых лучевыми методами (КТ), увеличивается и продолжительность госпитализации данного пациента: определена положительная умеренная корреляционная связь признаков ( $R=0,391$ ,  $p=0,0246$ ).

20. Если определяются УЗИ-признаки острого панкреатита, то также возрастает и срок госпитализации этого больного: коэффициент корреляции (ассоциации) статистически значим ( $p<0,05$ ), выявлена умеренная положительная корреляция признаков ( $R=0,369$ ,  $p=0,0348$ ).

21. Уровень повышения диастазурии после первичного вмешательства на БДС, прямо пропорционален количеству дней госпитализации по поводу ОПМП - чем выше уровень диастазы, тем дольше срок пребывания пациента по поводу ОПМП в стенах стационара: выявлена положительная умеренная корреляционная связь ( $R=0,489$ ,  $p=0,0334$ ).

22. После применения лапаротомных вмешательств, срок госпитализации больных с ОПМП увеличивается: определяется положительная умеренная корреляционная связь данных признаков ( $R=0,366$ ,  $p=0,0362$ ).

### Результаты регрессионного и ROC - анализов

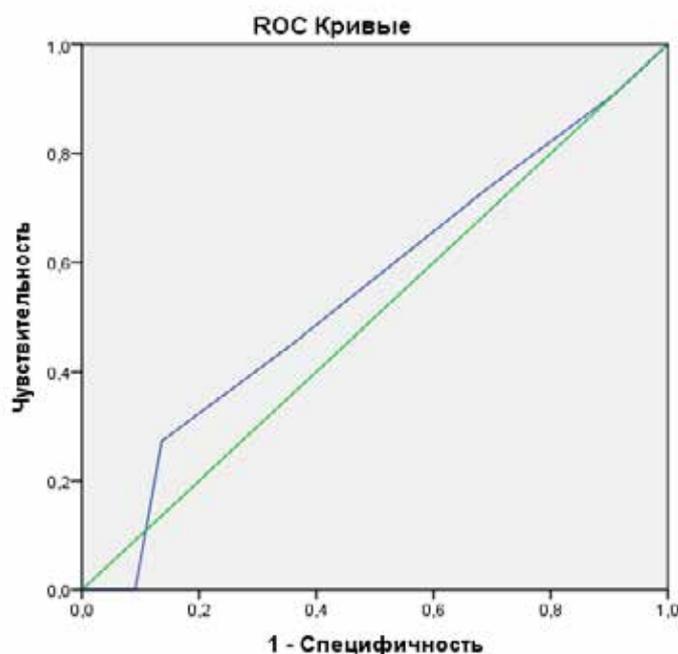
В настоящей работе была определена эффективность метода разделения пациентов на категории с вероятностью «высокого» и «низкого» риска развития ОПМП в зависимости от наличия либо отсутствия трех и более факторов риска, предрасполагающих к возникновению осложнения, однако вследствие малой выборки 95,0% доверительный интервал полученных значений достаточно широк, сузить который возможно лишь при больших размерах выборки: данный метод характеризуется высокой чувствительностью (ДЧ) - 72,7% (8/11, 95,0% ДИ (доверительный интервал) 43,44 – 90,25) в определении пациентов, с потенциально высокой вероятностью развития ОПМП, и низкой специфичностью (ДС) - 31,8% (7/22, 95,0% ДИ 16,36 – 52,68), точность (ДТ) метода составляет лишь 45,5% (15/33, 95,0% ДИ 23,88 – 68,88). При этом прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) (вероятность попадания в данную группу больных с истинно высоким риском развития данного осложнения, то есть в группу риска) составляет всего 34,8% (8/23, 95,0% ДИ 18,81 – 55,11), а прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) (возможность отифференцировать пациентов с низким риском развития ОПМП и не подвергать их излишним профилактическим мерам) достаточно высока и составляет 70,0% (7/10, 95,0% ДИ 39,68 – 89,22) и, соответственно, доля ложных прогнозов – 30,0%, что характеризует склонность метода к гипердиагностике вероятности «высокого» риска развития осложнения и, как следствие, возможному завышению показаний к профилактическому панкреатическому дренированию (см. рисунок 27): ROC - кривая пересекает прямую  $y=x$ ). Однако вследствие маловероятности осложнений данного превентивного метода, а также его высокой эффективности, в противопоставлении со сложным, длительным и дорогостоящим лечением ОПМП в случае его развития, гипердиагностика в данном случае будет целесообразна, а применение профилактического панкреатического стентирования обоснованно, даже с учетом завышенных показаний.

Таким образом, метод дифференцировки пациентов на категории «высокого» и «низкого» риска развития ОПМП для определения необходимости тактики последующего профилактического дренирования ГПП перспективен и будет иметь важное значение при его применении в клинической практике.

При анализе разделения на группы риска по наличию 4 и более факторов риска ОПМП, отмечено снижение чувствительности метода, который составил 45,5% (5/11, 95,0% ДИ 21,27 – 71,99), и увеличение специфичности - 63,64% (14/22, 95,0% ДИ 42,95 – 80,27), однако возростала точность метода - 57,6% (19/33, 95,0% ДИ 35,99 – 76,61), а ПЦПР и ПЦОР

оставались сопоставимыми по своим значениям: 38,46% (5/13, 95,0% ДИ 17,71 – 64,48) и 70% (14/20, 95,0% ДИ 48,10 – 85,45), соответственно, - при этом достаточно широкий 95,0% доверительный интервал значений также был обусловлен малыми размерами выборки.

Тем не менее, ввиду большей практической важности чувствительности для определения категории пациентов с потенциально высокой вероятностью риска развития ОПМП, по-нашему мнению, первая модель, более склонная к гипердиагностике и обладающая большей чувствительностью, имеет и большую значимость в клинике.



Площадь под кривой				
Переменные результата проверки:	Общее количество факторов риска, n		Асимптотический 95% доверительный интервал	
Область	Стандартная Ошибка <sup>a</sup>	Асимптотическая знч. <sup>b</sup>	Нижняя граница	Верхняя граница
0,550	0,109	0,647	0,335	0,764
Для переменной или переменных результата проверки: общее количество факторов риска, n - есть по крайней мере одна связь между группой положительного актуального состояния и группой отрицательного актуального состояния. Статистика может быть искажена.				
a. В соответствии с непараметрическим предположением				
b. Нулевая гипотеза: = действительная площадь = 0,5				

Рисунок 27. ROC- кривая зависимости чувствительности и специфичности дифференцировки пациентов на категории «высокого» и «низкого» риска развития ОПМП

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С улучшением технической оснащённости лечебных учреждений, и на фоне неуклонного увеличения частоты встречаемости различных заболеваний панкреатобилиарной области, в последние десятилетия четко прослеживается тенденция к значительному росту количества малоинвазивных эндоскопических транспапиллярных вмешательств. Однако, вопросы лечения и особенности профилактики самого распространенного и наиболее грозного из осложнений ретроградных операций на БСДК - острого постманипуляционного панкреатита - остаются не до конца решенными и крайне актуальными.

В настоящее исследование были включены ретроспективные материалы клиники, куда вошли пациенты с профилактическим стентированием ГПП (n=92), а также больные с развившимся острым постманипуляционным панкреатитом (n=33).

На основании описанных в литературе, в работе анализировались следующие факторы риска: как не связанные с выполнением вмешательства, так и связанные с ним. В исследовании анализировались следующие факторы риска развития ОПМП: возраст пациента менее либо равный 50 годам, принадлежность к женскому полу, диаметр холедоха 10 мм или менее, стенотические изменения ТОХ, выполнение неканюляционной ЭПСТ, или ВТ, панкреатикографии или его канюляции ГПП, а также развитие отека области ЭПСТ, расценивавшегося нами как дополнительный фактор риска развития ОПМП.

Развитие же в раннем послеоперационном периоде у больных без превентивного эндоскопического панкреатико-дуоденального дренирования характерной клинической картины вышеупомянутого осложнения, классифицированного как ОПМП по P.V. Cotton с соавт. (1991) [117], а также верифицированного лабораторными и инструментальными методами исследований, с последующим прогрессированием обозначенных проявлений при динамическом наблюдении, являлось критерием включения в группу лечебного эндоскопического дренирования ГПП у пациентов с развившимся ОПМП, без профилактического панкреатического стентирования (n=33). Большинству пациентов из данной группы (n=25), планировалось выполнение лечебного панкреатического стентирования. Больные, с развившимся ОПМП, у которых лечебное стентирование не увенчалось успехом (n=3), либо не выполнялось по организационно-техническим причинам (n=8), определялись в группу консервативного лечения, или подвергались миниинвазивным, и/или этапным традиционным хирургическим вмешательствам, либо тем или иным вариантам комбинаций обозначенных методик. Данные пациенты составили группу сравнения традиционных методов лечения с эндоскопическим лечебным стентированием ГПП по поводу развившегося ОПМП.

В соответствии с обозначенными выше критериями отбора, в исследование были включены 125 больных: 92 - с профилактическим и 22 пациента с лечебным эндоскопическим дренированием ГПП, а также 11 больных, с развившимся осложнением, и вошедших в группу альтернативных эндоскопическому методов лечения, в числе которых присутствовали и три пациента, попытка выполнения лечебного панкреатического стентирования у которых не завершилась успехом.

Среди 92 пациентов, включенных в исследование, были: 21 (22,8%) мужчина и 71 (77,2%) женщина, - возраст которых колебался в пределах от 16 до 83 лет, при этом средний возраст составил  $55,67 \pm 13,73$ . Диагнозы, послужившие причинами к выполнению ретроградных транспапиллярных вмешательств на БСДК, соотносились следующим образом. В преобладающем большинстве случаев отмечались стенотические изменения ТОХ - 58 (63,0%), к которым относились: папиллостеноз - в 34 (37,0%) наблюдениях, объемные образования папиллы - у 14 (24,0%) пациентов, интраампулярные образования отмечены в 9 (15,5%) наблюдениях, в 2 (3,5%) случаях из которых - в сочетании с папиллостенозом, и редкими - всего лишь по 1 (1,7%) наблюдению каждый - являлись следующие: рестеноз области ранее выполненной ЭПСТ, перипапиллярный дивертикул, деформирующий и компрессирующий ТОХ, и в еще одном случае констатировано злокачественное новообразование желудка, сдавливающее дистальный отдел холедоха. В оставшихся 34 (37,0%) наблюдениях отмечались следующие варианты: чаще всего наблюдался ХЛ - в 33 случаях, в трех из которых - в комбинации с: дивертикулом, располагавшимся перипапиллярно, с крупным холедохолитиазом, и третий случай - сочетания последнего с холангитом; кроме того еще в 1 (2,9%) наблюдении пациенту ретроградное эндоскопическое вмешательство на БСДК было выполнено ввиду неполного наружного желчного свища, развившегося вследствие несостоятельности культи пузырного протока после ЛСК ХЭ.

В зависимости от нозологии, вызвавшей нарушение желчеоттока, различался и объем выполненных ретроградных транспапиллярных вмешательств: в большинстве наблюдений встречалась ЭПСТ в сочетании с ЛЭ - в 33 (35,9%) случаях, ЭПСТ с ревизией ХЛ - в 12 (13,0%), изолированная папиллотомия - в 4 (4,4%) наблюдениях, и реже всего - ЭПСТ с ВТ - всего лишь в 1 (1,1%). Частично надсекающая ЭПТ производилась 11 (12,0%) пациентам, и по 6 (6,5%) случаев, соответственно, приходились на неканюляционную ЭПСТ и вариант ее сочетания с ревизией холедоха, и еще у 9 (9,8%) пациентов - в комбинации с ЛЭ. Удаление объемных образований БСДК производили в 4 (4,4%) наблюдениях, а также в других 5 (5,4%) случаях - в сочетании с ЭПСТ, еще 1 (1,1%) пациенту - оно было выполнено в комбинации ЛЭ с внутрипротоковой ультрасонографией.

В завершение лечебно-диагностического этапа ЭРХГ, выполняли профилактическое дренирование ГПП, при этом отдавалось предпочтение прямым стентам типа «Amsterdam», оснащенным лепестками-фиксаторами и боковыми отверстиями, использовавшимся в 96,74% случаях, а в оставшихся 3,3% наблюдений применялся тип «pig-tail». Диаметр и длина стентов в данной группе больных соотносилась следующим образом: чаще всего - в 60,7% случаях - использовался диаметр 5 френч, и стенты короткой длины - 3 см - в 47,8% наблюдений, а также в преобладающем большинстве случаев - в 53,3% - применялись дренажи диаметром пять френч с короткой длиной имплантируемого протеза - 3 и 4 см.

В результате анализа количества предрасполагающих возникновению ОПМП факторов риска в группе с превентивным дренированием ГПП, было отмечено, что в преобладающем большинстве наблюдений - 84,8% (86/92) - их количество было от трех и более: 3 фактора риска - встречались в 20 (21,7%) из случаев, сочетание 4 было отмечено в 31 (33,7%), пяти - в 14 (15,2%), комбинация шести - наблюдалась у 11 (12,0%) пациентов, и реже всего встречалось максимальное сочетание - семь факторов - лишь в 2 (2,2%) случаях. Тем не менее в ряде наблюдений - 14 (15,2%) случаев - профилактическое панкреатическое дренирование выполнялось и при сочетании менее трех факторов риска, в 9 из которых интраоперационная ситуация предрасполагала к возникновению сложного послеоперационного периода, в случае отсутствия профилактического дренирования ГПП, что и обуславливало его выполнение.

