

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей –  
Филиал федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения дополнительного профессионального образования  
«Российская медицинская академия непрерывного  
профессионального образования»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**Фролов Павел Александрович**

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ  
ПОСТМАНИПУЛЯЦИОННОГО ПАНКРЕАТИТА ПРИ  
ОСЛОЖНЕННОЙ ФОРМЕ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ**

3.1.9. Хирургия

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Короткевич Алексей Григорьевич

Новокузнецк – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
 <b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	
<b>Актуальные вопросы профилактики постманипуляционного панкреатита (ПМП)</b>	
1.1 Распространенность, патогенез, методы диагностики постманипуляционного панкреатита .....	13
1.2 Меры профилактики развития постманипуляционного панкреатита.....	24
1.2.1 Факторы риска развития постманипуляционного панкреатита .....	24
1.2.2 Фармакологическая профилактика постманипуляционного панкреатита .....	28
1.2.3 Эндоскопическая профилактика постманипуляционного панкреатита..	33
1.3 Нерешенные вопросы профилактики постманипуляционного панкреатита .....	40
 <b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
2.1 Дизайн исследования.....	42
2.2 Сравнительная характеристика исследуемых групп.....	44
2.3 Методы обследования пациентов.....	53
2.3.1. Инструментальные методы.....	53
2.3.2 Лабораторная диагностика.....	54
2.3.3 Рентгенологические исследования.....	54
2.3.4 Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография.....	56
2.4 Методы статистической обработки полученных результатов.....	60
 <b>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b>	
3.1 Результаты ретроспективного исследования.....	62
3.2 Результаты проспективного исследования.....	88
3.3 Анализ случаев неудач традиционных и оригинального метода в профилактике постманипуляционного панкреатита.....	116
<b>Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>131</b>

<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	144
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	146
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	148
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b> .....	149
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	151

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) в настоящее время остается самой частой хирургической патологией и занимает третье место в структуре заболеваемости взрослого населения. В России около 30 процентов взрослого населения страдают желчнокаменной болезнью. Наиболее часто желчнокаменная болезнь диагностируется у молодых женщин, примерное соотношение составляет 4 к 1; по некоторым данным, после 60-70 лет различие в частоте возникновения ЖКБ у мужчин и женщин практически нивелируется [20]. В свою очередь, из данной группы до 35% пациентов подвержены развитию холедохолитиаза [14]. Прогрессирование данного заболевания ведет к стойкому нарушению пассажа желчи и вызывает серьезные, иногда необратимые последствия. Несмотря на современные возможности печеночной хирургии, результаты лечения пациентов с желчнокаменной болезнью оказываются не вполне удовлетворительными [10]. По данным некоторых авторов, при проведении экстренных оперативных вмешательств при холедохолитиазе у пациентов пожилого возраста частота осложнений достигает 41-55%, а летальность доходит до 15-35,3% [110]. В настоящее время для точной диагностики холедохолитиаза активно применяются следующие методы: трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ), эндоскопическая эндосонография (ЭУС), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ). ЭРХПГ является стандартным методом диагностики и терапии холедохолитиаза, однако является инвазивной процедурой, не лишенной осложнений [102]. После ЭРХПГ осложнение в виде острого панкреатита встречается наиболее часто, в 5-35% случаев, и обычно имеет легкое или среднетяжелое течение, развитие кровотечения отмечается в 0,2-1,9%, холангит - в 0,1-2,1%, перфорация - в 0,2-1,0% случаев [2]. После

выполнения ЭРХПГ летальность достигает 0,1-3,3%, причем наибольшая частота встречается у возрастных пациентов старше 60 лет [1,107]. Факторами, которые повышают частоту возникновения постманипуляционных осложнений ЭРХПГ, считают технические приемы выполнения контрастирования и папиллотомии, неполную санацию желчевыводящих путей, наличие обтурационного папиллолитиаза, молодой возраст пациента. Наиболее частым осложнением транспапиллярных ретроградных вмешательств на большом дуоденальном сосочке (БДС) является постманипуляционный панкреатит (ПМП). В основном ПМП встречается в легкой форме, но при развитии деструктивных форм сопровождается высокими цифрами летальности. Вместе с тем, вопрос лечения постманипуляционного панкреатита экономически затратный, требующий использования основных больничных ресурсов, увеличения сроков госпитализации, применения методов интенсивной терапии, что значительно удорожает терапию. На сегодняшний день нет разработанных единых методических подходов в профилактике ПМП при проведении ЭРХПГ. На сегодняшний день исследователями предложено более 30 способов профилактики ПМП, из которых основную часть составляют медикаментозные [21]. Известные способы и приемы профилактики постманипуляционного панкреатита не позволяют гарантированно избежать тяжелых осложнений, а их многообразие указывает на неудовлетворенность клиницистов результатами их использования. Наиболее важной проблемой остается стабильная частота тяжелого ПМП, несмотря на многообразные приемы профилактики и рекомендации по их использованию [1]. Развитие тяжелого панкреатита (панкреонекроза) ухудшает состояние пациента и негативно влияет на частоту летальных исходов, достигающих 5% [85]. Особые трудности встречаются в определении показаний и отборе пациентов на транспапиллярные вмешательства с учетом прогноза риска послеоперационных осложнений [139]. Знание различных факторов риска и применение новых профилактических методов являются ключом к

обеспечению безопасной процедуры и оптимизации лечения пациентов. Таким образом, вышеописанные проблемы потребовали разработки новых методических и тактических подходов к профилактике постманипуляционного панкреатита у пациентов с желчнокаменной болезнью

### **Степень разработанности темы исследования**

Сведения о способах профилактики постманипуляционного панкреатита у пациентов с осложненной формой желчнокаменной болезнью в отечественной литературе носят единичный характер. В последние годы уделяли внимание этой проблеме многие авторы, в их числе: А.Г. Бебуришвили, М.И. Быков, С.А. Будзинский, М.С. Бурдюков, А.В. Жданов, А.Г. Короткевич, А.С. Леонтьев, В.В. Мандриков, В.И. Подолужный, М.И. Прудков, С.Г. Шаповальянц. В них авторы делятся опытом применения ранее разработанных и общепринятых методик профилактики ПМП, в основном использования фармакологических препаратов. На сегодняшний день встречаются отдельные зарубежные публикации, посвященные использованию комбинаций фармакологических и технических средств для профилактики ПМП. Существенный вклад в решение проблемы внесли такие зарубежные авторы, как Cotton P.V., Freeman M.L., Dumonceau J.M., Anderloni A., Andriulli A., Al Mofleh I.A. В процессе проведения исследования были использованы научные работы отечественных и иностранных ученых в сфере эндоскопического лечения осложненной ЖКБ и профилактики ПМП. Одним из нерешенных вопросов остается профилактика тяжелого ПМП, несмотря на многообразные предложенные рекомендации. В международных базах данных практически не встречаются сведения об использовании местных анестетиков в схеме медикаментозной профилактики осложнений ЭРХПГ. Вместе с тем, не разработано алгоритмов использования интраоперационных методик профилактики ПМП, в частности, применения двойной постбульбарной

блокады. В связи с нерешенными вышеизложенными вопросами, была сформулирована цель осуществленного нами исследования.

**Цель исследования:** повысить эффективность профилактики постманипуляционного панкреатита при осложненной форме желчнокаменной болезни путем использования двойной постбульбарной блокады.

**Задачи исследования:**

1. Изучить частоту и факторы риска развития постманипуляционных осложнений эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) при осложненной форме желчнокаменной болезни в специализированном печеночном центре.
2. Определить виды и частоту постманипуляционных нежелательных явлений/осложнений после эндоскопической папиллосфинктеротомии при осложненной форме желчнокаменной болезни с применением двойной постбульбарной блокады (ПББ) по оригинальной методике с целью их предупреждения.
3. Изучить эффективность оригинального способа профилактики постманипуляционных осложнений после эндоскопической папиллосфинктеротомии при осложненной форме желчнокаменной болезни в сравнении с традиционными.
4. Провести анализ неудач традиционных и оригинального метода в профилактике постманипуляционного панкреатита (ППП) после эндоскопической папиллосфинктеротомии при осложненной форме желчнокаменной болезни.
5. Определить показания к использованию двойной постбульбарной блокады для профилактики постманипуляционных осложнений после эндоскопической папиллосфинктеротомии при осложненной форме желчнокаменной болезни.

## **Научная новизна исследования**

Разработан способ профилактики постманипуляционного панкреатита двойной постбульбарной блокадой при проведении ретроградных эндоскопических вмешательств (Патент РФ №2779221, дата регистрации 05.09.2022 года).

Впервые выполнено рандомизированное сравнение методов предупреждения постманипуляционного панкреатита при осложненной форме желчнокаменной болезни с использованием двойной постбульбарной блокады, ложной постбульбарной блокады или без блокады.

Впервые на значительном клиническом материале изучена динамика показателей биохимического анализа крови (билирубин, амилаза) после проведения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии и папиллосфинктеротомии пациентам с применением двойной постбульбарной блокады, ложной постбульбарной блокады или без блокады.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

При проведении сравнения результатов анализа многообразных способов профилактики постманипуляционного панкреатита после проведения ретроградных эндоскопических вмешательств предложен самый эффективный. Результаты проведенного исследования позволяют определить показания к проведению двойной постбульбарной блокады и помогают снизить риски осложнений, связанных с эндоскопической папиллосфинктеротомией.

Доказано, что достоверными факторами риска развития постманипуляционного панкреатита при проведении ретроградных эндоскопических вмешательств являются трудная канюляция БДС, отсутствие расширения гепатикохоледоха и гипербилирубинемии.

Разработанный способ профилактики постманипуляционного панкреатита у пациентов с осложненной формой желчнокаменной болезни

позволяет уменьшить частоту развития тяжелого панкреатита с 6% до 0% и снизить сроки госпитализации с 8,5 до 7 койко-дней.

Полученные новые научные результаты и разработанные методологические основы внедрения способа предупреждения постманипуляционного панкреатита при лечении пациентов с осложненной желчнокаменной болезнью обладают научно-практической ценностью и могут активно использоваться в хирургических центрах Российской Федерации.

### **Методология и методы исследования**

По теме исследования проанализирована актуальная зарубежная и отечественная литература. Ретроспективно-проспективное клинико-инструментальное и лабораторное исследование выполнено для достижения поставленной цели. Единицами наблюдения были 1165 пациентов с осложненной желчнокаменной болезнью и проведенным эндоскопическим лечением. Объектом изучения стал постманипуляционный панкреатит. Предметом исследования была оценка и внедрение авторского способа предупреждения постманипуляционного панкреатита у пациентов с осложненной формой желчнокаменной болезни. Этапы клинических исследований основывались на принципах доказательной медицины.

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

1. Наиболее частым осложнением эндоскопической папиллосфинктеротомии в специализированном центре является постманипуляционный панкреатит, факторами риска развития постманипуляционного панкреатита являются женский пол, отсутствие расширения гепатикохоледоха и гипербилирубинемии, трудная канюляция большого дуоденального сосочка.
2. Двойная постбульбарная блокада влияет на структуру осложнений эндоскопических транспапиллярных вмешательств.

3. Не существует различий по частоте факторов риска осложнений между пациентами с легким и тяжелым постманипуляционным панкреатитом вне зависимости от выбранного способа профилактики постманипуляционного панкреатита.
4. Двойная постбульбарная блокада является наиболее доступным, простым и эффективным методом профилактики тяжелого постманипуляционного панкреатита при всех вероятных факторах риска развития постманипуляционного панкреатита.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов диссертационного исследования обусловлена значительным количеством пациентов: 865 - в ретроспективной части и 300 - в проспективной. Обработка информации соответствовала современным требованиям, которые предъявляются к оценке медицинских данных и статистической обработке результатов с помощью программ IBM SPSS Statistics Version 22 (лицензия № 20221223-1) и Microsoft Excel 2013. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости считали равным 0,05.

Статистические методы:

- описательная (дескриптивная) статистика (характеристика групп);
- сравнительная статистика (сравнение групп);
- корреляционный анализ;
- ROC анализ;
- логистический регрессионный анализ для бинарных переменных (оценка влияния предикторов на целевую переменную).

Материалы диссертационного исследования были доложены и обсуждены на следующих отечественных и международных конференциях и конгрессах: Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» (Кемерово, 2022), 3-м Всемирном конгрессе по эндоскопии желудочно-кишечного тракта ENDO (Киото, Япония, 2022), Международном

форуме по заболеваниям пищеварительного тракта (IDDF) Гибрид (Гонконг, Китай, 2022), Межрегиональной научно-практической конференции «Проблемы лечения больных с острым панкреатитом» (Кемерово, 2022), Всемирном конгрессе гастроэнтерологов (WCOG) (Дубай, ОАЭ, 2022), Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» в 2023 и 2024 году (Санкт-Петербург), 49-й сессии ЦНИИ гастроэнтерологии «Гастроэнтерология: настоящее и будущее» (Москва, 2023), Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: Инновационные решения» (Ленинск-Кузнецкий, 2023), VIII Съезде хирургов Сибирского федерального округа (Кемерово, 2023), XV Съезде РОХ совместно с IX Конгрессом Московских Хирургов (Москва, 2023), 4-м Всемирном конгрессе по эндоскопии желудочно-кишечного тракта ENDO (Сеул, Южная Корея, 2024).

### **Публикации**

По теме диссертационной работы опубликовано 19 научных статей, в том числе 5 – в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки Российской Федерации для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и 10 статей — в медицинских журналах, индексируемых в международной базе цитирования Scopus. Кроме того, получен патент Российской Федерации на изобретение.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав, содержащих результаты анализа собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация представлена на 170 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 47 таблицами, 35 рисунками. Список литературы включает в себя 156 источников, среди которых 23 отечественных и 133 иностранных авторов.

### **Личный вклад автора**

Автором лично выполнялись оперативные вмешательства, произведен анализ и обобщение литературных данных по теме диссертационной работы, регистрация и обработка первичной медицинской документации, проведена обработка и статистический анализ данных, резюмирование полученных результатов диссертации.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### Актуальные вопросы профилактики постманипуляционного панкреатита (ПМП)

#### 1.1 Распространенность, патогенез, методы диагностики ПМП

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) – сегодня это обобщающий термин ретроградных вмешательств в области папиллы, методика эндоскопии, при которой эндоскоп с боковым обзором вводится в двенадцатиперстную кишку, после чего инструменты вводятся в желчные или панкреатические протоки, чтобы обеспечить их рентгенологическую визуализацию путем введения контрастного вещества и/или выполнения различных интервенционных процедур, например, удаление камня желчных протоков. Это сложная эндоскопическая процедура с длительной кривой обучения и имеет ряд осложнений, которые могут быть даже опасными для жизни. С момента своего появления в 1968 году ЭРХПГ стала широко используемой эндоскопической процедурой при различных заболеваниях. ЭРХПГ с самого начала была преимущественно диагностической процедурой, однако в течение последнего десятилетия она преимущественно проводилась по терапевтическим показаниям, как из-за доступности других методов визуализации, позволяющих проводить соответствующий отбор пациентов для интервенционной ЭРХПГ, таких как УЗИ брюшной полости (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), эндоскопическая ультрасонография (ЭУС), так и высокой частоты осложнений. Известно, что осложнения возникнут у части пациентов, даже если они выполняются эндоскопистами со значительным опытом в ЭРХПГ. Также известно, что ряд факторов, связанных с пациентом и техникой, увеличивает риск осложнений. ЭРХПГ требует седации и, следовательно, дополнительно сопряжена с риском побочных эффектов, связанных с анестезией. Большинство осложнений после ЭРХПГ проявляются в течение первых 6 часов после процедуры.

Постманипуляционный панкреатит (ПМП) — наиболее частое осложнение чреспапиллярных вмешательств на протяжении последних десятилетий. Хотя у большинства пациентов с ПМП протекает незаметно или с легким клиническим течением (80-90% случаев), у некоторых пациентов развиваются тяжелые осложнения, такие как полиорганная недостаточность, некроз поджелудочной железы и/или парапанкреатической жировой клетчатки, перипанкреатические скопления жидкости и смерть в 1% случаев [45]. Согласно данным целого ряда рандомизированных контролируемых исследований, частота встречаемости постманипуляционного панкреатита достигает от 2,7% до 37% [31]. Коттон и его коллеги (1991), анализируя осложнения папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) в более чем 11 400 ЭРХПГ, сообщили о частоте ПМП 2,1% и уровне смертности 0,2% [58]. Freeman и коллеги (1996), проанализировав более 2300 ЭРХПГ, показали уровень ПМП 5,4% при уровне смертности <0,1% [69]. Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) 2015 года с участием почти 13 300 пациентов показал, что уровень ПМП составляет 9,7%, а общий уровень смертности — 0,7%, при этом интересно различаются уровни ПМП и смертности в зависимости от географического местоположения: 8,4% и 0,2% в Европе, 9,9% и 0% в Азии и 13% и 0,1% в Северной Америке соответственно [90]. Согласно недавнему обзорному исследованию, проведенному в Западной Азии, ПМП может возникать до 15% случаев в нормальных условиях, но до 25% случаев в случаях высокого риска [120]. Другой систематический обзор проспективных исследований с участием почти 17 000 пациентов показал более низкую частоту ПМП на 3,47% [30]. Крупное американское ретроспективное исследование, в котором приняли участие более 1,2 миллиона пациентов в период с 2011 по 2017 год, привело к выводу, что уровень смертности увеличился с 2,8% пациентов с ПМП до 4,4% в конце периода исследования, несмотря на то, что уровень ПМП составлял 4,5% и, таким образом, сопоставим с предыдущими публикациями [112]. У пациентов с дисфункцией сфинктера Одди (ДСО)

сообщаемая частота ПМП достигала 15% [151]. Недавнее РКИ в Японии с участием 370 пациентов, перенесших билиарное стентирование, показало, что у пациентов без билиарной сфинктеротомии уровень ПМП составил 20,6% по сравнению с 3,9% у пациентов с предшествующей папиллосфинктеротомией [88]. При всех возможностях современной медицины, смертность при развитии ПМП сохраняется на достаточно высоком уровне и достигает до 7 - 15%, а в случаях развития деструктивных форм достигает 40 - 70%. Помимо этого, данный предмет обсуждения касается и экономической стороны, требуя зачастую длительного пребывания пациента, использования ресурсов отделения интенсивной терапии, что значительно увеличивает стоимость лечения ПМП [11; 147]. Проблемы профилактики ПМП на данный момент служат предметом для научных дискуссий, этой теме посвящено большое количество исследований передовых клиник всего мира. В результате обзора литературы с использованием электронных ресурсов крупнейших медицинских библиотек PubMed, Medline, eLibrary установили, что за последний год было опубликовано более 200 научных исследований зарубежных и отечественных авторов, посвященным проблеме профилактики постманипуляционного панкреатита. Несмотря на технический прогресс и рекомендации научных обществ частота осложнений и смертность, связанная с процедурой, по-видимому, со временем не уменьшились. Одна из возможных причин заключается в том, что ЭРХПГ стала преимущественно терапевтической процедурой. За последние полвека глобально было предложено более 30 различных способов предупреждения ПМП, подавляющее большинство которых представлены медикаментозными средствами [21]. На сегодняшний день из представленных методов профилактики ПМП нет абсолютно эффективных и безопасных, что сохраняет актуальность этой проблемы для многих ученых и требует дальнейшего исследования [154].

В консенсусной статье 1991 г. ПМП определяется как «клиническое свидетельство панкреатита» после ЭРХПГ, связанное с трехкратным повышением уровня амилазы в сыворотке через  $\geq 24$  ч и требующее госпитализации или длительного пребывания в стационаре [58]. После этого, в 1996 г., Freeman добавил боль (т.е. новую или усиливающуюся боль в животе) в качестве дополнительного критерия к определению ПМП [69]. В руководстве ESGE 2020 г. по нежелательным явлениям, связанным с ЭРХПГ, ПМП определяется как состояние, связанное с возникновением или усилением характерных болей в животе и сочетается с повышением уровня ферментов поджелудочной железы (липаза или амилаза более 3 раз выше верхней границы нормы), что продлевает плановую госпитализацию или требует экстренную госпитализацию после ЭРХПГ [64].

По данным отечественной литературы, постманипуляционный панкреатит (пост-ЭРХПГ панкреатит, ЭРХПГ-индуцированный панкреатит, ЭРХПГ-ассоциированный панкреатит, посткатетеризационный панкреатит) — это остро протекающее воспаление поджелудочной железы (ПЖ), чаще всего появляющееся после выполнения диагностических или лечебных ретроградных эндоскопических манипуляций, в основе которого лежит ферментная аутоагрессия, с дальнейшей дистрофией поджелудочной железы, возможностью присоединения вторичной септической инфекции и развития панкреонекроза [19]. После проведения ЭРХПГ у 25-75% пациентов встречается в крови бессимптомное повышение уровня панкреатической амилазы (до 3 норм), при этом такое клиническое состояние не расценивается, как осложнение. Необходимо подчеркнуть, что на сегодняшний момент отсутствуют унифицированные временные промежутки определения уровня ферментов поджелудочной железы в крови и в моче после ЭРХПГ с целью оценки осложнений [32]. При транзиторной гиперамилаземии отсутствуют типичные клинические проявления панкреатита (характерные боли в животе, тахикардия, тошнота, рвота, парез кишечника), после ЭРХПГ в первые 24 - 48

ч при лабораторном исследовании отмечается увеличение уровня амилазы сыворотки и/или мочи более, чем в два раза, с последующим регрессом до нормального уровня. С точки зрения диагностики ПМП, после ЭРХПГ часто возникает дискомфорт в животе; таким образом, клиническая оценка в сочетании с сывороточной амилазой и/или липазой необходима для дифференциации преходящего вздутия живота после процедуры, ПМП и других осложнений, например, перфорации, холангита и неустранимой обструкции желчевыводящих путей (например, из-за оставшихся камней в желчном пузыре) [28]. При развитии ПМП часто наступает тяжелое нарушение моторики двенадцатиперстной кишки, которое сопровождается тупой болью в эпигастрии или левом подреберье и плохо купируется обычными анальгетиками, также сопутствует тошнота и рецидивирующая рвота. Характерным рентгенологическим признаком для ПМП считается вздутие поперечной ободочной кишки (симптом Гобье), которое связано с ее изолированным парезом. Другими симптомами ПМП являются тимпанит и притупление в отлогих местах (из-за свободной жидкости в брюшной полости). Также возможно отделение по дренажам из брюшной полости экссудата с высокими цифрами амилазы [3]. Необходимо добавить, что после выполнения ЭРХПГ развитие болевого абдоминального синдрома может быть не связано с возникновением ПМП. По данным Bretthauer M. и соавт., это объясняется инсuffляцией воздуха при проведении манипуляции; наряду с этим отмечено снижение болевого абдоминального синдрома при использовании в ходе процедуры вместо воздуха углекислого газа [42].

Определение активности амилазы в крови и моче считается наиболее распространенным и бюджетным методом биохимической диагностики ПМП. Но при этом чувствительность и специфичность данного метода варьируются от 30 до 92% и от 20 до 60%, соответственно [4]. Кроме того, в настоящее время отсутствуют общие убеждения касательно пороговых величин, доказывающих наличие ПМП. Так, для некоторых авторов ориентиром

служит верхняя граница нормы [94], а для других авторов - показатели, превышающие ее в 3 - 6 раз [150]. По данным отечественной литературы, традиционно принимают во внимание значения, превышающие норму в 2 - 4 раза (гиперамилаземия более 60-120 г/ч•л) [23]. Для усиления достоверности диагностики ПМП некоторыми авторами [4] предлагается подсчитывать активность альфа-амилазы в слезе пациента, а не в сыворотке крови. Согласно их убеждению, такой способ организационно более быстрый и простой, так как не предполагает забор крови у пациента из вены и изготовления сыворотки. В норме у здоровых людей значения активности амилазы в слезе составляют от 130 до 250 Е/л ( $193,5 \pm 20,9$  Е/л), как правило, регистрируют ПМП, если амилаза повышается более 300 Е/л. Но при этом данный метод нигде в практической медицине активно не применяется. Определение повышенной активности липазы крови в диагностике постманипуляционного панкреатита выступает в качестве высокоспецифичного показателя [83]. Установлено, что липаза более стойко держится в крови, чем амилаза, в связи с этим ПМП при помощи такого теста диагностируется и через несколько суток от возникновения осложнения [123]. Гиперлипаземия, однако, так же, как и гиперамилаземия, не отличается высокой специфичностью при патологии поджелудочной железы, поскольку она регистрируется при различных заболеваниях органов желудочно-кишечного тракта [138]. Она регистрируется у 60% пациентов с патологией гепатобилиарной системы, при развитии почечной недостаточности, острой кишечной непроходимости, при опухолях предстательной железы и прочих непанкреатических заболеваниях. По данным результатов исследования G. Rompianesi и соавт. [123], определение концентрации трипсиногена в моче после операции на поджелудочной железе является в достаточной степени информативным тестом для ранней диагностики постманипуляционного панкреатита. Установлено, что чувствительность теста определения трипсиногена в моче достигала 100%, а специфичность - 92%. По данным отечественной литературы [4], при проведении дифференциальной диагностики ПМП и

другой абдоминальной патологии непанкреатического генеза чувствительность теста трипсиногена-2 в моче варьировалась от 91% до 95%, а специфичность - от 95 до 99%, что может использоваться для первоначальной диагностики ПМП.

