

На правах рукописи

КОТИЕВА АЗА ЮСУПОВНА

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

14.01.17 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Шаповальянц Сергей Георгиевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент

Маады Аяс Сергеевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение диагностической и оперативной эндоскопии, заведующий отделением

доктор медицинских наук

Солодина Елена Николаевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управление делами Президента Российской Федерации, эндоскопическое отделение, заведующий отделением

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Защита диссертации состоится «__» _____ 201__ года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.15 на базе ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1 и на сайте <http://rsmu.ru/>

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2018 года

Ученый секретарь Диссертационного совета:

доктор медицинских наук, профессор

Хашукоева Асият Зульчифовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Галкова З.В. и соавт., 2002; Солоднина Е.Н. и соавт., 2009, 2015; Rabenstein T., 1998; Derdeyn J. et al., 2018; Rodrigues-Pinto E. et al., 2018). Однако, несмотря на существенную эволюцию эндоскопической аппаратуры и инструментария, тщательный анализ триггерных факторов развития осложнений (Аминов И.Х. и соавт., 2014; Сайфутдинов И. М. и соавт., 2016; Masci E. et al., 2003), разнообразные разработки профилактических мероприятий, остается достаточно высоким процент осложнений после транспапиллярных вмешательств, составляющий 10-11,0% (Бебуришвили А.Г. и соавт., 2015; Cotton P.V. et al., 2009; Weinberg B.M. et al., 2009; Jamry A. et al., 2017).

Среди осложнений после ретроградных эндоскопических процедур на большом сосочке двенадцатиперстной кишки (БСДК), лидирующую позицию на протяжении последних десятилетий занимает острый постманипуляционный панкреатит (ОПМП) [Красильников Д.М. и соавт., 2012; Панченков Д.Н. и соавт., 2017; Chandrasekhara V. et al., 2017], частота возникновения которого составляет более 50,0% от общего количества осложнений (Masci E. et al., 2003; Kochar V. et al., 2015). Данное осложнение является и наиболее тяжело текущим, которое провоцирует и обуславливает около 40,0% летальных исходов после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатикографии (ЭРХПГ) [Ильченко А.А. 2008; Cotton P.V. et al., 1991; Woods K.E. et al., 2010]. Кроме того, данная проблема затрагивает и экономическую сторону, требуя зачастую длительного пребывания больного в отделении интенсивной терапии, а в ряде случаев и проведения цикла хирургических операций, что существенно увеличивает стоимость лечения (Andriulli A. et al., 2007, Kochar V. et al., 2015).

В настоящее время остаются актуальными профилактические меры, представляющие большой интерес для практикующих врачей. Описанные в литературе мероприятия разнообразны: от простых в применении -

медикаментозных мер (Мороз Е. В. и соавт., 2015; Sotoudehmanesh R. et al, 2007; Dumonceau J.M. et al., 2014; Choksi N.S. et al, 2015; Rustagi T. et al., 2015; Testoni P.A., 2016; Hollerbach S. 2018), до технически сложных, таких как превентивное дренирование главного панкреатического протока (ГПП), признанное в настоящее время «золотым стандартом» в предупреждении ОПМП (Тарасов А. Н. и соавт., 2015; Hauser G. et al., 2015; Fisawa T. et al., 2016; Li G.D. et al., 2016; Olsson G. et al., 2016), а также сочетанного применения обоих данных методов в различных вариациях (Матвейчук Б.О. и соавт., 2013; Туровец М. И. и соавт., 2015; Elmunzer B.J. et al., 2013; Nicholson J.A. et al., 2015; Luo H. et al., 2016).

Большинство специалистов солидарны во мнении об эффективности применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [He X. et al., 2018; Hollerbach S., 2018], а также превентивного панкреатического дренирования (Moon S.H. et al., 2013; Fan J.H. et al., 2015; Tse F. et al., 2016; Sugimoto M. et al., 2018). Вместе с тем, технические аспекты выполнения последнего, показания и сроки дренирования панкреатических протоков продолжают обсуждаться (Dumonceau J.M. et al, 2010; Lee T.H. et al, 2012). Вследствие этого пристальное внимание практикующих специалистов направлено на изучение и освоение особенностей техники профилактического стентирования (ГПП), снижающих риск развития осложнений и повышающих эффективность метода.

В настоящее время вопрос лечебного дренирования ГПП при уже развившемся ОПМП не достаточно изучен. В мировой литературе предпринимаются первые шаги по его оценке и представлены несколькими публикациями, содержащими лишь единичные наблюдения (Маады А.С. и соавт., 2014; Madacsy L. et al., 2009; Hisai H. et al., 2014; Kerdsirichairat T. et al., 2014). 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 ОПМП и лечения уже развившегося осложнения после эндоскопических транспапиллярных вмешательств.

Цель исследования

Провести оценку эффективности 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 ретроградного протезирования 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 риск развития ОПМП в послеоперационном периоде. Математическими методами определено и подтверждено, что при сочетании трех и более факторов риска, существенно возрастает вероятность возникновения данного осложнения.

Усовершенствован подход к отбору пациентов для выполнения эндоскопического дренирования панкреатического протока, в качестве профилактики развития острого артифициального 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 способа лечения острого постманипуляционного панкреатита. Подтверждено благоприятное влияние на исход заболевания, а также его экономическая целесообразность.

Практическая значимость работы

Определенное в результате работы количество факторов риска позволяет

прогнозировать вероятность развития острого постманипуляционного панкреатита в каждом индивидуальном случае. Применение профилактического стентирования ГПП в группе высокого риска развития данного осложнения снижает возможность его возникновения.