В 94,6% случаев отмечен благоприятный исход превентивного панкреатического стентирования и отсутствие возникновения ОПМП, однако в 5,4% наблюдений, несмотря на профилактическое панкреатическое стентирование, острый панкреатит развился, течение которого в 1 случае (1,1%) закончилось летальным исходом. Вместе с тем, полученный и относительно высокий, по-нашему мнению, уровень осложнений в группе больных, которым проводилось профилактическое дренирование ГПП, составивший 5,4% (5/92), сопоставим с данными, опубликованными в мировой специализированной литературе, включающими и материалы мета-анализов (в среднем 7,1 %) (A. Sofuni с соавт., 2011; T.H. Lee с соавт., 2012; S.W.Cha с соавт., 2013; G.D. Li с соавт., 2016; G. Olsson с соавт., 2016; F. Tse с соавт., 2016; J.H. Fan с соавт., 2015; T. Fujisawa с соавт., 2016; Q.Q. Shi с соавт., 2014) [101,136,148,187,189,216,245,248,264].

Из 33 пациентов без превентивного дренирования ГПП и с развившимся ОПМП, было 29 (87,9%) женщин, и всего в 4 (12,1%) случаях фигурировали мужчины; возраст больных колебался в пределах от 25 до 86 лет, средний возраст составил 59,73±11,05. Нозологии, являвшиеся причиной выполнения первичного ретроградного вмешательства на папилле различались: чаще всего встречались стенотические изменения ТОХ - в 24 (72,7%) наблюдениях, из которых 21 (63,6%) случай приходился на папиллостеноз, и по одному (3,0%) наблюдению

приходилось на редкие варианты патологии: стеноз устья ГПП, рестеноз области ЭПСТ и ВТ, а также на интраампулярное образование; ХЛ отмечен в других 9 (27,3%) случаях, в том числе и по 1 (3,0%) случаю каждый в сочетании с: дуоденальным дивертикулом и деформацией ТОХ, с парапапиллярной его локализацией, а также - с крупным парапапиллярным дивертикулом и расположением БСДК внутри последнего. Ввиду различных этиологий, вызывавших заболевания, различия и объем выполненных эндоскопических ретроградных вмешательств на БСДК: наиболее часто выполнялась ЭПСТ с ЛЭ - в 11 (33,3%) случаях, в одном из которых - в комбинации с механической ЛТ, реже - в 6 (18,2%) наблюдениях - ЭПСТ с ревизией холедоха, в числе которых и один случай выполнения дозированного ее варианта. Частично надсекающая папиллотомия встречалась в 5 (15,2%) вариантах, включая и по одному случаю сочетания: с ВТ, с интестиноскопией у больного после резекции желудка по Бильрот II, с ревизией холедоха, и с попыткой выполнения ЭРХГ; неканюляционная ЭПСТ с ревизией холедоха отмечена в 4 (12,1%) случаях, неканюляционная ЭПСТ - в 2 (6,1%), оставшиеся 5 наблюдений включали по одному случаю наиболее редких вариантов - по 1 (3,0%) каждый: изолированная ВТ, неканюляционная ЭПСТ с ЛЭ, балонная дилатация ТОХ с частичная ЛЭ, попытка канюляции БСДК с целью ЭРХГ, а также дополнительная ЭПСТ в комбинации с дополнительной ВТ.

В данной категории больных отмечалось следующее распределение количества факторов риска развития ОПМП: сочетание менее трех было отмечено лишь в трети случаев - в 10 (30,3%) наблюдениях, в числе которых 3 (9,1%) пациента имели всего по одному триггеру; комбинация трех - встречалась наиболее часто - в 10 (30,3%) случаях, четырех - отмечалась в 7 (21,2%), пяти - у 4 (12,1%) пациентов, и максимальное сумма факторов - 6 и 7 - встречались наиболее редко - лишь по 1 (3,0%) наблюдению каждое.

В послеоперационном периоде у данной группы пациентов уровень амилаземии колебался в пределах от 882 до 18502 ед/л, что в среднем составило  $4637 \pm 3028$ . В результате этого, после установки диагноза ОПМП, всем 33 больным, в соответствии с условиями исследования, планировалось дренирование ГПП с лечебными целями, вследствие чего 25 (75,8%) пациентам выполнялось эндоскопическое ретроградное вмешательство с попыткой имплантации панкреатического дренажа, оказавшейся технически успешной у 22 (88,0%) из них. Другим 8 пациентам данное вмешательство произведено не было ввиду организационно-технических причин, а также в трех (9,1%) случаях оно не увенчалась успехом. Причем в двух из них (66,7%) БСДК располагался интрадивертикулярно либо в его крае, что и обуславливало неудачу попытки лечебного стентирования ГПП, в третьем же наблюдении (33,3%) отмечался выраженный отек области БСДК, вследствие чего устье панкреатического протока было не доступно визуализации и, соответственно, его канюляции.

Завершались успешные повторные ретроградные транспапиллярные вмешательства выполнением лечебного панкреатического дренирования ГПП. Данная процедура производилась в максимально ранние сроки от верификации диагноза ОПМП, при этом в 18 (81,8%) наблюдениях повторное лечебное пособие выполнялось в течение первых суток от первичного. В наибольшем количестве случаев - 21 (95,5%) - использовались стенты прямого типа - «Amsterdam», снабженные боковыми перфорациями, улучшающими отток панкреатического сока, и фиксирующиеся в заданном положении специальными лепестками, располагающимися на проксимальных и дистальном краях, и препятствующими возможной его миграции и удерживающими протез в заданном положении. Диаметр и длина применявшихся стентов соотносились следующим образом: чаще других предпочитали использовать короткие 4 см стенты - в 11 (50,0%) наблюдениях, и достаточно широкий диаметр - 7 френч - в 14 (63,6%) случаях, а также наиболее часто применявшаяся комбинация длины и диаметра протеза - 7 френч и длина 3-4 см - в 54,5% (12/22).

Все 22 (66,7%) пациента после успешно выполненного эндоскопического лечебного дренирования ГПП выздоровели, при этом в достаточно короткий срок -  $10,41 \pm 3,67$  койко-дня, и находились в отделении интенсивной терапии всего  $1,23 \pm 1,36$  койко-дня. Лишь в одном случае развилось осложнение лечебного стентирования ГПП в виде обтурации просвета панкреатического стента белковыми преципитатами, что потребовало его эндоскопической санации струной-проводником и физиологическим раствором, после чего состояния больного улучшилось, пациент выздоровел.

Из 11 (33,3%) больных с ОПМП с комплексным лечением без панкреатического стентирования 9 (81,8%) пациентов выздоровели, а 2 случая (18,2%) завершились летальным исходом. В обоих случаях выполнялись хирургические вмешательства путем лапаротомии, в одном из которых - после безуспешной попытки лечебного дренирования ГПП. Средний срок госпитализации по поводу ОПМП составил  $22,00 \pm 17,09$  койко-дня, а длительность пребывания в реанимационном отделении составила  $4,18 \pm 3,11$  койко-дня.

Важным является и тот факт, что при применении лечебного стентирования общая продолжительность госпитализации уменьшилась на 71,5%, по сравнению с аналогичными сроками при консервативных методах лечения, включая и статистически значимо меньший срок пребывания больных в отделении интенсивной терапии ( $p=0,004$ , критерий Стьюдента), что имеет большое экономическое значение, ввиду дороговизны реанимационного койко-дня. Также летальность в последней группе составила 18,2% (2/11), в то время как все 100,0% (0/22) пациентов с лечебным дренированием ГПП выздоровели. Однако в случае неудачи попытки лечебного стентирования, риски увеличения тяжести ОПМП лишь увеличиваются ( $t=0,0017$ ,

точный критерий Стьюдента), вследствие чего выполняться оно должно только опытными врачами-эндоскопистами, уверенно владеющими техникой выполнения ретроградных вмешательств.

На основании статистического анализа данных 33 пациентов с развившимся ОПМП и нюансов выполненных им первично эндоскопических транспапиллярных операций, были выделены следующие наиболее важные, как мы считаем, факторы риска развития острого панкреатита в послеоперационном периоде, ими являются: принадлежность к женскому полу ( $p=0,0107$ , критерий  $\chi^2$  Пирсона), возраст моложе 55 лет ( $p=0,0079$ , критерий Стьюдента), стенотические изменения ТОХ ( $p=0,0261$ , критерий  $\chi^2$  Пирсона), контрастирование или канюляция ГПП ( $R=0,448$ ,  $p=0,009$ ), выполнение атипичной ЭПСТ ( $p = 0,0079$ , критерий Стьюдента), или ВТ ( $R=0,431$ ,  $p=0,0123$ ), - все они подтвердили свою статистическую значимость. Кроме того, нами был определен дополнительный фактор риска, ранее не описанный в литературе - **отек области БСДК**, развивающийся в момент выполнения ретроградного вмешательства, также подтвердивший свою статистическую значимость ( $R = 0,419$ ,  $p = 0,0332$ ).

Сравнительный анализ данных, полученных у пациентов, с развившимся ОПМП без профилактического дренирования ГПП, с использованием регрессивного и ROC-анализов, позволил оценить целесообразность рпзделения больных на категории «высокого» и «низкого» риска, в зависимости от вероятности возникновения у них ОПМП в послеоперационном периоде. Достаточно высокая ДЧ (72,7%) и ПЦОР (70,0%) в нашем исследовании определяют высокое доверие к заключению о дифференциации пациента к категории с вероятностью «низкого» риска развития ОПМП. А низкая ПЦПР (34,8%) и ДС (31,8%) обуславливают гипердиагностику метода, вследствие чего больной может быть ложно причислен к группе с вероятностью «высокого» риска развития ОПМП. Тем не менее, ввиду маловероятности развития осложнений данного профилактического метода и его высокой эффективности, в противовес сложному, длительному и дорогостоящему лечению ОПМП в случае его развития, гипердиагностика в данном случае будет предпочитаема, а применение профилактического панкреатического стентирования оправдано, даже в условиях завышенных показаний.

Таким образом, обозначенная модель определения вероятности риска развития ОПМП проста для понимания, перспективна и потенциально имеет важное значение в предупреждении развития данного крайне неблагоприятного осложнения и может применяться в ежедневной практической работе оперирующих специалистов.

## ВЫВОДЫ

1. Наличие и сочетание факторов риска ОПМП: возраст пациентов моложе 55 лет, женский пол, стенотические изменения ТОХ, контрастирование либо канюляция ГПП, выполнение неканюляционной ЭПСТ, или ВТ, а также отек области БСДК, развившийся в процессе выполнения вмешательства, - является важнейшим и позволяет прогнозировать риск транспапиллярного вмешательства.
2. Комбинация трех и более факторов риска существенно повышает вероятность развития постманипуляционного панкреатита, вследствие чего данной категории пациентов целесообразно выполнять профилактическое стентирование ГПП (чувствительность - 72,7%, специфичность - 31,8%).
3. Профилактическое дренирование ГПП является эффективной мерой, предупреждающей развитие ОПМП, с достаточно низкой (5,4%) вероятностью его манифестации, что в целом соответствует мировым данными (в среднем 7,1%).
4. Лечебное стентирование панкреатического протока является эффективным способом лечения ОПМП, позволяющим снизить частоту осложнений и летальность.
5. Применение лечебного панкреатического стентирования у больных с развившимся ОПМП на 71,5% снижает срок пребывания в стационаре, в том числе и в отделении интенсивной терапии, что обуславливает веские экономические преимущества данного метода перед традиционными вариантами лечения ОПМП.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выполняя каждое ретроградное вмешательство на БСДК, необходимо оценивать риск развития ОПМП, при этом пристальное внимание следует уделять сочетанию наиболее значимых факторов риска развития данного осложнения.
2. При высоком риске развития ОПМП, выражающемся в сочетании трех и более факторов риска его возникновения, целесообразно выполнение профилактического панкреатического стентирования.
3. При наличии клинико-лабораторных признаков ОПМП, лечебное дренирование ГПП следует выполнять в максимально ранние сроки (не более суток) от момента первичного вмешательства на БСДК.
4. Применение панкреатических стентов, оснащенных крыльями фиксаторами, и имеющих боковые перфорации, уменьшает риск их возможной миграции, как в проксимальном, так и в дистальном направлении, а также улучшает отток панкреатического сока из боковых браншей панкреатических протоков.
5. Для эндоскопического протезирования панкреатических протоков следует использовать пластиковые дренажи прямой конфигурации, короткой длины (3-4 см.), и диаметром 5-7 Fr.
6. В случае обтурации панкреатического дренажа, установленного с лечебными целями, белковыми преципитатами, возможна его успешная эндоскопическая санация с помощью струны-проводника и физиологического раствора, либо проведение эндоскопического рестентирования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аминов, И.Х. Влияние вида премедикации и факторов риска на развитие острого панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии/ И. Х. Аминов, М. В. Чуркин, В. И. Подолужный, К. А. Краснов// Медицина в Кузбассе. – 2014. – № 3. – С. 21-27.
2. Аминов, И.Х. Медикаментозная профилактика реактивного панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии/ И. Х. Аминов// Медицина в Кузбассе. – 2013. – № 4. – С. 8-14.
3. Аминов, И.Х. Сравнительный анализ методов медикаментозной профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита/ И. Х. Аминов, М. В. Чуркин, Е. Ю. Плотникова, В.И. Подолужный, К.А. Краснов, О.А. Краснов// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 7. – С. 22-28.
4. Артемов, А. В. Лучевые и эндоскопические исследования в дифференциальной диагностике заболеваний органов гепато-панкреато-дуоденальной зоны: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / Артемов Антон Владимирович. - М., 2010. – 83-86 с.
5. Багненко, С.Ф. Принципы лучевой диагностики гнойно-некротического парапанкреатита/ С.Ф. Багненко, В.Р. Гольцов, В.Е. Савелло, А.А. Уточкин, Д.А. Дымников// Тезисы докладов XVI международного конгресса хирургов - гепатологов России и стран СНГ "Актуальные проблемы хирургической гепатологии". Екатеринбург, 2009. – С. 54.
6. Балалыкин, А. С. Эндоскопическая папиллотомия/ А. С. Балалыкин// Вестник хирургии им. Грекова. – 1980. – No 8. – С. 132–138.
7. Бебуришвили, А.Г. Методы профилактики острого панкреатита после эндоскопических транспапиллярных вмешательств/ А.Г. Бебуришвили, Е.Н. Зюбина, М.И. Туровец, В.В. Мандриков// Хирургия. – 2015. – № 8. – С. 35-40.
8. Благовидов, Д. Ф. Метод бескровной эндоскопической папиллосфинктеротомии в лечении резидуальных камней и стеноза фатерова сосочка/ Д. Ф. Благовидов и др.// Актуальные вопросы гастроэнтерологии и сердечно-сосудистой хирургии: материалы II научно-практической конференции – Таллинн, 1976. – С. 216–218.
9. Брехов, Е.И. Диагностика и лечение стерильного панкреонекроза/ Е.И. Брехов, Е.А. Решетников, А.С. Миронов// Хирургия. - 2006. - № 9. - С. 35.
10. Брискин, Б.С. Панкреонекроз в свете современных представлений диагностики и лечения/ Б.С. Брискин, Г.С. Рыбаков, О.Х. Халидов, А.А. Суплотова// Материалы IX Всероссийского съезда хирургов. — Волгоград, 2000. - С. 20.