Определение концентрации в крови и моче фосфолипазы А2, а также исследование сывороточной эластазы-1 в последнее время играют роль в диагностике ПМП, в том числе прогноза формирования осложнений. Чувствительность теста обнаружения фосфолипазы А2 при ПМП достигает 100%, а специфичность - 90% [67]. В недавнем исследовании корейских авторов показано, что повышение фосфатов в сыворотке крови находится в прямой связи с тяжелым ПМП. В случае подтверждения, уровень фосфатов может выступать в роли уникального прогностического маркера [54]. По некоторым данным, обнаружение активности эластазы-1 в сыворотке крови специфично для поздней диагностики ПМП, так как повышенные показатели сохраняются до 10 дней от начала заболевания. Между тем, показатели активности эластазы-1 в крови обнаруживают низкую специфичность для выявления ПМП [62]. Вместе с тем невозможно выбрать «золотой стандарт» из лабораторных показателей для достоверной диагностики ПМП, потому что многие из них имеют высокую чувствительность, но низкую специфичность. Так, в одном из недавних исследований показано, что исходный уровень нативной реналазы очень чувствителен для прогнозирования ПМП (чувствительность 97% (30/31) и специфичность 16% (38/242)) [111].

Большинство авторов небольшую гиперамилаземию связывают с отеком области БДС и физиологическими отклонениями у пациентов, в связи с этим рассматривают в качестве послеоперационного периода без осложнений [10; 14]. В настоящее время не определена четкая граница между транзиторной амилаземией и легким панкреатитом.

ПМП можно классифицировать по степени тяжести (ASGE, ESGE, Токийское руководство по холангиту и холециститу 2018 г.) [64;

134]. Консенсусный документ первоначально определял легкую и умеренную степень ПМП исключительно в зависимости от продолжительности госпитализации (т. е. пребывание в больнице до 2–3 дней или 4–10 дней соответственно). Тяжелая степень ПМП определялась, как госпитализация более 10 дней или геморрагический панкреатит, или флегмона, или псевдокиста, требующие вмешательства (чрескожного дренирования или хирургического вмешательства). Пересмотренная Атлантская классификация рассматривает местные осложнения, осложнения системного характера и органную недостаточность (продолжительность в течение 48 часов) как факторы, определяющие тяжесть постманипуляционного панкреатита [37]. По данным консенсуса, тяжелый панкреатит встречается примерно в 5% случаев ПМП [90] и характеризуется наличием стойкой ( $> 48$  часов) органной недостаточности; умеренная степень: транзиторная ( $\leq 48$  часов) органная недостаточность и/или наличие местных или системных осложнений; легкий панкреатит: нет местных и системных осложнений [37]. По-видимому, пересмотренная Атлантская классификация точнее прогнозирует тяжесть и смертность ПМП по сравнению с общепринятыми критериями [127].

Отсутствие общих патогенетических постулатов ПМП приводит к затруднениям его диагностики и в применении профилактических мероприятий. Предложены следующие основные механизмы формирования ПМП: термический, аллергический, механический, гидростатический, химический, ферментативный, инфекционный [19].

Повреждение ацинарной ткани поджелудочной железы вызывает утечку панкреатического сока, но для активации процессов аутолиза требуется энтерокиназа, то есть контакт сока с желчью и кишечным содержимым, что не всегда происходит. Помимо травмы паренхимы поджелудочной железы, важным условием для развития ПМП является наличие панкреатической гипертензии. В таких условиях происходит обратный заброс содержимого кишечника и желчи в протоки поджелудочной железы, что, в свою очередь,

активирует панкреатические ферменты [108]. Таким образом, дуоденальная гипертензия представляет собой значимый этиологический фактор в развитии ПМП. Дополнительно к этому, повышение давления в системе протоков поджелудочной железы и внепеченочных желчных протоках также считается важным этиологическим фактором. Оно возникает в результате посттравматического отека области БДС, который вызван рефлекторными реакциями при проведении операций на желчевыводящих путях [9]. Это в значительной степени подтверждается тем, что у большинства пациентов с ПМП заболевание возникает после операций на внепеченочных желчных протоках, особенно после прямых вмешательств на БДС, таких как бужирование, папиллосфинктеропластика и форсированное зондирование желчных протоков жесткими металлическими инструментами. Это нередко приводит к образованию «ложного хода» и затруднениям при извлечении застрявших в БДС конкрементов [9; 19].

В соответствии с «аллергической теорией», ПМП развивается в результате сенсибилизации организма экзогенными и эндогенными факторами, что приводит к повреждению ацинарных клеток ПЖ и проникновению антигенов в кровотоки, что, в свою очередь, вызывает образование к ним антител [114]. Справедливость «аллергической теории» находит подтверждение в исследованиях [44], которые демонстрируют увеличение концентрации циркулирующих иммунных комплексов в крови, а также снижение как абсолютного, так и процентного соотношения Т-активных и Т-общих лимфоцитов. Тем не менее, основное значение в развитии ПМП имеют исходные характеристики поджелудочной железы, а также предрасположенность к возникновению воспалительных и разрушительных процессов в ней в ранние сроки после операции. Согласно различным источникам [63], от 7,1% до 63,8% пациентов с ПМП имели хронический панкреатит. Перечисленные выше факторы, способствующие заболеванию, инициируют активацию ферментов поджелудочной железы и

аутокаталитические реакции, которые определяют патогенез формирования ПМП, не отличающийся от такового при других разновидностях острого панкреатита.

Некоторые исследователи полагают, что возникновение ПМП после транспапиллярных вмешательств может быть связано с увеличением давления в протоках поджелудочной железы вследствие ЭРХПГ, а также из-за затрудненного оттока секрета, вызванного отеком или повреждением устья протока. Это, в свою очередь, может привести к повреждению ацинарных клеток и запустить воспалительный процесс, который сопровождается системным высвобождением цитокинов [4,142]. В конечном итоге, уровень развивающейся системной воспалительной реакции определяет степень тяжести ПМП [106]. В целях предотвращения осложнений, связанных с заболеваниями поджелудочной железы, предпринимаются комплексные профилактические меры, направленные на устранение или минимизацию воздействия нескольких ключевых факторов. Некоторыми факторами считаются: уменьшение спазма сфинктера Одди и секреции ПЖ, профилактика нарушения оттока из главного панкреатического протока, предупреждение воспаления [12]. По данным M.L. Freeman частота развития ПМП зависит от количества инъекций контраста в вирсунгов проток [70]. Панкреатит развивается у 2,5% пациентов, перенесших ЭРХПГ, в случае, если введения контраста в вирсунгов проток не произошло, у 7,1% больных при однократной инъекции контраста, у 10,5% в случае двукратного контрастирования вирсунгова протока, у 11,0% пациентов после 3-х кратного контрастирования главного панкреатического протока и у 8,2% больных при 4 и более инъекциях контраста. Частота развития ПМП может быть связана со степенью контрастирования вирсунгова протока [33]. По данным Cheon Y.K. и соавт., исследовавших результаты обследования 14331 пациентов, заполнение контрастом вирсунгова протока до уровня головки, тела и хвоста поджелудочной железы осложнялось развитием ПМП в 3,6%, 4,5% и 8,6%

случаев соответственно; при отсутствии контрастирования вирусного протока ПМП развивался в 0,8% случаев ( $P=0,001$ ) [50]. Однако, в литературе нет единого мнения о прямой связи развития ПМП с видом контрастного вещества, применяемого для холедохо- и вируснографии в процессе проведения ЭРХПГ; в частности, это относится к необходимости разведения используемого контраста, а также количества и скорости введения [119]. Некоторые авторы склоняются к мнению, что применение ионных контрастных веществ является фактором химической агрессии, вызывающей ПМП [116]. По данным других авторов, применение высокоосмолярных контрастных препаратов не приводит к сокращению частоты развития ПМП [115]. Из-за их высокой стоимости, не рекомендуется рутинное применение этих препаратов при ЭРХПГ. В то же время ESGE рекомендует использовать наиболее низкий объем контрастного вещества, насколько это возможно в каждом конкретном случае [64].

Термическое воздействие при проведении ЭПСТ по данным литературы является также существенным фактором развития ПМП [152], причиной этого считают термическое поражение ткани поджелудочной железы под действием монополярной коагуляции.

Таким образом, на фоне увеличения частоты заболеваний органов панкреатобилиарной зоны неуклонно растет количество ЭРХПГ с ЭПСТ и осложнений в виде ПМП [65]. Следует отметить, что, несмотря на общую с острым автономным панкреатитом патогенетическую модель, ПМП имеет определенную характерную специфику. ПМП может возникать после выполнения любого объема эндоскопических ретроградных вмешательств по поводу различных нозологий.

Таким образом, отсутствие единой концепции ПМП, многообразие и неэффективность известных приемов профилактики ПМП, сохраняющаяся частота тяжелого ПМП позволяют говорить о нерешенности проблемы

эффективной профилактики ПМП, особенно тяжелого ПМП, и обосновывают необходимость дальнейших исследований.

## 1.2 Меры профилактики развития ПМП

### 1.2.1 Факторы риска ПМП

Из-за потенциально тяжелого, но модифицируемого характера ПМП важно распознавать его факторы риска, большинство из которых могут быть связаны с пациентом или процедурой. Рекомендации Европейского общества эндоскопии желудочно-кишечного тракта (ESGE) выделяют следующие факторы риска развития ПМП [64; 112] (Таблица 1), и подразделяют эти факторы на связанные с пациентом и процедурой, на «определенные» и «вероятные» группы. Можно рассматривать высокий риск ПМП, если имеется один определенный фактор (связанный с пациентом или процедурой) или два вероятных фактора.

Таблица 1 – Факторы риска постманипуляционного панкреатита (ПМП)

Факторы риска нежелательных явлений	Отношения шансов
<b>Определенные факторы риска, связанные с пациентом</b>	
Подозрение на дисфункцию сфинктера Одди	2,04 - 4,37
Женский пол	1,40 - 2,23
Ранее перенесенный панкреатит	2,00 - 2,90
ПМП в анамнезе	3,23 - 8,7
<b>Определенные факторы риска, связанные с процедурой</b>	
Сложная канюляция	1,76 - 14,9
Канюляция панкреатического протока струной-проводником	2,1 - 2,77
Контрастирование протока ПЖ	1,58 - 2,72
<b>Вероятные факторы риска, связанные с пациентом</b>	

Молодой возраст	1,59 - 2,87
Нерасширенный внепеченочный желчный проток	3,8
Отсутствие хронического панкреатита	1,87
Нормальный билирубин сыворотки крови	1,89
Терминальная стадия почечной недостаточности	1,7
Застойная сердечная недостаточность	1,3
Употребление алкоголя	1,1
Черная раса	1,1
Ожирение	1,1
<b>Вероятные факторы риска, связанные с процедурой</b>	
Предварительная сфинктеротомия (pre-cut)	2,11 - 3,1
Панкреатическая сфинктеротомия	1,23–3,07
Расширение сфинктера билиарным баллоном	4,51
Неполноценная холангиолитоэкстракция	4,5
Внутрипротоковое УЗИ	2,4

В течение последних трех десятилетий изучаются факторы риска развития ПМП, связанные с особенностями пациента: женский пол, подозрение на дисфункцию сфинктера ампулы БДС (сфинктера Одди), ПМП в анамнезе, ожирение, отсутствие хронического панкреатита, отсутствие дилатации общего желчного протока, возраст моложе 60 лет, нормальный уровень билирубина (на период выполнения ЭРХПГ), а также факторы, связанные с проводимой процедурой: сложная и длительная канюляция БДС, атипичная эндоскопическая папиллотомия, выполнение эндоскопической папиллотомии на коагуляции, введение контрастного вещества в проток ПЖ, баллонная дилатация неизмененного сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы, рассечение сфинктера устья протока ПЖ, рассечение малого сосочка ДПК [101; 105]. У пациентов молодого возраста вероятной причиной более частого развития ПМП указывается отсутствие атрофии ПЖ, присущей пожилым

пациентам [152]. По этой же причине, а также в связи со снижением энзиматической активности, частота развития ПМП у пациентов с хроническим панкреатитом ниже [101]. Некоторые определенные факторы риска ПМП, связанные с пациентом, такие как подозрение на дисфункцию сфинктера Одди, женский пол и перенесенный панкреатит подтверждено двумя недавними систематическими обзорами (32 381 и 54 889 пациентов, 12 и 28 исследований) [47,61]. Оба исследования продемонстрировали, что предшествующий ПМП является независимым фактором риска (ОШ 2,90 и 3,23, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,87–4,48). Следует отметить, что более молодой возраст не мог быть подтвержден как фактор риска в одном из недавних систематических обзоров и не изучался в другом [47; 61]. Однако в более недавнем проспективном исследовании (996 пациентов) возраст менее 35 лет был независимым фактором риска ПМП (ОШ 0,035) [66].

Наличие патологии БДС (дуоденальный папиллит, парафатеральный дивертикул), стриктура холедоха и холедохолитиаз значительно повышали риск ПМП, доля которого составила, соответственно, 37,5%, 39,4% и 40,1% ( $p < 0,001$ ) [15]. Поскольку чрезмерное манипулирование сосочком является фактором риска развития ПМП, важно изучить сосочки и оптимизировать условия перед попыткой канюляции. Два недавних исследования действительно показали более высокую частоту затрудненной канюляции и ПМП для сосочков выпирающего типа и малого типа [48; 77]. Более раннее немецкое исследование, классифицирующее БДС по размеру и крыше, пришло к выводу, что они не влияют на успешную билиарную канюляцию, в то время как стабильное положение эндоскопа и визуализация сосочка были прогностическими [156]. Билиарная канюляция может быть технически сложной. ESGE определяет сложную канюляцию, как время канюляции  $> 5$  мин,  $> 5$  контактов с сосочком или  $\geq 1$  случайная канюляция вирсунгова протока (так называемое правило «5-5-1») [133]. Анализ 1067 пациентов показал, что частота ПМП составляла 3,9% для времени канюляции от 3 до 5

минут и до 11,9% после 5 минут попыток канюляции. Частота ПМП достигала 16% у пациентов с более, чем 5-минутными попытками канюляции и канюляцией вирсунгова протока [98]. Вполне вероятно, что менее опытные эндоскописты будут иметь более высокие показатели ПМП и других осложнений. Lee с соавторами [96] обнаружили, что эндоскописты с меньшим опытом, возможно, из-за трудностей с канюляцией желчных протоков, имели более высокую частоту ПМП по сравнению с более опытными эндоскопистами (ОШ 1,63; 95% ДИ, 1,05–2,53). Отчасти это можно объяснить тем, что меньший опыт приводит к увеличению времени канюляции, что связано с более высокой частотой ПМП [98]. Новые данные подтвердили, что результативность сфинктеротомии с предварительным разрезом зависит от времени: оба метаанализа показали, что сфинктеротомия с предварительным разрезом связана с двукратным увеличением риска ПМП, в то время как два дополнительных метаанализа (999 и 523 пациентов, 7 и 5 РКИ) показали, что у пациентов с затрудненным доступом желчных путей раннее предварительное рассечение связано с более низким риском ПМП по сравнению с постоянными попытками канюляции, особенно когда процедура выполняется квалифицированными эндоскопистами (относительный риск [ОР] 0,43 и 0,29) [131]. Что касается объема, метаанализ (13 исследований, 59437 пациентов) показал, что осложнения были менее частыми, когда ЭРХПГ выполнялись эндоскопистами большого опыта (ОШ 0,7, 95% ДИ 0,5 - 0,8), но не в центрах большого объема; только три исследования сообщили конкретно о ПМП (8289 процедур); не было никакой связи между опытом врача-эндоскописта (от <25 до <156 / год) и ПМП [89]. Более недавнее многоцентровое исследование (1191 пациент) выявило менее опытных эндоскопистов (<200 процедур ЭРХПГ) в качестве независимого фактора риска ПМП (ОШ 1,63, 95% ДИ 1,05–2,53) [96]. Что касается определенных, связанных с процедурой факторов риска ПМП, затрудненная канюляция и контрастирование вирсунгова протока были подтверждены в нескольких метаанализах, в которых изучались эти факторы [148].

Сфинктеротомия, включая эндоскопическую сфинктеротомию желчевыводящих путей и поджелудочной железы, была определена как фактор риска в двух метаанализах. Эндоскопическая сфинктеротомия поджелудочной железы также была независимым фактором риска в популяционном исследовании 381288 пациентов.

Инфекционный механизм предполагает развитие ПМП на фоне использования эндоскопа, контаминированного микробной флорой, поэтому некоторые авторы рекомендуют антибиотикопрофилактику этого осложнения [41]. Несмотря на высокие показатели эндоскопического загрязнения после повторной обработки, инфекции после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) колеблются от 0,01% до 1,4% процедур [95]. Тем не менее, инфекции, возникающие после стационарной ЭРХПГ, достигали 8% в больнице третичного уровня в Китае [80].

Таким образом, продолжается оценка известных и поиск новых факторов риска ПМП для обеспечения лучшего контроля за пациентами, разработка системы эффективных медикаментозных или эндоскопических профилактических мероприятий этого серьезного осложнения.

### **1.2.2 Фармакологическая профилактика ПМП**

Вне зависимости от провоцирующего фактора, начальное повреждение ПЖ в конечном счёте ведёт к преждевременной активизации протеолитических ферментов и её самоперевариванию, с последующей клинической манифестацией ПМП; развитие панкреатита в ответ на повреждение отмечается, как правило, в течение 2-12 часов после ЭРХПГ. В соответствии с этим, проводимые профилактические мероприятия сфокусированы на одном или нескольких механизмах; они включают в себя предупреждение нарушения оттока из панкреатического протока, прерывание воспаления, уменьшение спазма сфинктера Одди и ограничение панкреатической секреции [9]. Проведено множество исследований для изучения профилактического

эффекта применения различных групп медицинских препаратов [121]. Препараты, применяемые для фармакологической профилактики ПМП, допустимо разбить на следующие группы:

1. Лекарственные средства, оказывающие влияние на сократимость сфинктера Одди (нифедипин, нитроглицерин, лидокаин, ботулотоксин). Метаанализ 12 РКИ показал, что нитроглицерин снижает общую частоту ПМП, но не значительно снижает частоту умеренного и тяжелого ПМП [60], при этом сублингвальное применение (хотя и только в 2 из 12 РКИ) является более эффективным, чем внутривенное или трансдермальное введение. Оценка фармакологической профилактики ПМП, проведенная Объединением по исследованиям результатов в области эндоскопии США (USCORE), рекомендовала использовать сублингвальный нитроглицерин у пациентов с аллергией на НПВП или в случаях, когда стентирование поджелудочной железы невозможно, а также аддитивную профилактику НПВП у пациентов с высоким риском, которые не получают стентирование поджелудочной железы [91]. Использование нитроглицерина может привести к гипотонии и головной боли, поэтому его следует использовать с осторожностью в этих контекстах, особенно с внутривенными и сублингвальными препаратами [78; 128]. По мнению отечественных авторов, грудная эпидуральная анестезия (нейроаксиальная блокада) с использованием лидокаина является эффективным методом профилактики развития ПМП, авторами показано снижение частоты развития такого осложнения с 12,4 до 3,1% наблюдений [14]. Но у данной методики имеются определенные недостатки: необходимость привлечения врача, владеющего методикой проведения анестезии; инвазивность метода (несмотря на его безопасность); ограничение в применении у больных с коагулопатиями (например, у пациентов с печёночной недостаточностью); возможность применения только у госпитализированных больных. При поиске публикаций в наиболее авторитетных зарубежных научных библиотеках выяснено, что

профилактический противопанкреатический эффект грудной эпидуральной анестезии обсуждается в единичных клинических исследованиях. Исследования, демонстрирующие применение спазмолитиков для профилактики ПМП, в частности сульфата магния, показали противоречивые результаты [78].

2. Антибиотики применяются с целью химиопрофилактики ПМП с позиции уменьшения вторичного инфицирования. Антибиотикопрофилактика ПМП еще не доказана и не установлена, и по этому вопросу существуют противоречивые точки зрения. Например, Американское общество гастроинтестинальной эндоскопии рекомендует антибиотикопрофилактику ЭРХПГ у пациентов с обструкцией желчных протоков [78]. Исследования, проведенные Rätty с коллегами [122] показывают, что антибиотикопрофилактика эффективно снижает риск развития ПМП. Обычно для профилактики ПМП используются антибиотики широкого спектра действия (цефтазидим, гентамицин и другие) [117]. Более поздние исследования показали, что профилактическое использование антибиотиков не влияло на частоту развития панкреатита или холангита [81].

3. Антисекреторные средства (соматостатин и его аналоги) наиболее изучены и широко применяемы для профилактики панкреатита [35]. Соматостатин и октреотид уменьшают экзокринную секрецию ПЖ, а также регулируют цитокиновый каскад и оказывают цитопротекторное воздействие на клетки ПЖ. Многими исследователями изучалась эффективность применения октреотида для предупреждения развития ПМП, однако получены противоречивые результаты [12]. Так, если в метаанализе Andriulli с соавт. (2000) показано, что соматостатин снижает риск ПМП с коэффициентом преимущества 0,38 по сравнению с группой контроля, то в обновленном метаанализе Andriulli с соавт. (2007), который включал девять исследований, сообщалось, что не выявлено значительного влияния октреотида на развитие ПМП (7,3% в контроле, 5,3% основной группы; ОШ = 0,73; 95 % ДИ: 0,540–

1,006), независимо от продолжительности инфузии (менее 6 или 12 и более часов) [30]. Метаанализ соматостатина в профилактике ПМП выявил общее снижение риска при применении соматостатина (ОШ, 0,6; 95% ДИ, 0,41–0,89), но это было значимо только у пациентов с высоким риском, а не у пациентов с низким риском [145]. Несмотря на это, ESGE в настоящее время не рекомендует соматостатин из-за неопределенности оценок (верхняя граница ДИ метаанализа была близка к 1) [64]. Ингибиторы протеаз (препараты аprotинина - контрикал, трасилол и гордокс) представляют собой белки, обладающие свойством инактивации протеолитических ферментов эндогенного и экзогенного происхождения. Установлено, что действие этих препаратов основано на инактивации трипсина, химотрипсина, плазмина, калликреина; при этом они практически не влияют на их синтез. Взаимодействие между активными ферментами поджелудочной железы и антипротеолитическими препаратами происходит в основном в плазме крови, однако не исключено, что это возможно и в ткани железы. Другие ингибиторы протеазы, такие как габексат [155], улинастатин [49] и нафамостат [153], также были изучены, но не рекомендуются ESGE из-за неопределенной эффективности.

4. Противовоспалительные средства, глюкокортикостероиды, аллопуринол, N-ацетилцистеин, тромбоцитактивирующий фактор, интерлейкин-10, ингибиторы протеаз, гепарин, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) также применяются для профилактики ПМП. Добавление антиоксидантов не оказывает положительного влияния на частоту ПМП. В качестве антиоксидантов использовались селенит,  $\beta$ -каротин и пентоксифиллин (каждый в одном исследовании), N-ацетилцистеин (НАС) в трех исследованиях и аллопуринол в шести исследованиях [71]. Например, аллопуринол продемонстрировал полезные свойства на животных моделях. Тем не менее, три испытания с участием людей дают противоречивые и неубедительные результаты [104]. Европейским (ESGE, 2014), Американским

(ASGE, 2017) обществами желудочно-кишечной эндоскопии рекомендовано всем пациентам без противопоказаний проводить ректальное введение 100 мг диклофенака или индометацина непосредственно перед или после ЭРХПГ. Помимо ректальных суппозиториях, изучены и другие пути введения. Пероральный диклофенак [82], целекоксиб [87] или комбинация уденафила и ацеклофенака [97] не снижают частоту ПМП по сравнению с плацебо или инфузией физиологического раствора. Герачи и его коллеги провели исследование из пяти групп ( $n = 20$  на группу), сравнивая диклофенак, вводимый перорально, внутримышечно, внутривенно, ректально и плацебо, и обнаружили, что ПМП был самым низким (т.е. 0%) в группе ректального диклофенака [73]. Также обсуждались оптимальные сроки применения НПВП, субанализ 346 пациентов из исследования FLUYT показал, что частота ПМП составила 8% в группе НПВП до ЭРХПГ против 18% в группе НПВП после ЭРХПГ [129]. Доза используемых ректальных суппозиториях составляла 100 мг как для диклофенака, так и для индометацина. Недавнее крупное РКИ ( $n = 1037$ ), в котором сравнивали 100 мг и 200 мг индометацина после ЭРХПГ у пациентов с высоким риском, не выявило различий в показателях ПМП [68]. Конечно, известные опасения может вызывать возможность развития побочных эффектов от применения НПВП – прежде всего, связанных с негативным влиянием этих препаратов на органы желудочно-кишечного тракта, даже однократный прием этих препаратов может приводить к опасным последствиям, таким, как кровотечение или перфорация язвы. НПВП не рекомендуются при беременности (более 30 недель беременности), пациентам с аллергической или псевдоаллергической реакцией на НПВП в анамнезе, такой как респираторный синдром, усугубленный НПВП, или тяжелыми реакциями в анамнезе, такими как синдром Лайелла или синдром Стивенса-Джонсона, связанные с НПВП. По мнению многих авторов, считается, что однократное применение НПВП является наиболее дешевым и удобным (в сравнении с другими методами профилактики) способом предупреждения развития ПМП [64; 91].