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

Выявленная в результате исследования и доказанная на клиническом материале эффективность панкреатического стентирования как нового лечебного метода острого постманипуляционного панкреатита позволяет применять данный способ лечения в клинической практике, в особенности, с учетом его преимуществ перед альтернативными лечебными подходами (консервативным и хирургическим): 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 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 исследования в практику

Разработанные положения и рекомендации внедрены и используются в клинической практике хирургических и эндоскопического отделений ГБУЗ «Городская клиническая больница №31» Департамента здравоохранения города Москвы и ГБУЗ «Городская клиническая больница №17» Департамента здравоохранения города Москвы, а также используются в качестве учебного материала при обучении студентов, ординаторов, аспирантов, и 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

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на: XIX Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2013), Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» (Санкт-Петербург, 2013, 2015, 2017), 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 (Донецк, Украина, 2013), (Пермь, 2014), пленуме правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (Тюмень, 2014), Всемирном конгрессе по гепатопанкреатобилиарной хирургии IHPBA World Congress (Сеул, Северная Корея, 2014), IX Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2014), 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 (Будапешт, Венгрия, 2018), Международном конгрессе Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ (Алматы, Казахстан, 2018), 26 Европейской гастроэнтерологической неделе United European gastroenterology UEG week 2018 (Австрия, Вена, 2018).

Апробация диссертационной работы состоялась 24 мая 2018 года на совместной научной конференции сотрудников кафедры госпитальной хирургии №2 с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, и сотрудников хирургических отделений ГБУЗ «Городская клиническая больница №31» Департамента здравоохранения города Москвы.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертационной работы опубликовано 15 печатных работ, в числе том числе 2 из них - в центральных медицинских изданиях, включенных в перечень ВАК при Министерстве образования и науки РФ, оформлен и получен патент на изобретение: «Способ лечения острого постманипуляционного панкреатита» (Патент №2562135, Государственный реестр изобретений РФ 10.08.2015).

Личное участие автора

Автором самостоятельно разработаны дизайн исследования; проведен анализ литературы по теме работы и лично выполнена работа по сбору, систематизации и структурированию данных результатов лечения больных, включенных в исследование. Непосредственно диссертантом выполнялись эндоскопические исследования и вмешательства, анализировались их результаты. Также были осуществлены статистическая обработка полученных в работе данных, анализ и интерпретация результатов основных клинических, лабораторных и инструментальных исследований.

Объем и структура диссертации

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работы была построена на анализе ретроспективно полученного материала, набор которого проходил в клинике кафедры госпитальной хирургии №2 РНИМУ (заведующий кафедрой – профессор, д.м.н. Шаповальянц С.Г.) на базе ГКБ №31 в

период с января 2009 года по январь 2016 года. Исследуемая группа включала 125 больных.

Критерии включения: выполнение панкреатического стентирования для предупреждения развития ОПМП, а также все больные без профилактического дренирования ГПП, у которых развилось данное осложнение. Критерии исключения: выполнение ретроградного вмешательства при остром билиарном панкреатите, в том числе и по экстренным показаниям, с острой блокадой терминального отдела холедоха.

Таким образом, в соответствии с указанными критериями отбора, в исследование были включены 125 больных: 92 пациента с профилактическим панкреатическим стентированием и 33 больных с развившимся ОПМП без превентивного дренирования ГПП. Из числа последних 22 пациентам применяли лечебное стентирование Вирсунгова протока, а оставшимся 11 – стандартное лечение (консервативное и хирургическое) без данного вмешательства. Именно результаты лечения этих 11 больных вошли в группу сравнения традиционных методов коррекции с эндоскопическим способом – стентированием ГПП у больных с развившимся ОПМП (рисунок 1).