11. Буланова, Т.В. Спиральная компьютерная томография в диагностике и прогнозировании течения острого воспаления поджелудочной железы: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19 / Буланова Татьяна Владимировна. - М., 2000. – 98 с.
12. Быков, М.И. Совершенствование профилактики острого постманипуляционного панкреатита на современном этапе развития эндоскопической чреспапиллярной хирургии/ М. И. Быков, В. А. Порханов// Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2015. – № 3. – С. 103-108.
13. Винник, Ю.С. Возможности современных методов визуализации острого тяжелого панкреатита/ Ю.С. Винник, С.С. Дунаевская, Д.А. Антюфриева// Новости хирургии. - 2014. - №1 (Том 22). - С.56-59.
14. Галкова, З. В. Эндоскопическая балонная папиллодилатация в лечении холедохолитиаза: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Галкова Залина Викторовна. - М., 2002. – 84 с.
15. Галкова, З.В. Радиальная эндоскопическая ультрасонография в гастроэнтерологии/ З.В. Галкова, В.Г. Неустроев, С.Ю. Орлов, Е.Д. Федоров, С.Г. Шаповальянц// Клиническая эндоскопия. - 2014. - Т 5(36). - Приложение.
16. Гальперин, Э.И. Узловые вопросы лечения деструктивного панкреатита/ Э.И. Гальперин, Т.Г. Дюжева, К.В. Докучаев, Г.С. Погосян, Г.Г Ахаладзе, А.Ю. Чевокин, Т.В. Шахова, Б.А. Алиев// Анналы хирургической гепатологии. - 2001. - Т. 6. – № 1. - С. 139–142.
17. Дадвани, С.А. Желчнокаменная болезнь: руководство/ С.А. Дадвани, П.С. Ветшев, А.М. Шулутко, М.И. Прудков. – М., 2009. – 176 с.
18. Дадвани, С.А. Желчнокаменная болезнь [Электронный ресурс] / С.А. Дадвани, П.С. Ветшев, А.М. Шулутко, М.И. Прудков - М.: ГЭОТАР - Медиа. - 2009. – Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970411964.html> (дата обращения: 15.12.2015).
19. Данилов М.В. Дискуссионные вопросы хирургии острого деструктивного панкреатита/ М.В. Данилов// Анналы хирургической гепатологии. - 2001. - Т. 6. - № 1. - С. 125–130.
20. Дибиров, М.Д. Диагностика и лечение острого панкреатита (Российские клинические рекомендации) [Электронный ресурс] / Экспертная группа РОХ по проблемам острого панкреатита: М.Д. Дибиров, С.Ф. Багненко, Д.А. Благовестнов, Э.И. Гальперин, Т.Г. Дюжева, М.И. Прудков, М.И. Филимонов, А.В. Чжао и соавт. – 2015. - Режим доступа <https://diseases.medelement.com/disease/острый-панкреатит-рекомендации-2018/15747> (дата обращения: 15.12.2016).

21. Ильченко, А. А. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатикография: возможна ли эффективная профилактика ЭРХПГ-индуцированного панкреатита?/ А.А. Ильченко// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 3. – С. 62-71.
22. Калинин, А.В. Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии/ Калинин А.В., Хазанов А.И. – М.: ГВГК им. Н.Н. Бурденко, 2002. – Т. 2. –208–298 с.
23. Карпов, О.Э. Место панкреатического стентирования в профилактике и лечении острого панкреатита после эндоскопических вмешательств на БДС/ О.Э. Карпов, П.С. Ветшев, Ю.М. Стойко, А.С. Маады, К.И. Алексеев, А.С. Левчук// Вестник НМХЦ Пирогова. - 2014. - №3. - С. 20-23.
24. Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии/ Под ред.: А. В. Калинина, А. И. Хазанова - М.: Типография ГВГК им. Н. И. Бурденко, 2002. –208-298 с.
25. Климов, А. Е. Причины развития постманипуляционного панкреатита (обзор литературы)/ А. Е. Климов, М. В. Петрова, Е. Ю. Садовникова, М.Ю. Персов, А.А. Бархударов, С.С. Андреев// Доктор.Ру. – 2016. – № 10. – С. 58-60.
26. Красильников, Д. М. Профилактика осложнений после эндоскопической ретроградной пакреатохолангиографии и папиллосфинктеротомии/ Д. М. Красильников, Р. Ш. Сафин, Д. Ж. Васильев, А.В. Захарова, Д.М. Миргасимова, А.Ф. Юсупова// Казанский медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 597-601.
27. Кучерявый, Ю. Панкреатиты, обусловленные малоинвазивными эндоскопическими манипуляциями/ Ю. Кучерявый, М. Лакия// Врач. – 2006. – № 7. – С.46-49.
28. Липницкий, Е. М. Осложнения эндоскопической папиллосфинктеротомии/ Е. М. Липницкий, О. П. Кургузов, П. В. Климов, К. А. Шульгин// 6-й Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии: сборник тезисов/ Под ред. Ю. И. Галлингера. – М., 2002. – С. 190–192.
29. Литвин, А.А. Хирургическое лечение инфицированного паркреонекроза/ А.А. Литвин// Новости хирургии. – Т. 19. - № 6. – 2011. - С. 36-44.
30. Лишенко, А. Н. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия при дивертикулах ДПК/ А. Н. Лишенко, А. В. Смирнов, Т. И. Назаров, К. К. Лисицин// Эндоскопическая хирургия. – 2001. – № 2. – С. 37.
31. Маады, А.С. Профилактическое и лечебное стентирование панкреатического протока при эндоскопических вмешательствах на большом дуоденальном сосочке/ А.С. Маады, К.И. Алексеев, А.С. Осипов, И.В. Васильев// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2014. - №4. - С. 39-42.

32. Маев, И. В. Хронический панкреатит/ Маев И. В., Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А.// М.: Медицина, 2005. - 504 с.
33. Малярчук, В.И. Папиллотомия/ В.И. Малярчук, Н.В. Лебедев, С. Хараламбус //Анналы хирургии. - 2000. - № 2. - С.19-24.
34. Мамошин, А.В. Возможности инвазивной ультразвуковой диагностики острого панкреатита/ А.В. Мамошин// Медицинский журнал "SonoAce-Ultrasound". - № 15. – 2006. - С.59-67.
35. Мандриков, В.В. Транспапиллярная эндоскопическая хирургия билиарной и панкреатической гипертензии (технические и тактикие аспекты): дис. ... докт. мед. наук: 14.01.17 / Мандриков Виктор Викторович. - В., 2016.
36. Манцеров, М. П. Возможности ретроградной холангиопанкреатографии в диагностике и лечении патологии панкреатобилиарной системы и пути повышения ее эффективности: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Манцеров Михаил Петрович. - М., 2004. – 107 с.
37. Манцеров, М.П. Реактивный панкреатит после эндоскопических манипуляций на большом дуоденальном сосочке/ М.П. Манцеров, Е.В. Мороз// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2007. - №3. - С. 14-23.
38. Матвийчук, Б.О. Комплексная профилактика острого панкреатита после рентгенэндоскопических транспапиллярных вмешательств/ Б. О. Матвийчук, А. И. Кушнирук, И. Я. Клецко, И.Я Тумак// Украинский журнал хирургии. – 2013. – № 3. – С. 84-89.
39. Молчанова, О. В. Диагностика острого панкреатита в ранние сроки от начала заболевания по результатам комплексного ультразвукового исследования/ О. В. Молчанова, М.В. Садах, В.И. Капорский, Н.И. Аюшинова, В.Е. Пак// Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 115, № 8 – С. 26–31.
40. Мороз, Е.В. Диагностика, профилактика и лечение реактивного панкреатита, возникающего после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ)/ Е.В. Мороз, В.Н. Ардашев, М.П. Манцеров, К.В. Дзюба, В.А. Цырик// Общая реаниматология. – 2006. – № 5. – С. 37–41.
41. Мороз, Е.В. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов для профилактики острого панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (обзор литературы)/ Е. В. Мороз, А. А. Соколов, Э. Н. Артемкин// Acta Biomedica Scientifica. – 2015. – № 2. – С. 115-121.
42. Нуртдинов, М. А. Новые возможности использования сандостатина в лечении острого панкреатита / М. А. Нуртдинов, О.В. Галимов, Ю.Н. Гололобов// Сборник тезисов 6-го Московского Международного конгресса по эндоскопической хирургии. – М., 2002. – С. 250.

43. Оноприев, В.И. Непосредственные результаты панкреатодуоденальной резекции с использованием концептлевого панкреатоэнтероанастомоза/ В.И. Оноприев, А.М. Мануйлов, М.Л. Рогаль, С.Э. Восканян// Хирургия. – 2003.- № 5. - С. 24-30.
44. Орлов, С. Ю. Эндоскопические вмешательства на большом дуоденальном сосочке у больных после резекции желудка по Бильрот-2/ С. Ю. Орлов, Е. Д. Федоров, А. Л. Матросов, А. С. Маады// 4-й Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии: сборник тезисов.
45. Панцырев, Ю. М. Первый опыт применения эндоскопической папиллотомии. В кн.: Восстановительная хирургия органов пищеварительного тракта/ Ю. М. Панцырев, В.И. Рябов, Ю.И. Галлингер и др.// Киев, 1978. - 76-77 с.
46. Панцырев, Ю. М. Эндоскопическая папиллотомия/ Ю. М. Панцырев, В.И. Рябов, Ю.И. Галлингер, В.М. Саврасов// Хирургия. – 1980. – № 1. – С. 18–22.
47. Панченков, Д.Н. Новые подходы к профилактике острого постманипуляционного панкреатита при эндоскопических вмешательствах на общем желчном протоке/ Д.Н. Панченков, Ю. В. Иванов, Д. В. Сазонов, О.Р. Шабловский, Н.П. Истомин// Эндоскопическая хирургия. – 2016. – № 6. – С. 32-40.
48. Панченков, Д.Н. Профилактика острого панкреатита при транспапиллярных эндоскопических вмешательствах/ Д.Н. Панченков, Ю. В. Иванов, Д. В. Сазонов, О.Р. Шабловский, Н.П. Истомин// Анналы хирургической гепатологии. – 2017. – № 2. – С. 80-88.
49. Романов, Г. А. Эндоскопическое лечение множественного холедохолитиаза/ Г. А. Романов, М.Б. Долгова, Г.Л. Сачечелашвили, А.И. Агуреев, В.А. Денисов, Л.Н. Емельянова// Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии: сборник тезисов. – М., 2000. – С. 252–253.
50. Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей/ Под ред. А.Е. Борисова. - СПб: Скифия, 2003. - Т. 2. - 863 с.
51. Савельев, В.С. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения/ В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд, С.З. Бурневич// лам IX Всероссийского съезда хирургов// Consilium medicum. – 2000. – № 6. – С. 5–11.
52. Савельев, В.С. Панкреонекроз и панкреатогенный сепсис. Состояние проблемы/ В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд, С.З. Бурневич// Анналы хирургии. — 2003. - №1. – С. 12-20.
53. Савельев, В.С. Эволюция стерильного панкреонекроза при различных режимах антибактериальной профилактики и терапии/ В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд,

- С.З. Бурневич, Е.Б. Гельфанд, В.П.Саганов, Д.А. Пухачев// *Consilium medicum*. – 2002 – № 1 – С. 26–29.
54. Сайфутдинов, И. М. Пути профилактики осложнений при эндоскопических транспапиллярных вмешательствах/ И. М. Сайфутдинов, Л. Е. Славин// *Казанский медицинский журнал*. – 2016. – № 1. – С. 26- 31.
55. Сандаков, П.Я. Хирургическое и терапевтическое лечение острого панкреатита/ П.Я. Сандаков, В.А. Самарцев, Д.А. Минеев// *Хирургия*. - 2014. - №10. – С. 56-63.
56. Тарасов, А. Н. Актуальный алгоритм эндоскопической декомпрессии главного панкреатического протока в профилактике и лечении острого панкреатита после проведения эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии (ЭРПХГ)/ А.Н. Тарасов, А.В. Васильев, Е.Р. Олевская, Е.А. Дерябина// *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2015. – № 1-2. – С. 28-29.
57. Тарасов, А.Н. Возможности современной профилактики острого панкреатита после проведения эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии/ А.Н. Тарасов, А.В. Васильев, Т. Е. Дорофеева, Е.Р. Олевская, Е.А. Дерябина, А.М. Машковский// *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2014. – № 11. – С. 57-60.
58. Тарасов, А. Н. Опыт применения новейших методов профилактики и эндоскопического лечения острого постманипуляционного панкреатита/ А. Н. Тарасов, Е. Р. Олевская, А. В. Васильев// *Евразийский союз ученых*. – 2015. – № 3-5. – С. 157-160.
59. Тарасов, А.Н. Современная профилактика и эндоскопическое лечение острого панкреатита после проведения эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии (ЭРПХГ)/ А.Н. Тарасов, А.В. Васильев, Т. Е. Дорофеева, Е.Р. Олевская, Е.А. Дерябина, А.М. Машковский//*Вестник Челябинской областной клинической больницы*. – 2015. – № 1. – С. 32-34.
60. Тарасов, А.Н. Современные алгоритмы профилактики и эндоскопического лечения острого панкреатита после проведения эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии (ЭРПХГ)/ А.Н. Тарасов, А.В. Васильев, Т. Е. Дорофеева, Е.Р. Олевская, Е.А. Дерябина, А.М. Машковский// *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2014. – № 11. – С. 97-98.
61. Толстокорое, А.С. Способ профилактики развития острого панкреатита после выполнения диагностической и лечебной эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии/ А.С. Толстокорое, О. Саркисян, Е. М. Гоч и др.// *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2012. – № 3. – С. 845-849.