5. Инфузионную терапию (внутривенное введение жидкости) следует рассматривать при противопоказании НПВП [92]. Раствор лактата Рингера был выбран на основе предыдущих исследований, показывающих связь с благоприятными биомаркерами воспаления и его способностью ослаблять ацидемию [65]. Два метаанализа подтверждают роль инфузионной терапии в профилактике ПМП, в которых оценивали эффективность агрессивной и стандартной внутривенной гидратации лактатным раствором Рингера для предотвращения ПМП; они включали 3–7 РКИ [149]. При использовании этого метода следует соблюдать осторожность у пациентов со значительной перегрузкой жидкостью, например, застойной сердечной недостаточностью, декомпенсированным циррозом печени и тяжелым хроническим заболеванием почек. ESGE рекомендует применять 3 мл кг/ч во время ЭРХПГ и 20 мл/кг в виде болюса после ЭРХПГ, а затем 3 мл/кг/ч в течение 8 часов.

Таким образом, несмотря на очень широкий спектр предлагаемых и изучаемых в мультицентровых исследованиях фармакологических препаратов для профилактики ПМП, нет полного удовлетворения от результатов их применения. Поиски «идеального» препарата для предупреждения ПМП (дешевого, эффективного, без побочных эффектов, для однократного применения) является приоритетной задачей исследователей в разных странах на ближайшее будущее.

### **1.2.3 Эндоскопическая профилактика ПМП**

Стентирование главного панкреатического протока является относительно новым подходом к профилактике ПМП [36]. В мета-анализе 4 рандомизированных проспективных исследований, проведенном в 2007 году Andriulli A. и соавт. и включившем в себя 268 пациентов, продемонстрировано 2-х кратное снижение частоты развития ПМП при использовании панкреатического стента (24,1% против 12%;  $P=0.009$ ) [30]. ESGE рекомендует профилактическое стентирование ПЖ у отдельных пациентов с

высоким риском ПМП (непреднамеренное введение проволочного проводника/контрастирование протока поджелудочной железы, канюляция с двойным проводником). Для профилактического стентирования поджелудочной железы предлагают использовать короткий панкреатический стент 5-Fr без внутреннего фланца, но имеющий фланец или косичку со стороны ДПК; проходимость стента из протока поджелудочной железы следует оценить в течение 5-10 дней после установки, а оставшиеся стенты следует удалить эндоскопически [65]. Но, по мнению некоторых авторов, сама установка панкреатического стента может вызывать обструкцию Вирсунгова протока, кровотечение, инфекционные осложнения и сопровождаться самопроизвольным отхождением дренажа [84]. В ряде случаев (при наличии тонкого и/или извилистого панкреатического протока) установка стента заканчивается неудачей, что увеличивает риск развития ПМП. В связи с этим представляют интерес результаты исследования M.L. Freeman и соавт.: после проведения 225 процедур ПМП развился у двух из трёх пациентов (66,7%), у которых установка панкреатического стента завершилась неудачей, в то время как при успешной постановке стента панкреатит развился у 32 из 222 пациентов (14,4%) [70]. Одним из недостатков пластиковых стентов является их закупорка, особенно при длительном использовании. Изобретение биоразлагаемых стентов позволяет быстро элиминировать стенты (в течение 12 дней), тем самым устраняя необходимость рентгенографии брюшной полости +/- удаление стентов [29].

ESGE рекомендует проводить билиарную канюляцию под контролем струны-проводника из-за более высокого уровня успеха и предотвращения контрастирования протока поджелудочной железы [118]. В исследовании Michoroulos и соавт. отмечена 95% частота успешных канюляций общего желчного протока при ЭРХПГ с использованием гидрофильного проводника катетера; ПМП развился в 2,3% случаев [107]. Cheung и соавт., на основании результатов исследования 2132 пациентов, перенесших ЭРХПГ, выявили

значимое уменьшение частоты реактивного панкреатита (3,2%) в случае проведения канюляции общего желчного протока с использованием проводника катетера по сравнению с группой пациентов, у которых данная методика не применялась (8,7%) [51]. В тоже время Shin SH и соавт. [125] в проведенном проспективном нерандомизированном исследовании сообщают о более высоком уровне встречаемости ПМП в связи с катетеризацией протоков проводником в процессе проведения ЭРХПГ. Однако некоторые авторы не согласны с этим, проводя большие рандомизированные исследования, они высоко оценивали роль струны-проводника для профилактики послеоперационных осложнений, особенно ПМП после ЭРХПГ и ЭПСТ [140]. По данным Бебуришвили А.Г. с соавт., анализ непосредственных результатов ЭПСТ по проводнику и без него демонстрирует статистически значимое уменьшение уровня послеоперационных осложнений при выполнении ЭПСТ по проводнику с 8,1 до 1,2% [1]. Но, несмотря на обнадеживающие результаты, данная техника требует дальнейшего изучения, так как не были проведены исследования в группах пациентов с высоким риском развития постманипуляционного панкреатита.

Перед канюляцией крайне важно иметь устойчивое положение эндоскопа, изучить морфологию сосочка, определить устье и спланировать траекторию канюляции, чтобы избежать чрезмерной травмы БДС. В зависимости от доступа и ампулярной морфологии может быть разумно начать с альтернативного сфинктеротома или с более тонкого (0,025 дюйма) гидрофильного проводника [34]. Повышает риск развития ПМП неправильное расположение режущей струны папиллотома и ход рассечения тканей при ЭПСТ (на 1-3 часа в поле зрения эндоскопа вместо 10-12 часов), выполнение надсекающей папиллотомии торцевым электродом. Рекомендуемым ESGE методом профилактики считают использование смешанного режима

коагуляции или режим резания. Но по данным Verma D. с соавт. на частоту развития ПМП не влияет применяемый режим тока при ЭПСТ [144].

Одной из ведущих причин развития ПМП, по мнению многих авторов, является механическое воздействие на зону БДС и травматизация протоковых систем, что обычно связано длительной неэффективной попыткой канюляции, сопровождающейся выраженным отеком тканей, проведением инструментальной ревизии инструментом (катетером, папиллотомом, корзиной Дормиа). Очень важно определить сложную канюляцию, используя правило «5-5-1», которое затем должно подсказать стратегию доступа второй линии. Повторение ЭРХПГ в другой день, так называемый метод «интервальной ЭРХПГ», обычно через 2-4 дня, является еще одним действенным вариантом. Deng с соавт. [59] и Colan-Hernandez с соавт. [56] сообщили об успешной канюляции желчевыводящих путей примерно у 80% при повторных процедурах после неудачной первичной ЭРХПГ с папиллотомией с предварительным разрезом желчевыводящих путей. Рекомендуется прекратить процедуру через заранее определенное время (например, 45 минут), если канюляция не увенчалась успехом, и повторить попытку в другой день. В исследовании интервальной ЭРХПГ ПМП встречался у 1,6% (0-2,9%), все случаи были легкими [141].

В некоторых случаях было показано, что предварительная сфинктеротомия (pre-cut) или фистулотомия игольчатым ножом снижает ПМП [76]. Изначально считалось, что данная техника требует более высокого уровня подготовки и опыта эндоскописта, но многие работы показали рутинное использование данной методики [141]. В этой технике игольчатый нож используется для тщательного рассечения БДС, чтобы непосредственно визуализировать и канюлировать холедох. Папиллотомия сначала инициируется путем размещения игольчатого ножа в верхней части устья, около положения «12 часов», в предполагаемой оси желчного протока. Затем

делается разрез в головном направлении, протягивая игольчатый нож вверх, к крыше сосочка, с включенным электрическим током. После того, как мышечный слой мышцы билиарного сфинктера визуализируется, сосочек может быть канюлирован или может быть сделан дополнительный разрез для пересечения билиарного сфинктера, что позволяет прямую канюляцию холедоха. Недавний метаанализ шести рандомизированных контролируемых исследований, в которых приняли участие 898 пациентов, показал, что ранний прекат не только увеличивает частоту канюляции желчевыводящих путей (ОШ: 1,87; 95% ДИ: 1,15–3,04), но и значительно снижает риск ПМП по сравнению со стандартной канюляцией (ОШ: 0,49; 95% ДИ: 0,30–0,80) [46].

У пациентов с маленьким или труднодоступным БДС предварительная папиллотомия (pre-cut) или фистулотомия с использованием игольчатого ножа может быть затруднена. В этих случаях для достижения билиарного доступа может быть использована техника транспанкреатической сфинктеротомии (ТПС). В этой технике стандартный сфинктеротом поперечно вводится в ампулу или главный проток поджелудочной железы, ориентированный в положение «11 часов». Затем делается разрез путем проталкивания сфинктеротома вверх к холедоху. Разрезаются как перегородка, так и ампулярный сфинктер. Считается, что этот метод позволяет лучше контролировать глубину разреза по сравнению со стандартным игольчатым ножом и устраняет необходимость замены сфинктеротома на игольчатый нож [93]. Также было описано использование проводника для помощи канюляции протока поджелудочной железы перед ТПС [72].

Эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) в настоящее время не является всемирной стандартной диагностической процедурой на ранних стадиях острого билиарного панкреатита, но было показано, что она точна, безопасна и экономична при диагностике обструкции желчных путей по сравнению с магнитно-резонансной холангиопанкреатографией и ЭРХПГ и,

следовательно, в предотвращении ненужной ЭРХПГ и связанных с ней осложнений [21]. Ранняя ЭУС при острой патологии панкреатобилиарной зоны позволяет, при необходимости, провести немедленное эндоскопическое лечение и значительно сэкономить на ненужных оперативных процедурах, что снижает возможные сопутствующие осложнения [29]. Никаких новых данных о роли внутривидеоскопического УЗИ или синергетическом эффекте факторов риска ПМП не поступало. В эндоскопическом методе рандеву под ультразвуковым контролем желчный проток (или проток поджелудочной железы) прокалывается через трансгастральный или трансдуоденальный доступ, а затем проводник проходит антероградно через БДС. Затем сфинктеротом может быть направлен по проводнику или параллельно проволоке для канюляции желчевыводящих путей, тем самым уменьшается время канюляции и травматизация БДС, что снижает риски ПМП [86].

В качестве альтернативы ЭПСТ была предложена баллонная гидродилатация (БГД) БДС. В настоящее время имеется две точки зрения. Если БГД БДС в США из-за высокого риска панкреатита применяется редко, то в Европе и в Азии этот вид вмешательства практикуется все чаще [126]. В настоящее время отсутствует единое мнение по показаниям и методике выполнения БГД. Спорными моментами являются вид дилатации (пневматическая или гидравлическая), диаметр используемого баллона, давление в нем, оптимальная экспозиция и кратность процедуры. По мнению авторов, при баллонной дилатации значительно реже, возникают кровотечения, однако метод сопровождается значительным, по сравнению с ЭПСТ, риском развития ПМП и неприменим при рубцовых изменениях БДС, так как в течение первого года после вмешательства возможен его рецидив. У пациентов, нуждающихся в эндоскопической БГД БДС, продолжительность дилатации представляется значимой. Рандомизированное клиническое исследование показало, что при этой технике с 10-миллиметровым баллоном дилатация <1 мин была связана с более высокой частотой ПМП (15%) по

сравнению с 5 мин с ПМП 4,8% и с более высоким успехом извлечения камня в 5-минутной группе [100]. Другое исследование показало, что БГД в течение <3 мин имела повышенную частоту ПМП на 13% по сравнению с 3% в группе 3–5 минут [55]. Таким образом, у пациентов, нуждающихся в комбинации БГД БДС и ЭПСТ, продолжительность дилатации 30 с может привести к меньшему ПМП.

При стриктурах желчевыводящих путей саморасширяющиеся металлические стенты могут быть развернуты без сфинктеротомии, особенно у пациентов с высоким риском кровотечения. Из ретроспективных исследований показатели ПМП, по-видимому, выше при использовании металлических стентов (8,0%) по сравнению с пластиковыми стентами (4,8%) [103], но схожи для покрытых и непокрытых (6,9% против 7,5%,  $p = 0,82$ ) [57]. В недавнем рандомизированном клиническом исследовании сфинктеротомия перед установкой стента ассоциировалась с более низкими показателями ПМП (3,9%) по сравнению с пациентами без сфинктеротомии (20,6%,  $p < 0,001$ ) [88].

Таким образом, в арсенале врача-эндоскописта в настоящее время имеется довольно большое количество инструментов и технических методов для профилактики ПМП, таких как панкреатические стенты, гидрофильные проводники, баллоны для дилатации БДС, предварительная и транспанкреатическая сфинктеротомия, метод «интервальной ЭРХПГ», ЭУС. Но данные методы имеют также свои ограничения использования, такие как большие материальные затраты на расходники, специальная подготовка и длительное обучение специалистов, дорогостоящее оборудование, анатомические особенности, удлинение времени манипуляции, дополнительная травматизация тканей. Однако, эти приемы оцениваются по-разному и не гарантируют абсолютной профилактики ПМП. Поэтому повышение эффективности эндоскопической профилактики ПМП требует дальнейшей разработки.

### 1.3 Нерешенные вопросы профилактики ПМП

Поскольку многомерный анализ показал, что факторы риска ПМП независимы, считается, что они обладают кумулятивным эффектом.

Несмотря на широкий спектр рекомендаций для профилактики осложнений при ретроградных эндоскопических вмешательствах, практические специалисты пренебрегают ими пользоваться по разным причинам. В этом плане весьма показательны данные британских ученых, которые провели анонимный опрос 373 специалистов, выполнявших ЭРХПГ в рутинной практике. Оказалось, что лишь треть респондентов (34,6%) прибегала к использованию НПВП при проведении эндоскопических вмешательств на БДС. Небольшой опрос опытных эндоскопистов в США в 2019 году показал, что менее половины респондентов использовали ректальные НПВП у пациентов со средним риском. Кроме того, ретроспективный анализ большой базы данных, полученной из электронных медицинских карт пациентов с высоким риском, перенесших ЭРХПГ, выявил линейный рост использования индометацина, начиная с 2012 г., но к 2018 г. он все еще оставался ниже 50%, использование профилактических панкреатических стентов значительно сократилось [75]. Другими популярными методами медикаментозной профилактики ПМП было использование антибиотиков (20,6%), инфузионной терапии (13,2%) и октреотида (1,6%). Около половины из опрошенных врачей (52,5%) применяли в качестве профилактической меры установку панкреатического стента [16]. Некоторые врачи склоняются к антибиотикопрофилактике ПМП, так как инфекции после ЭРХПГ распространены, особенно среди пожилого населения [99]. Пациенты с высоким риском должны быть нацелены на специализированные меры профилактики инфекционного контроля, включая использование дуоденоскопов, которые либо полностью одноразовые, либо имеют одноразовые компоненты.

При изучении систематического обзора 145 рандомизированных клинических исследований в крупных исследовательских центрах, авторами показано, что общая частота ПМП в группах плацебо или с отсутствием профилактического стентирования составляет 10,2%, но среди пациентов с высоким риском достигает 14,1%, и не изменилась в период с 1977 по 2022 год [25]. Тяжелый ПМП и смертность от ПМП встречаются относительно редко.

Таким образом, ПМП является потенциально опасным для жизни осложнением ЭРХПГ, которое можно смягчить с помощью комбинации фармакологических и внутривидеоэндоскопических мер, быстрой диагностики и раннего лечения. Из приведенных данных следует, что в настоящее время до конца не разработаны вопросы оценки вероятности развития ПМП, не существует четких рекомендаций по методике проведения профилактики панкреатита в интраоперационном периоде, исходя из степени выраженности тех или иных прогностических факторов риска [109]. Кроме того, экономические затраты на профилактику ПМП не всегда оправдывают возлагаемые на нее надежды. Поэтому вопрос клинико-экономической эффективности профилактики послеоперационного панкреатита до настоящего времени остается актуальным. Какой препарат наиболее эффективен, следует ли проводить профилактическое лечение всем больным или относящимся только к группе риска, необходима ли комплексная терапия или достаточно ограничиться препаратами одного механизма действия, - эти и множество других проблем все еще являются нерешенными. Наиболее важной проблемой остается стабильная частота тяжелого ПМП, несмотря на указанные выше приемы профилактики и рекомендации по их использованию.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования

Решение поставленных задач основано на проведенном анализе исходов лечения больных с осложненной формой ЖКБ.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

В основу данной работы положен анализ результатов обследования и лечения 1165 пациентов с осложнённой формой желчнокаменной болезни (ЖКБ). Из них в ретроспективное исследование включено 505 пациентов,

проходивших стационарное лечение в ГКБ №29 г. Новокузнецк в 2018-2021 годах, 360 пациентов, проходивших лечение в хирургических отделениях №1 и №2 ГАУЗ ККБСМП г. Кемерово с января 2010 по январь 2012 года. В проспективное исследование включено 300 пациентов, проходивших лечение в хирургических отделениях №1 и №2 ГАУЗ ККБСМП г. Кемерово с марта 2021 года по 2023 год.

Критерии включения:

- возраст пациентов старше 18 лет,
- пациенты с осложненной формой желчнокаменной болезни – острый холецистит, холангит, холангиогенный гепатит, пузырно-дигестивные свищи, билио-билиарные свищи (синдром Мириззи), рубцовые стриктуры желчевыводящих путей.
- пациенты с холедохолитиазом и патологией большого дуоденального сосочка (ДСО, стеноз БДС, папиллолитиаз) вне зависимости от наличия или отсутствия механической желтухи на этом фоне.

Критерии исключения:

- механическая желтуха на фоне онкологических заболеваний печени, 12-перстной кишки, БДС, желчевыводящих путей и желчного пузыря;
- острый панкреатит и/или панкреонекроз на момент проведения эндоскопического вмешательства на БДС или при госпитализации пациента в стационар (в том числе при папиллолитиазе);
- отказ пациента от включения в исследование;
- индивидуальная непереносимость новокаина/лидокаина.

Помимо этого, учитывались общие противопоказания к проведению ЭРХПГ: 1) заболевания, при которых проведение эндоскопического исследования может вызвать ухудшение состояния больного (острая сердечно-сосудистая недостаточность, эпилепсия, инфаркт миокарда); 2) технические трудности, препятствующие ее выполнению (стеноз пищевода, привратника и 12-перстной кишки и невозможность проведения эндоскопа;

рубцово-язвенные изменения луковицы 12-перстной кишки и постбульбарного отдела (не позволяющие выполнить установку эндоскопа для манипуляции на большой дуоденальный сосочек); резекция желудка по Бильрот-II в анамнезе (при отсутствии возможности проведения эндоскопа по приводящей петле и манипуляций на большом дуоденальном сосочке); расположение большого дуоденального сосочка в полости крупного дивертикула (с отсутствием возможности манипуляций на нем); 3) некоррегируемая коагулопатия, 4) непереносимость йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов.

## 2.2 Сравнительная характеристика исследуемых групп

Распределение пациентов по группам представлено в Таблице 2.

Таблица 2 – Распределение пациентов по группам

	Проспективное исследование		Ретроспективное исследование		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ГАУЗ ККБСМП	300	100	360	41,6	660	56,7
НГКБ №29	0	0	505	58,4	505	43,3
Итого	300	100	865	100	1165	100

Возраст пациентов варьировал от 18 до 96 лет, средний возраст составил 62,6 ( $57,4 \pm 16,7$ ) года и не имел различий между группами. Женщин было 828 (71,1%), мужчин – 337 (28,9%) (Рисунок 2).

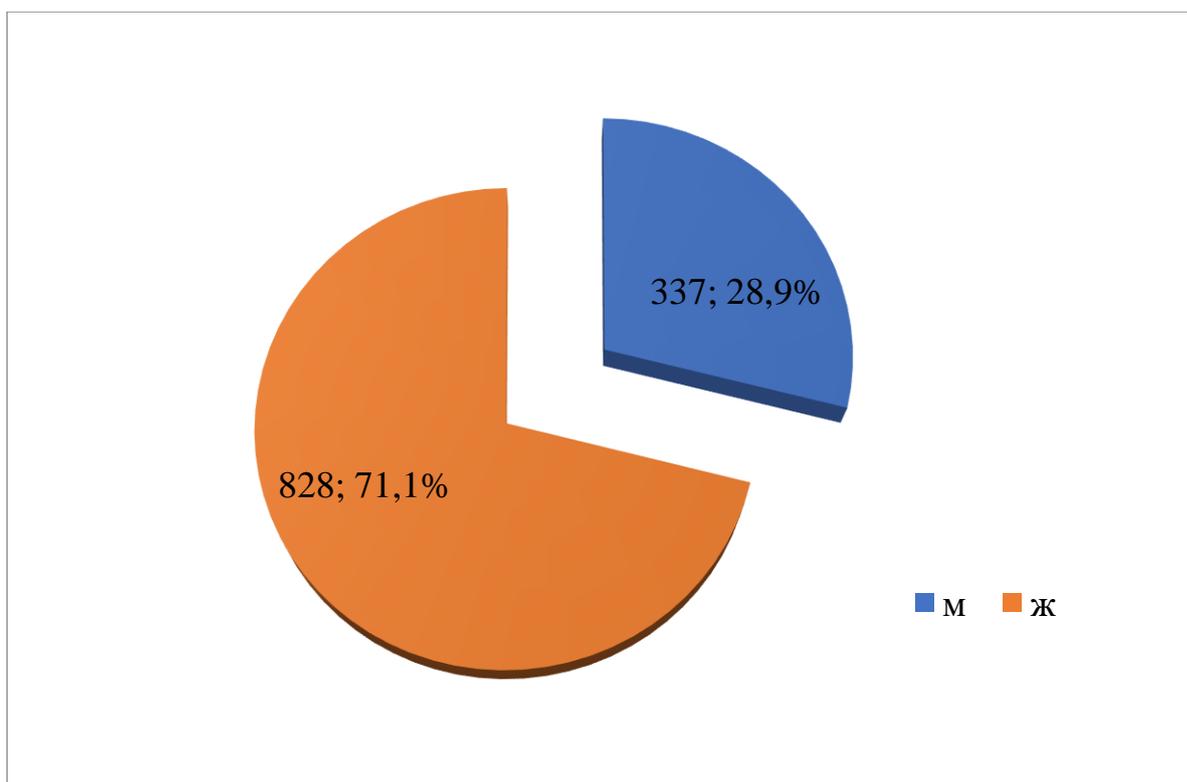


Рисунок 2 – Диаграмма распределения пациентов по полу

Ретроспективное исследование содержало разнородные группы по использованным приемам профилактики. В 1-ю группу (Р-1) вошли 360 пациентов печеночного центра города Кемерово, которым применяли стандартные приемы предупреждения осложнений, включающие премедикацию: атропина сульфат 0,1 % — 1,0 мл в/м, димедрол 1 % — 1,0 мл в/м, промедол 2 % — 1,0 мл в/м, дроперидол 0,25 % — 2,0 мл в/м, нитросорбид 10 мг сублингвально. Вторую группу (Р-2) составили пациенты НГКБ №29, которым использовали только премедикацию сибазоном, атропином и индометацин ректально (241 человек). Третью группу (Р-3) составили 264 пациента НГКБ №29, которым дополнительно к приемам медикаментозной профилактики постманипуляционных осложнений использовали ПББ по завершении манипуляций.

Распределение ретроспективно исследуемых групп больных по возрасту и полу показано в Таблице 3.



Стеноз БДС	59	16,4	48	19,9	55	20,8	p=0,107
Механическая желтуха	101	28,1	54	22,4	76	28,8	p=0,513
Холедохолитиаз	176	48,8	108	44,8	114	43,2	p=0,385
О. холецистит	24	6,7	31	12,9	19	7,2	p=0,153
Итого	360	100	241	100	264	100	

Статистически значимых различий по нозологии пациентов между группами не выявлено.