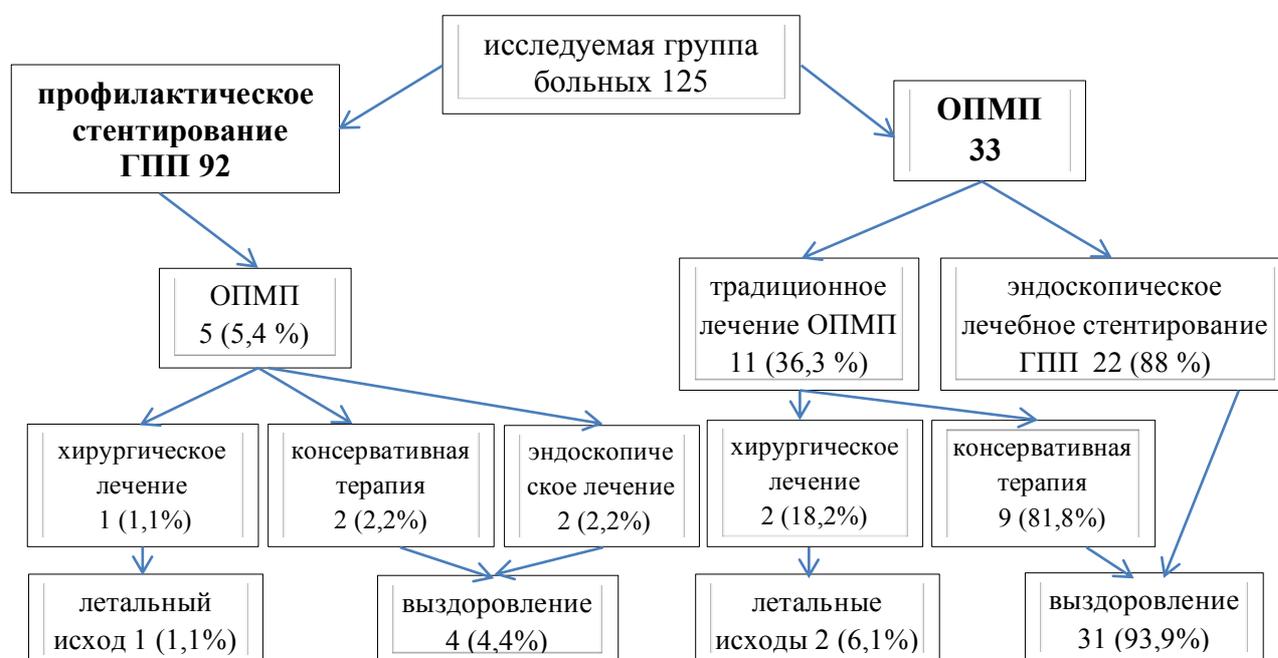


Рисунок 1. Распределение пациентов, включенных в исследование в зависимости от наличия эндоскопической профилактики и выбранного метода лечения ОПМП

Среди 92 пациентов, включенных в исследование, были: 21 (22,8%) мужчина и 71 (77,2%) женщина, медиана и межквартильный размах возраста 56 (16-83) лет. В группе пациентов с профилактическим стентированием ГПП 63,0% (58/92) больных были старше 50 лет, в связи с чем, кроме основного заболевания у абсолютного большинства - 85 (92,4%) пациентов имелась выраженная сопутствующая патология, наиболее часто представленная заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе у 67 (72,8%; 67/92) – заболевания двух и более систем организма.

Показаниями к выполнению первичных эндоскопических ретроградных вмешательств на большом сосочке двенадцатиперстной кишки (БСДК) в данной группе пациентов являлись: механическая желтуха (90), механическая желтуха с холангитом (1), и неполный наружный желчный свищ (1) [таблица 1]. Эндоскопические ретроградные транспапиллярные вмешательства выполняли в неотложном (27) и плановом порядке (65), преимущественно после стихания клинико-лабораторных проявлений воспаления и разрешения механической желтухи.

Таблица 1. Нозологии, вызывавшие нарушение желчеоттока у больных с профилактическим стентированием ГПП

Нозология	Абс. (n)	Отн. (%)
Папиллостеноз	34	37,0
Образования БСДК	14	15,2
Интраампулярные образования БСДК	7	7,6
Редкие (рестеноз области ЭПСТ, дивертикул, а также 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	100,0

В другой исследуемой группе, состоящей из 33 пациентов с развившимся ОПМП без профилактического дренирования ГПП, было 29 (87,9%) женщин, и 4 (12,1%) мужчины; возраст больных варьировал в пределах от 25 до 86 лет, а средний возраст составил $59,73 \pm 11,05$ лет. Сопутствующая патология в данной подгруппе отмечалась у 26 (78,8%) больных, и в большинстве случаев была представлена патологией сердечно-сосудистой системы в виде гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, коронарного кардиосклероза. У 23 (69,7%) больных встречалась патология более одной системы организма.

Показанием к выполнению первичных эндоскопических ретроградных транспапиллярных вмешательств в данной группе у всех пациентов являлась механическая желтуха (33) (таблица 2). Вмешательства на БСДК выполняли в срочном (7) и плановом порядке (26).

Таблица 2. Причины нарушения желчеоттока у больных с 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

Среди публикаций о факторах риска ОПМП, наиболее полно они представлены в исследовании Masci E. et al. (2003). На основании данных этой работы, мы анализировали факторы риска, как не связанные с выполнением вмешательства, так и связанные с ним, а также развитие отека области ЭПСТ в момент проведения вмешательства, расценивавшегося в нашем исследовании как дополнительный фактор вероятности развития ОПМП (таблица 3).

Таблица 3. Факторы риска развития ОПМП

Факторы риска, связанные с выполнением вмешательства	Факторы риска, не связанные с выполнением вмешательства
неканюляционная ЭПСТ	женский пол
вирсунготомия	возраст пациента менее 50 л.
панкреатикография/канюляция ГПП	диаметр холедоха менее 10 мм.
отек области ЭПСТ	стенотические изменения ТОХ

Лабораторная диагностика включала определение амилазы сыворотки крови и/или мочи (по Вольгемуту) до- и после транспапиллярного вмешательства (через 5, 10 и 24 ч.) у всех пациентов. Использовались реактивы: Beckman Coulter λ – AMYLASE и AMY Randox. Подсчет результатов производился автоматическими биохимическими анализаторами: AU Olympus 400, Япония и Сапфир 400, Россия.

Ультразвуковое исследование гепатопанкреатобилиарной зоны применялись у 23 больных, при этом использовались аппараты фирм “Siemens” SONOLINE Versa plus, “General Electric Medical Systems” Logiq-700 MR, “General Electric” Logiq-E9, “Acuson” XP-127 и “Toshiba” Aplio-500, имеющие мультисекторные датчики с частотой 3,5-7,5 МГц. Исследование выполнялось с применением типичной техники.

Эндоскопическая ультрасонография выполнялась по стандартной методике (Галкова З.В. и соавт., 2014) с применением ультразвуковых эндоскопических центров Olympus UM-60 и EU-ME1 и ультразвуковых эндоскопов Olympus GIF-UM-160, GIF-UE160-AL5 с радиальным (360°) распространением волн сканирования на частотах ультразвука 6, 7,5; 10, 12 МГц. Методика применялась для верификации диагноза в 3 случаях.