62. Туровец, М. И. Роль регионарной анестезии в комплексной профилактике панкреатита после эндоскопических транспапиллярных вмешательств/ М. И. Туровец, В. В. Мандриков// Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – № 1. – С. 15-19.
63. Туровец, М. И. Сравнительный анализ применения различных методов профилактики пост-ЭРХПГ-панкреатита/ М. И. Туровец, Е. Н. Зюбина// Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – № 4. – С. 31-38.
64. Чернякевич, П.Л. Эндоскопические методы диагностики и лечения острого билиарного панкреатита: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Чернякевич Павел Леонидович. - М., 2001. – 28 с.
65. Шаповальянц, С.Г. Диагностика и лечение острого билиарного панкреатита/ С.Г. Шаповальянц, А.Г. Мыльников, С.Ю. Орлов, А.Г. Паньков, С.А. Будзинский, Т.Б. Ардасенов// Анналы хирургической гепатологии. - 2009. - № 1. – С. 29-33.
66. Шаповальянц, С.Г. Лечебно-диагностическая фибродуоденоскопия при хирургических заболеваниях поджелудочной железы: дис. ... докт. мед. наук: 14.00.27 / Шаповальянц Сергей Георгиевич. - М., 1989. – 234 с.
67. Шаповальянц, С.Г. Оперативные вмешательства при остром деструктивном панкреатите/ С.Г. Шаповальянц, А.Г. Мыльников, А.Г. Паньков// Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т.15. - № 2. - С. 58-65.
68. Щербаков, П. Л. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография. Стандарт проведения/ П. Л. Щербаков, А. И. Парфенов, А. А. Ильченко, В.Н. Дроздов, Ю.В. Васильев, О.В. Васнев// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2009. - №3(3). - С. 150-155.
69. ЭУСбука: руководство по эндоскопической ультрасонографии/ Ред. А.М. Нечипай, С.Ю. Орлов, Е.Д. Федоров. - М.: Практическая медицина, 2013. – 305-309 с.
70. Aabakken, L. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography/ L. Aabakken// Gastrointest. Endosc. – 2012. – N 76. – P. 516–520.
71. Abdel Aziz, A.M. Pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography/ A.M. Abdel Aziz, G.A. Lehman// World J Gastroenterol. - 2007. – V 13 (19). – P. 2655–2668.
72. Afghani, E. 5-Fr vs. 3-Fr pancreatic stents for the prevention of post-ERCP pancreatitis in high-risk patients: a systematic review and network meta-analysis/ E. Afghani, V.S. Akshintala, M.A. Khashab, J.K. Law, S.M. Hutfless, K.J. Kim, A.M. Lennon, A.N. Kalloo, V.K. Singh// Endoscopy. – 2014. - V 46 (7). – P. 573–580.

73. Azizawa, N. Stent placement in the pancreatic duct prevents ic sphincter dilation for removal of bile duct stones/ T. Aizawa, N. Ueno// *Gastrointest. Endosc.* – 2001. – N 54. – P. 209-13.
74. Akshintala, V.S. Systematic review with network meta-analysis: pharmacological prophylaxis against post-ERCP pancreatitis/ V.S. Akshintala, S.M. Hutfless, E. Colantuoni, K.J. Kim, M.A. Khashab, T. Li, B.J. Elmunzer, M.A. Puhan, A. Sinha, A. Kamal, M.A. Lennon, P.I. Okolo, M.K. Palakurthy, A.N. Kalloo, V.K. Singh// *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2013. – V 38(11-12). – P. 1325-37.
75. Anderloni, A. Role and timing of endoscopy in acute biliary pancreatitis/ A. Anderloni, A. Repici// *World J Gastroenterol.* - 2015. – V 21(40). – P. 11205-8.
76. Anderson, M.A. Complications of ERCP. The Standards of Practice Committee of the American Society/ M.A. Anderson, L. Fisher, R. Jain, J.A. Evans, V. Appalaneni, T. Ben-Menachem, B.D. Cash, G.A. Decker, D.S. Early, R.D. Fanelli, D.A. Fisher, N. Fukami, J.H. Hwang, S.O. Ikenberry, T.L. Jue, K.M. Khan, M.L. Krinsky, P.M. Malpas, J.T. Maple, R.N. Sharaf, A.K. Shergill, J.A. Dominitz// *Gastrointest. Endosc.* – 2012. - V 75(3). – P. 467–473.
77. Andriulli, A. High dose of octreotide as a prophylaxis of post-ERCP pancreatitis/ A. Andriulli// *Gastrointest. Endosc.* – 2007. – V 66(2). – P. 421.
- Andriulli, A. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies/ A. Andriulli, S. Loperfido, G. Napolitano, G. Niro, M.R. Valvano, F. Spirito, A. Pilotto, R. Forlano// *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – V 102(8). – P. 1781-8.
78. Andriulli, A. Gabexate or somatostatin administration before ERCP in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis: a multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial/ A. Andriulli, R. Clemente, L. Solmi, V. Terruzzi, R. Suriani, A. Sigillito, G. Leandro, P. Leo, G. De Maio, F. Perri// *Gastrointest. Endosc.* – 2002. – V 56 (4). - P. 488-495.
79. Andriulli, A. Pancreatic duct stents in the prophylaxis of pancreatic damage after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a systematic analysis of benefits and associated risks/ A. Andriulli, R. Forlano, G. Napolitano, P. Conoscitore, N. Caruso, A. Pilotto, P.L. Di Sebastiano, G. Leandro// *Digestion.* – 2007. – V 75 (2-3). – P. 156–163.
80. Andriulli, A. Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: a meta-analysis/ A. Andriulli, G. Leandro, G. Niro// *Gastrointest. Endosc.* – 2000. – V 51 (1). – P. 1–7.
81. Andriulli, A. Prophylactic administration of somatostatin or gabexate does not prevent pancreatitis after ERCP: an updated meta-analysis/ A. Andriulli, G. Leandro, T. Federici, A. Ippolito, R. Forlano, A. Iacobellis, V. Annese// *Gastrointest. Endosc.* – 2007. – V 65 (4). – P. 624-632.

82. Andriulli, A. Prophylaxis of ERCP-related pancreatitis: a randomized, controlled trial of somatostatin and gabexate mesylate/ A. Andriulli, L. Solmi, S. Loperfido, P. Leo, V. Festa, A. Belmonte, F. Spirito, M. Silla, G. Forte, V. Terruzzi//*Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2004. – N 2. – P. 713-718.
83. Arata, S. Post-ERCP pancreatitis/ S. Arata, T. Takada, K. Hirata, M. Yoshida, T. Mayumi, M. Hirota, M. Yokoe, M. Hirota, S. Kiriya, M. Sekimoto, H. Amano, K. Wada, Y. Kimura, T. Gabata, K. Takeda, K. Kataoka, T. Ito, M. Tanaka// *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* – 2010. - V 17(1). – P. 70-8.
84. Arcidiacono, R. The use of a long-acting somatostatin analogue (octreotide) for prophylaxis of acute pancreatitis after endoscopic sphincterotomy/ R. Arcidiacono, P. Gambitta, A. Rossi, C. Grosso, M. Bini, G. Zanasi// *Endoscopy.* – 1994. - V 26 (9). – P. 715 – 718.
85. Ayub, K. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis/ K. Ayub, R. Imada, J. Slavin// *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2004. – N 4.
86. Bai, Y. Prophylactic octreotide administration does not prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials/ Y. Bai, J. Gao, D.W. Zou, Z.S. Li // *Pancreas.* – 2008. – V 37(3). - P. 241-6.
87. Bai, Y. Prophylactic somatostatin can reduce incidence of post-ERCP pancreatitis: multicenter randomized controlled trial/ Y. Bai, X. Ren, X.F. Zhang, N.H. Lv, X.G. Guo, X.J. Wan, Z.G. Nie, S.T. Han, P. Bie, A. Tian, M11. Ji, Z.S. Li//*Endoscopy.* – 2015. - V 47(5). – P. 415
88. Bailey, A.A. Needle-knife sphincterotomy: factors predicting its use and the relationship with post-ERCP pancreatitis (with video)/ A.A. Bailey, M.J. Bourke, A.J. Kaffes, K. Byth, E.Y. Lee, S.J. Williams// *Gastrointest. Endosc.* – 2010. – N 71. – P. 266 – 271.
89. Bang, U.C. Meta-analysis: Nitroglycerin for prevention of post-ERCP pancreatitis/ U.C. Bang, C. Nojgaard, P.K. Andersen, P. Matzen// *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2009. - V 29(10). – P. 1078-85.
90. Banks, P.A. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus/ P.A. Peter, T.L. Bollen, C. Dervenis, H.G. Gooszen, C.D. Johnson, M.G. Sarr, G.G. Tsiotos, S.S. Vege// *Gut.* – 2013. – V 62 (1). – P. 102–111.
91. Baron, T.H. Rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis/ T.H. Baron, B.K. Abu Dayyeh, A.R. Zinsmeister// *N. Engl. J. Med.* - 2012. – V 367 (3). – P. 277-279.
92. Bello, B. Minimally invasive treatment of pancreatic necrosis/ B. Bello, J. B. Matthews// *World J. Gastroenterol.* - 2012. – V 18(46). – P. 6829-6835.

93. Bergman, J.J.G.H.M. Is endoscopic balloon dilation for removal of bile duct stones associated with an increased risk for pancreatitis or a higher rate of hyperamylasemia?/ J.J.G.H.M. Bergman, A.-M. Van Berkel, M.J. Bruno, P. Fockens, E.A.J. Rauws, J.G.P. Tijssen, G.N.J. Tytgat, K. Huibregtse// *Endoscopy*. - 2001. – V 33(5). - P.416-420.
94. Besselink, M.G. Beneficial effects of ERCP and papillotomy in predicted severe biliary pancreatitis /M. G. Besselink, L. P. Van Minnen, K.J. Van Erpecum, K. Bosscha, H.G. Gooszen// *Hepato-gastroenterology*. – 2005. – V. 52(61). – P. 37–39.
95. Bhatia, V. A randomized controlled trial of valdecoxib and glyceryl trinitrate for the prevention of post-ERCP pancreatitis/ V. Bhatia, V. Ahuja, S.K. Acharya, P.K. Garg// *J. Clin. Gastroenterol*. – 2011. – V 45(2). – P. 170-6.
96. Bierig, S. M. Accuracy and cost comparison of ultrasound versus alternative imaging modalities, including CT, MR, PET, and angiography/ S. M. Bierig, A. Jones// *JDMS*. – 2009. – V 25(3). – P. 138–44.
97. Bradley, E.L. 3rd. clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, 1992, (Review)/ E.L. Bradley// *Arch Surg*. – 1993. - V 128(5). – P. 586-90.
98. Cennamo, V. Can a wire-guided cannulation technique increase bile duct cannulation rate and prevent post-ERCP pancreatitis?: A meta-analysis of randomized controlled trials/ V. Cennamo, L. Fuccio, R.M. Zagari, L.H. Eusebi, L. Ceroni, L. Laterza, C. Fabbri, F. Bazzoli// *Am. J. Gastroenterol*. - 2009. - N 104. – P. 2343–2350.
99. Cennamo, V. Can early precut implementation reduce endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related complication risk? Meta-analysis of randomized controlled trials/ V. Cennamo, L. Fuccio, R.M. Zagari, L.H. Eusebi, L. Ceroni, L. Laterza, C. Fabbri, F. Bazzoli// *Endoscopy*. – 2010. – V 42 (5). – P. 381–388.
100. Cennamo, V. Timing of precut procedure does not influence success rate and complications of ERCP procedure: a prospective randomized comparative study/ V. Cennamo, L. Fuccio, Repici A, C. Fabbri, D. Grilli, M. Conio, N. D'Imperio, F. Bazzoli// *Gastrointest Endosc*. – 2009. – V69 (3, Pt.1). – P. 473-9.
101. Cha, S.W. Does leaving a main pancreatic duct stent in place reduce the incidence of precut biliary sphincterotomy-associated pancreatitis? A randomized, prospective study/ S.W. Cha, W.D. Leung, G.A. Lehman, J.L. Watkins, L. McHenry, E.L. Fogel, S. Sherman// *Gastrointest. Endosc*. – 2013. – V 77(2). – P. 209-16.
102. Chahal, P. Short 5Fr vs long 3Fr pancreatic stents in patients at risk for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis/ P. Chahal, P.R. Tarnasky, B.T. Petersen, M.D. To-