Основные типы оперативного доступа к внепеченочным желчевыводящим путям у пациентов ретроспективного этапа представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Типы эндоскопической папиллотомии у пациентов ретроспективного этапа

Тип ЭПСТ	Группа P-1		Группа P-2		Группа P-3		p (критерий Краскела-Уоллеса)
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Канюляционная	239	66,4	153	63,5	165	62,5	p=0,160
Атипичная	61	16,9	45	18,7	47	17,8	p=0,913
Смешанная	37	10,3	27	11,2	33	12,5	p=0,085
Не выполнялась	23	6,4	16	6,6	19	7,2	p=0,953
Итого	360	100	241	100	264	100	

Группы оказались сопоставимы по частоте используемых видов папиллотомии, с преобладанием канюляционной техники.

Для решения поставленных задач исследования все пациенты проспективного этапа были разделены на 3 группы следующим образом (по 100 человек):

- основную группу (П-0) составили пациенты, у которых стандартная медикаментозная премедикация дополнена 2 постбульбарными блокадами раствором лидокаина 0,5% - 10 мл до и после вмешательства (Патент РФ №2779221, 05.09.2022),
- в группу сравнения-1 (П-1) вошли пациенты, у которых стандартная премедикация сочеталась с плацебо (2 блокады с физиологическим раствором хлорида натрия (NaCl 0,9% - 10,0)),
- в группу сравнения-2 (П-2) вошли пациенты, у которых проводилась только стандартная премедикация.

Характеристика пациентов проспективного этапа представлена в таблицах 6-7.

Распределение проспективно исследуемых групп больных по возрасту и полу показано в Таблице 6.

Таблица 6 – Разделение больных проспективного этапа по возрасту и полу

Возраст, лет	Группа П-0				Группа П-1				Группа П-2			
	Мужчин ы		Женщин ы		Мужчин ы		Женщин ы		Мужчин ы		Женщин ы	
	Аб с.	%										
20 и менее	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
21–30	2	10	3	4	0	0	8	11	0	0	2	3
31–40	2	10	5	6	1	4	2	3	2	7	6	9
41–50	2	10	5	6	4	14	12	16	1	3	5	7
51–60	1	5	6	8	5	18	13	18	5	16	15	22
61–70	7	33	24	30	10	36	20	28	10	32	15	22
71–80	4	19	25	32	6	21	10	14	9	29	16	23

80 и старше	3	13	11	14	2	7	7	10	4	13	9	13
Всего	21	100	79	100	28	100	72	100	31	100	69	100

Во всех группах преобладали женщины: в основной группе (П-0) – 79 (79%), в группе сравнения П-1 – 72 (72%) и в группе сравнении П-2 – 69 (69%). Возраст участников исследования варьировал от 18 до 92 лет (средний возраст – 66,6 (56,5 ± 15,7) года). Преобладали лица возрастной категории старше 50 лет (в группе П-0 – 81 (81%), в группе П-1 – 73 (73%) и в группе П-2 – 83 (83%)). Статистически значимых различий по возрасту пациентов ( $p = 0,602$ ) и полу ( $p = 0,261$ ) между группами не выявлено.

Основными нозологиями у пациентов проспективного этапа при поступлении были холедохолитиаз, механическая желтуха, стеноз БДС, постхолецистэктомический синдром (ПХЭС), острый холецистит (Таблица 7).

Таблица 7 – Распределение пациентов сравниваемых групп проспективного этапа в зависимости от диагноза заболевания

Диагноз при поступлении	Группа П-0		Группа П-1		Группа П-2		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Стеноз БДС	21	21	11	11	20	20	$\chi^2=1,438$
ПХЭС	1	1	5	5	2	2	
Механическая желтуха	27	27	32	32	25	25	
Холедохолитиаз	47	47	48	48	53	53	
О. холецистит	4	4	4	4	0	0	
Итого	100	100	100	100	100	100	$p=0,862$

Наиболее частым диагнозом у пациентов при поступлении, требующего оперативного лечения, являлся холедохолитиаз: в группе П-0 – 47 (47%), в

группе П-1 – 48 (48%) и в группе П-2 - 53 (53%) ( $p=0,662$ ). Холецистэктомия в анамнезе встречалась у 30% пациентов. Статистически значимых различий по нозологии пациентов ( $\chi^2=1,438$ ,  $p = 0,862$ ) между группами не выявлено.

Всем пациентам проводилась ЭРХПГ с различным объемом вмешательства на БДС (канюляция БДС, типичная эндоскопическая папиллотомия, СЭПТ), ревизия холедоха корзинкой Дормиа. Проведение повторной ЭРХПГ понадобилось 26 пациентам. Виды оперативных пособий представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Виды оперативных вмешательств на БДС у пациентов проспективного этапа

	Группа П-0		Группа П-1		Группа П-2		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Папиллотомии	96	96	99	99	97	97	$p=0,729$
Ревизия корзиной	99	99	95	95	99	99	$p=0,317$
Холедохолитоэкстракция	50	50	50	50	57	57	$p=0,520$
Стентирование холедоха	15	15	17	17	7	7	$p=0,085$
Повторная ревизия	11	11	6	6	9	9	$p=0,450$

Статистически значимых различий по видам оперативных вмешательств между группами не выявлено.

Основным оперативным вмешательством на БДС была папиллотомия в различных модификациях. Основные типы оперативного доступа к внепеченочным желчевыводящим путям представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Типы эндоскопической папиллотомии у пациентов проспективного этапа

Тип ЭПСТ	Группа П-0		Группа П-1		Группа П-2		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	

Канюляционная	83	83	64	64	85	85	0,260
Атипичная	9	9	13	13	6	6	0,913
Смешанная	3	3	8	8	6	6	0,285
Не выполнялась	5	5	15	15	3	3	0,079
Итого	100	100	100	100	100	100	

Также, исследуемые группы проспективного этапа были сопоставимы между собой по диаметру холедоха (на основании результатов ультразвукового исследования органов брюшной полости), количеству больных с желтухой на момент поступления и с нормальным уровнем билирубинемии, частоте сложных случаев канюляции БДС, проведению типичной и супрапапиллярной (атипичной) эндоскопической папиллотомии (СЭПТ) и контрастированию вирсунгова протока в ходе ЭРХПГ ( $p>0,05$ ).

Больные были госпитализированы как в плановом, так и в экстренном порядке.

Эндоскопические ретроградные транспапиллярные вмешательства в проспективной группе выполняли в неотложном (92/30,7%) и плановом порядке (208/69,3%), преимущественно после стихания клинико-лабораторных проявлений воспаления и разрешения механической желтухи, в ретроспективной - в 369/42,7% и 496/57,3% случаев, соответственно (Таблица 10).

Таблица 10 – Виды оперативных вмешательств по срочности у пациентов проспективного этапа

Срочность операций	Группа проспективного исследования		Группа ретроспективного исследования	
	Абс.	%	Абс.	%
Плановые	208	69,3	496	57,3

Неотложные	92	30,7	369	42,7
Всего	300	100	865	100

Повторное вмешательство было выполнено у 175 пациентов, в проспективной группе у 26/8,7%, а в ретроспективной – у 149/17,2%. Под наркозом ЭРХПГ выполняли 342 пациентам, в ретроспективной группе – 315 (36,4%) пациентам, в проспективной - 283 (94,3%) (Таблица 11).

Таблица 11 – Виды обезболивания при проведении оперативных вмешательств у пациентов

Вид обезболивания	Группа проспективного исследования		Группа ретроспективного исследования	
	Абс.	%	Абс.	%
Наркоз	283	94,3	315	36,4
Без наркоза	17	5,7	550	63,6
Всего	300	100	865	100

После распределения участников исследования по возрастным группам становится очевидным, что лечение пациентов с осложнённой формой желчнокаменной болезни имеет социально-экономическое значение в связи с тем, что эта патология наиболее часто встречается среди населения в возрасте от 40 до 80 лет (Таблица 12).

Таблица 12 – Частота встречаемости осложнённой формы желчнокаменной болезни в зависимости от возраста пациентов

Возраст, лет	Группа проспективного исследования		Группа ретроспективного исследования	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины

	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
18–39	7	8,8	27	12,3	22	8,6	70	11,5
40–80	64	80	166	75,4	206	80,2	467	76,8
Более 80	9	11,2	27	12,3	29	11,2	71	11,7
Всего	80	100	220	100	257	100	608	100

В группе проспективного исследования преобладали пациенты с холедохолитиазом (148 человек, 49,3%), механической желтухой (84 человека, 28%). Среди заболеваний, послуживших причиной развития осложненной формы ЖКБ у пациентов группы ретроспективного исследования, максимальное их количество приходилось на острый холецистит – 381 (44%), далее следовали механическая желтуха – 190 (22%), ПХЭС – 121 (14%), холедохолитиаз – 104 (12%). Статистически значимых различий в группах по диагнозам при поступлении не обнаружено ( $p=0,654$ ).

Как видно, все исследуемые группы оказались сравнимы по основным анализируемым признакам – пола, возраста, структуры нозологических форм, типам используемых ретроградных вмешательств, что позволяет использовать представленный материал для решения поставленных задач.

Исследование проведено в соответствии с принципами научных медицинских исследований, заложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1989 года и приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266, одобрено локальным этическим комитетом.

## **2.3 Методы обследования пациентов**

### **2.3.1 Инструментальные методы**

Всем пациентам перед ЭРХПГ проводилась диагностическая эзофагогастродуоденоскопия эндоскопами с торцевой оптикой для оценки состояния слизистой оболочки, наличия патологических наложений и изменений рельефа, а также оценивали просвет, эластичность стенок,

проходимость, также выполняли прицельный осмотр зоны БДС, оценивали состояние слизистой оболочки ДПК в области папиллы, размеры, форму и устье сосочка, наличие и ритм желчеистечения.

Электрокардиография проводилась всем пациентам с оценкой состояния миокарда, нарушений ритма и проводимости, для определения стратегии хирургического вмешательства, выбора анестезии.

### **2.3.2 Лабораторная диагностика**

Всем пациентам перед проведением ЭРХПГ выполнялись: общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови (билирубин общий и с фракциями, общая и панкреатическая амилаза, АСаТ, АЛаТ, ГГТ, ЩФ, глюкоза, общий белок, мочевины, креатинин, калий, натрий), исследование системы гемостаза (АПТВ, протромбиновый индекс, МНО, концентрация фибриногена в плазме), анализ крови на группу и резус-фактор, общий анализ мочи, анализ крови на RW, ВИЧ. Референтные значения амилазы крови считали нормой: 22-100 Е/л. Исследования проводились на автоматических анализаторах Myndrey 6200, Mindray BS-800M, фирмы Mindray Medical International Limited, производства Китай.

### **2.3.3 Рентгенологические исследования**

УЗИ органов брюшной полости проводили пациентам перед проведением ЭРХПГ для оценки состояния и размеров печени, желчевыводящих путей (размеры и толщина стенки желчного пузыря, холедоха, наличие, локализация и размеры конкрементов), поджелудочной железы (размеры, контуры, состояние паренхимы и панкреатического протока) и характера патологии этой зоны, а также для динамической оценки после проведения операции при признаках ПМП. Основными УЗ-признаками острого панкреатита являются: увеличение размеров поджелудочной железы,

стертость контуров, неоднородность структуры, снижение эхогенности, усиленный кровоток, наличие жидкостных включений. Динамический контроль с помощью УЗИ за состоянием всей билиопанкреатической системы позволяет оценить эффективность проводимой консервативной терапии этого осложнения. Важно то, что этот метод не имеет противопоказаний, а безвредность и безболезненность его проведения обуславливают возможность многократных исследований непосредственно у постели пациента. Для диагностики использовался ультразвуковой комплекс РуСкан-65М, НПО «Сканер», Россия.

При проведении ЭРХПГ использовалась рентгеновская установка с ЭОП (фирмы Электрон, Россия), дающая возможность как выполнять снимки, так и проводить рентгеноскопию желчевыводящих путей.

Компьютерная томография проводилась на аппарате Siemens Somatom Score 16 (Германия) преимущественно пациентам с ПМП с целью выявления характерных рентгенологических признаков (увеличение размеров поджелудочной железы, потеря четкости и неровность контуров, неоднородность структуры, инфильтрация парапанкреатической клетчатки, пузырьки воздуха, панкреатогенный выпот).

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) является эффективным неинвазивным методом диагностики холелитиаза, обладающим по сравнению с ЭРХПГ аналогичной точностью в послеоперационной оценке внепеченочной части билиарного тракта, а в возможности визуализации протоков проксимальнее уровня обструкции, превосходящим ее. МРХПГ выполнялась преимущественно пациентам перед плановыми оперативными вмешательствами. У пациентов в послеоперационном периоде основными МРТ признаками ПМП являются отек, увеличение ПЖ, некроз паренхимы и окружающей жировой клетчатки, скопления свободной жидкости в брюшной полости, наличие геморрагического компонента, инфильтрация жировой капсулы почки. Исследования проводились на томографе Brivo MR355 Inspire 1.5 T, компании General Electric, США.

### 2.3.4 Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография выполнялась после стандартной премедикации, натощак, в положении пациента на левом боку или на спине, под общей (пропофол+дексдор) или местной анестезией (лидокаин спрей 10%) под дугой рентгеновского аппарата, вводился эндоскоп до уровня нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки.

ЭРХПГ проводили с применением следующих манипуляций поэтапно:

- а) дуоденоскопия;
- б) канюляция большого дуоденального сосочка;
- в) введение проводника/контрастного препарата в протоковые системы.

Если пациент госпитализировался в плановом порядке, то все обследования проводились амбулаторно.

Для выполнения ЭРХПГ использовалось оборудование фирм Olympus (блок EVIS-150, дуоденоскоп TJF-150) и Fujifilm (блок Eluxeo EP-6000, дуоденоскоп ED-530XT), производства Японии. Канюляцию БДС проводили папиллотомом путем использования стандартных приемов и методик, в том числе с использованием гибкого гидрофильного проводника диаметром 0,035 дюйма с атравматичным кончиком. Использовались все виды папиллотомии: канюляционная (полная, неполная), игольчатая (pre-cut, фистулотомия). В некоторых сложных случаях применялось контрастирование желчных протоков из ампулы БДС или после надсекающей (pre-cut) ЭПСТ. Ревизия холедоха и литоэкстракция корзиной Дормиа и/или баллонным катетером типа Фогарти было осуществлено при наличии холедохолитиаза. Для удаления крупных конкрементов холедоха применялся механический литотриптор. В некоторых случаях выполнялась транспапиллярная установка пластиковых билиарных стентов.

У коморбидных пациентов проводились консультации смежных специалистов. Перед выполнением общей анестезии осуществляли осмотр анестезиолога-реаниматолога.

Пациентам основной группы для профилактики острого постманипуляционного панкреатита при проведении ЭРХПГ и/или ЭПСТ проводили двухэтапную постбульбарную блокаду лимфотропным раствором. Методика заключается в том, что через инструментальный канал дуоденоскопа вводят гибкий инъектор, под углом к доступной стенке нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки через иглу дистальнее большого дуоденального сосочка на 2 - 4 см подслизисто вводят 10 мл 0,5% раствора лидокаина температурой 37°C из одного вкола, после создания первого депо инъектор извлекают, дуоденоскоп подтягивают и выполняют ЭПСТ или ЭРХПГ, затем через инструментальный канал дуоденоскопа вводят гибкий инъектор, в 1 см от папиллы подслизисто вводят 10 мл 0,5% раствора лидокаина температурой 37°C из одного вкола, после создания второго депо инъектор и дуоденоскоп извлекают. Техника манипуляции представлена на Рисунке 3.

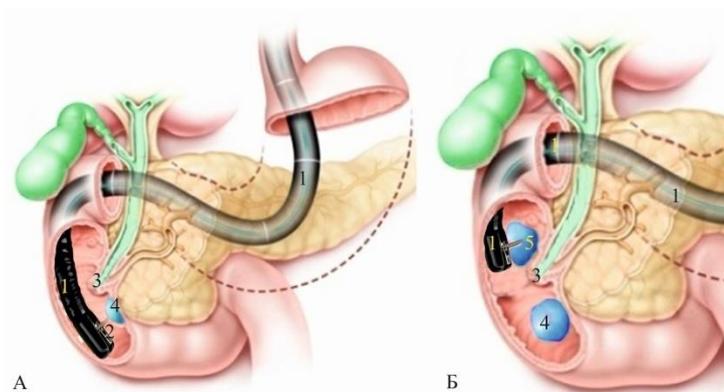


Рисунок 3. - Техника выполнения двойной РББ

Перед ретроградным эндоскопическим вмешательством всем больным проводилась премедикация. Все пациенты за 30 минут до вмешательства получали премедикацию в объёме: атропина сульфат 0,1% - 1,0 мл в/м, димедрол 1% - 1,0 мл в/м, промедол 2% - 1,0 мл в/м, дроперидол 0,25% - 2,0 мл в/м; за 60 мин до ЭРХПГ - нитросорбид 10 мг сублингвально.

Для определения факторов риска развития постманипуляционного панкреатита использовали рекомендации Европейского общества гастроинтестинальных хирургов ESGE 2020 [64]. ESGE предполагает, что пациенты должны считаться подверженными высокому риску развития панкреатита после ЭПСТ, если присутствует хотя бы один определенный или два вероятных фактора риска, связанных с пациентом или с процедурой.

Определенные факторы риска, связанные с пациентом:

- женский пол;
- подозрение на дисфункцию сфинктера Одди (ДСО);
- предшествующий панкреатит в анамнезе;
- панкреатит после предыдущей ЭПСТ.

Определенные факторы риска, связанные с процедурой:

- сложная канюляция;
- инъекция в панкреатический проток;
- попадание проводником хотя бы один раз в панкреатический проток.

Вероятные факторы риска, связанные с пациентом:

- молодой возраст (менее 35 лет);
- нерасширенные внепеченочные желчные протоки;
- отсутствие хронического панкреатита;
- нормальный уровень билирубина в сыворотке крови;
- последняя стадия хронической почечной недостаточности (ХПН).

Вероятные факторы риска, связанные с процедурой:

- предрассечение;
- панкреатическая сфинктеротомия;
- баллонная дилатация сфинктера Одди;
- трудная санация холедоха;
- внутрипротоковое УЗИ.

Для установления диагноза «постманипуляционный панкреатит» и для определения степени его тяжести использовали Рекомендации Российского

общества хирургов «Острый панкреатит» 2022 года [17], согласно которым диагноз устанавливали при наличии двух из следующих трех признаков:

- характерная локализация абдоминальной боли (постоянная сильная эпигастральная боль, часто с иррадиацией в спину, с острым началом);
- превышение показателя сывороточной амилазы не менее, чем в 3 раза выше нормы;
- характерные признаки острого панкреатита при КТ с контрастным усилением либо при МРТ или трансабдоминальном УЗИ.

Для определения степени тяжести панкреатита использовали шкалу критериев первичной экспресс-оценки тяжести острого панкреатита (СПб НИИ СП имени И.И. Джанелидзе – 2006 г.) и шкалу SOFA (The sequential organ failure assessment score) [29].

Легкий панкреатит:

- отсутствие органной недостаточности;
- отсутствие местных или системных осложнений.

Панкреатит средней степени тяжести:

- органная недостаточность, которая разрешается в течение 48 часов (временная недостаточность) и/или
- местные или системные осложнения без постоянной органной недостаточности.

Тяжелый панкреатит:

- стойкая органная недостаточность (> 48 часов);
- недостаточность одной из систем;
- полиорганная недостаточность.

После ЭРХПГ проводилось динамическое наблюдение за состоянием пациента, оценивали его жалобы, клинические проявления. Также исследовались уровень и длительность амилаземии в динамике после ЭРХПГ.

У пациентов с тяжелым ПМП органную дисфункцию оценивали по шкале оценки органной дисфункции SOFA [130]. Это шкала служит для оценки мультиорганной недостаточности у пациентов с сепсисом. В основу шкалы

SOFA положена оценка дисфункции шести систем и органов: дыхательной, сердечно-сосудистой, центральной нервной и свертывающей системы крови, печени и почек – от легкой дисфункции (0 баллов) до тяжелой недостаточности (4 балла).

## **2.4 Методы статистической обработки полученных результатов**

Проведение статистического анализа медицинских данных, обработку результатов лечения выполняли с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 22 (лицензия № 20221223-1) и Microsoft Excel 2013. Описательная статистика использовалась для оценки, анализа и количественного описания полученных данных.

Результаты описательной статистики представлены как число и процент для категориальных переменных, и как среднее значение и ошибка среднего для числовых переменных. Так как все данные имели ненормальное распределение, вычисление средних значений представлены как медиана  $Me$  и 1-го и 3-го квартилей ( $Q1$ –  $Q3$ ) при использовании критерия Манна–Уитни. Для проверки гипотезы о нормальности распределения применяли критерий Колмогорова–Смирнова. Также использовали логистическую регрессию с поправками Бонферрони. При анализе различий значений нескольких независимых выборок для ранжируемых шкал были использованы критерии Краскела–Уоллиса. Для категориальных переменных применялся критерий Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона и точный критерий Фишера.

Метод ранговой корреляции Спирмена применяли для выявления силы и направления корреляционной связи между двумя переменными. Для отбора предикторов, оказывающих наибольшее влияние на зависимую переменную, и оценки сопряженности процессов выполняли корреляционный и пошаговый регрессионный анализ. Различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

Для выявления критической точки переменной применяли ROC-анализ. Индекс Юдена рассчитывали на основе чувствительности и специфичности. Для изучения влияния нескольких переменных на результат лечения (выздоровление или летальность) использовали однофакторный и многофакторный дисперсионный анализ.

## Глава 3. Результаты собственных исследований

### 3.1 Результаты ретроспективного исследования

Ретроспективное исследование содержало разнородные группы по использованным приемам профилактики. В 1-ю группу (Р-1) вошли пациенты печеночного центра города Кемерово (360 пациентов), которым применяли стандартные приемы предупреждения осложнений, описанные выше. Вторую группу (Р-2) составили пациенты НГКБ №29, которым использовали только премедикацию сибазоном, атропином и индометацин ректально (241 человек). Третью группу (Р-3) составили пациенты НГКБ №29, которым дополнительно к приемам медикаментозной профилактики постманипуляционных осложнений использовали ПББ по завершении манипуляций (264 пациента) (Таблица 13).

Таблица 13 – Структура ретроспективного исследования

Группа Р-1		Группа Р-2		Группа Р-3	
Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
360	100	241	100	264	100

Долевое участие осложнений представлено на Рисунке 4.

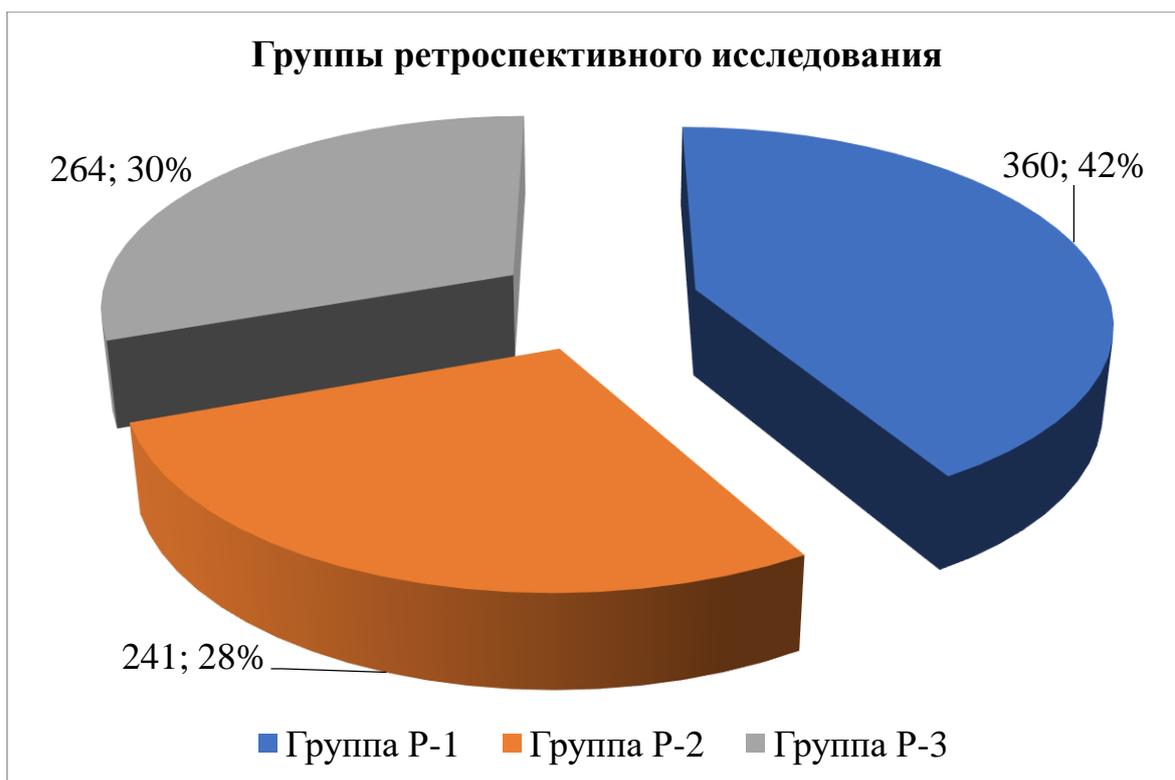


Рисунок 4 – Структура ретроспективного исследования

Как видно, наибольшую часть составили пациенты с различными видами медикаментозной профилактики осложнений (Группа P-1 и Группа P-2). Как демонстрируется на Рисунке 5, примерно одинаковое соотношение мужчин и женщин наблюдалось в группах (критерий  $\chi^2 = 4,749$ ,  $p = 0,117$ ).