Компьютерная томография проводилась в 8 наблюдениях для топической диагностики распространенности патологического процесса. Использовались томографы: односрезовый аппарат “General Electric” Sytec 2000i, а также спиральные- “Toshiba” Aquilon 64 и “Toshiba” Aquilon Prime.

Эндоскопическую ретроградную холангиографию выполняли с использованием стандартных приемов и методик, используя оборудование фирмы

Olympus: эндоскопических блоков (CLE-10, EVIS-140, EVIS-EXERA CV-160 и CLV-160, EXERA II CV-180 и 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. 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. Также применялись рентгеноконтрастные проводящие струны (пластиковые и металлические) диаметром 0.035 дюйма с атравматичным кончиком: G35-1LB (Olympus), Tracer Metro Met-35-480 (Wilson-Cook Medical Inc.). Для выполнения холангиографии использовали 5-10 мл 60% рентгеноконтрастного вещества (верографин, урографин или триомбрас) с добавлением 1-1,5 мл 1% водного раствора диоксида. Рентгенологический этап эндоскопических операций выполнялся с помощью ангиографического аппарата General Electric Advantix, США и электронно-оптического преобразователя Siemens Arcadis Avantic, Германия. Ревизию и извлечение конкрементов желчных путей производили с помощью корзинчатых захватов Дормиа фирмы Olympus, Япония, а также корзинки Дормиа с каналом для струны МН-544, и/или ревизионного катетера с баллончиком по типу Фогарти, диаметром 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 завершении ретроградного вмешательства по стандартной технике. После расположения струны в просвете ГПП, по ней при помощи поступательных движений вперед пластиковым толкателем низводили панкреатический стент с последующим проведением рентген-эндоскопического контроля его положения.

При выполнении профилактического дренирования ГПП, предпочтение отдавалось прямым стентам типа «Amsterdam», оснащенным лепестками-фиксаторами и боковыми отверстиями, использовавшимся в 96,7% случаях, а в оставшихся 3,3% наблюдений применялся тип «pig-tail». Чаще всего использовался диаметр 5 френч - в 60,7% случаях, и стенты короткой длины (3 см) - в 47,8% наблюдений (таблица 4).

Таблица 4. 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"

Лечебное панкреатическое стентирование стремились выполнить после верификации диагноза ОПМП в максимально ранние сроки. Так, в 81,8% (18) наблюдениях повторное вмешательство было проведено в течение первых суток от первичной транспапиллярной процедуры. Техника лечебного стентирования ГПП заключалась в следующем. При выполнении дуоденоскопии, оценивалось состояние области ЭПСТ или БСДК после ранее произведенного эндоскопического ретроградного вмешательства (рисунок 2).

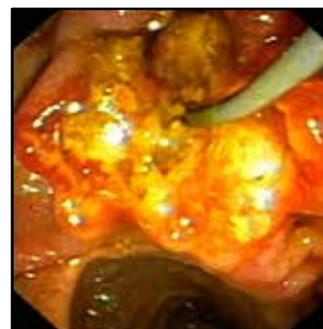


Рисунок 2. Отек области ЭПСТ. Рисунок 3. Проведение струны-проводника в ГПП.

После этого стремились селективно выполнить катетеризацию устья ГПП. Проведение данной манипуляции, зачастую, было осложнено наличием выраженного отека зоны ЭПСТ. При этом ориентиром являлось типовое расположение устья ГПП в проекции пост-папиллотомической площадки - ниже и правее устья холедоха. Канюляция во всех случаях осуществлялась по пластиковой струне-проводнику (рисунок 3). В случае успешного выполнения катетеризации ГПП, верификация расположения инструментов осуществлялась

под рентгенологическим контролем в зависимости от характерного направления струны-проводника (рисунок 4).

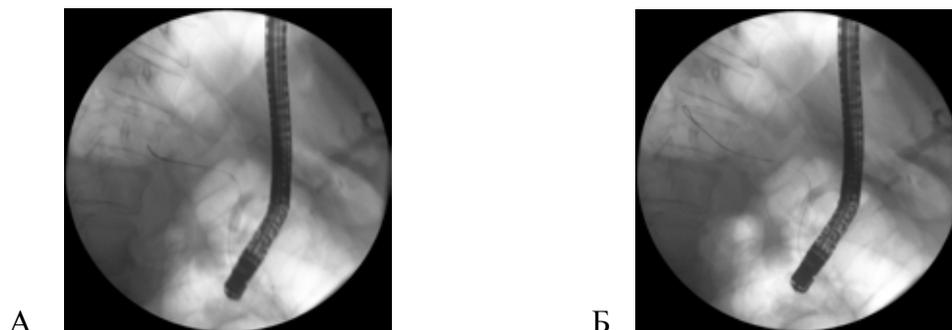


Рисунок 4. Проведение струны-проводника в панкреатический проток (А, Б – рентгенограммы).

Однако в части наблюдений для точной навигации расположения проводника, мы прибегали к выполнению панкреатикографии, для чего в просвет ГПП вводили небольшое количество контрастного вещества (1,5-2 мл), предварительно разбавленного раствором диоксида в соотношении 3:1. При этом во всех случаях на панкреатикограмме определялось наличие умеренной панкреатической гипертензии (рисунок 5).

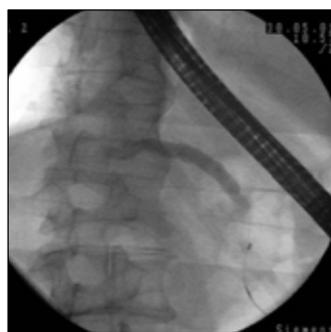


Рисунок 5. Эндоскопическая ретроградная панкреатикография.