- pazian, M.J. Levy, C.J. Gostout, T.H. Baron// *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – N 7. – P. 834-839.
103. Chan, H.H. Effect of somatostatin in the prevention of pancreatic complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography/ H.H. Chan, K.H. Lai, C.K. Lin, W.L. Tsai, G.H. Lo, P.I. Hsu, M.C. Wei, E.M. Wang// *J. Chin. Med. Assoc.* – 2008. – V 71(12). – P. 605-9.
104. Chen, C.C. Early changes of serum proinflammatory and anti-inflammatory cytokines after endoscopic retrograde cholangiopancreatography/ C.C. Chen, S. S. Wang, R.H. Lu, C. C. Lu, F.Y. Chang, S.D. Lee// *Pancreas.* – 2003. – V 26(4). – P. 375–380.
105. Cheon, Y.K. Efficacy of diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis in predominantly high-risk patients: a randomized double-blind prospective trial/ Y.K. Cheon, K.B. Cho, J.L. Watkins, L. McHenry, E.L. Fogel, S. Sherman, S. Schmidt, L. Lazzell-Pannell, G.A. Lehman// *Gastrointest Endosc.* – 2007. – V 66 (6). – P. 1126–1132.
106. Choudhary, A. Effect of precut sphincterotomy on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and meta-analysis/ A. Choudhary, J. Winn, S. Siddique, M. Arif, Z. Arif, G.M. Hammoud, S.R. Puli, J.A. Ibdah, M.L. Bechtold// *World J Gastroenterol.* - 2014. – N 20. – P. 4093–4101.
107. Choudhary, A. Pancreatic stents for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis and systematic review/ A. Choudhary, M.L. Bechtold, M. Arif, N.M. Szary, S.R. Puli, M.O. Othman, W.P. Pais, M.R. Antillon, P.K. Roy// *Gastrointest Endosc.* – 2011. – N 73. - P. 275–282.
108. Christoforidis, E. Post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: patient-related and operative risk factors/ E. Christoforidis, I. Goulimaris, I. Kanellos, K. Tsalis, C. Demetriades, D. Betsis// *Endoscopy.*- 2002.- V 34(4). – P. 286 - 92.
109. Classen, M. Endoscopische sphinkterotomie der papilla vateri und steinextraktion aus dem ductus choledochus/ M. Classen, L. Demling// *Dtsch. Med. Wschr.* – 1974. – N 99. - P. 496-7.
110. Cohen, S. National Institutes of Health state-of-the-science conference statement: ERCP for diagnosis and therapy, January 14–16 2002/ S. Cohen, B.R. Bacon, J.A. Berlin, D. Fleischer, G.A. Hecht, P.J. Sr. Loehrer, A.E. Jr. McNair, M. Mulholland, N.J. Norton, L. Rabeneck, D.F. Ransohoff, A. Sonnenberg, M.W. Vannier// *Gastrointest Endosc.* - 2002. – V 56 (6) -. P. 803–809.
111. Complications of ERCP. Guideline// *Gastrointestinal endoscopy.* – 2012. – V 75(3). – P. 467-473.
112. Concepcion-Martin, M. Somatostatin for prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind trial/ M. Concepcion-Martin, C. Gomez-Oliva, A. Juanes, X. Diez, D. Prieto-

- Alhambra, X. Torras, S. Sainz, C. Villanueva, A. Farre, C. Guarner-Argente, C. Guarner// *Endoscopy*. – 2014. – V 46(10). – P. 851-6.
113. Cooper. S.T. Incidence, risk factors, and prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastroenterol/ S.T. Cooper, A. Slivka// Clin. North. Am.* – 2007. – V 36 (2). – P. 259–276.
114. Coté, G.A. Difficult biliary cannulation: use of physician-controlled wire-guided cannulation over a pancreatic duct stent to reduce the rate of precut sphincterotomy (with video)/ G.A. Coté, M. Ansstas, R. Pawa, S.A. Edmundowicz, S.S. Jonnalagadda, D.K. Pleskow, R.R. Azar// *Gastrointest Endosc.* – 2010. - V 71(2). – P. 275-9.
115. Cotton, P.B. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography: maximizing benefits and minimizing risks/ P.B. Cotton//*Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* - 2012. – V 22 (3). – P. 587–599.
116. Cotton, P.B. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus/ P.B. Cotton, G. Lehman, J. Vennes, J.E. Geenen, R.C. Russell, W.C. Meyers, C. Liguory, N. Nickl// *Gastrointest. Endosc.* – 1991. - V 37 (3). – P. 383-393.
117. Cotton, P.B. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years/ P.B. Cotton, D.A. Garrow, J. Gallagher, J. Romagnuolo// *Gastrointest. Endosc.* - 2009. – V 70 (1). – P. 80-88.
118. Dai, H.F. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis/ H.F. Dai, X.W. Wang, K. Zhao// *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2009. – N 8. - P. 11–16.
119. Dale, S. Comparison of three D-dimer assays for the diagnosis of DVT: ELISA, latex and an immunofiltration assay (Nycocard D-dimer)/ S. Dale, Gostad G.O., Brosstad F., H.C. Godal, J. Holtlund, E. Mork, O. Brandsnes, S.M. Borch// *Thromb Haemost.* – 1994. - V 71(3). - P. 270-274.
120. Dhingra, R. Single or multi part percutaneous endoscopic necrosectomy performed with the patient under conscious sedation is a safe and effective treatment for infected pancreatic necrosis/ R. Dhingra, S. Srivastava, S. Behra, P. K. Vadiraj, A. Venuthurimilli, Shalimar, N. R. Dash, S. R. Ganaganagatti, P. K. Garg// *Gastrointest. Endosc.* - 2015. -V 81(2). – P. 351–359.
121. Di Magno, E.P. Acute pancreatitis. In: Sleisenger & Fortain's gastrointestinal and liver disease, 7<sup>th</sup> end/ E.P. Di Magno, S. Chari; Ed. by M. Feldman, W.O.J. Tshumy et al// Philadelphia: Elsevier Science, 2002. - 913-942 p.
122. Ding, G. The safety and utility of pancreatic duct stents in the emergency ERCP of acute biliary pancreatitis but difficult sphincterotomy/ G. Ding, M. Qin, W. Cai, F. Zou, H. Zhao//*Hepatogastroenterology.* – 2012. – V 59 (120). - P. 2374-6.
123. Donnellan, F. Review Article: Prevention of Post-ERCP Pancreatitis [Electronic Resource] / F. Donnellan, M.F. Byrne - *Gastroenterology Research and Practice.* – 2012. - Режим доступа:

<https://www.hindawi.com/journals/grp/2012/796751/> (дата обращения: 12.10.2016).

124. Dubravcsik, Z. Early ERCP and biliary sphincterotomy with or without small-caliber pancreatic stent insertion in patients with acute biliary pancreatitis: better overall outcome with adequate pancreatic drainage/ Z. Dubravcsik, I. Hritz, R. Fejes, G. Balogh, Z. Virányi, P. Hausinger, A. Székely, A. Szepes, L. Madácsy// *Scand. J. Gastroenterol.* - 2012. - 47(6). – P. 729-36.
125. Dubravcsik, Z. Hungarian Pancreatic Study Group. Preventive pancreatic stents in the management of acute biliary pancreatitis (PREPAST trial): pre-study protocol for a multicenter, prospective, randomized, interventional, controlled trial/ Z. Dubravcsik, L. Madácsy, T. Gyökeres, Á. Vincze, Z. Szepes, P. Hegyi, I. Hritz, A. Szepes// *Pancreatology.* – 2015. – V 15(2). – P. 115-23.
126. Dumonceau, J.M. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: a practice survey/ J.M. Dumonceau, J. Rigaux, M. Kahaleh, C.M. Gomez, A. Vandermeeren, J. Devière// *Gastrointest. Endosc.* – 2010. – N 71. – P. 934–939.
127. Dumonceau, J.M. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - updated June 2014/ J.M. Dumonceau, A. Andriulli, B.J. Elmunzer, A. Mariani, T. Meister, J. Deviere, T. Marek, T.H. Baron, C. Hassan, P.A., Testoni, C. Kapral; European Society of Gastrointestinal Endoscopy// *Endoscopy.* - 2014. – V 46(9). – P. 799-815.
128. Dumonceau, J.M. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis/ J.M. Dumonceau, A. Andriulli, Deviere J, A. Mariani, J. Rigaux, T.H. Baron, P.A. Testoni// *Endoscopy.* – 2010. – V 42 (6) – P. 503–515.
129. Duvnjak, M. Use of octreotide-acetate in preventing pancreatitis-like changes following therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography/ M. Duvnjak, V. Supanc, V.N. Simicevic, D. Hrabar, B. Troskot, L. Smircić-Duvnjak, M. Bekavac-Beslin// *Acta Med. Croatica.* - 1999. – N 53. – P. 115 – 118.
130. Elfar, M. The Inflammatory Cascade in Acute Pancreatitis: Relevance to Clinical Disease/ M. Elfar, L. W. Gaber, O. Sabek, C. P. Fischer, A. Osama Gaber// *Surg. Clin. N. Am.* – 2007. - V 87(6) - P. 1325–1340.
131. Elmunzer, B.J. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis/ B.J. Elmunzer, J.M. Scheiman, G.A. Lehman, A. Chak, P. Mosler, P.D. Higgins, R.A. Hayward, J. Romagnuolo, G.H. Elta, S. Sherman, A.K. Waljee, A. Repaka, M.R. Atkinson, G.A. Cote, R.S. Kwon, L. McHenry, C.R. Piraka, E.J. Wamsteker, J.L. Watkins, S.J. Korsnes, S.E. Schmidt, S.M. Turner, S. Nicholson, E.L. Fogel; U.S. Cooperative for Outcomes Research in Endoscopy (USCORE)// *N. Engl. J. Med.* - 2012. - V 366 (15). – P. 1414-22.
132. Elmunzer, B.J. Reducing the risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis/ B.J. Elmunzer// *Dig. Endosc.* – 2017. – V 29(7). – P. 749-757.

133. Elmunzer, B.J. A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis/ B.J. Elmunzer, A.K. Waljee, G.H. Elta, J.R. Taylor, S.M. Fehmi, P.D. Higgins//Gut. – 2008. – V 57(9). – P. 1262–1267.
134. Elmunzer, B.J. Does rectal indomethacin eliminate the need for prophylactic pancreatic stent placement in patients undergoing high-risk ERCP? Post hoc efficacy and cost-benefit analyses using prospective clinical trial data/ B.J. Elmunzer, P.D. Higgins, D. Sameer, S.D. Saini, J. M. Scheiman, R.A. Parker, A. Chak, J. Romagnuolo, P. Mosler, R.A. Hayward, G.A. Elta, S. J. Korsnes, S.E. Schmidt, S. S. Sherman, G. A. Lehman, E.L. Fogel//Am. J. Gastroenterol . – 2013. - V 108 (3). – P. 410–5.
135. Fan, J.H. Updated meta-analysis of pancreatic stent placement in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis/ J.H. Fan, J.B. Qian, Y.M. Wang, R.H. Shi, C.J. Zhao//World J. Gastroenterol. - 2015. – V 21(24). – P. 7577-83.
136. Fazel, A. Does a pancreatic duct stent prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective randomized study/ A. Fazel, A. Quadri, M.F. Catalano, S.M. Meyerson, J.E. Geenen//Gastrointest. Endosc. – 2003. – N 57. – P. 291-294.
137. Fejes, R. Feasibility and safety of emergency ERCP and small-caliber pancreatic stenting as a bridging procedure in patients with acute biliary pancreatitis but difficult sphincterotomy/ R. Fejes, G. Kurucsai, A. Székely, I. Székely, A. Altorjay, L. Madácsy// Surg. Endosc. – 2010. - V 24(8). – P. 1878-85.
138. Fogel, E.L. Sphincter of Oddi dysfunction: pancreaticobiliary sphincterotomy with pancreatic stent placement has a lower rate of pancreatitis than biliary sphincterotomy alone/ E.L. Fogel, D. Eversman, P. Jamidar, S. Sherman, G.A. Lehman // Endoscopy. – 2002. – N 34. – P. 280–285.
139. Foster, E. Pharmacotherapy for the prevention of post-ERCP pancreatitis/ E. Foster, J. Leung// Am. J. Gastroenterol. - 2007. – N 102. – P. 52-55.
140. Freeman, M.L. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy/ M.L. Freeman, D.B. Nelson, S. Sherman, G.B. Haber, M.E. Herman, P.J. Dorsher, J.P. Moore, M.B. Fennerty, M.E. Ryan, M.J. Shaw, J.D. Lande, A.M. Pheley// N. Engl. J. Med. – 1996. – V 335(13). – P. 909-18.
141. Freeman, M.L. ERCP cannulation: a review of reported techniques/ M.L. Freeman, N.M. Guda// Gastrointest Endosc. - 2005. - V 61(1). – P. 112-25.
142. Freeman, M.L. Pancreatic stents for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis/ M.L. Freeman// Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – N 5. – P. 1354 – 1365.
143. Freeman, M.L. Pancreatic stents for prevention of post-ERCP pancreatitis: for everyday practice or for experts only? /M.L. Freeman// Gastrointest. Endosc. – 2010. – N 71. – P. 940 – 944.