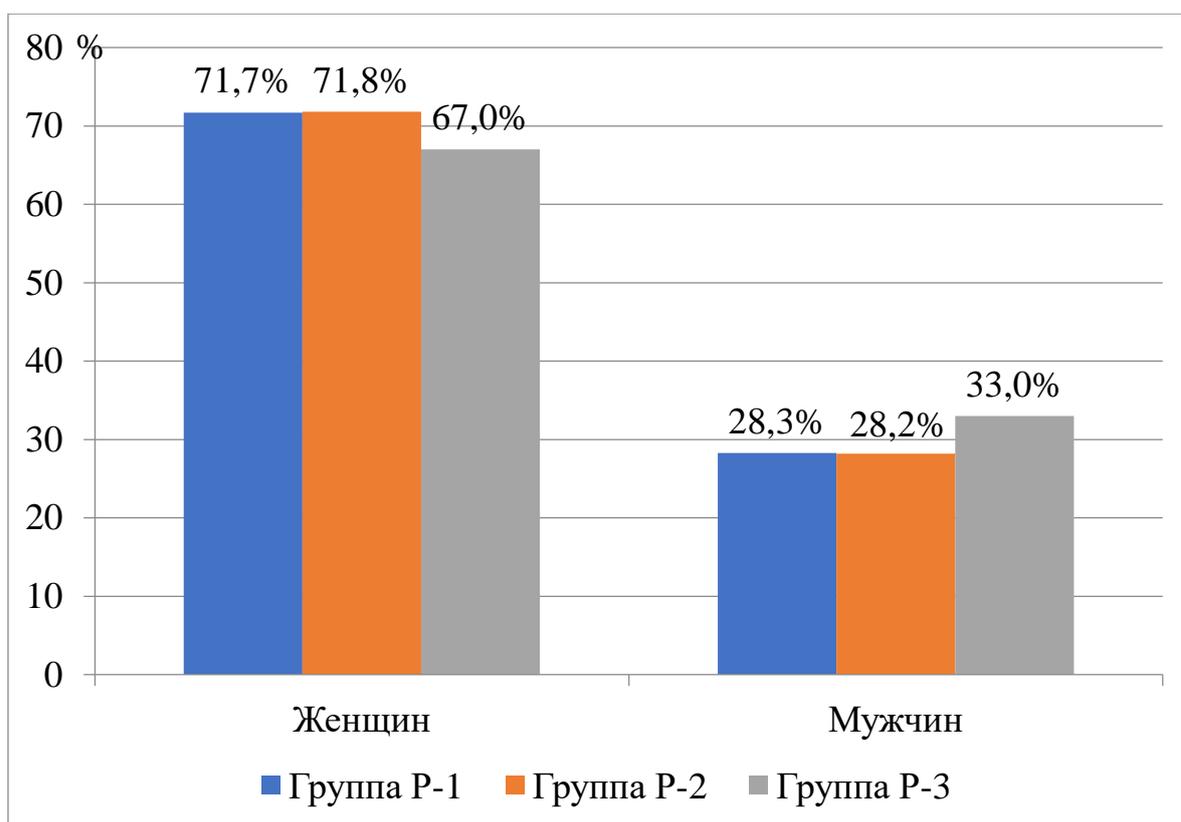


Рисунок 5 – Характеристика пациентов по полу в ретроспективном исследовании (%)

Наибольшее количество женщин было в группе P-1 - 258 (71,7%), в группе P-2 и P-3 – 173 (71,8%) и 177 (67%), соответственно, но без существенных долевых различий. Доля мужчин составила менее одной трети от общего количества.

Статистически значимых различий по возрасту в группах в ретроспективном исследовании не было (критерий  $\chi^2=1,559$ ,  $p=0,602$ ), характеристика пациентов по возрасту представлена на Рисунке 6.

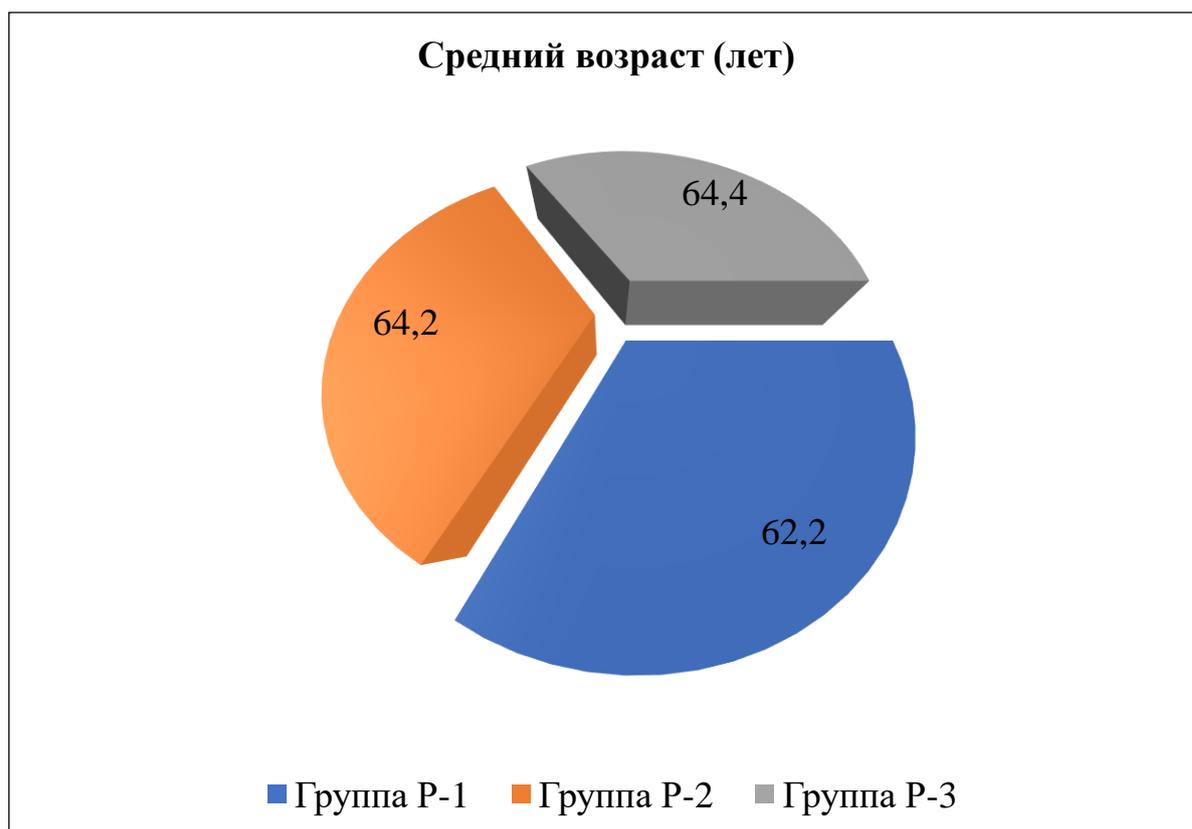


Рисунок 6 – Характеристика пациентов по возрасту в ретроспективном исследовании

Как видно, в группе P-1 средний возраст составил 62,2 года и был ниже, чем в группе P-2 (64,2 года) и группе P-3 (64,4 года).

Задачей ретроспективного анализа результатов использования ЭРПХГ при осложненной ЖКБ было определение как частоты встречаемости ПМП в общей структуре осложнений, так и оценки эффективности использования стандартных схем предупреждения ПМП.

Характеристика групп в зависимости от факторов риска постманипуляционных осложнений в ретроспективном исследовании представлена в Таблице 14.

Таблица 14 – Характеристика групп по частоте факторов риска постманипуляционных осложнений в ретроспективном исследовании

	Группа Р-1	Группа Р-2	Группа Р-3	Всего	р
Женщин	258	173	177	608	$\chi^2= 0,276,$ $p=0,600$
Мужчин	102	68	87	257	$\chi^2= 0,820,$ $p=0,366$
Ср. возраст	62,2 ± 1,4	64,2 ± 1,6	64,4 ± 1,4		критерии Краскела- Уоллиса $p=0,602$
ДСО	112	45	67	224	$\chi^2=$ 1,366, $p=0,243$
Сложная канюляция БДС	150	61	69	280	критерий Манна- Уитни 1 и 2 $p=0,041$ 2 и 3 $p=0,278$ 1 и 3 $p=0,048$
Канюляция/инъекция панкреатического протока	65	61	72	198	$\chi^2= 4,784,$ $p=0,029$
Атипичная ЭПТ	78	37	59	174	$\chi^2= 0,026,$ $p=0,871$
Диаметр гепатикохоледоха	7,2	7,8	8,4		критерии Краскела- Уоллиса $p=0,372$
Уровень билирубина сыворотки	72,1	78,6	75,8		критерии Краскела- Уоллиса $p=0,533$

Факторы риска развития постманипуляционных осложнений по группам при ретроспективе представлены на Рисунке 7.

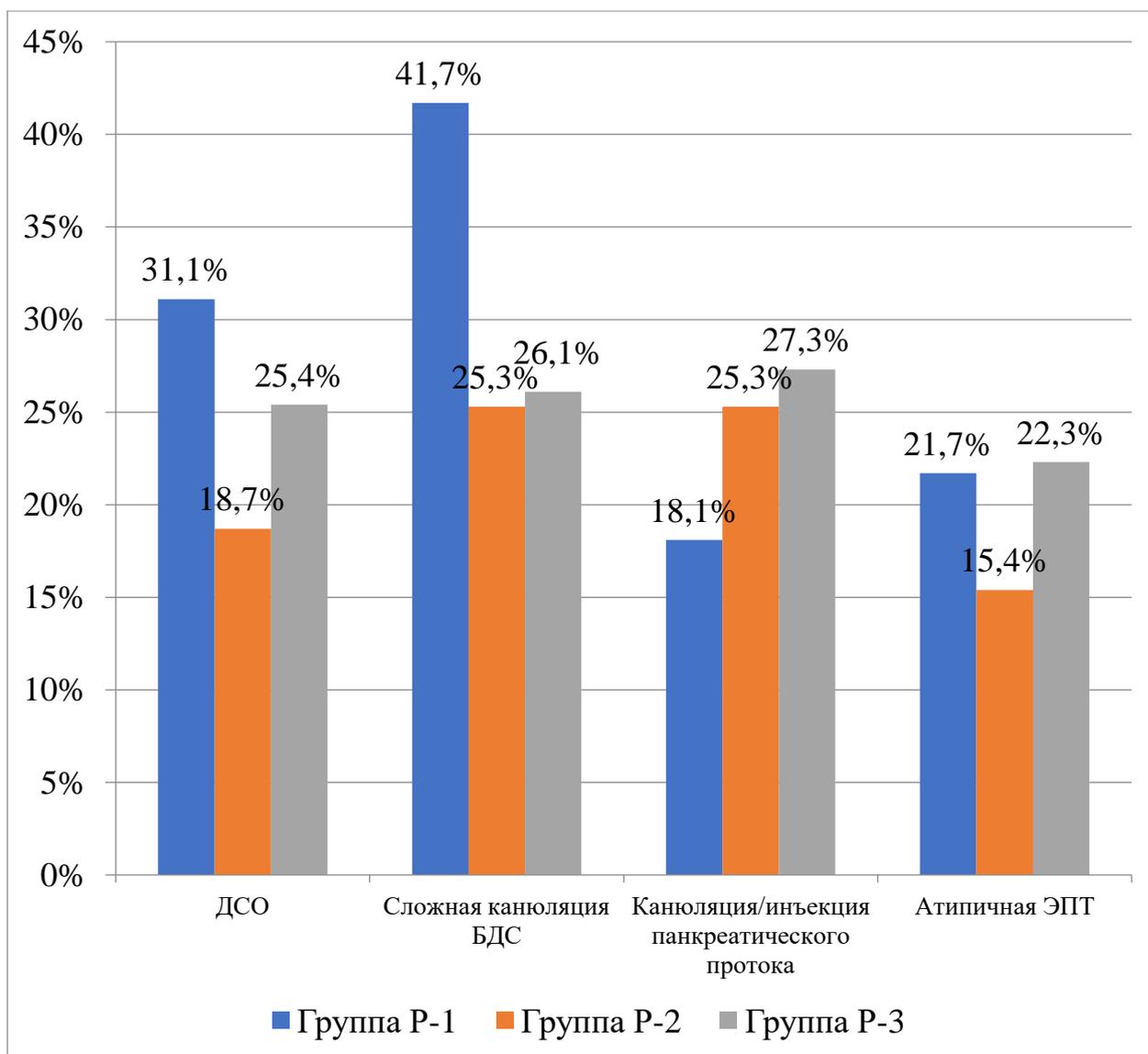


Рисунок 7 – Факторы риска развития постманипуляционных осложнений в ретроспективном исследовании

Как видно, во всех группах присутствовали факторы риска развития постманипуляционных осложнений в различных соотношениях.

Сложная канюляция БДС (41,7%), ДСО в анамнезе (31,1%), атипичная ЭПТ (21,7%), канюляция/инъекция панкреатического протока (18,1%) послужили причиной преобладания в группе Р-1 пациентов с постманипуляционным панкреатитом и панкреонекрозом. В группах Р-2 и Р-3 было больше пациентов с механической желтухой, расширением холедоха и высоким уровнем билирубина сыворотки, что стало причиной преобладания кровотечений.

На Рисунке 8 наглядно демонстрируются различия по диаметру гепатикохоледоха в группах в ретроспективном исследовании (критерии Краскела-Уоллиса,  $p=0,372$ ).

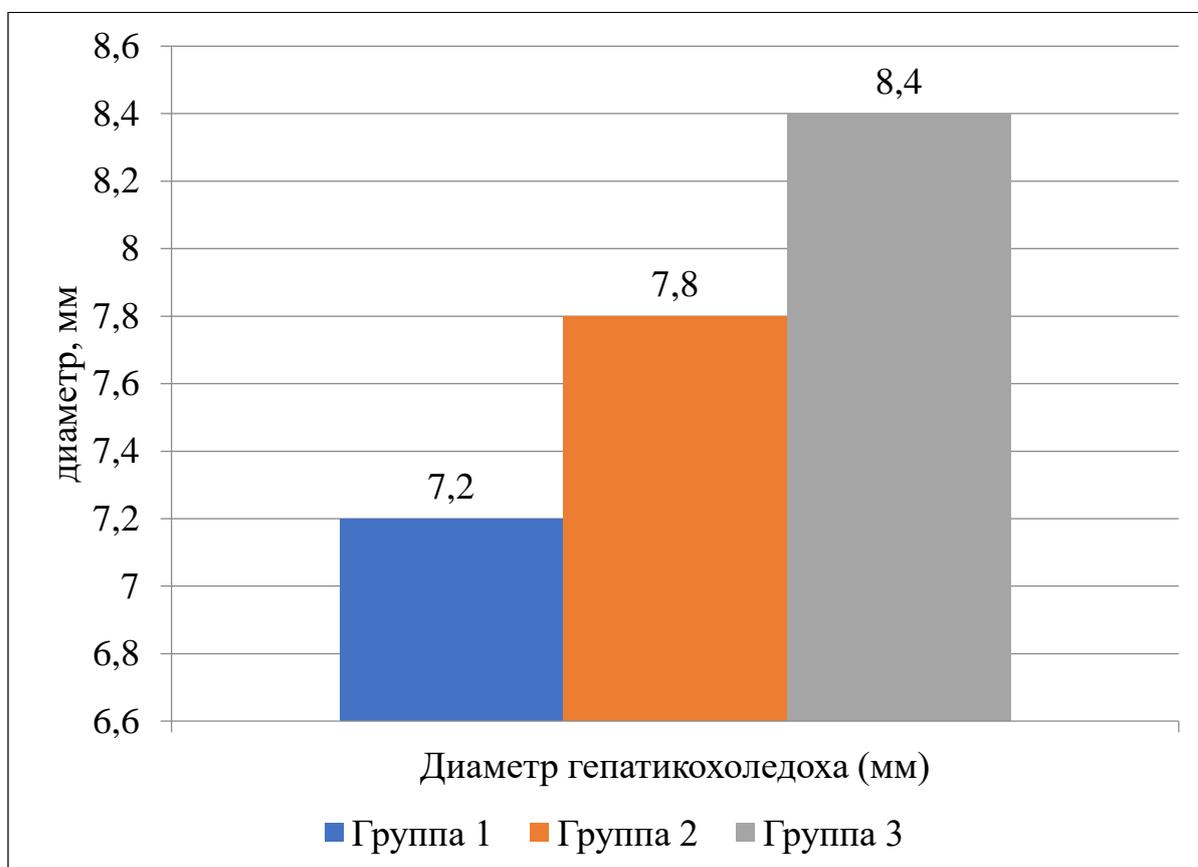


Рисунок 8 – Характеристика пациентов по диаметру гепатикохоледоха в группах в ретроспективном исследовании

Также в группе Р-1 чаще, чем в группе Р-2 и Р-3, чаще встречались ретродуоденальные перфорации вследствие большей продолжительности вмешательства, атипичной и комбинированной папиллотомии.

Отсутствие расширения желчевыводящих путей и гипербилирубинемии у пациентов в группе Р-1 явились дополнительными предикторами развития постманипуляционного панкреатита.

Средний уровень билирубина в сыворотке в группах в ретроспективном исследовании показан на Рисунке 9.

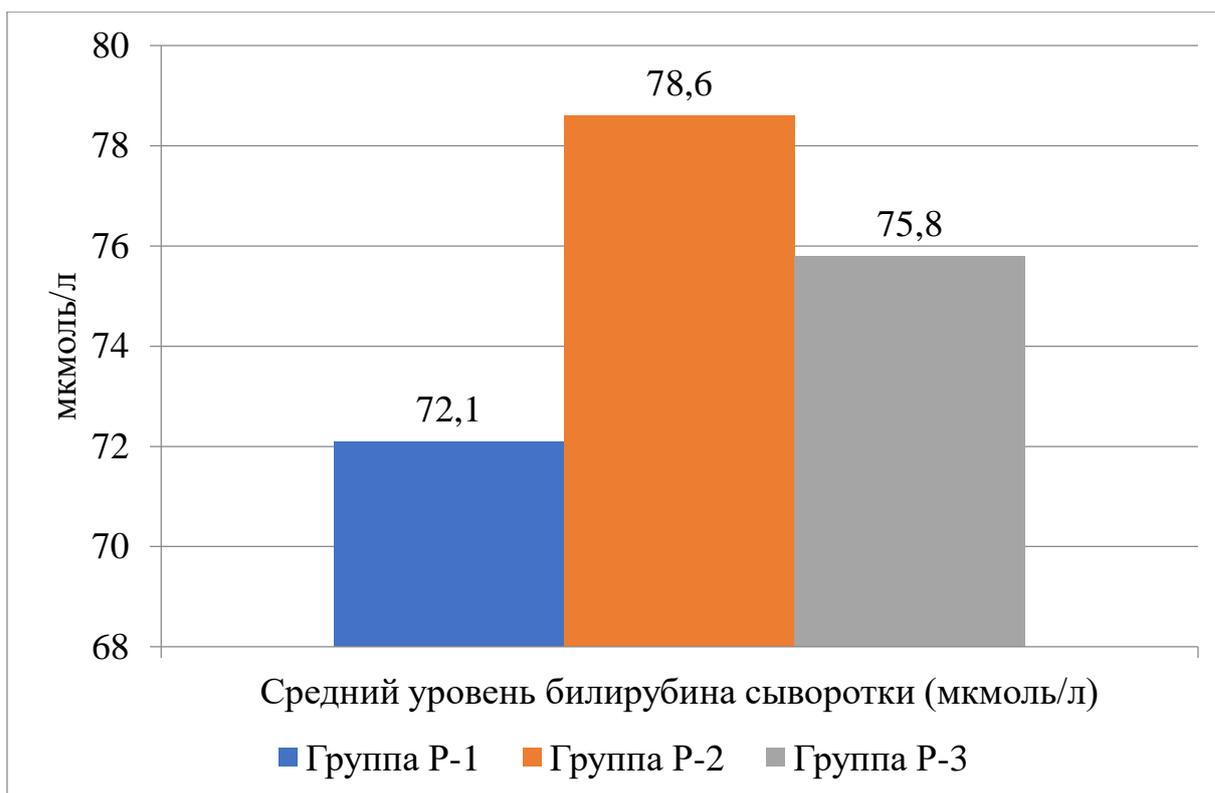


Рисунок 9 – Характеристика пациентов по уровню билирубина в сыворотке в группах в ретроспективном исследовании

Доля мужчин и женщины в возрасте до 50 лет во всех группах составляла около 20%, но на них пришлось примерно 50% всех осложнений.

В подтверждении того, что женский пол является определенным фактором риска развития постманипуляционного панкреатита, выявлено значимое различие в ретроспективном исследовании между группами (критерий  $\chi^2 = 6,981$ ,  $p=0,031$ ) по данному осложнению, преобладание пациентов в группе P-1.

Общая частота осложнений в ретроспективном исследовании составила 18% (156 пациентов). Структура осложнений была представлена следующими основными нозологиями: легкий постманипуляционный панкреатит, тяжелый ПМП (панкреонекроз), кровотечение, ретродуоденальная перфорация. Доля осложнений после ЭРХПГ представлена на Рисунке 10.



Рисунок 10 – Структура постманипуляционных осложнений по данным ретроспективного исследования (%).

Как видно, наиболее часто встречаемым осложнением в ретроспективном исследовании был постманипуляционный панкреатит – 48% (76 случаев). Однако, тяжелый ПМП (панкреонекроз) в структуре осложнений составил 16% (25 пациентов) и встречался всего в три раза реже легкого ПМП. Кровотечение встретилось у каждого третьего пациента, но не меняло тактику лечения или объем помощи.

Структура постманипуляционных осложнений в ретроспективном исследовании в группах была различной (Таблица 15).

Таблица 15 – Структура постманипуляционных осложнений в ретроспективном исследовании

Осложнения	Группа Р-1		Группа Р-2		Группа Р-3		р
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
отсутствуют	273	75,9	215	89,2	221	83,7	$\chi^2=$ 0,662, p=0,416
	$\chi^2(1-2)= 1,733, p=0,189$						
					$\chi^2(2-3)= 0,237, p= 0,637$		
Легкий ПМП	48	13,3	11	4,6	17	6,4	$\chi^2=$ 8,113, p=0,005
	$\chi^2(1-2)= 14,021, p= 0,001$						
					$\chi^2(2-3)= 1,313, p=0,252$		
Тяжелый ПМП/ панкреонекроз	18	5	3	1,2	4	1,5	$\chi^2=$ 6,040, p=0,019
	$\chi^2(1-2)= 7,288, p= 0,007$						
					$\chi^2(2-3)= 0,315, p=0,735$		
Кровотечение	16	4,4	10	4,2	20	7,6	$\chi^2=$ 1,584, p=0,209
	$\chi^2(1-2)= 0,314, p= 0,576$						
					$\chi^2(2-3)= 2,870, p= 0,091$		
Ретродуоденальная перфорация	5	1,4	2	0,8	2	0,8	$\chi^2=$ 0,730, p=0,393
	$\chi^2(1-2)= 0, 672, p=0,413$						
					$\chi^2(2-3)= 0,001, p=0,979$		
Итого	360	100	241	100	264	100	$\chi^2=$ 1,733, p=0,189

Как видно, наибольшая частота осложнений была в группе Р-1, с преобладанием постманипуляционного панкреатита и панкреонекроза (в парном сравнении групп Р-1 и Р-2:  $z=2,163, p=0,031$ , то есть выявлено значимое различие). Эта более чем двукратная частота связана с преобладанием пациентов с сочетанием нескольких факторов риска развития осложнений (молодой возраст до 50 лет, женский пол, отсутствие гипертензии

желчевыводящих путей, сложная канюляция). Из 18 пациентов с панкреонекрозом группы Р-1, было 3 мужчин и 15 женщин, из которых 13 были моложе 50 лет, у всех отмечалась сложная канюляция БДС и канюляция/инъекция панкреатического протока; в группах Р-2 и Р-3 пациенты с панкреонекрозом имели подобные факторы риска, но различия по полу не значимые. Также в группе Р-1 чаще, чем в группах Р-2 и Р-3, встречались ретродуоденальные перфорации, преимущественно у пациентов женского пола, старческого возраста с дивертикулами зоны БДС. Осложнения в виде кровотечения преобладали в группе Р-3 у пациентов с высоким уровнем желтухи, старшего возраста с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, без значимых различий по полу.