После этого по струне с помощью толкателя выполнялась установка пластикового стента, с целью возобновления адекватного оттока панкреатического сока таким образом, чтобы проксимальный конец эндопротеза находился на 20-25 мм выше устья ГПП, а дистальный на 10-15 мм выступал в просвет 12 перстной кишки (рисунок 6 А.1, А.2, Б). После адекватной установки панкреатического стента, во всех случаях по нему отмечалось обильное поступление вязкого панкреатического сока с элементами застоя.

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).

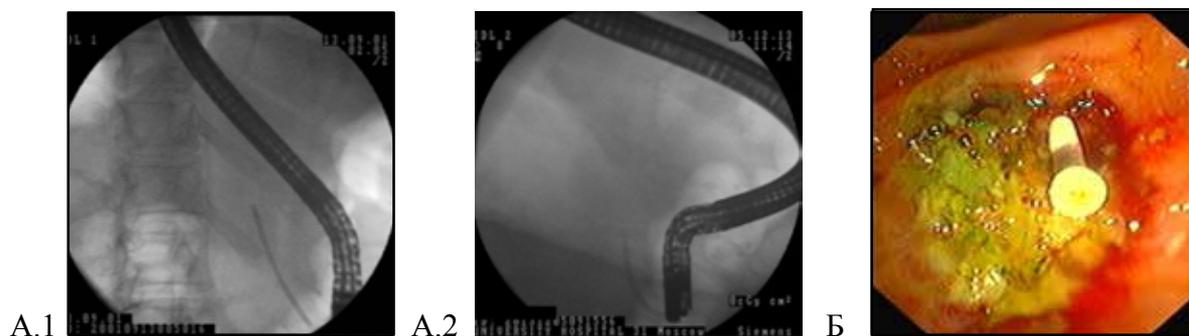


Рисунок 6. Завершение установки панкреатического стента (А.1, А.2 – рентгенограммы, Б – эндифото).

При выполнении панкреатикодуоденального протезирования, использовались стандартные рентгеноконтрастные панкреатические стенты с боковыми перфорациями и крыльями – фиксаторами, улучшающими отток панкреатического сока, и фиксирующие в заданном положении специальными лепестками, располагающимися на проксимальном и дистальном краях, и препятствующими возможной его миграции и удерживающими протез в заданном направлении, фирм: Olympus, Япония, Boston Scientific, США, и Wilson-Cook, США, с диаметром 5 и 7 Фр, и длиной от 3 до 6 см., а также стенты российского производства того же типа. В 4 случаях применялись эндопротезы типа pig-tail. После стентирования ГПП, стремились выполнить эндоскопическую установку зондов для энтерального питания за связку Трейца.

Статистический анализ данных исследования проводился в зависимости от типа распределения: при нормальном распределении применяли параметрический t-критерий Стьюдента. При отличном от нормального типа распределения, использовали количественный непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для оценки качественных показателей пользовались непараметрическим точным критерием Фишера. Для сравнения относительных величин применяли непараметрический критерий χ^2 Пирсона (хи-квадрат) с расчетом поправки Йейтса. Также в работе использовались: корреляционные анализы Пирсона и Спирмена, а также регрессионный анализ и ROC - анализ (Receiver Operator Characteristic). При всех вычислениях различия считали

статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ данных производились с помощью программ Microsoft Excel 2013 и STATISTICA 7.0 (Statsoft, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа количества предрасполагающих возникновению ОПМП факторов риска в группе с профилактическим 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%) случаях, сочетание четырех было отмечено в 31 (33,7%), пяти - в 14 (15,2%), а комбинация шести наблюдалась в 11 (12%) наблюдениях. Максимальное сочетание семи факторов встречалось реже всего - лишь в 2 (2,2%) случаях. Тем не менее у 14 (15,2%) пациентов профилактическое панкреатическое дренирование выполнялось и при сочетании менее трех факторов риска, в 9 из которых интраоперационная ситуация, на взгляд оперирующего эндоскописта, предрасполагала к возникновению сложного послеоперационного периода, в случае отсутствия профилактического дренирования ГПП, что и обуславливало его выполнение (рисунок 7).

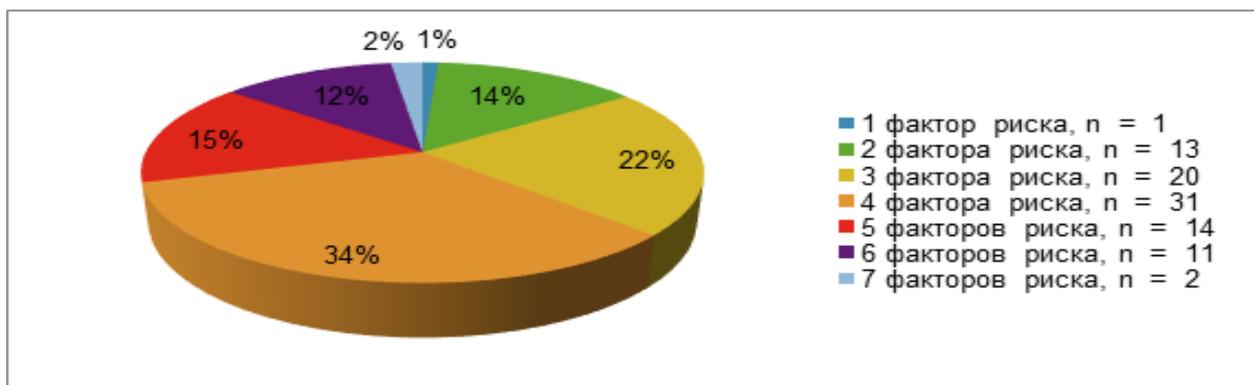


Рисунок 7. Частота встречаемости факторов риска ОПМП в группе с профилактическим стентированием ГПП (n=92)

В 94,6% случаев отмечен благоприятный исход превентивного панкреатического стентирования и отсутствие возникновения ОПМП, однако в 5,4% наблюдений, несмотря на профилактическое панкреатическое стентирование, развился острый панкреатит, 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 %) [Sofuni et al., 2011; Cha S.W. et al., 2013; Lee N.H. et al., 2013; Fan J.H. et al., 2015; Fujisawa T. et al., 2016; Li G.D. et al., 2016; Olsson G. et al., 2016; Shi Q.Q. et al., 2014; Tse F. et al., 2016].