144. Freeman, M.L. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study/ M.L. Freeman, J.A. DiSario, D.B. Nelson, M.B. Fennerty, J.G. Lee, D.J. Bjorkman, C.S. Overby, J. Aas, M.E. Ryan, G.S. Bochna, M.J. Shaw, H.W. Snady, R.V. Erickson, J.P. Moore, J.P. Roel// *Gastrointest. Endosc.* – 2001. - N 54. – P. 425-434.
145. Freeman, M.L. Role of pancreatic stents in prevention of post-ERCP pancreatitis/ M.L. Freeman// *JOP.* - 2004. – V 5(5). – P. 322-7.
146. Freeman, M.L. Pancreatic stent insertion: consequences of failure and results of a modified technique to maximize success/ M.L. Freeman, C.S. Overby, D.F. Qi// *Gastrointest Endosc.* – 2004. – V 59(1). – P. 8-14.
147. Fujisawa, T. Prophylactic Efficacy of 3- or 5-cm Pancreatic Stents for Preventing Post-ERCP Pancreatitis: A Prospective, Randomized Trial/ T. Fujisawa, K. Kagawa, K. Ochiai, K. Hisatomi, K. Kubota, H. Sato, A. Nakajima, N. Matsushashi// *J Clin Gastroenterol.* – 2016. – V 50(3). - P. e30-4.
148. Gargiulo, A. Endoscopic sphincterotomy in acute biliary pancreatitis. A multicenter study/ A. Gargiulo, F. Barbaro, G.B. Valentini, G. Caserta, A. Gargiulo, F. Manzi, A. Mereu, G. Occhigrossi, L. Pinto, M. Schiavone// *Minerva Chir.* – 1998. – V 53(12). – P. 965-71.
149. George, S. Role of osmolality of contrast media in the development of post-ERCP pancreatitis: a metanalysis/ S. George, A.A. Kulkarni, G. Stevens, C.E. Forsmark, P. Draganov// *Dig. Dis. Sci.* – 2004. – N 49. – P. 503-508.
150. Goenka, M.K. Burdick's Technique for Biliary Access Revisited/ M.K. Goenka, V.K. Rai// *Clin. Endosc.* – 2015. - V 48(1). – P. 20-3.
151. Gong, B. Does precut technique improve selective bile duct cannulation or increase post-ERCP pancreatitis rate? A meta-analysis of randomized controlled trials/ B. Gong, L. Hao, L. Bie, B. Sun, M. Wang// *Surg. Endosc.* – 2010. – N 24. – P. 2670–2680.
152. Gross, V. Inflammatory mediators and cytokines--new aspects of the pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis?/ V. Gross, H.G. Leser, A. Heinisch, J. Schölmerich// *Hepatogastroenterology.* – 1993. – N 40. – P. 522–530.
153. Haber, G.B. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography/ G.B. Haber, G.S. Sandha; In: Classen M., Tytgat G.N.J., Lightdale C.J. - *Gastroenterological Endoscopy.* - Stuttgart; New York: Thieme, 2002. - Chapter 13. - 152-161 p.
154. Halttunen, J. Difficult cannulation as defined by a prospective study of the Scandinavian Association for Digestive Endoscopy (SADE) in 907 ERCPs/ J. Halttunen, S. Meisner, L. Aabakken, U. Arnelo, J. Grönroos, T. Hauge, P.M. Kleveland, P. Nordblad Schmidt, A. Saarela, F. Swahn, E. Toth, H. Mustonen, J.M. Löhr// *Scand. J. Gastroenterol.* – 2014. – V 49(6). – P. 752 – 758.

155. Haqqi, S. A. Frequency of common factors for postendoscopicretrograde cholangiopancreatography pancreatitis/ S. A. Haqqi, M. Mansoor-ul-Haq, H. Shaikh// *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2011. – V 21(8). – P. 464.
156. Hardt, P.D. Octreotide in the prevention of pancreatic damage induced by endoscopic sphincterotomy/ P.D. Hardt, O. Kress, T. Fadgyas, W. Doppl, H. Schnell-Kretschmer, O. Wusten, H.U. Klor// *Eur. J. Med. Res.* – 2000. – N 5. – P. 165 – 170.
157. Harewood, G.C. An assessment of the learning curve for precut biliary sphincterotomy/ G.C. Harewood, T.H. Baron// *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – N 97. – P. 1708–1712.
158. Harewood, G.C. Prospective, randomized, controlled trial of prophylactic pancreatic stent placement for endoscopic snare excision of the duodenal ampulla/ G.C. Harewood, N.L. Pochron, C.J. Gostout// *Gastrointest. Endosc.* - 2005. – V 62(3). – P. 367–370.
159. Hartwig, W. Reduction in mortality with delayed surgical therapy of severe pancreatitis/ W. Hartwig, S.M. Maksan, T. Foitzik, W. Hartwig, S.M. Maksan, T. Foitzik, J. Schmidt, C. Herfarth, E. Klar// *J. Gastrointest. Surg.* - 2002. - V 6. - P. 481–487.
160. Hauser, G. Preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: what can be done?/ G. Hauser, M. Milosevic, D. Stimac, E. Zerem, P.Jovanovi, I. Blazevic// *World J. Gastroenterol.* – 2015. – V 21(4). – P. 1069-80.
161. Herszenyi, L. Octreotide in the prevention of post-ERCP pancreatic injury/ L. Herszenyi, Z. Tulassay// *Am J. Gastroenterol.* – 2007. – V 102(7). – P. 1539-40.
162. Hisai, H. Urgent ERCP with pancreatic duct stent placement for the management of post-ERCP pancreatitis: results of large case series at the district central hospital in Japan/ H. Hisai, T. Hirako, Y. Arihara et al//*Gastrointest. Endosc.* - 2014. – N 79. – P. 67 – 368.
163. Hollemans, R.A. Dutch Pancreatitis Study Group.Minimally invasive intervention for infected necrosis in acute pancreatitis/ R.A. Hollemans, S. van Brunschot, Bakker O.J., T.L. Bollen, R. Timmer, M.G. Besselink, H.C. van Santvoort// *Expert. Rev. Med. Devices.* – 2014. – V 11(6). – P. 637-48.
164. Ito, K. Can pancreatic duct stenting prevent post-ERCP pancreatitis in patients who undergo pancreatic duct guidewire placement for achieving selective biliary cannulation? A prospective randomized controlled trial/ K. Ito, N. Fujita, Y. Noda, G. Kobayashi, T. Obana, J. Horaguchi, O. Takasawa, S. Koshita, Y. Kanno, T. Ogawa// *J. Gastroenterol.* - 2010. – N 45. – P. 1183-1191.
165. Ito, K. Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high risk patients who have undergone prophylactic pancreatic duct stenting: a multicenter retrospective study/ K. Ito, N. Fujita, A. Kanno, H. Matsubayashi, S. Okaniwa, K. Nakahara, K. Suzuki, R. Enohara//*Intern. Med.* – 2011. – N 50. – P. 2927-2932.

166. Jeurnink, S.M. Predictors of complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prognostic model for early discharge/ S.M. Jeurnink, P.D. Siersema, E.W. Steyerberg// *Surg. Endosc.* – 2011. - V 25 (9). – P. 2892 - 2900.
167. Jeyarajah, D. R. Severe acute pancreatitis attacks are associated with significant morbidity and mortality/ D. R. Jeyarajah, H.G. Osman, S. Patel// *Curr. Probl. Surg.* - 2014. – V 51(9). – P. 370-2.
168. Kapral, C. Quality assessment of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a running nationwide Austrian benchmarking project after 5 years of implementation/ C. Kapral, A. Mühlberger, F. Wewalka, C. Duller, P. Knoflach, F. Schreiber; Working Groups Quality Assurance and Endoscopy of Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology (OeGGH)// *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. - V 24 (12). – P. 1447 – 1454.
169. Katsinelos, P. Combination of diclofenac plus somatostatin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial/ P. Katsinelos, K. Fasoulas, G. Paroutoglou, G. Chatzimavroudis, A. Beltsis, S. Terzoudis, T. Katsinelos, E. Dimou, C. Zavos, A. Kaltsa, J. Kountouras// *Endoscopy.* – 2012. - V 44(1). – P. 53-59.
170. Katsinelos, P. The impact of age on the incidence and severity of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis/ P. Katsinelos, G. Lazaraki, G. Chatzimavroudis, S. Terzoudis, A. Gatopoulou, A. Xanthis, S. Anastasiadis, K. Anastasiadou, N. Georgakis, D. Tzivras, J. Kountouras// *Ann Gastroenterol.* – 2018. – V 31(1). – P. 96-101.
171. Kawaguchi, Y. Randomized controlled trial of pancreatic stenting to prevent pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography/ Y. Kawaguchi, M. Ogawa, F. Omata, H. Ito, T. Shimosegawa, T. Mine// *World J. Gastroenterol.* - 2012. - N 18. – P. 1635-1641.
172. Kawai, K.Y. Endoscopic sphincterotomy of the papilla of Vater/ K.Y. Kawai, K. Ahasaha, M. Murakami, M. Tada, Y. Koli// *Gastrointest Endosc.* – 1974. – N 20. - P. 148-50.
173. Kennedy, P.T. The safety and utility of prophylactic pancreatic duct stents in the prevention of post-ERCP pancreatitis: an analysis of practice in a single UK tertiary referral center/ P. T. Kennedy, E. Russo, N. Kumar et al// *Surg. Endosc.* – 2010. – N 24. – P. 1923-1928.
174. Kerdsirichairat, T. Urgent ERCP with pancreatic stent placement or replacement for salvage of post- ERCP pancreatitis/ T. Kerdsirichairat, R. Attam, M. Arain, Y. Bakman, D. Radosevich, M. Freeman// *Endoscopy.* - 2014. – V 46(12). – P. 1085-94.
175. Khoshbaten, M. Role of diclofenac in reducing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis/ M. Khoshbaten, H. Khorram, L. Madad, M.J. Ehsani Ardakani, H. Farzin, M.R. Zali// *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – N 23. – P. e11–e16.
176. Kinney T. Evidence-based imaging of pancreatic malignancies/ T. Kinney// *Surg. Clin. North Am.* - 2010. – N 90. – P. 235-49.

177. Kisli, E. The role of octreotide versus placebo in the prevention of post-ERCP pancreatitis/ E. Kisli, M/ Baser, M. Aydin, O. Guler// *Hepatogastroenterology*. - 2007. - V 54(73). - P. 250-3.
178. Kiss, L. Surgical strategies in severe acute pancreatitis (SAP): indications, complications and surgical approaches/ L. Kiss, G. Sarbu, A. Bereanu, R. Kiss// *Chirurgia (Bucur)*. - 2014. - V 109(6). - P. 774-82.
179. Knaus, WA. APACHE II: a severity of disease classification system/ W.A. Knaus, E.A. Draper, D.P. Wagner, J.E. Zimmerman// *Crit Care Med*. - 1985. - V 13(10). - P. 818-829.
180. Kostka, R. Acute necrotizing pancreatitis: traditional laparotomy vs. minimally invasive procedures/ R. Kostka, J. Havluj// *Rozhl. Chir.* - 2015. - V 94(4). - P. 160-5.
181. Kubiliun, N.M. Evaluation of Pharmacologic Prevention of Pancreatitis After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Systematic Review/ N.M. Kubiliun, M.A. Adams, V.S. Akshintala, M.L. Conte, G.A. Cote, P.B. Cotton, J.M. Dumonceau, G.H. Elta, E.L. Fogel, M.L. Freeman, G.A. Lehman, M. Naveed, J. Romagnuolo, J.M. Scheiman, S. Sherman, V.K. Singh, B.J. Elmunzer; United States Cooperative for Outcomes Research in Endoscopy (USCORE)// *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2015. - V 13 (7). - P. 1231-1239.
182. Kumar, N. Obesity is an independent risk factor for post-ERCP pancreatitis: results of a nationwide database analysis/ N. Kumar, M.A. Gergi, C.C. Thompson// *Gastrointest. Endosc.* - 2012. - V 75(4S). - P. AB142.
183. Kuo, V.C. Endoscopic management of acute biliary pancreatitis/ V.C. Kuo, P.R. Tarnasky// *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* - 2013. - N 23. - P. 749-768.
184. Kwon, Y.H. Could nafamostat or gabexate prevent the post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis?/ Y.H. Kwon, J.Y. Kim, S.J. Lee, S.Y. Jang, H.W. Park, H.M. Yang, M.K. Jung, S.W. Jeon, C.M. Cho, W.Y. Tak, Y.O. Kweon, S.K. Kim// *Korean J. Gastroenterol.* - 2012. - V 59(3). - P. 232-8.
185. Lecesne, R. Acute pancreatitis: interobserver agreement and correlation of CT and MR cholangiopancreatography with outcome/ R. Lecesne, P. Taourel, P.M. Bret, M. Atri, C. Reinhold// *Radiology*. - 1999. - V 211(3). - P. 727-35.
186. Lee, D.H. The prophylactic effect of somatostatin on post-therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized, multicenter controlled trial/ D.H. Lee, B.M. Yoo// *Pancreas*. - 2008. - V 37(4). - P. 445-8.
187. Lee, T.H. Prophylactic temporary 3F pancreatic duct stent to prevent post-ERCP pancreatitis in patients with a difficult biliary cannulation: a multicenter, prospective, randomized study/ T.H. Lee, J.H. Moon, H.J. Choi, S.H. Han, Y.K. Cheon, Y.D. Cho, S.H. Park, S.J. Kim// *Gastrointest. Endosc.* - 2012. - N 76. - P. 578-585.

188. Li, G.D. Pancreatic Stent or Rectal Indomethacin-Which Better Prevents Post-ERCP Pancreatitis?: A Propensity Score Matching Analysis/ G.D. Li, X.Y. Jia, H.Y. Dong, Q.P. Pang, H.L. Zhai, X.J. Zhang, R. Guo, Y.C. Dong, C.Y. Qin// *Medicine (Baltimore)*. - 2016. - V 95(10): e2994. - P. 1-5.
189. Li, Z.S. Effect of octreotide administration in the prophylaxis of post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: A multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial/ Z.S. Li, X. Pan, W.J. Zhang, B. Gong, F.C. Zhi, X.G. Guo, P.M. Li, Z.N. Fan, W.S. Sun, Y.Z. Shen, S.R. Ma, W.F. Xie, M.H. Chen, Y.Q. Li// *Am J Gastroenterol*. - 2007. - V 102(1). - P. 46-51.
190. Lieb, J.G. Early successes and late failures in the prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography/ J.G. Lieb, P.V. Draganov// *World J. Gastroenterol*. - 2007. - V 13(26). - P. 3567-74.
191. Lim, E. Step-up approach and video assisted retroperitoneal debridement in infected necrotizing pancreatitis: A case complicated by retroperitoneal bleeding and colonic fistula/ E. Lim, R.S. Sundaraamoorthy, D. Tan, H.S. Teh, T.J. Tan, A. Cheng// *Ann. Med. Surg. (Lond)*. - 2015. - V 4(3). - P. 225-9.
192. Logue, J.A. Minimally Invasive Necrosectomy Techniques in Severe Acute Pancreatitis: Role of Percutaneous Necrosectomy and Video-Assisted Retroperitoneal Debridement [Electronic Resource] / J.A. Logue, C.R. Carter - *Gastroenterol. Res. Pract.* - 2015. - Режим доступа: <https://www.hindawi.com/journals/grp/2015/693040/> (дата обращения: 23.12.2015).
193. Loperfido, S. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study/ S. Loperfido, G. Angelini, G. Benedetti, F. Chilovi, F. Costan, F. De Berardinis, M. De Bernardin, A. Ederle, P. Fina, A. Fratton// *Gastrointest Endosc.* - 1998. - V 48 (1). - P. 1-10
194. Loza, M. A. Effect of the administration of rectal indomethacin on amylase serum levels after endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and its impact on the development of secondary pancreatitis episodes/ M.A. Loza, R.X. Lomelí, G.J.E. Correa, D.C. Cobián, C.G. Guevara, M.F. Muñoz, F.C. Orozco, G. A. Ojeda// *Rev. Esp. Enferm. Dig.* - 2007. - N 99. - P. 330-336.
195. Madacsy, L. Rescue ERCP and insertion of a small-caliber pancreatic stent to prevent the evolution of severe post-ERCP pancreatitis: a case-controlled series/ L. Madacsy, G. Kurucsai, I. Joo, S. Godi, R. Fejes, A. Szekely// *Surg. Endosc.* - 2009. - V 23(3). - P. 1887-1893.
196. Mäkelä, A. Serum phospholipase A2, amylase, lipase, and urinary amylase activities in relation to the severity of acute pancreatitis/ A. Mäkelä, T/ Kuusi, T. Schröder// *Eur. J. Surg.* - 1997. - N 163. - P. 915-922.
197. Manolakopoulos, S. Octreotide versus hydrocortisone versus placebo in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a multicenter randomized controlled trial/ S. Manolakopoulos, A. Avgerinos, J.