Более наглядно различия внутри групп представлены на Рисунке 11.

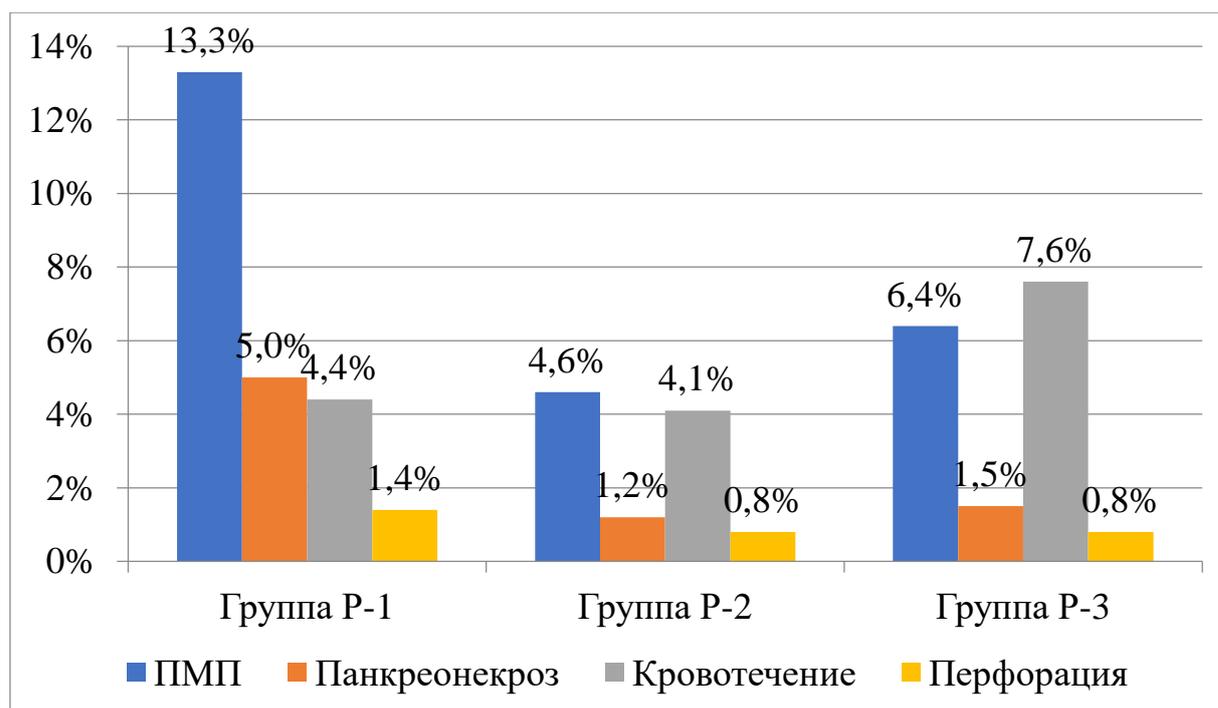


Рисунок 11 – Различия в структуре осложнений при ретроспективном анализе

Как видно, в группе Р-1 было статистически значимо больше пациентов с легким ПМП 48 (13,3%) и панкреонекрозом 18 (5%), по сравнению с группами Р-2 (11 (4,6%) и 3 (1,2%)) и Р-3 (17 (6,4%) и 4 (1,5%)). Также в группе Р-1

преобладали пациенты с ретроуденальной перфорацией – 5 (1,4%), но без достоверных различий.

Характеристики пациентов по полу и по возрасту с постманипуляционными осложнениями в ретроспективном исследовании представлены на Рисунке 12 и Рисунке 13.

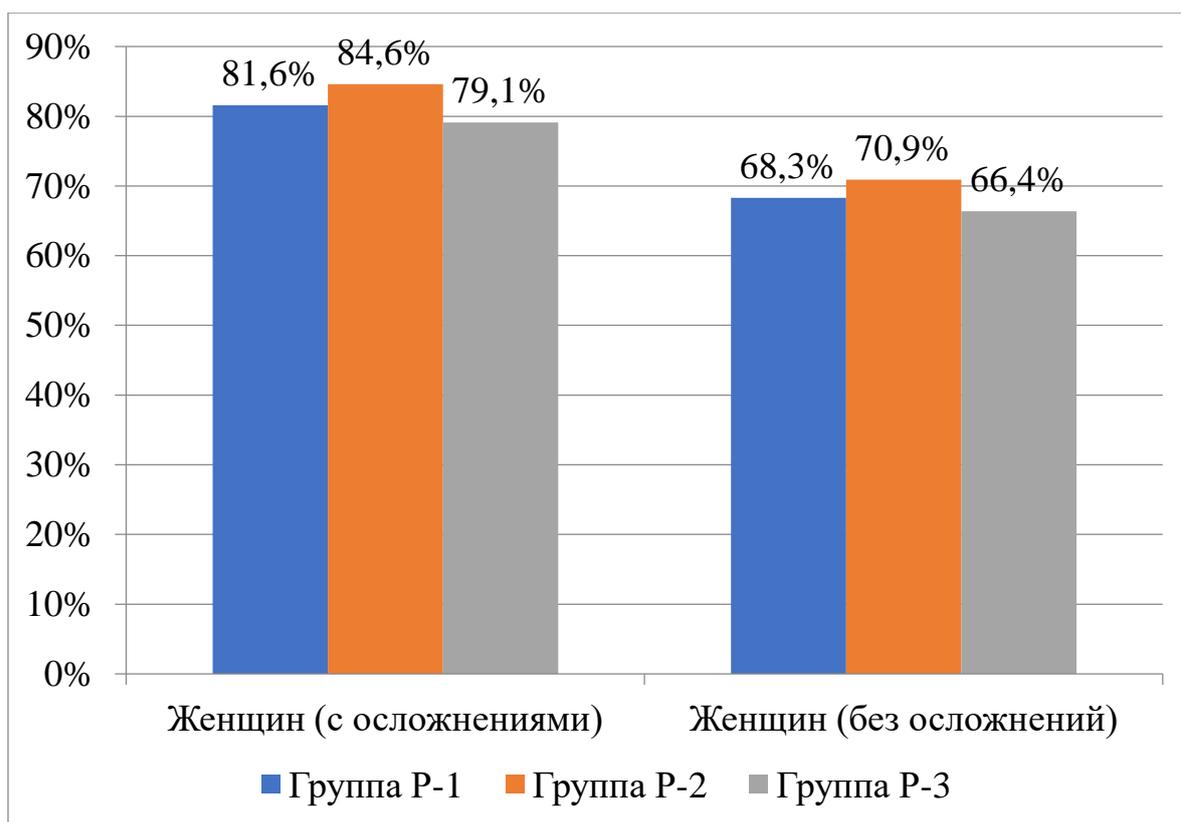


Рисунок 12 – Характеристика пациентов по полу с постманипуляционными осложнениями и без осложнений в ретроспективном исследовании.

Как видно, во всех группах с постманипуляционными осложнениями преобладали пациенты женского пола, в группе P-1 – 71 (81,6%), в группе P-2 и P-3 – 22 (84,6) и 34 (79,1%), соответственно, без значимых различий. Таким образом, по нашим данным женский пол пациента не влиял на частоту развития осложнений в каждой группе ретроспективного исследования.

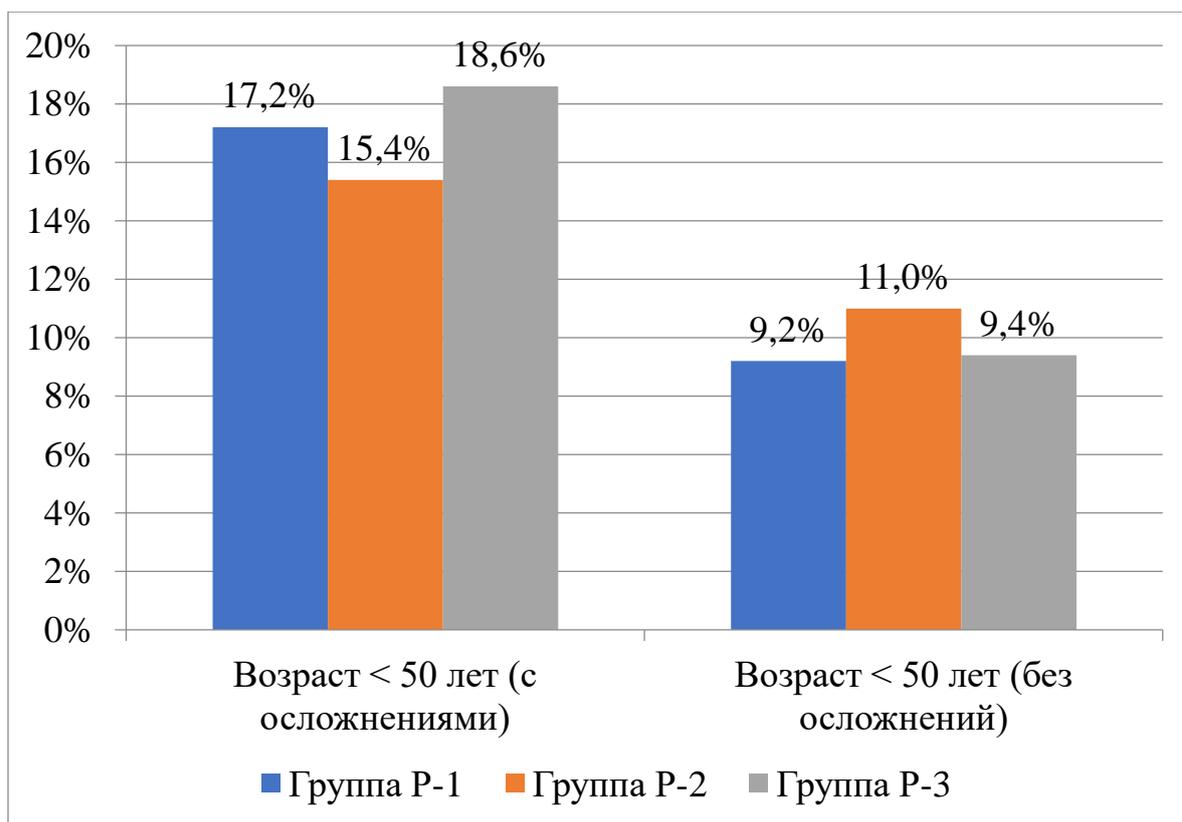


Рисунок 13 – Характеристика пациентов по возрасту с постманипуляционными осложнениями и без осложнений в ретроспективном исследовании

Как видно, наибольшее количество пациентов молодого возраста с осложнениями было в группе P-1 15 (17,2%), а в группах P-2 и P-3 - 4 (15,4%) и 8 (18,6%), соответственно, с достоверными различиями с группами пациентов без осложнений. Таким образом, молодой возраст пациента статистически значимо влиял на частоту развития постманипуляционных осложнений в каждой группе ретроспективного исследования, что соответствует литературным данным.

Характеристика пациентов с легким ПМП в ретроспективном исследовании представлена в Таблице 16.

Таблица 16 – Характеристика пациентов с легким ПМП в ретроспективном исследовании

	Группа Р-1 n=48	Группа Р-2 n=11	Группа Р-3 n=17	р
Женщин	40	9	13	$\chi^2= 0,036,$ $p= 0,916$
	$\chi^2(1-2)= 0,001, p= 0,971$			
		$\chi^2(2-3)= 0,014, p= 0,908$		
	$\chi^2(1vs.3)= 0,041, p=0,841$			
Мужчин	8	2	4	$\chi^2= 0,132,$ $p= 0,722$
	$\chi^2(1-2)= 0,010, p= 0,920$			
		$\chi^2(2-3)= 0,074, p= 0,786$		
	$\chi^2(1vs.3)= 0,263, p= 0,608$			
Возраст (< 50 лет)	11	3	7	$\chi^2= 0,604,$ $p= 0,470$
	$\chi^2(1-2)= 0,057, p= 0,812$			
		$\chi^2(2-3)= 0,273, p= 0,602$		
	$\chi^2(1vs.3)= 1,112, p= 0,292$			
ДСО	11	4	6	$\chi^2= 0,398,$ $p= 0,649$
	$\chi^2(1-2)= 0,476, p= 0,491$			
		$\chi^2(2-3)= 0,002, p= 0,969$		
	$\chi^2(1vs.3)= 0,558, p=0,456$			
Сложная канюляция БДС	26	7	9	$\chi^2= 0,072,$ $p= 0,827$
	$\chi^2(1-2)= 0,089, p=0,766$			
		$\chi^2(2-3)= 0,084, p= 0,743$		
	$\chi^2(1vs.3)= 0,002, p=0,962$			
Канюляция/инъекция панкреатического протока	29	4	5	$\chi^2= 0,835,$ $p= 0,413$
	$\chi^2(1-2)= 0,660, p= 0,417$			
		$\chi^2(2-3)= 0,075, p= 0,784$		
	$\chi^2(1vs.3)= 1,693, p= 0,194$			
Атипичная ЭПТ	8	2	6	$\chi^2= 0,643,$ $p= 0,503$
	$\chi^2(1-2)= 0,010, p= 0,920$			
		$\chi^2(2-3)= 0,550, p= 0,459$		
	$\chi^2(1vs.3)= 1,557, p= 0,213$			
	12	3	3	

Диаметр гепатикохоледоха (< 10 мм)	$\chi^2(1-2)= 0,014, p= 0,905$		$\chi^2= 0,178, p= 0,705$	
		$\chi^2(2-3)= 0,234, p= 0,629$		
	$\chi^2(1\text{vs.}3)= 0,246, p= 0,620$			
Уровень билирубина сыворотки (< 21 мкмоль/л)	4	1	2	$\chi^2= 0,062, p= 0,812$
	$\chi^2(1-2)= 0,006, p= 0,941$			
		$\chi^2(2-3)= 0,040, p= 0,841$		
	$\chi^2(1\text{vs.}3)= 0,144, p= 0,704$			

Как видно, во всех группах пациентов с легким ПМП преобладали женщины, в группе Р-1 – 40/83,3%, в группе Р-2 - 9/81,8%, в группе Р-3 – 13/76,5%, без достоверных различий. Пациентов молодого возраста (менее 50 лет) было больше в группе Р-3 – 7/41,2%, чем в группах Р-1 - 11/22,9% и Р-2 - 3/27,3%, достоверных различий не отмечено. ДСО в анамнезе преобладали у пациентов групп Р-2 4/36% и Р-3 6/35%, в группе Р-3 - 11/23%, без достоверных различий. Различий в сложной канюляции БДС в группах с легким ПМП также не выявлено, в группе Р-1(26/54%), Р-2 (7/64%) и Р-3 (9/53%). Канюляция/инъекция панкреатического протока наиболее часто наблюдалась в группе Р-1 (29/60%), чем в группах Р-2 (4/36%) и Р-3 (5/29%). Атипичная ЭПТ чаще выполнялась в группе Р-3 (4/24%), чем в группах Р-2 (2/18%) и Р-1 (8/17%). Пациентов с отсутствием дилатации гепатикохоледоха в группе Р-1 было 12/25%, в группе Р-2 - 3/27%, в группе Р-3 - 3/18%. Отсутствие гипербилирубинемии наблюдалось в группе Р-1 в 4/8% случаях, в группе Р-2 в 1/9%, в группе Р-3 в 2/12%. Статистически значимых различий по факторам риска в группах пациентов с легким ПМП не отмечено.

Характеристика пациентов с тяжелым ПМП (панкреонекрозом) в ретроспективном исследовании представлена в Таблице 17.

Таблица 17 – Характеристика пациентов с тяжелым ПМП (панкреонекрозом) в ретроспективном исследовании

	Группа Р-1 n=18	Группа Р-2 n=3	Группа Р-3 n=4	р
Женщин	17	3	3	$\chi^2= 0,049,$ $p= 0,804$
	$\chi^2(1-2)= 0,004, p= 0,949$			
		$\chi^2(2-3)= 0,066, p= 0,797$		
	$\chi^2(1\text{vs.}3)= 0,076, p= 0,783$			
Мужчин	1	0	1	$\chi^2= 0,121,$ $p= 0,514$
	$\chi^2(1-2)= 0,165, p= 0,685$			
		$\chi^2(2-3)=0,032, p=0,858$		
	$\chi^2(1\text{vs.}3)=1,125, p=0,289$			
Возраст (< 50 лет)	4	1	1	$\chi^2= 0,069,$ $p= 0,819$
	$\chi^2(1-2)= 0,101, p=0,751$			
		$\chi^2(2-3)=0,032, p= 0,858$		
	$\chi^2(1\text{vs.}3)= 0,009, p=0,925$			
ДСО	4	2	1	$\chi^2= 0,322,$ $p=0,672$
	$\chi^2(1-2)= 1,122, p= 0,290$			
		$\chi^2(2-3)= 0,476, p= 0,491$		
	$\chi^2(1\text{vs.}3)= 0,009, p=0,925$			
Сложная канюляция БДС	12	3	2	$\chi^2= 0,078,$ $p= 0,803$
	$\chi^2(1-2)= 0,206, p= 0,651$			
		$\chi^2(2-3)= 0,110, p= 0,741$		
	$\chi^2(1\text{vs.}3)= 0,000, p= 1,000$			
Канюляция/инъекция панкреатического протока	13	2	2	$\chi^2= 0,069,$ $p= 0,826$
	$\chi^2(1-2)= 0,007, p= 0,936$			
		$\chi^2(2-3)= 0,052, p= 0,819$		
	$\chi^2(1\text{vs.}3)= 0,154, p= 0,695$			
Атипичная ЭПТ	3	1	1	$\chi^2= 0,140,$ $p= 0,691$
	$\chi^2(1-2)= 0,287, p= 0,593$			
		$\chi^2(2-3)= 0,032, p= 0,858$		

	$\chi^2(1\text{vs.}3)= 0,101, p= 0,751$			
Диаметр гепатикохоледоха (< 10 мм)	5	1	2	$\chi^2= 0,157,$ $p= 0,714$
	$\chi^2(1-2)= 0,021, p= 0,885$			
		$\chi^2(2-3)= 0,079, p=0,779$		
	$\chi^2(1\text{vs.}3)= 0,349, p= 0,555$			
Уровень билирубина сыворотки (< 21 мкмоль/л)	2	0	1	$\chi^2= 0,481,$ $p= 0,511$
	$\chi^2(1-2)= 0,329, p= 0,567$			
		$\chi^2(2-3)= 0,686, p= 0,408$		
	$\chi^2(1\text{vs.}3)= 0,379, p= 0,539$			

Как видно, во всех группах пациентов с тяжелым ПМП (панкреонекрозом) преобладали женщины, по 3 пациентки в группа P-2 (100%) и P-3 (75%), а в группе P-1 - 17/94%, без статистически значимых различий. Пациентов молодого возраста (менее 50 лет) было относительно больше в группе P-2 - 1/33%, чем в группах P-1 - 4/22% и P-3 - 1/25%, статистически значимых различий не отмечено. ДСО в анамнезе преобладали у пациентов группы P-2 2/50%, в группе P-3 - 1/25%, P-1 - 4/22%, без статистически значимых различий. Различий в сложной канюляции БДС также не выявлено, в группе P-1 (12/67%), P-2 (3/33%) и P-3 (2/50%). Канюляция/инъекция панкреатического протока наиболее часто наблюдалась в группе P-1 (13/72%), а в группах P-2 (2/67%) и P-3 (2/50%). Атипичная ЭПТ чаще выполнялась в группе P-2 (1/33%), чем в группах P-1 (3/17%) и P-3 (1/25%). Наибольшая доля пациентов с отсутствием дилатации гепатикохоледоха была в группе P-3- 2/50%, в группе P-1 - 5/28%, в группе P-2 - 1/33%. Отсутствие гипербилирубинемии наблюдалось в группе P-1 в 2/11% случаях, в группе P-3 в 1/25%, в группе P-3 пациентов без желтухи не было. Статистически значимых различий по факторам риска в группах пациентов с тяжелым ПМП (панкреонекрозом) не отмечено.

Детальное сравнение ретроспективных групп по факторам риска ПМП представлено в Таблице 18 и Таблице 19.

Таблица 18 – Частота возникновения легкого/тяжелого ПМП в зависимости от пола в ретроспективном исследовании

	Женщины						Мужчины					
	Группа Р-1		Группа Р-2		Группа Р-3		Группа Р-1		Группа Р-2		Группа Р-3	
Легкий ПМП	40	83,3 %	9	81,8 %	13	76,5 %	8	16,7 %	2	18,2 %	4	23,5 %
Тяжелый ПМП/ панкреонекроз	17	94%	3	100%	3	75%	1	6%	0	0%	1	25%
			$\chi^2 = 0,159, p=0,690$						$\chi^2 = 0,467, p=0,495$			
	$\chi^2 = 0,112, p=0,738$						$\chi^2 = 0,244, p=0,622$					

Как видно, способы профилактики ПМП по признаку пола не имели различий по частоте возникновения легкого/тяжелого ПМП.

Таблица 19 – Частота возникновения легкого/тяжелого ПМП в зависимости от способа профилактики и пола в ретроспективном исследовании

	Группа Р-1		Группа Р-2		Группа Р-3	
	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины
Легкий ПМП	40	8	9	2	13	4

Тяжелый ПМП/ панкреонекроз	17	1	3	0	3	1
	$\chi^2 = 1,372, p=0,242$		$\chi^2 = 0,636, p=0,426$		$\chi^2 = 0,004, p=0,951$	

Как видно, пол пациента не влиял на частоту легкого/тяжелого ПМП в каждой группе ретроспективного исследования.

Подробное сравнение наиболее часто встречаемых факторов риска развития легкого/тяжелого ПМП представлено в Таблицах 20, 21, 22, 23, 24, 25.

Таблица 20 – Частота возникновения легкого/тяжелого ПМП в зависимости от способа профилактики и ДСО в анамнезе в ретроспективном исследовании

	ДСО		
	Группа Р-1	Группа Р-2	Группа Р-3
Легкий ПМП	11	4	6
Тяжелый ПМП/ панкреонекроз	4	2	1
Р-1 vs. Р-2	$\chi^2 = 0,093, p= 0,760$		
Р-2 vs. Р-3	$\chi^2 = 0,660, p= 0,417$		
Р-1 vs. Р-3	$\chi^2 = 0,417, p=0,519$		

Как видно, наличие у пациентов ДСО в анамнезе не влияло на частоту легкого/тяжелого ПМП в каждой группе ретроспективного исследования.

Таблица 21 – Частота возникновения легкого/тяжелого ПМП в зависимости от способа профилактики и сложной канюляции БДС в ретроспективном исследовании

	Сложная канюляция БДС		
	Группа Р-1	Группа Р-2	Группа Р-3
Легкий ПМП	26	7	9
Тяжелый ПМП/ панкреонекроз	12	3	2
Р-1 vs. Р-2	$\chi^2 = 0,009, p= 0,924$		
Р-2 vs. Р-3		$\chi^2 = 0,403, p= 0,526$	
Р-1 vs. Р-3	$\chi^2 = 0,750, p=0,387$		

Как видно, сложная канюляция БДС не влияла на частоту легкого/тяжелого ПМП в каждой группе ретроспективного исследования.

Таблица 22 – Частота возникновения легкого/тяжелого ПМП в зависимости от способа профилактики и канюляции/инъекции панкреатического протока в ретроспективном исследовании

	Канюляция/инъекция панкреатического протока		
	Группа Р-1	Группа Р-2	Группа Р-3
Легкий ПМП	29	4	5
Тяжелый ПМП/ панкреонекроз	13	2	2
Р-1 vs. Р-2	$\chi^2 = 0,014, p= 0,907$		
Р-2 vs. Р-3		$\chi^2 = 0,034, p=0,853$	
Р-1 vs. Р-3	$\chi^2 = 0,016, p=0,900$		

Как видно, канюляция/инъекция панкреатического протока не влияла на частоту легкого/тяжелого ПМП в каждой группе ретроспективного исследования.