В группе больных с развившимся постманипуляционным панкреатитом, без профилактического панкреатического стентирования отмечалось следующее распределение количества факторов риска развития ОПМП (рисунок 8): сочетание менее трех было отмечено 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%) наблюдению каждое (рисунок 9). Наши данные согласуются с результатами ряда авторов, которые считают наиболее значимыми следующие факторы риска: молодой возраст, женский пол, стеноз ТОХ, проведение панкреатикографии либо канюляции ГПП, и выполнение неканюляционной ЭПСТ (Манцеров М.П. и соавт, 2007; Freeman M.L. et al. 2005; Cotton P.V. et al. 2012; Kumar N. et al. 2012; Dumonceau J.M. et al. 2014).

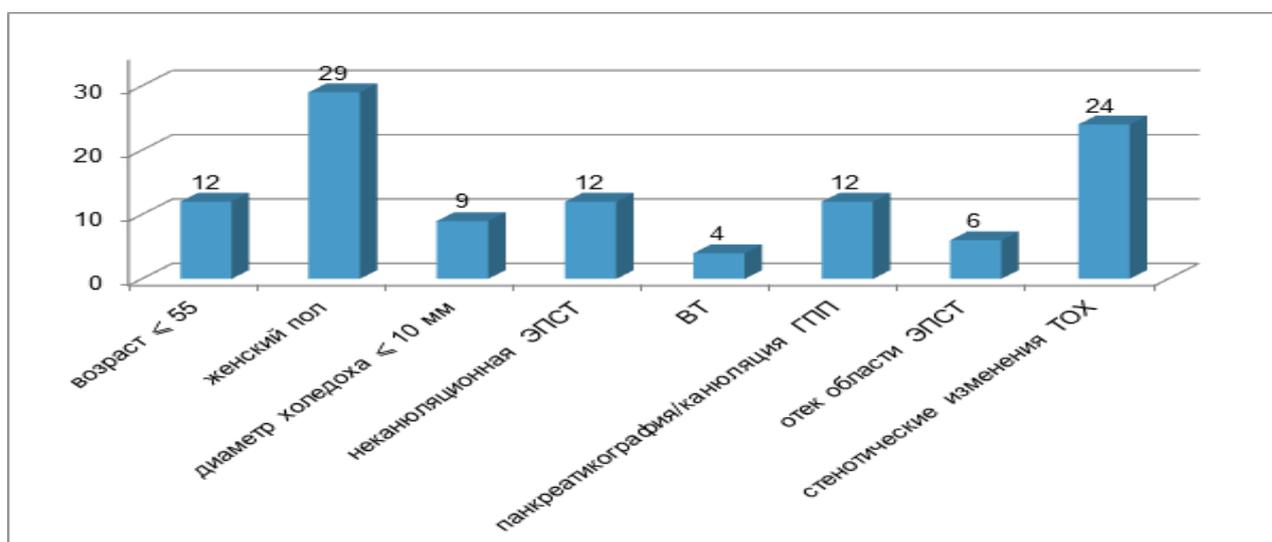


Рисунок 8. Частота встречаемости факторов риска ОПМП в группе больных с развившимся постманипуляционным панкреатитом

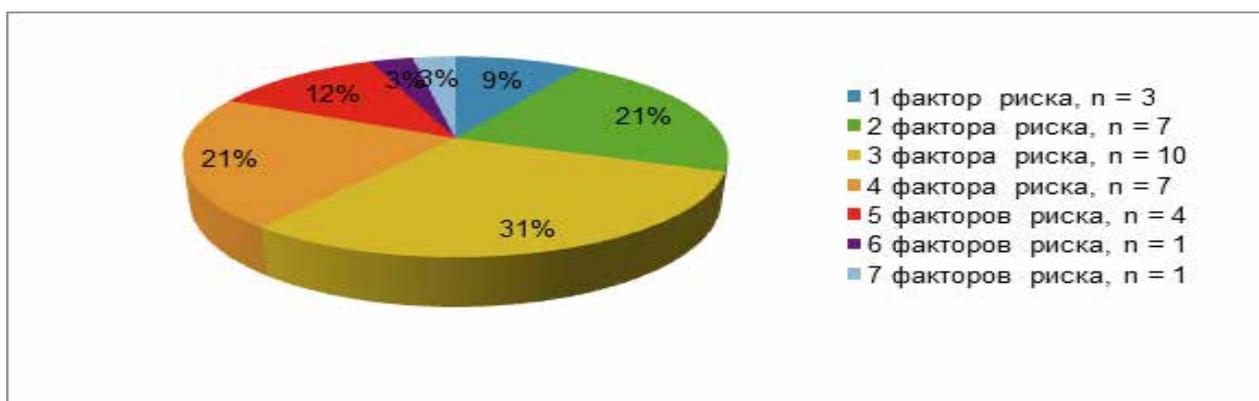


Рисунок 9. Частота встречаемости сочетания факторов риска ОПМП в группе пациентов с развившимся постманипуляционным панкреатитом