- Vlachogiannakos, A. Armonis, N. Viazis, N. Papadimitriou, N. Mathou, G. Stefanidis, G. Rekoumis, E. Vienna, D Tzourmakliotis, S.A. Raptis// *Gastrointest. Endosc.* 2002. – V 55(4). - P. 470 – 475.
198. Maple, J.T. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis/ J.T. Maple, T. Ben-Menachem, M.A. Anderson, V. Appalaneni, S. Banerjee, B.D. Cash, L. Fisher, ME Harrison, R.D. Fanelli, N. Fukami, S.O. Ikenberry, R. Jain, K. Khan, M.L. Krinsky, L. Strohmeyer, J.A. Dominitz// *Gastrointest. Endosc.* - 2010. – N 71. - P. 1-9.
199. Mariani, A. Validation of a risk score for predicting post-ERCP pancreatitis based on the European guedelime/ A. Mariani, M. Di Leo, A. Ambrosi, M.L. Grazie, A. Giussani, P.A. Testoni// *UEG Journal.* - 2014. - V 2 (Suppl.1). - A182.
200. Masci, E. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis/ E. Masci, A. Mariani, S. Curioni, P. Testoni// *Endoscopy.* – 2003. – V 35(10). – P. 830–834.
201. Matsubara, H. Analysis of the risk factors for severity in post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: The indication of prophylactic treatments/ H. Matsubara, F. Urano, Y. Kinoshita, S. Okamura, H. Kawashima, H. Goto, Y. Hirooka// *World J Gastrointest Endosc.* – 2017. – V 9(4). – P. 189-195.
202. Mazaki, T. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis/ T. Mazaki, H. Masuda, T. Takayama// *Endoscopy.* – 2010. – N 42. – P. 842–853.
203. McCarthy, J.H. Cannulation of the biliary tree, cystic duct and gallbladder using a hydrophilic polymer-coated steerable guide wire/ J.H. McCarthy, G.L. Miller, B.H. Laurence// *Gastrointest Endosc.* – 1990. - V 36(4). – P. 386-9.
204. Moffatt, D. C., Acute pancreatitis after removal of retained prophylactic pancreatic stents/ D. C. Moffatt, G.A. Coté, E.L. Fogel, J.L. Watkins, L. McHenry, G.A. Lehman, S. Sherman// *Gastrointest. Endosc.* - 2011. – N 73. – P. 980-6.
205. Mohseni Salehi Monfared, S.S. Antioxidant therapy in the management of acute, chronic and post-ERCP pancreatitis: a systematic review/ S.S. Mohseni Salehi Monfared, H. Vahidi, A.H. Abdolghaffari, S. Nikfar, M. Abdollahi// *World J. Gastroenterol.* – 2009. – V 15. – P. 4481–4490.
206. Moon, S-H. Prophecy about post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: From divination to science/ S.-H. Moon, M.-H. Kim// *World J. Gastroenterol.* - 2013. – V 19(5). – P. 631-7.
207. Mortelet, K.J. CT-guided percutaneous catheter drainage of acute necrotizing pancreatitis: clinical experience and observations in patients with sterile and infected necrosis/ K.J. Mortelé, J.

- Girshman, D. Szejnfeld, S.W. Ashley, S.M. Erturk, P.A. Banks, S.G. Silverman// *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2009. – N 192. – P. 110-116.
208. Murray, B. Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography/ B. Murray, R. Carter, C. Imrie, S. Evans, C. O'Suilleabhain// *Gastroenterology.* – 2003. – N 124. – P. 1786–1791.
209. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference  
ment: ERCP for diagnosis and therapy, January 14-16, 2002. - *Gastrointest Endosc.*, 2002. – V 56(6). - 803-9. p.
210. Navaneethan, U. Early precut sphincterotomy and the risk of endoscopic retrograde cholangiopancreatography related complications: An updated meta-analysis/ U. Navaneethan, R. Konjeti, P.G. Venkatesh, M.R. Sanaka, M.A. Parsi// *World J. Gastrointest. Endosc.* – 2014. – N 6. - P. 200–208.
211. Nicholson, J.A. Incidence of post-ERCP pancreatitis from direct pancreatic juice collection in hereditary pancreatitis and familial pancreatic cancer before and after the introduction of prophylactic pancreatic stents and rectal diclofenac/ J.A. Nicholson, W. Greenhalf, R. Jackson, T.F. Cox, J.V. Butler, T. Hanna, S. Harrison, C.J. Grocock, C.M. Halloran, N.R. Howes, M. G. Raraty, P. Ghaneh, M. Johnstone, S. Sarkar, H.L. Smart, J.C. Evans, G.P. Aithal, R. Sutton, J.P. Neoptolemos, MG. Lombard// *Pancreas.* - 2015. – V 44(2). – P. 260-5.
212. Nicolaides, A.M. Prevention of venous thromboembolism. International consensus statement/ A.M. Nicolaides, D.Bergqvist, R. Hull// *International Angiology.* – 1997. – N 16. - P. 3-38.
213. Nicolás-Pérez, D. Prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a cost-effectiveness analysis/ D. Nicolás-Pérez, I. Castilla-Rodríguez, A.Z. Gimeno-García, R. Romero-García, V. Núñez-Díaz, E. Quintero// *Pancreas.* – 2015. - V 44(2). – P. 204-10.
214. Ohuchida, J. Randomized controlled trial for efficacy of nafamostat mesilate in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis/ J. Ohuchida, K. Chijiwa, N. Imamura, M. Nagano, M. Hiyoshi// *Pancreas.* - 2015. – V 44(3). – P. 415-21.
215. Olsson, G. The impact of prophylactic pancreatic stenting on post-ERCP pancreatitis: A nationwide, register-based study/ G. Olsson, J. Lübke, U. Arnelo, E. Jonas, B. Törnqvist, L. Lundell, L. Enochsson// *United European Gastroenterol J.* – 2017. - V 5(1). – P.111-118.
216. *Pancreas*/Ed. by H.G. Beger et al// Blackwell Science Ltd., 1998. – V 1.
217. Pande, H. Pharmacological prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis/ H. Pande, P. Thuluvath// *Drugs.* - 2003. – N 63. – P. 1799-1812.

218. Parekh, P. J. The “Scope” of Post-ERCP Pancreatitis/ P. J. Parekh, R. Majithia, S K. Sikka, T.H. Baron// *Mayo Clin. Proc.* - 2017. – V 92(3). – P. 434-448
219. Parekh, D. Laparoscopic-assisted pancreatic necrosectomy: A new surgical option for treatment of severe necrotizing pancreatitis/ D. Parekh// *Arch. Surg.* – 2006. – N 141. – P. 895-903.
220. Park, K.T.1. Is high-dose nafamostat mesilate effective for the prevention of post-ERCP pancreatitis, especially in high-risk patients? / K.T.1. Park, D.H. Kang, C.W. Choi, M. Cho, S.B. Park, H.W. Kim, D.U. Kim, C.W. Chung, K.T. Yoon// *Pancreas.* – 2011. - V 40(8). – P. 1215-9
221. Patai, A. Effect of Rectal Indomethacin for Preventing Post-ERCP Pancreatitis Depends on Difficulties of Cannulation: Results from a Randomized Study With Sequential Biliary Intubation/ A. Patai, N. Solymosi, A.V. Patai// *J. Clin. Gastroenterol.* – 2015. – V 49(5). – P. 429-437.
222. Patai, A. Indomethacin and diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of prospective controlled trials/ A. Patai, N. Solymosi, L. Mohacsi, AV. Patai// *Gastrointest. Endosc.* - 2017. – V 85(6). – P. 1144-1156.
223. Prat, F. Nifedipine for prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective, double-blind randomized study/ F. Prat, J. Amaris, B. Ducot, M. Bocquentin, J. Fritsch, A.D. Choury, G. Pelletier, C. Buffet// *Gastrointest Endosc.* - 2002. – N 56. – P. 202-208.
224. Price, L.H. Good stents gone bad: endoscopic treatment of proximally migrated pancreatic duct stents/ L.H. Price, J.J. Brandabur, R.A. Kozarek, M. Gluck, W.L. Traverso, S. Irani// *Gastrointest. Endosc.* – 2009. – N 70. – P. 174-9.
225. Putignano, A. Identification and Validation of an Individual Risk Score for Acute Post-ERCP Pancreatitis/ A. Putignano, A. Mariani, F. Perri, M. Di Leo, A. Giussani, P.A. Testoni// *JOP. J Pancreas.* – 2010. - N 11(5 Suppl.). - P. 516-517.
226. Rabenstein, T. 25 years of endoscopic sphincterotomy in Erlangen: assessment of the experience in 3498 patients/ T. Rabenstein, H.T. Schneider, G.I. Hahn, C. Ell// *Endoscopy.* - 1998. – V 30(9) (Suppl 2). – P. A 194-201.
227. Ranson, J.H. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis/ J.H. Ranson, K.M. Rifkind, D.F. Roses, S.D. Fink, K. Eng, F.C. Spencer// *Surg. Gynecol. Obstet.* - 1974. - V 139(1). – P. 69-81.
228. Rashdan, A. Improved stent characteristics for prophylaxis of post-ERCP pancreatitis/ A. Rashdan, E.L. Fogel, L. McHenry, S. Sherman, M. Temkit, G.A. Lehman// *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – N 2. – P. 322-329.

229. Rectal administration of NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a complementary meta-analysis/ M.H. Zheng, H.H. Xia, Y.P. Chen// *Gut*. – 2008. – N 57. – P. 1632–1633.
230. Riemann, J.F. Ten years of endoscopic papillotomy/ J.F. Riemann, L. Demling// *Endoscopy*. - 1983. - V 15(4). – P. 191-195.
231. Robinson, P.S.A. Pancreatitis computed tomography and magnetic resonance imaging II/ P.S.A. Robinson, M.B. Sheridan// *European Radiology*. – 2000. - V 10(3). - P. 401-403.
232. Rocha, F.G. Impact of radiologic intervention on mortality in necrotizing pancreatitis: the role of organ failure/ F.G. Rocha, E. Benoit, M.J. Zinner, E.E. Whang, P.A. Banks, S.W. ley, K.J. Mortele// *Arch. Surg.* – 2009. – N 144. – P. 261-265.
233. Romagnuolo, J. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease/ J. Romagnuolo, M. Bardou, E. Rahme, L. Joseph, C. Reinhold, A.N. Barkun// *Ann. Intern. Med.* – 2003. – N 139. - P. 547-57.
234. Rudin, D. Somatostatin and gabexate for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis prevention: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials/ D. Rudin, A. Kiss, R.V. Wetz, V. M. Sottile// *J. Gastroenterol. Hepatol.* - 2007. – V 22 (7). – P. 977-83.
235. Rudin, D. Somatostatin bolus injection for post-ERCP pancreatitis prevention: a need for further study/ D. Rudin// *Gastrointest. Endosc.* – 2008. - V 67(1). – P. 190.
236. Rustagi, T. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)-related adverse events: post-ERCP pancreatitis/ T. Rustagi, PA. Jamidar// *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* - 2015. - V 25(1). – P. 107-21.
237. Sahakian, A.B. Prevention and management of post-ERCP pancreatitis/ A.B. Sahakian, J.L. Buxbaum, J. Van Dam// *JOP*. – 2014. - V 15(6). – P. 544-51.
238. Sand, J. Prospective randomized trial of the effect of nifedipine on pancreatic irritation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography/ J. Sand, I. Nordback// *Digestion*. – 1993. – N 54. – P. 105-111.
239. Seifert, H. Retroperitoneal endoscopic debridement for infected peripancreatic necrosis/ H. Seifert, T. Wehrmann, T. Schmitt, S. Zeuzem// *Lancet*. – 2000. – N 356. – P. 653–5.
240. Seifert, H. Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: a multicentre study with long-term follow-up (the GEPARD Study)/ H. Seifert, M. Biermer, W. Schmitt, C. Jürgensen, U. Will, R. Gerlach, C. Kreitmair, A. Meining, T. Wehrmann, T. Rösch// *Gut*. – 2009. – V 58(9). – P. 1260-6.