Таблица 23 – Частота возникновения легкого/тяжелого ПМП в зависимости от способа профилактики и атипичной ЭПТ в ретроспективном исследовании

	Атипичная ЭПТ

	Группа Р-1	Группа Р-2	Группа Р-3
Легкий ПМП	8	2	6
Тяжелый ПМП/ панкреонекроз	3	1	1
Р-1 vs. Р-2	$\chi^2 = 0,042, p= 0,837$		
Р-2 vs. Р-3		$\chi^2 =0,476, p=0,491$	
Р-1 vs. Р-3	$\chi^2 =0,417, p=0,519$		

Как видно, атипичная ЭПТ не влияла на частоту легкого/тяжелого ПМП в каждой группе ретроспективного исследования.

Таблица 24 – Частота возникновения легкого/тяжелого ПМП в зависимости от способа профилактики и отсутствии дилатации гепатикохоледоха в ретроспективном исследовании

	Диаметр гепатикохоледоха (< 10 мм)		
	Группа Р-1	Группа Р-2	Группа Р-3
Легкий ПМП	12	3	3
Тяжелый ПМП/ панкреонекроз	5	1	2
Р-1 vs. Р-2	$\chi^2 = 0,031, p= 0,861$		
Р-2 vs. Р-3		$\chi^2 =0,225, p=0,636$	
Р-1 vs. Р-3	$\chi^2 =0,200, p=0,655$		

Как видно, отсутствие дилатации гепатикохоледоха не влияло на частоту легкого/тяжелого ПМП в каждой группе ретроспективного исследования.

Таблица 25 – Частота возникновения легкого/тяжелого ПМП в зависимости от способа профилактики и отсутствии повышенного уровня билирубина сыворотки в ретроспективном исследовании

	Уровень билирубина сыворотки (< 21 мкмоль/л)		
	Группа Р-1	Группа Р-2	Группа Р-3
Легкий ПМП	4	1	2

Тяжелый ПМП/ панкреонекроз	2	0	1
P-1 vs. P-2	$\chi^2 = 0,467, p= 0,495$		
P-2 vs. P-3		$\chi^2 =0,444, p= 0,505$	
P-1 vs. P-3	$\chi^2 =0,000, p=1,000$		

Как видно, отсутствие повышенного уровня билирубина сыворотки не влияло на частоту легкого/тяжелого ПМП в каждой группе ретроспективного исследования.

Детальное сравнение частоты развития легкого/тяжелого ПМП в зависимости от приема профилактики представлено в таблице 26.

Таблица 26 – Частота развития легкого/тяжелого ПМП в зависимости от приема профилактики в ретроспективном исследовании

	Группа P-1	Группа P-2	Группа P-3
Легкий ПМП	48	11	17
Тяжелый ПМП/ панкреонекроз	18	3	4
P-1 vs. P-2	$\chi^2 = 0,204, p=0,652$		
P-2 vs. P-3		$\chi^2 = 0,030, p=0,864$	
P-1 vs. P-3	$\chi^2 = 0,570, p=0,451$		

Как видно, использованные в группах ретроспективного исследования приемы профилактики оказались одинаково неэффективны в предупреждении ПМП.

Очевидно, что факторы риска возникновения ПМП для пациентов с легким ПМП и тяжелым ПМП одинаковы – не удалось выявить какой-то значимый фактор, связанный именно с тяжелым или легким ПМП.

Сравнение факторов риска при ПМП и без ПМП показано в Таблицах 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34.

Таблица 27 – Частота развития ПМП в зависимости от пола и способа профилактики в ретроспективном исследовании

	Группа Р-1		Группа Р-2		Группа Р-3	
	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины
ПМП	57	9	12	2	16	5
Без ПМП	201	93	161	66	162	82
	$\chi^2 = 1,753, p=0,186$		$\chi^2 = 1,424, p=0,233$		$\chi^2 = 0,864, p=0,353$	

Как видно, пол пациента не влиял на частоту развития ПМП в каждой группе ретроспективного исследования.

Таблица 28 – Частота развития ПМП в зависимости от возраста и способа профилактики в ретроспективном исследовании

	Группа Р-1		Группа Р-2		Группа Р-3	
	< 50 лет	> 50 лет	< 50 лет	> 50 лет	< 50 лет	> 50 лет
ПМП	15	51	4	10	8	13
Без ПМП	27	267	25	202	23	221
	$\chi^2 = 9,594, p= 0,002$		$\chi^2 = 3,841, p=0,051$		$\chi^2 = 15,385, p=0,001$	

Как видно, молодой возраст пациента статистически значимо влиял на частоту развития ПМП в каждой группе ретроспективного исследования.

Таблица 29 – Частота развития ПМП в зависимости от ДСО в анамнезе и способа профилактики в ретроспективном исследовании

	Группа Р-1		Группа Р-2		Группа Р-3	
	ДСО	Без ДСО	ДСО	Без ДСО	ДСО	Без ДСО
ПМП	15	51	6	8	7	14
Без ПМП	49	245	37	190	38	206
	$\chi^2 = 1,354, p= 0,245$		$\chi^2 = 6,345, p=0,012$		$\chi^2 = 4,326, p=0,038$	

Как видно, ДСО в анамнезе пациента статистически значимо влияла на частоту развития ПМП в группе Р-2 и группе Р-3 ретроспективного исследования.

Таблица 30 – Частота развития ПМП в зависимости от сложной канюляции БДС и способа профилактики в ретроспективном исследовании

	Группа Р-1		Группа Р-2		Группа Р-3	
	Сложная канюляция БДС	Обычная канюляция БДС	Сложная канюляция БДС	Обычная канюляция БДС	Сложная канюляция БДС	Обычная канюляция БДС
ПМП	38	28	10	4	11	10
Без ПМП	70	224	61	166	67	177
	$\chi^2 = 29,261, p = 0,001$		$\chi^2 = 12,597, p = 0,001$		$\chi^2 = 5,782, p = 0,017$	

Как видно, сложная канюляция БДС статистически значимо влияла на частоту развития ПМП в каждой группе ретроспективного исследования.

Таблица 31 – Частота развития ПМП в зависимости от канюляции/инъекции панкреатического протока и способа профилактики в ретроспективном исследовании

	Группа Р-1		Группа Р-2		Группа Р-3	
	Канюляция/инъекция панкреатического протока	Без канюляции и панкреатического протока	Канюляция/инъекция панкреатического протока	Без канюляции и панкреатического протока	Канюляция/инъекция панкреатического протока	Без канюляции и панкреатического протока
ПМП	42	24	6	8	7	14
Без ПМП	95	199	76	151	84	160
	$\chi^2 = 22,434, p = 0,001$		$\chi^2 = 0,517, p = 0,473$		$\chi^2 = 0,010, p = 0,920$	

Как видно, канюляция/инъекция панкреатического протока статистически значимо влияла на частоту развития ПМП в группе Р-1 ретроспективного исследования.

Таблица 32 – Частота развития ПМП в зависимости от атипичной ЭПТ и способа профилактики в ретроспективном исследовании

	Группа Р-1		Группа Р-2		Группа Р-3	
	Атипичная ЭПТ	Стандартная ЭПТ	Атипичная ЭПТ	Стандартная ЭПТ	Атипичная ЭПТ	Стандартная ЭПТ
ПМП	11	55	3	11	7	14
Без ПМП	42	252	51	176	57	187
	$\chi^2 = 0,243, p = 0,622$		$\chi^2 = 0,008, p = 0,928$		$\chi^2 = 1,050, p = 0,306$	

Как видно, атипичная ЭПТ не влияла на частоту развития ПМП в каждой группе ретроспективного исследования.

Таблица 33 – Частота развития ПМП в зависимости от отсутствия расширения гепатикохоледоха и способа профилактики в ретроспективном исследовании

	Группа Р-1		Группа Р-2		Группа Р-3	
	Диаметр гепатикохоледоха (< 10 мм)	Диаметр гепатикохоледоха (>10 мм)	Диаметр гепатикохоледоха (< 10 мм)	Диаметр гепатикохоледоха (>10 мм)	Диаметр гепатикохоледоха (< 10 мм)	Диаметр гепатикохоледоха (>10 мм)
ПМП	17	49	4	10	5	16
Без ПМП	114	180	88	139	85	159
	$\chi^2 = 3,946, p = 0,047$		$\chi^2 = 0,581, p = 0,447$		$\chi^2 = 1,048, p = 0,306$	

Как видно, отсутствие расширения гепатикохоледоха статистически значимо влияло на частоту развития ПМП в группе Р-1 ретроспективного исследования.

Таблица 34 – Частота развития ПМП в зависимости от отсутствия повышенного уровня билирубина сыворотки и способа профилактики в ретроспективном исследовании

	Группа Р-1		Группа Р-2		Группа Р-3	
	Уровень билирубина на сыворотки (< 21 мкмоль/л)	Уровень билирубина на сыворотки (> 21 мкмоль/л)	Уровень билирубина на сыворотки (< 21 мкмоль/л)	Уровень билирубина на сыворотки (> 21 мкмоль/л)	Уровень билирубина на сыворотки (< 21 мкмоль/л)	Уровень билирубина на сыворотки (> 21 мкмоль/л)
ПМ П	6	60	1	13	3	18
Без ПМ П	81	213	63	164	72	172
	$\chi^2 = 10,023, p = 0,002$		$\chi^2 = 2,872, p = 0,091$		$\chi^2 = 2,208, p = 0,138$	

Как видно, отсутствие повышенного уровня билирубина сыворотки статистически значимо влияло на частоту развития ПМП в группе Р-1 ретроспективного исследования.

Очевидно, что учитываемые и известные факторы риска ПМП в нашем исследовании актуальны.

Как видно, в ретроспективном исследовании различные способы профилактики постманипуляционного панкреатита сопровождалась и разной частотой ПМП в группах, а прочие осложнения таких различий не имели. Известные факторы риска ПМП оказались одинаковы для любой тяжести ПМП, но статистически значимо реже встречались у пациентов без осложнений. Очевидно, что точкой интереса для исследователей остается

постманипуляционный панкреатит, стабильно сопровождающий любые способы его профилактики.

### 3.2 Результаты проспективного исследования

Задачей проспективного исследования было получить объективную оценку влияния авторской методики на предупреждение тяжелого ПМП.

Проспективное исследование содержало однородные группы по использованным приемам профилактики по 100 пациентов печеночного центра г. Кемерово. Основную группу (П-0) составили пациенты, у которых стандартная медикаментозная премедикация дополнена 2 постбульбарными блокадами раствором лидокаина 0,5%-10 мл до и после вмешательства (Патент РФ №2779221, дата регистрации 05.09.2022 года), в группу сравнения-1 (П-1) вошли пациенты, у которых стандартная премедикация сочеталась с плацебо (2 постбульбарные блокады с физиологическим раствором хлорида натрия (NaCl 0,9% - 10,0)), в группу сравнения-2 (П-2) вошли пациенты, у которых проводилась только стандартная премедикация.

Средний возраст пациентов в группах не различался (Рисунок 14).

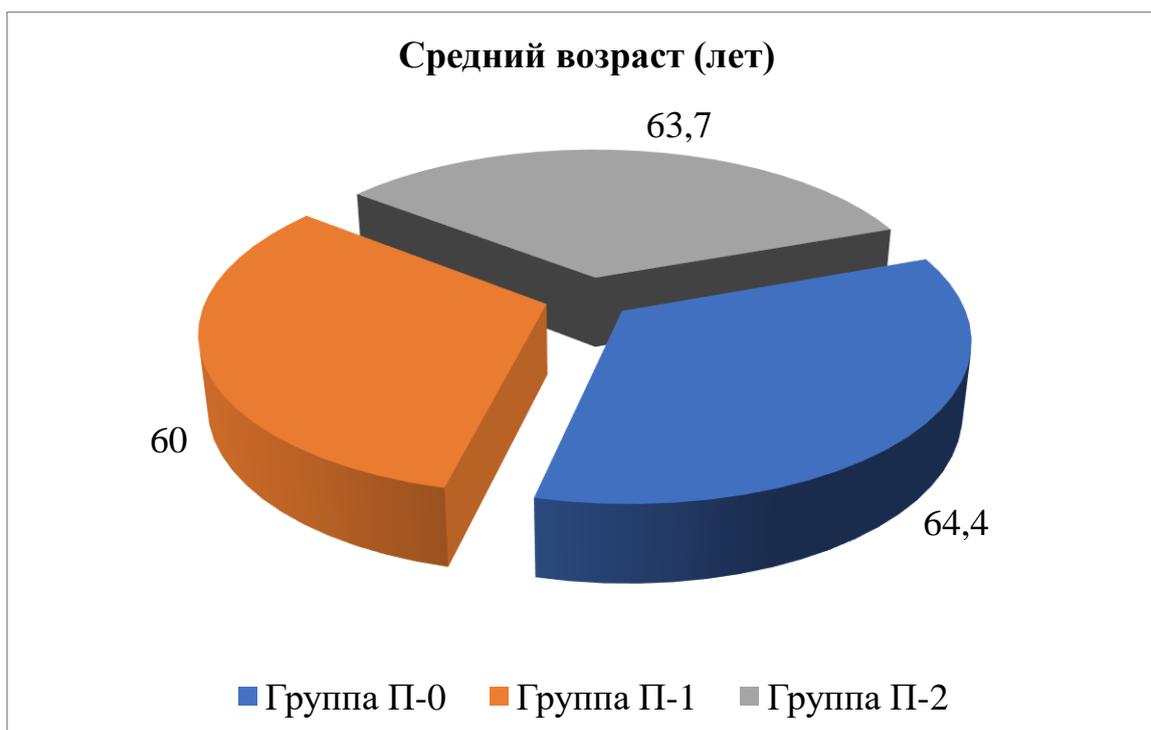


Рисунок 14 – Средний возраст пациентов в группах проспективного исследования

В группе П-0 были выполнены следующие эндоскопические вмешательства: ЭРХПГ, ЭПСТ и холедохолитоэкстракция (ХЛЭ) – 50 (50%) пациентам, ЭРХПГ, ЭПСТ и ревизия общего желчного протока (ОЖП) корзинкой Дормиа – 35 (35%), ЭРХПГ, ЭПСТ и стентирование ОЖП – 15 (15%). В группе П-1 и группе П-2 эти эндоскопические манипуляции выполнены соответственно 50 (50%), 33 (33%), 17 (17%) и 57 (57%), 36 (36%), 7 (7%) пациентам. Структура эндоскопических вмешательств в группах несколько отличалась, но не было достоверных различий (Таблица 35).

Таблица 35 – Структура эндоскопических вмешательств в проспективном исследовании

Виды эндоскопических вмешательств	Группа П-0		Группа П-1		Группа П-2		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
ЭРХПГ, ЭПСТ, ХЛЭ	50	50	50	50	57	57	Критерий хи-квадрат $\chi^2=0,298$ $p=0,520$
ЭРХПГ, ЭПСТ, ревизия корзинкой	35	35	33	33	36	36	Критерий хи-квадрат $\chi^2=0,169$ $p=0,682$
ЭРХПГ, ЭПСТ, стентирование ОЖП	15	15	17	17	7	7	Критерий хи-

							квадрат $\chi^2=2,624$ $p=0,085$
Итого	100	100	100	100	100	100	

В проспективном исследовании общая частота осложнений составила 27,3%, не имела статистически значимых различий по группам ( $\chi^2 = 3,810$ , уровень значимости  $p>0,05$ ), это наглядно продемонстрировано на Рисунке 15.

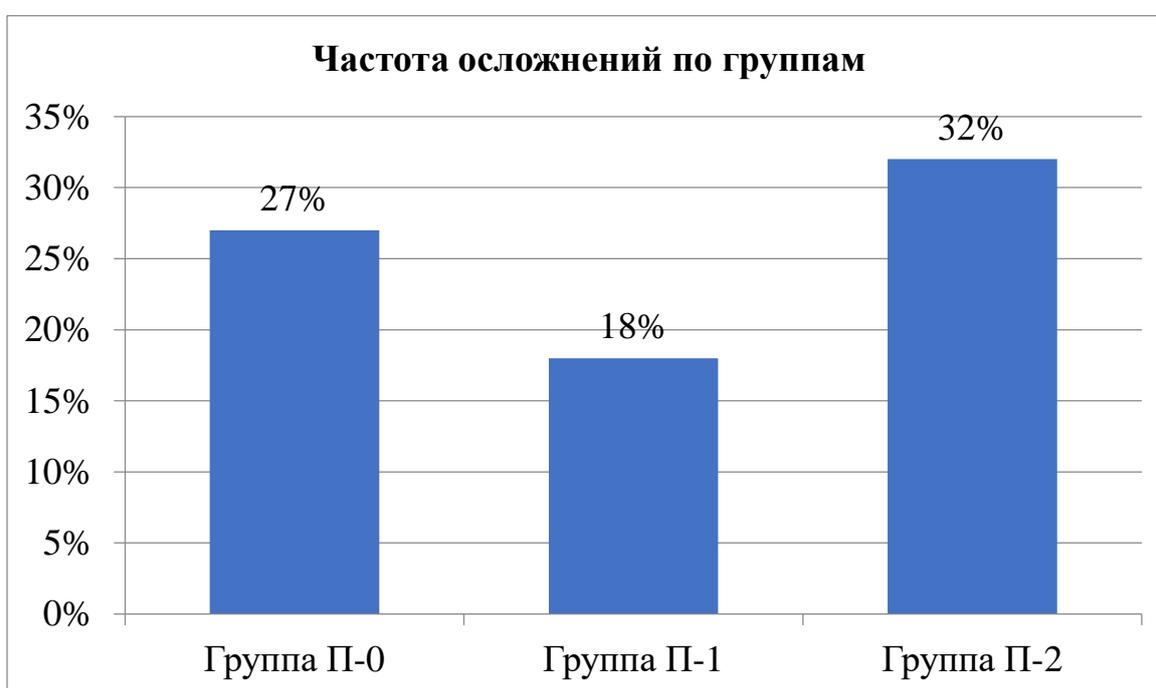


Рисунок 15 – Постманипуляционные осложнения в проспективном исследовании (%)

Структура осложнений была представлена следующими нозологиями: постманипуляционный панкреатит, тяжелый ПМП/панкреонекроз, кровотечение, ретродуоденальная перфорация. Общая структура осложнений после ЭРХПГ представлена на Рисунке 16.

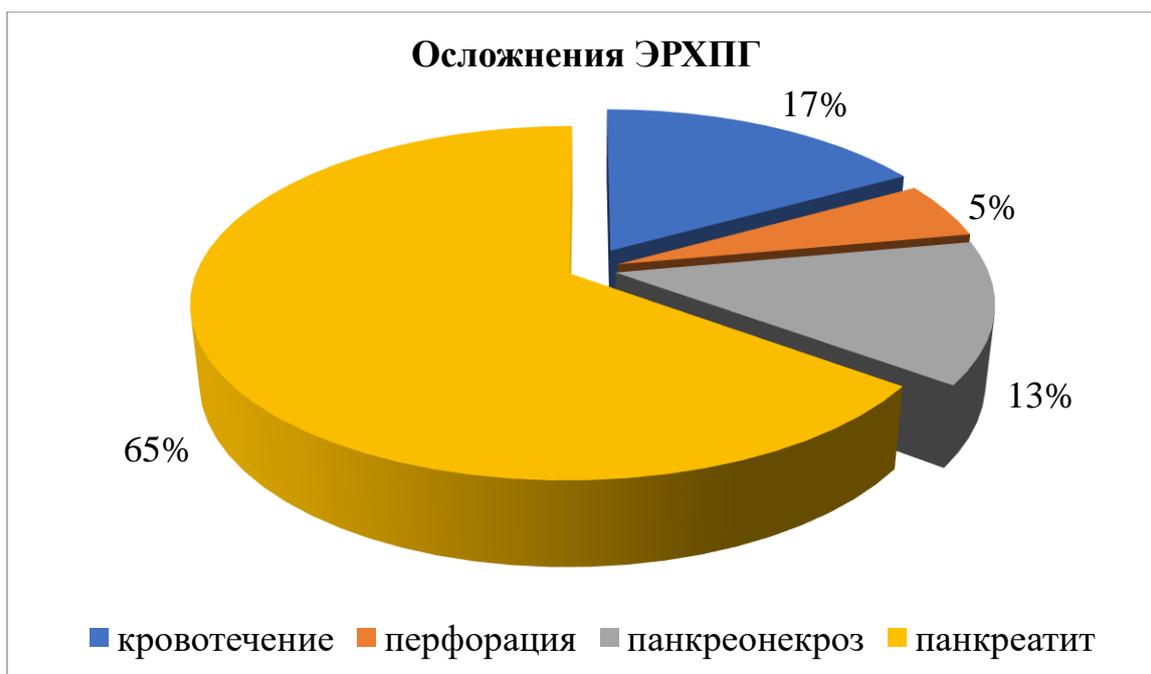


Рисунок 16 – Общая структура постманипуляционных осложнений по данным проспективного исследования

Как видно, наиболее часто встречаемым осложнением в проспективном исследовании был постманипуляционный панкреатит (всего 50 случаев), с преобладанием легкой степени тяжести (СПб НИИ СП имени И.И. Джанелидзе – 2006 г.), в группе П-0 – у 22 пациентов, в группе П-1и П-2 наблюдался у 9 и 19 пациентов, соответственно.

Тяжелый ПМП с развитием панкреонекроза наблюдался в 4 (4%) случаях в группе П-1, в 6 (6%) - в группе П-2, все были прооперированы.

Долевое участие постманипуляционных осложнений в группах представлено на Рисунке 17.

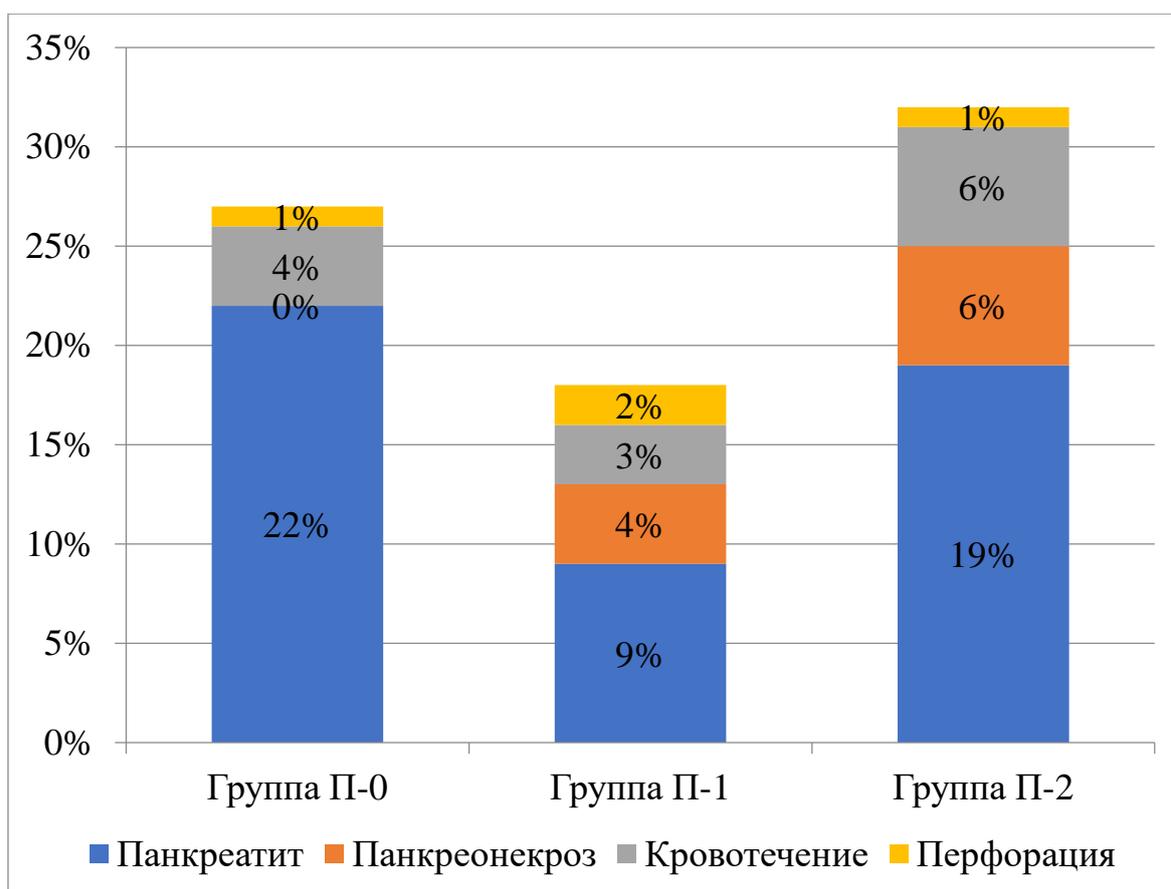


Рисунок 17 – Структура постманипуляционных осложнений в группах проспективного исследования (%).

Структура постманипуляционных осложнений в группах несколько отличалась, но не было статистически значимых различий (Таблица 36).