Диагноз «ОПМП» устанавливался на основании характерной клинико-лабораторно-инструментальной картины заболевания, прогрессирующей при динамическом наблюдении в течение первых суток от ретроградного транспапиллярного вмешательства, в виде усиления болевого синдрома и присоединения других типичных для острого панкреатита симптомов, нарастания амилаземии/диастазурии (в 3 и более раз от нормы) (согласно классификации Cotton P.V. et al., 1991), а также выявления УЗ/КТ-признаков поражения поджелудочной железы. В послеоперационном периоде у данной категории больных уровень амилаземии варьировал в пределах от 882 до 18502 ед/л, что в среднем составило 4637 ± 3028 . При этом в 17 (51,5%) наблюдениях развился острый панкреатит легкой степени тяжести, в 9 (27,3%) – средней, и в 7 (21,2%) – тяжелой степени тяжести (по шкале критериев оценки тяжести острого панкреатита Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи имени И. И. Джанелидзе, 2006).

После верификации диагноза ОПМП всем 33 больным, в соответствии с условиями исследования, было показано лечебное дренирование ГПП, вследствие чего 25 (75,8%) пациентам выполнялось эндоскопическое ретроградное вмешательство с целью имплантации панкреатического дренажа, оказавшееся технически успешным в 22 (88,0%) случаях. Другим 8 пациентам данное вмешательство произведено не было ввиду организационно-технических причин, а еще в трех (9,1%) случаях попытки стентирования не увенчались успехом. В двух из них (66,7%) БСДК располагался интрадивертикулярно либо в его крае, что и обуславливало неудачу попытки лечебного стентирования ГПП, в третьем же

случае (33,3%) отмечался выраженный отек области БСДК, вследствие чего устье панкреатического протока было не доступно визуализации.

Завершались ретроградные транспапиллярные вмешательства у пациентов с ОПМП выполнением лечебного дренирования ГПП. В подавляющем числе случаев - 21 (95,5%) использовались стенты прямого типа. Чаще других предпочитали устанавливать короткие эндопротезы длиной 4 см - в 11 (50%) наблюдениях, и достаточно широкого диаметра - 7 френч - в 14 (63,6%) случаях. При этом комбинация диаметр 7 френч и длины 3-4 см применялась в 54,5% случаев (таблица 5).

Таблица 5. Варианты сочетания диаметра и длины панкреатических стентов, использованных при лечении ОПМП

Длина стента, см \ Диаметр стента, френч	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"

Все 22 (66,7%) пациента после успешно выполненного эндоскопического лечебного дренирования ГПП выздоровели, при этом в достаточно короткий срок – средний койко-день составил $10,41 \pm 3,67$ суток, 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 и он был выписан с выздоровлением.

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 то, что применение лечебного стентирования ГПП позволило снизить общую продолжительность госпитализации 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. Также летальность в последней группе составила 18,2% (2/11), в то время как все 100% (0/22) пациентов с лечебным дренированием ГПП выздоровели. Вместе с тем, в случае неудачи попытки лечебного стентирования, риск усугубления тяжести ОПМП лишь увеличивается ($t = 0,0017$, точный критерий Стьюдента). Поэтому мы считаем, что выполнять лечебное панкреатическое стентирование у данной категории пациентов должны только опытные врачи-эндоскописты, уверенно владеющие техникой проведения ретроградных вмешательств.

На основании статистического анализа данных 33 пациентов с развившимся ОПМП и особенностей выполненных им первично эндоскопических транспапиллярных операций, были выделены следующие наиболее важные факторы риска развития острого панкреатита в послеоперационном периоде: принадлежность к женскому полу ($p = 0,0107$, критерий χ^2 Пирсона), возраст моложе 55 лет ($p = 0,0079$, критерий Стьюдента), стенотические изменения ТОХ ($p = 0,0261$, критерий χ^2 Пирсона), контрастирование или канюляция ГПП ($R = 0,448$, $p = 0,009$), выполнение атипичной ЭПСТ ($p = 0,0079$, критерий Стьюдента), или ВТ ($R = 0,431$, $p = 0,0123$). При этом все указанные параметры 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 разделения больных на категории «высокого» и «низкого» риска, в зависимости от

вероятности возникновения у них ОПМП в послеоперационном периоде. Достаточно высокая диагностическая чувствительность (ДЧ) [72,7%] и положительная ценность отрицательного значения (ПЦОР) [70%] в нашем исследовании определяют высокое доверие к заключению о дифференциации пациента к категории с вероятностью «низкого» риска развития ОПМП. А низкая положительная ценность положительного значения (ПЦПР) [34,8%] и диагностическая специфичность (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 небольшой частоты развития осложнений данного профилактического метода и его высокой клинической эффективности, в противовес сложному, длительному и дорогостоящему лечению ОПМП в случае его развития, гипердиагностика и профилактическое панкреатическое стентирование в данном случае будут оправданы.

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 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 ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Котиева, А.Ю. Стентирование главного панкреатического протока в лечении острого панкреатита, возникшего после эндоскопических ретроградных вмешательств/ С.Г. Шаповальянц, С.А. Будзинский, Е.Д. Федоров, А.Г. Мыльников, А.Ю. Котиева// Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» 28 - 29 марта 2013 года. – Санкт-Петербург. – 2013. – С.120-122.