241. Seta, T. Treatment of acute pancreatitis with protease inhibitors: a meta-analysis/ Seta, Y. Noguchi, T. Shimada, S. Shikata, T. Fukui// *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* - 2004. - V 16(12). – P. 1287-93.
242. Shao, L.M. Nitroglycerin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis/ Shao L.M., Q.Y. Chen, M.Y. Chen, J.T. Cai// *Dig. Dis. Sci.* - 2010. – V 55(1). – P. 1-7.
243. Sherman, S. Does leaving a main pancreatic duct stent in place reduce the incidence of precut biliary sphincterotomy-induced pancreatitis?: randomized prospective study/ S. Sherman, D. Earle, L. Bucksot, E. Esber, J. Pezzi, K. Gottlieb, G. Lehman// *Am. J. Gastroenterol.* – 1995. – N 90. – P. 1614.
244. Shi, Q.Q. Placement of prophylactic pancreatic stents to prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients: a meta-analysis/ Q.Q. Shi, X.Y. Ning, L.L. Zhan, G.D. Tang, X.P. Lv// *World J Gastroenterol.* – 2014. - V 20(22). - P. 7040-8.
245. Singh, P. Does prophylactic pancreatic stent placement reduce the risk of post-ERCP acute pancreatitis? A meta-analysis of controlled trials/ P. Singh, A. Das, G. Isenberg, R.C. Wong, M.V. Sivak, D. Agrawal, A. Chak// *Gastrointest Endosc.* – 2004. – N 60 - P. 544–550.
246. Smithline, A. Effect of prophylactic main pancreatic duct stenting on the incidence of biliary endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis in high-risk patients/ A. Smithline, W. Silverman, D. Rogers, R. Nisi, M. Wiersema, P. Jamidar, R. Hawes, G. Lehman// *Gastrointest. Endosc.* – 1993. – V 39(5). – P. 652-7.
247. Soehendra, N. Palliative gallengangdrainage/ N. Soehendra, V. Reynders-Frederix// *Dtsch Med Wochenschr.* – 1979. - V 104. - P. 206-209.
248. Sofuni, A. Endoscopic pancreatic duct stents reduce the incidence of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients/ A. Sofuni, H. Maguchi, T. Mukai, H. Kawakami, A. Irisawa, K. Kubota, S. Okaniwa, M. Kikuyama, H. Kutsumi, K. Hanada// *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2011. – N 9. – P. 851-88.
249. Sofuni, A. Prophylaxis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis by an endoscopic pancreatic spontaneous dislodgement stent/ A. Sofuni, H. Maguchi, T. Itoi, A. Katanuma, H. Hisai, T. Niido, M. Toyota, T. Fujii, Y. Harada, T. Takada// *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2007. – N 5. – P. 1339-1346.
250. Sotoudehmanesh, R. A randomized trial of rectal indomethacin and sublingual nitrates to prevent post-ERCP pancreatitis/ R. Sotoudehmanesh, M.A. Eloubeidi, A.A. Asgari, M. Farsinejad, M. Khatibian// *Am. J. Gastroenterol.* - 2014. - V 109(6). - P. 903-9.

251. Sotoudehmanesh, R. Indomethacin may reduce the incidence and severity of post-ERCP acute pancreatitis/ R. Sotoudehmanesh, M. Khatiban, S. Kolahdoozan, S. Ainechi, R. Malboosbaf, M. Nourai/ *Am. J. Gastroenterology*. – 2007. – N 102. – P. 978.
252. Sternlieb, J.M. A multicenter, randomized, controlled trial to evaluate the effect of prophylactic octreotide on ERCP-induced pancreatitis/ J.M. Sternlieb, C.A. Aronchick, J.N. Retig, M. Dabezies, F. Saunders, E. Goosenberg, A. Infantolino, S. Ionna, G. Maislin, S.H. Wright// *Am. J. Gastroenterol.* – 1992. - V 87 (11). - P. 1561 – 1566.
253. Swan, M.P. Needle knife sphincterotomy does not increase the risk of pancreatitis in patients with difficult biliary cannulation/ M.P. Swan, S. Alexander, A. Moss, S. J. Williams, D. Ruppin, R. Hope, M. J. Bourke// *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – N 11. – P. 430 – 436.
254. Tarnasky, P.R. Mechanical prevention of post-ERCP pancreatitis by pancreatic stents: results, techniques, and indications/ P.R. Tarnasky// *JOP.* - 2003. – V 4(1). – P. 58-67.
255. Tarnasky, P.R. Pancreatic stenting prevents pancreatitis after biliary my in patients with sphincter of Oddi dysfunction/ P.R. Tarnasky, Y.Y. Palesch, J.T. Cunningham, P.D. Mauldin, P.B. Cotton, R.H. Hawes// *Gastroenterology*. - 1998. – N 115. – P. 1518-24.
256. Testoni, P. Pharmacological prevention of post-ERCP pancreatitis: The facts and the fiction/ P. Testoni// *JOP. J. Pancreas (Online)*. – 2004. – N 5. – P. 171–178.
257. Testoni, P.A. Facts and fiction in the pharmacologic prevention of post-ERCP pancreatitis: a never-ending story/ P.A. Testoni// *Gastrointest Endosc.* – 2006. – N 64. – P. 732–734.
258. Testoni, P.A. Simple measures to prevent post-ERCP pancreatitis?/ P.A. Testoni// *Gut*. - 2008. – V 57 (9). – P. 1197–1198.
259. Testoni, P.A. Octreotide 24-h prophylaxis in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis: results of a multicenter, randomized, controlled trial/ P.A. Testoni, F. Bagnolo, A. Andriulli, G. Bernasconi, S. Crotta, F. Lella, A. Zambelli// *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2001. - V 15 (7). - P. 965 – 972.
260. Thomopoulos, K.C. Twenty-four hour prophylaxis with increased dosage of octreotide reduces the incidence of post-ERCP pancreatitis/ K.C. Thomopoulos, N.A. Pagoni, K.A. Vagenas, V.G. Margaritis, G.I. Theocharis, V.N. Nikolopoulou// *Gastrointest. Endosc.* – 2006. – V 64 (5). – P. 726 – 731.
261. Trap, R. Severe and fatal complications after diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective series of claims to insurance covering public hospitals/ R, Trap, S. Adamsen, O. Hart-Hansen, M. Henriksen// *Endoscopy*. – 1999. – V 31(2). – P.125-30.

262. Truog, R.D. Refusal of hydration and nutrition Irrelevance of the “artificial” vs “natural” distinction/ R.D. Truog, T.I. Cochrane// Arch. Intern. Med. – 2005. - V 165(22). – P. 2574-2576.
263. Tse, F. Pancreatic duct guidewire placement for biliary cannulation for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis/ F. Tse, Y. Yuan, M. Bukhari, G.I. Leontiadis, P. Moayyedi, A. Barkun [Electronic Resource] // Cochrane Database Syst Rev. – 2016. - V 16(5). – Режим доступа: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010571.pub2/full> (дата обращения: 24.06.2016).
264. Tsuchiya, T. Temporary pancreatic stent to prevent post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a preliminary, single-center, randomized controlled trial/ T. Tsuchiya, T. Itoi, A. Sofuni, F. Itokawa, T. Kurihara, K. Ishii, S. Tsuji, T. Kawai, F. Moriyasu// J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. - 2007. –N 14. – P. 302-307.
265. Uhl, W. A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis/ W. Uhl, M.W. Büchler, P. Malfertheiner, H.G. Beger, G. Adler, W. Gaus// Gut. – 1999. - V 45(1). – P. 97-104.
266. Van Geenen, E.J. Lack of consensus on the role of endoscopic retrograde cholangiography in acute biliary pancreatitis in published meta-analyses and guidelines: a systematic review/ E.J. Van Geenen, H.C. Van Santvoort, M.G. Besselink, D.L. Van der Peet, K.J. Van Erpecum, P. Fockens, C.J. Mulder, M.J. Bruno// Pancreas. - 2013. – N 42. – P. 774-780.
267. Vandervoort, J. Risk factors for complications after performance of ERCP/ Vandervoort J, R.M. Soetikno, T.C. Tham, R.C. Wong, A.P. Ferrari, H. Montes, et al.// Gastrointest Endosc. – 2002. - N 56. – P. 652–656.
268. Wan, J. How to select patients and timing for rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis/ J. Wan, Y. Ren, Z. Zhu, L. Xia, N. Lu// BMC Gastroenterol. – 2017. – V 17(1). – P. 43.
269. Wang, P. Risk factors for ERCP-related complications: a prospective multicenter study/ P. Wang, Z.-S. Li, F. Liu, N.H. Lu, Z.N. Fan, Q. Huang, X. Zhang, L.P. He, W.S. Sun, Q. Zhao, R.H. Shi, Z.B. Tian, Y.Q. Li, W. Li, F.C. Zhi// Am. J. Gastroenterol. - 2009. - N 104. - P. 31– 40.
270. Wang, Z.K. Is prophylactic somatostatin effective to prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis or hyperamylasemia? A randomized, placebo-controlled pilot trial/ Z.K. Wang, Y.S. Yang, F.C. Cai, Y.H. Wang, X.L. Shi, C. Ding, W. Li// Chin. Med. J (Engl). – 2013. – V 126(13). –P. 2403-8.

271. Weinberg, B. M. Endoscopic balloon sphincter dilation (sphincteroplasty) versus sphincterotomy for common bile duct stones [Electronic Resource] / B. M. Weinberg, W. Shindy, S. Lo// *Cochrane Dat. Syst. Rev.* – 2006. – V 18(4). – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054222> (дата обращения: 26.12.2015).
272. Whitcomb, D.C. Acute pancreatitis: molecular biology update/ D.C. Whitcomb// *J. Gastrointest. Surg.* - 2003. – N 7. – P. 940–942.
273. Williams, E.J. Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study/ E.J. Williams, S. Taylor, P. Fairclough, A. Hamlyn, R.F. Logan, D. Martin, S.A. Riley, P. Veitch, M.L. Wilkinson, P.R. Williamson, M. Lombard// *Endoscopy.* – 2007. - N 39. – P. 793–9.
274. Woods, K.E. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography associated pancreatitis: A 15-year review/ K.E. Woods, F.F. Willingham// *World J. Gastrointest. Endosc.* – 2010. – V 2 (5). – P. 165–178.
275. Xiong, G.S. Clinical trial of gabexate in the prophylaxis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis/ G.S. Xiong, S.M. Wu, X.W. Zhang, Z.Z. Ge// *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2006. – V 39. – P. 85-90.
276. Yang, J. Therapeutic efficacy of endoscopic retrograde cholangiopancreatography among pregnant women with severe acute biliary pancreatitis/ J. Yang, X. Zhang, X.J. Zhang// *Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* – 2013. – V 23(5). – P. 437-40.
277. Yang, D. Indomethacin for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis prophylaxis: Is it the magic bullet?/ D. Yang, P. V. Draganov// *World J. Gastroenterol.* - 2012. – V 18(31). – P. 4082-5.
278. Yasuda, K. The handbook of endoscopic ultrasonography in digestive tract/ K. Yasuda// *Blackwell Science Japan K.K.* - 2000. - P. 152.
279. Yu, G. Nafamostat Mesilate for Prevention of Post-ERCP Pancreatitis: A Meta-analysis of Prospective, Randomized, Controlled Trials/ G. Yu, S. Li, R. Wan, X. Wang, G. Hu// *Pancreas.* – 2015. - V 44(4). – P. 561-9
280. Yu, W. Early percutaneous transhepatic gallbladder drainage compared with endoscopic retrograde cholangiopancreatography and papillotomy treatment for severe gallstone associated acute pancreatitis/ W. Yu, W. Li, Z. Wang, X. Ye, N. Li, J. Li// *Postgrad Med. J.* – 2007. – V. 83(977). – P. 187–191.
281. Yuhara, H. J. Pharmacologic prophylaxis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: protease inhibitors and NSAIDs in a meta-analysis/ H.

- Yuhara, M. Ogawa, Y. Kawaguchi, M. Igarashi, T. Shimosegawa, T. Mine// *Gastroenterol.* – 2014. – V 49(3). – P. 388-99.
282. Zhang, Y. Meta-analysis: octreotide prevents post-ERCP pancreatitis, but only at sufficient doses/ Y. Zhang, Q.B. Chen, Z.Y. Gao, W.F. Xie// *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – V 29(11). – P. 1155-64.
283. Zhao, L.N. Somatostatin administration prior to ERCP is effective in reducing the risk of post-ERCP pancreatitis in high-risk patients/ L.N. Zhao, T. Yu, C.Q. Li, Y. Lai, Q.K. Chen// *Exp. Ther. Med.* – 2014. – V 8(2). – P. 509-514.
284. Zhao, X.W. Effect of diclofenac on the levels of lipoxin A4 and Resolvin D1 and E1 in the post-ERCP pancreatitis/ X.W. Zhao, J.J. Bao, C. Hu, H. Ding, X.C. Liu, Q. Mei, J.M. Xu// *Dig. Dis. Sci.* – 2014. – V 59(12). – P. 2992-6.
285. Zhao, Z.H. Incidence and risk factors for post-ERCP pancreatitis in chronic pancreatitis/ Z.H. Zhao, L.H. Hu, H.B. Ren, A.J. Zhao, Y.Y. Qian, X.T. Sun, S. Su, S.G. Zhu, J. Yu, W.B. Zou, X.R. Guo, L. Wang, Z.S. Li, Z. Liao// *Gastrointest. Endosc.* - 2017. – V 86(3). – P. 519-524.
286. Zolotarevsky, E. Prophylactic 5-Fr pancreatic duct stents are superior to 3-Fr stents: a randomized controlled trial/ E. Zolotarevsky, S.M. Fehmi, M.A. Anderson, P.S. Schoenfeld, B.J. Elmunzer, R.S. Kwon, C.R. Piraka, E.J. Wamsteker, J.M. Scheiman, S.J. Korsnes, D.P. Normolle, H.M. Kim, G.H. Elta// *Endoscopy.* – 2011. – V 43. – P. 325-330.
287. Zou, X. Comparison of sequential pancreatic duct guidewire placement technique and needle knife precut sphincterotomy for difficult biliary cannulation/ X. Zou, J.W. Leung, Y. Li, Y. Yao, Q. Pei, Y. Wu, Q. He, J. Cao, X. Ding// *J. Dig. Dis.* – 2015. – V 16(12). – P. 741-746.