2. Котиева, А.Ю. Эндоскопическое стентирование главного панкреатического протока в профилактике и лечении острого панкреатита, возникшего после эндоскопических транспапиллярных вмешательств/ С.Г. Шаповальянц, С.А. Будзинский, Е.Д. Федоров, А.Г. Мыльников, А.Ю. Котиева// Материалы съезда «2-й Съезд врачей неотложной медицины». – Москва. – 2013. – С. 119.

3. Котиева, А.Ю. Стентирование главного панкреатического протока в лечении острого панкреатита, возникшего после эндоскопических транспапиллярных вмешательств/ С.Г. Шаповальянц, С.А. Будзинский, Е.Д. Федоров, А.Г. Мыльников, А.Ю. Котиева// Материалы XX Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» 18 - 20 сентября 2013 года. – Донецк. - 2013. – С. 221.

4. Котиева, А.Ю. Стентирование главного панкреатического протока в лечении острого панкреатита, возникшего после эндоскопических ретроградных вмешательств/ С.Г. Шаповальянц, С.А. Будзинский, Е.Д. Федоров, А.Г. Мыльников, А.Ю. Котиева// Сборник материалов XIX Российской гастроэнтерологической недели, Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – Москва. – 2013. – Т. 23, №5. – приложение №42. – С.38.

5. Kotieva, A. Endoscopic pancreatic stenting in the treatment of acute post-ERCP pancreatitis/ S. Shapovalianz, S. Budzinskiy, E. Fedorov, A. Mylnikov, A. Kotieva// UEG Journal. – 2013. - V.1 (Suppl. 1). - A486, P1315.

6. Котиева, А.Ю. Эндоскопическая профилактика и лечение острого панкреатита после транспапиллярных ретроградных вмешательств/ С.Г. Шаповальянц, С.А. Будзинский, Е.Д. Федоров, А.Г. Мыльников, А.Ю. Котиева// Материалы XXI Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии». – Пермь. - 2014. – С. 158.

7. Котиева, А.Ю. Стентирование главного панкреатического протока в комплексном лечении острого панкреатита, возникшего после эндоскопических транспапиллярных вмешательств/ Д.В. Бахтиозина, А.Ю. Котиева, С.Г. Шаповальянц, С.А. Будзинский// Вестник Российского Государственного Медицинского Университета, Материалы IX Международной (XVIII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. – Москва. – 2014. – №2. – С. 312-313.

8. Котиева, А.Ю. Стентирование протока поджелудочной железы в лечении острого панкреатита после эндоскопических транспапиллярных вмешательств/ С.Г. Шаповальянц, С.А. Будзинский, Е.Д. Федоров, А.Ю. Котиева// **Анналы хирургической гепатологии. – Москва. – 2014. – Т.19, №1. – С. 17-30.**

9. Котиева, А.Ю. Стентирование главного панкреатического протока в лечении острого панкреатита, возникшего после эндоскопических транспапиллярных вмешательств/ С.Г. Шаповальянц, С.А. Будзинский, Е.Д. Федоров, А.Г. Мыльников, А.Ю. Котиева// Материалы «Пленума правления ассоциации гепато-панкреатобилиарных хирургов стран СНГ» 15-16 мая 2014 – Тюмень. - 2014. – С.86-87.

10. Котиева, А.Ю. Современные подходы к лечению осложнений эндоскопических транспапиллярных вмешательств/ С.А. Будзинский, Е.Д. Федоров, Г.В. Конюхов, А.Ю. Котиева, С.Г. Шаповальянц// Сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» 26 - 28 марта 2015 года. – Санкт-Петербург. – 2015. – С.182-184.

11. Котиева, А.Ю. Результаты лечения осложнений эндоскопических транспапиллярных вмешательств/ С.А. Будзинский, Е.Д. Федоров, Г.В. Конюхов, А.Ю. Котиева, С.Г. Шаповальянц// **Анналы хирургической гепатологии. – Москва. – 2015. – Т.20, №3. – С. 84-93.**

12. Kotieva, A. Endoscopic pancreatic stenting in the treatment of acute post-ERCP pancreatitis/ S. Shapovaliantz, S. Budzinskiy, E. Fedorov, A. Mylnicov, A. Kotieva// Abstracts of the poster session during the 4. International Symposium on Complications in GI Endoscopy 25 - 27 June 2015 at the Matitim Airport Hotel in Hannover, Germany. - P 13.

13. Котиева, А.Ю. Способ лечения острого постманипуляционного панкреатита/ С.А. Будзинский, С.Г. Шаповальянц, Е.Д. Федоров, С.Ю. Орлов, А.Ю. Котиева// **Патент №2562135, Государственный реестр изобретений РФ 10.08.2015.**

14. Котиева, А.Ю. Прогнозирование и профилактика острого панкреатита после эндоскопических транспапиллярных вмешательств в группе пациентов с высоким риском его развития/ С.Г. Шаповальянц, С.А. Будзинский, Е.Д. Федоров, А.Ю. Котиева, Г.В. Белова, И.В. Кунина// Сборник материалов VIII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» 30 - 31 марта 2017 года. – Санкт-Петербург. – 2017. – С. 219-221.

15. Котиева, А.Ю. Возможности эндоскопической профилактики и лечения острого постманипуляционного панкреатита/ С.Г. Шаповальянц, С.А. Будзинский, Е.Д. Федоров, А.Ю. Котиева// Клиническая эндоскопия. – Санкт-Петербург. – 2017. – № 2(50) – С. 22-26.

16. Kotieva, A. Endoscopic pancreatic stenting in the treatment of acute post-ERCP pancreatitis/ S. Shapovaliantz, A. Kotieva, E. Fedorov, S. Budzinskiy// Endoscopy. - 2018. - N 50 (1 Suppl.). - P S26.