Таблица 36 – Структура постманипуляционных осложнений в проспективном исследовании

Осложнения	Группа II-0		Группа II-1		Группа II-2		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
отсутствуют	73	73	82	82	68	68	p=0,411
Легкий постманипуляционный панкреатит	22	22	9	9	19	19	p=0,071
	$\chi^2(0-1)= 4,735, p=0,030$						
Тяжелый ПМП/панкреонекроз			$\chi^2(1-2)= 3,139, p=0,077$				p=0,037
	0	0	4	4	6	6	
				$\chi^2(0-1)=3,923, p=0,048$			

			$\chi^2(1-2)= 0,381, p=0,538$				
Кровотечение	4	4	3	3	6	6	p=0,422
	$\chi^2(0-1)=0,138, p=0,711$						
			$\chi^2(1-2)= 0,957, p=0,328$				
Ретродуоденальная перфорация	1	1	2	2	1	1	p=0,328
	$\chi^2(0-1)=0,328, p=0,567$						
			$\chi^2(1-2)= 0,328, p=0,567$				
Итого	100	100	100	100	100	100	

Наибольшая частота осложнений, как видно, была в группе П-0 и группе П-2, с преобладанием постманипуляционного панкреатита (в парном сравнении групп:  $\chi^2 = 3,799, p > 0,05$ ), без значимых различий. Подробные данные в модели Пуассона представлены в Таблице 37.

Таблица 37 – Постманипуляционные осложнения в проспективном исследовании (статистические данные)

Группа		Наблюденные		Ожидаемые		Остаток	Стандартизованный остаток	Скорректированный остаток	Отклонение
		Количество	%	Количество	%				
Профилактика ППБ	кровотечение	4	5,2	4,558	5,9	-,558	-,262	-,356	-,267
	перфорация	1	1,3	1,052	1,4	-,052	-,051	-,064	-,051
	панкреонекроз	0	0,0	3,506	4,6	-3,506	-1,873	-2,491	-1,873
	панкреатит	22	28,6	17,532	22,8	4,468	1,067	2,236	1,026
Без профилактики	кровотечение	3	3,9	3,039	3,9	-,039	-,022	-,028	-,022
	перфорация	2	2,6	,701	0,9	1,299	1,551	1,807	1,263

	панкреонекроз	4	5,2	2,338	3,0	1,662	1,087	1,332	,986
	панкреатит	9	11,7	11,688	15,2	-2,688	-,786	-1,517	-,820
Профилактика стандарт	кровотечение	6	7,8	5,403	7,0	,597	,257	,369	,252
	перфорация	0	0,0	1,247	1,6	-1,247	-1,117	-1,490	-1,117
	панкреонекроз	6	7,8	4,156	5,4	1,844	,905	1,269	,848
	панкреатит	19	24,7	20,779	27,0	-1,779	-,390	-,862	-,396

а. Модель: Пуассона

б. Структура: Константа + Группа + Осложнения ЭПСТ

Как видно, все наблюдения независимые, вероятность развития тяжелого панкреатита (панкреонекроза) в группе двойной ПББ оказалась статистически значимо ниже, чем в других группах профилактики ПМП.

При анализе причин осложнений в проспективном исследовании были установлены следующие, наиболее часто встречаемые причины: сложная канюляция БДС в 46 случаях (60%), ДСО - в 21 (27%), канюляция/инъекция панкреатического протока – в 19 (25%), атипичная ЭПСТ – в 9 (12%), отсутствие дилатации гепатикохоледоха – в 31 (40%), нормальный уровень билирубина сыворотки – в 43 (56%), воспалительные изменения двенадцатиперстной кишки – в 32 (42%), признаки папиллита – в 24 (31%).

Постманипуляционные осложнения встречались у 18 (22,5%) пациентов мужского пола, у 59 (26,6%) – женского, не имели достоверных различий и представлены на Рисунке 18.



Рисунок 18 – Гендерная характеристика пациентов с постманипуляционными осложнениями в проспективном исследовании

Постманипуляционный панкреатит преобладал у пациентов женского пола: 20,5% (45 случаев), у мужчин – 18,8% (15 случаев).

Значимых различий у пациентов с постманипуляционными осложнениями по возрасту и полу в группах в проспективном исследовании не было ( $p=0,364$ ).

Факторы риска развития постманипуляционных осложнений по группам при проспективном исследовании представлены на Рисунке 19.

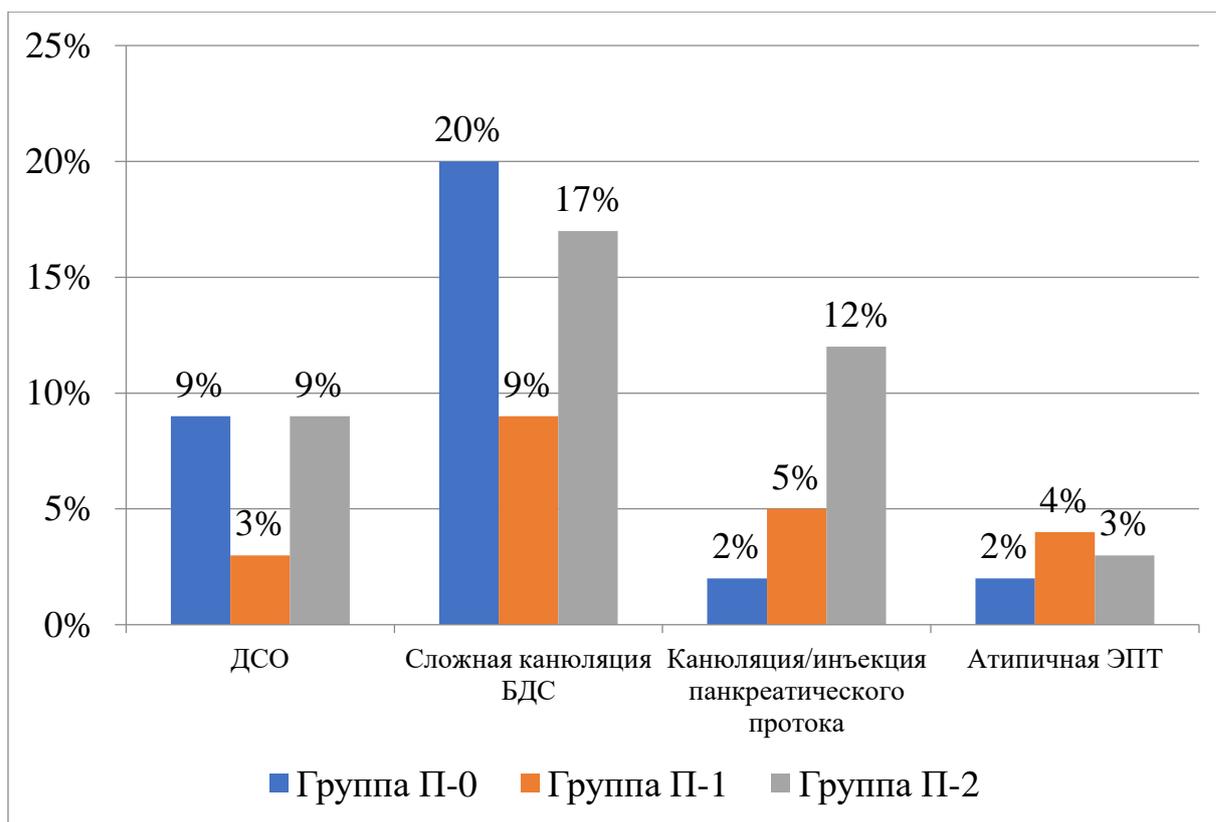


Рисунок 19 – Факторы риска развития ПМП в проспективном исследовании (%)

Сложная канюляция БДС и атипичная ЭПСТ были преобладающими факторами риска в группе П-1 пациентов с постманипуляционным панкреатитом и панкреонекрозом, без значимых различий. Канюляция/инъекция панкреатического протока статистически значимо влияла на развитие постманипуляционного панкреатита ( $\chi^2=7,680$ ,  $p = 0,006$ ). На Рисунке 20 наглядно демонстрируются различия по диаметру гепатикохоледоха в группах в проспективном исследовании, различия статистически не значимые (критерий Краскела-Уоллиса,  $p=0,5899$ ).

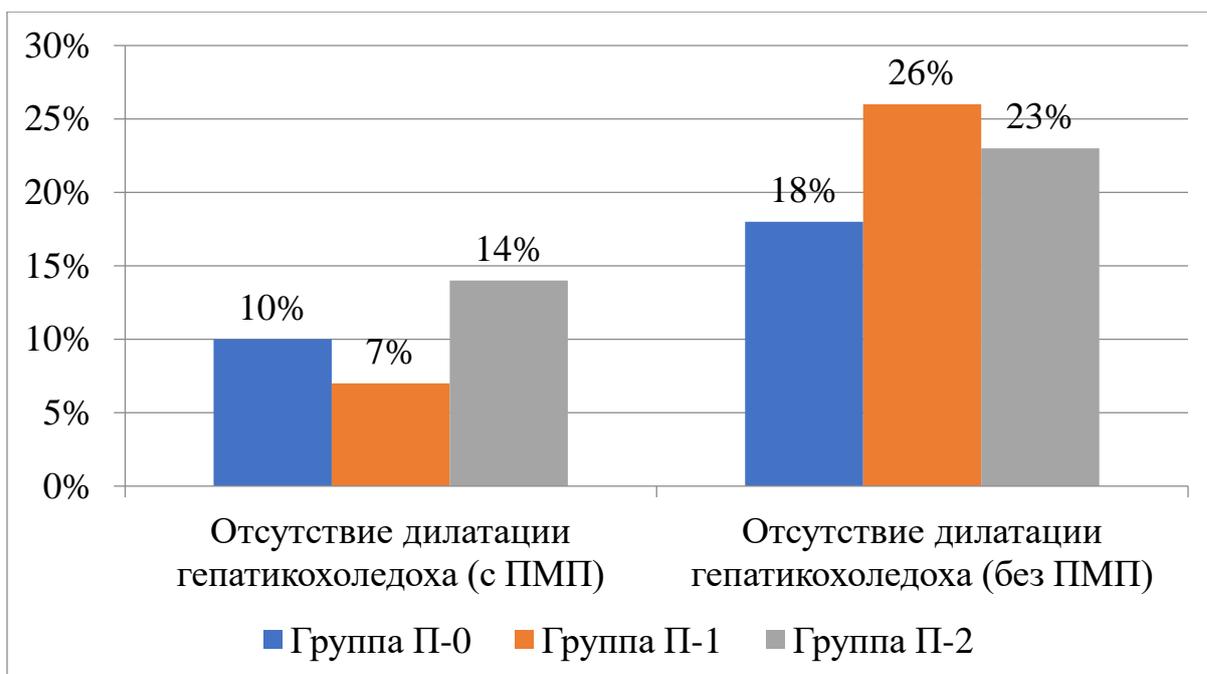


Рисунок 20 – Характеристика пациентов с ПМП и без ПМП по диаметру гепатикохоледоха (в мм) в проспективном исследовании

Характеристика пациентов с ПМП и без ПМП с отсутствием дилатации гепатикохоледоха наглядно представлена в Таблице 38.

Таблица 38 – Характеристика пациентов с ПМП и без ПМП с отсутствием дилатации гепатикохоледоха в проспективном исследовании

	Диаметр гепатикохоледоха (< 10 мм)		
	Группа П-0	Группа П-1	Группа П-2
ПМП	10	7	14
Без ПМП	18	26	23
P-1 vs. P-2	$\chi^2 = 1,585, p=0,209$		
P-2 vs. P-3	$\chi^2 = 2,296, p=0,130$		
P-1 vs. P-3	$\chi^2 = 0,031, p=0,861$		

Как видно, отсутствие дилатации гепатикохоледоха не влияло на развитие ПМП в проспективном исследовании во всех группах.

Средний уровень билирубина в сыворотке в проспективном исследовании не отличался в группах, значения представлены на Рисунке 21.

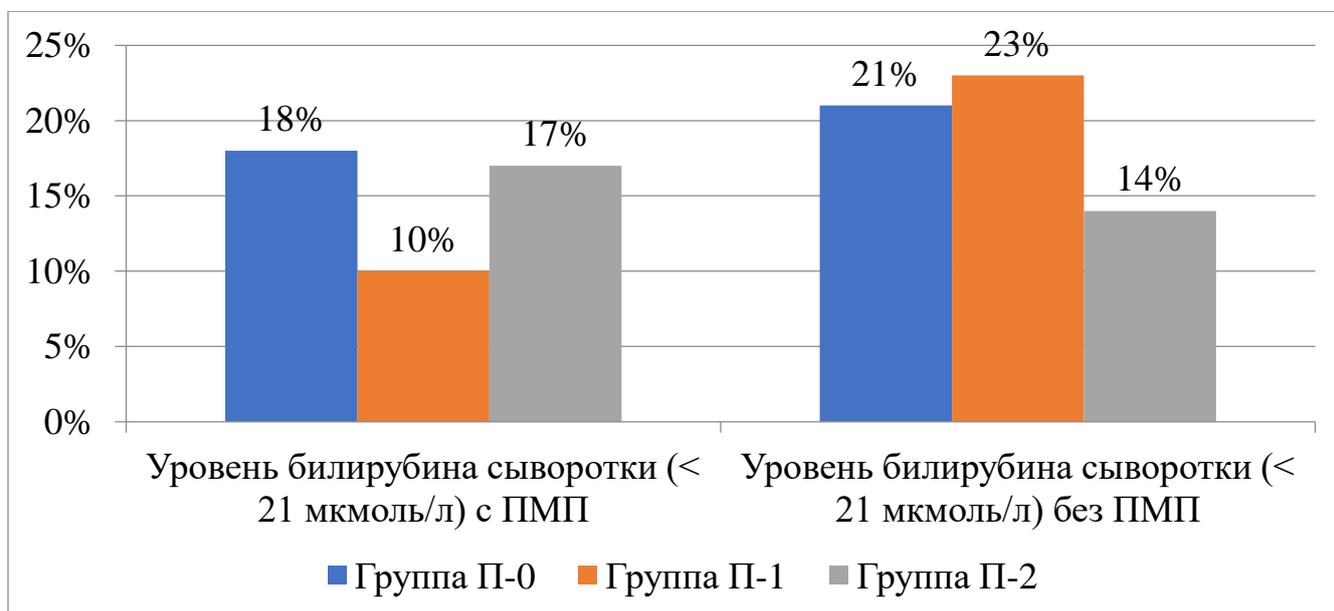


Рисунок 21 – Характеристика пациентов с ПМП и без ПМП по уровню билирубина (мкмоль/л) в сыворотке в проспективном исследовании (%)

Характеристика пациентов с ПМП и без ПМП по уровню билирубина (мкмоль/л) в сыворотке в проспективном исследовании подробно представлена в Таблице 39.

Таблица 39 – Характеристика пациентов с ПМП и без ПМП по уровню билирубина (мкмоль/л) в сыворотке в проспективном исследовании (%)

	Уровень билирубина сыворотки (< 21 мкмоль/л)		
	Группа П-0	Группа П-1	Группа П-2
ПМП	18	10	17
Без ПМП	21	23	14
P-1 vs. P-2	$\chi^2 = 1,890, p=0,170$		
P-2 vs. P-3	$\chi^2 = 3,945, p=0,048$		
P-1 vs. P-3	$\chi^2 = 0,521, p=0,471$		

Как видно, отсутствие повышенного уровня билирубина сыворотки статистически значимо влияло на частоту развития ПМП в группе П-1 проспективного исследования.

Выполнение стентирования протоковых систем выполняли для профилактики постманипуляционных осложнений у 39 пациентов. Частота стентирования в группах статистически значимо не различалась ( $\chi^2=3,045$ ,  $p=0,085$ ), в группе П-2 стентирование применялось существенно реже, значения показаны на Рисунке 22.

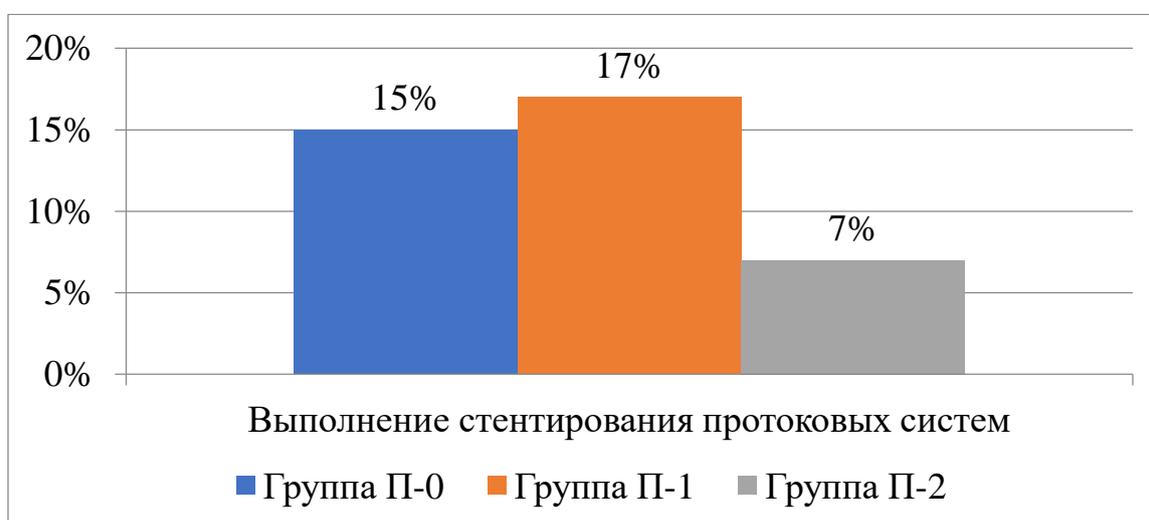


Рисунок 22 – Характеристика пациентов со стентированием протоковых систем в проспективном исследовании (%)

Реактивная гиперамилаземия отмечалась у 16 пациентов в группе П-0, а в группе П-1 и группе П-2 у 28 и 35 пациентов, соответственно (критерий Краскела-Уоллиса,  $p=0,009$ ), что позволяет говорить об эффективности двойной ПББ, значения показаны на Рисунке 23.

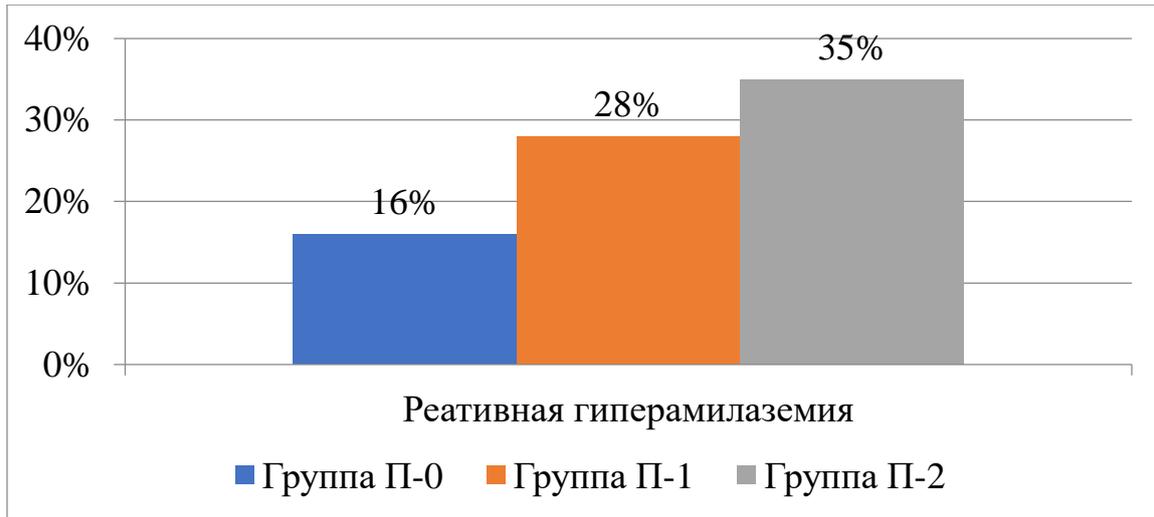


Рисунок 23 – Характеристика пациентов с реактивной гиперамилаземией в проспективном исследовании (%)

При анализе скорости снижения гиперамилаземии у пациентов с нормальным уровнем амилазы на момент эндоскопической интервенции были получены следующие данные, представленные в таблице 40.

Таблица 40 – Динамика регресса гиперамилаземии в группах у пациентов в проспективном исследовании

Сутки	2-е		3-е		4-е		5-е		6-е		7-е		8-е		9-е		10-е		11-е		18-е		Всего		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
Группа II-0	2	2	9	9	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16	
Группа II-1	3	3	12	12	6	6	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	28	
Группа II-2	1	1	7	7	7	7	4	4	6	6	4	4	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	35
Итого	6	6	28	28	18	18	4	4	9	9	4	4	2	2	2	2	3	3	1	1	1	1	1	79	

Сроки регресса гиперамилаземии до 100 ед./л составили от 2 до 18 суток, в среднем  $4,5 \pm 2,3$  суток. В основной группе нормализация показателей у всех пациентов была достигнута к четвертым суткам. В группе П-1 в первые четверо суток полный регресс гиперамилаземии наблюдался у 21 пациента (75%), а в группе П-2 - только у 15 (43%), также различия были статистически значимыми (критерий Краскела-Уоллиса,  $p=0,007$ ), данные наглядно показаны на Рисунке 24.

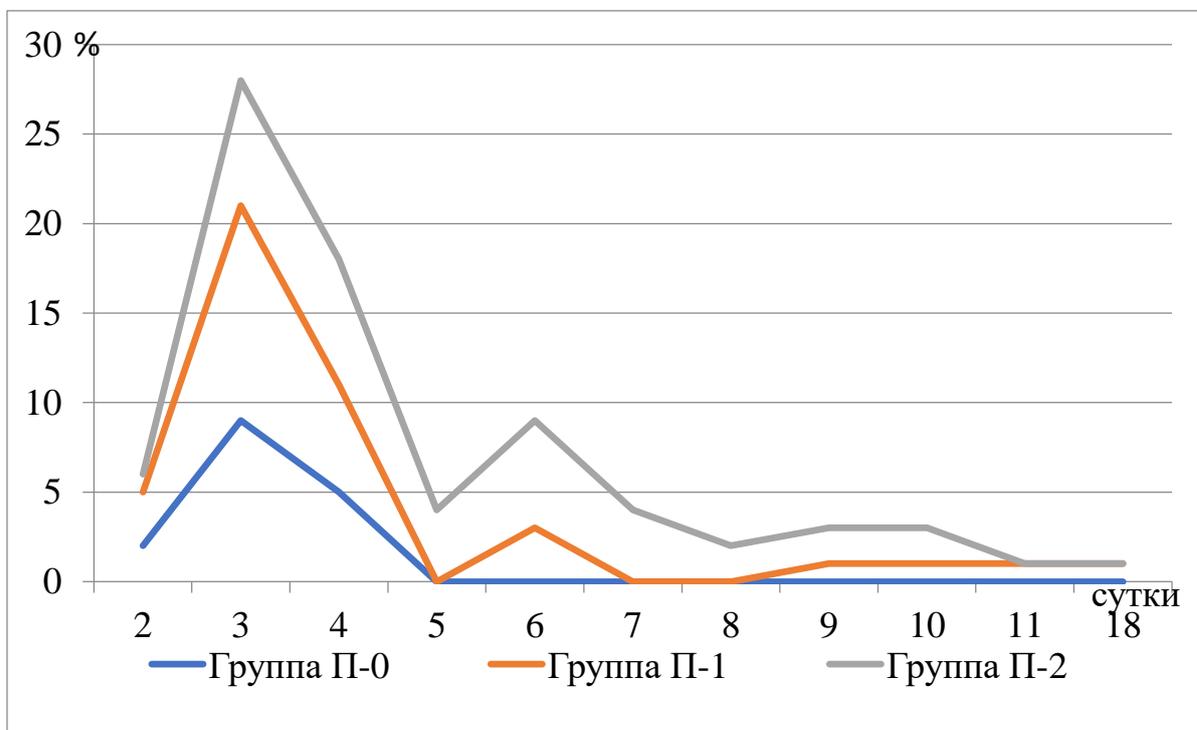


Рисунок 24 – Динамика регресса гиперамилаземии в группах у пациентов в проспективном исследовании (сутки)

Таким образом, использование двойной ПББ в комплексе профилактических мероприятий ПМП показало свою эффективность и существенно влияло на динамику снижения гиперамилаземии у пациентов с ретроградными вмешательствами.

Частота легкого панкреатита, соответствующая критериям ПМП, не превышала 22% в группе П-0 и группе П-2 ( $\chi^2=0,276$ ,  $p=0,600$ ), но была ниже при ложной ПББ - 9% ( $\chi^2=2,830$ ,  $p=0,092$ ), различие статистически не значимо (Рисунок 25).

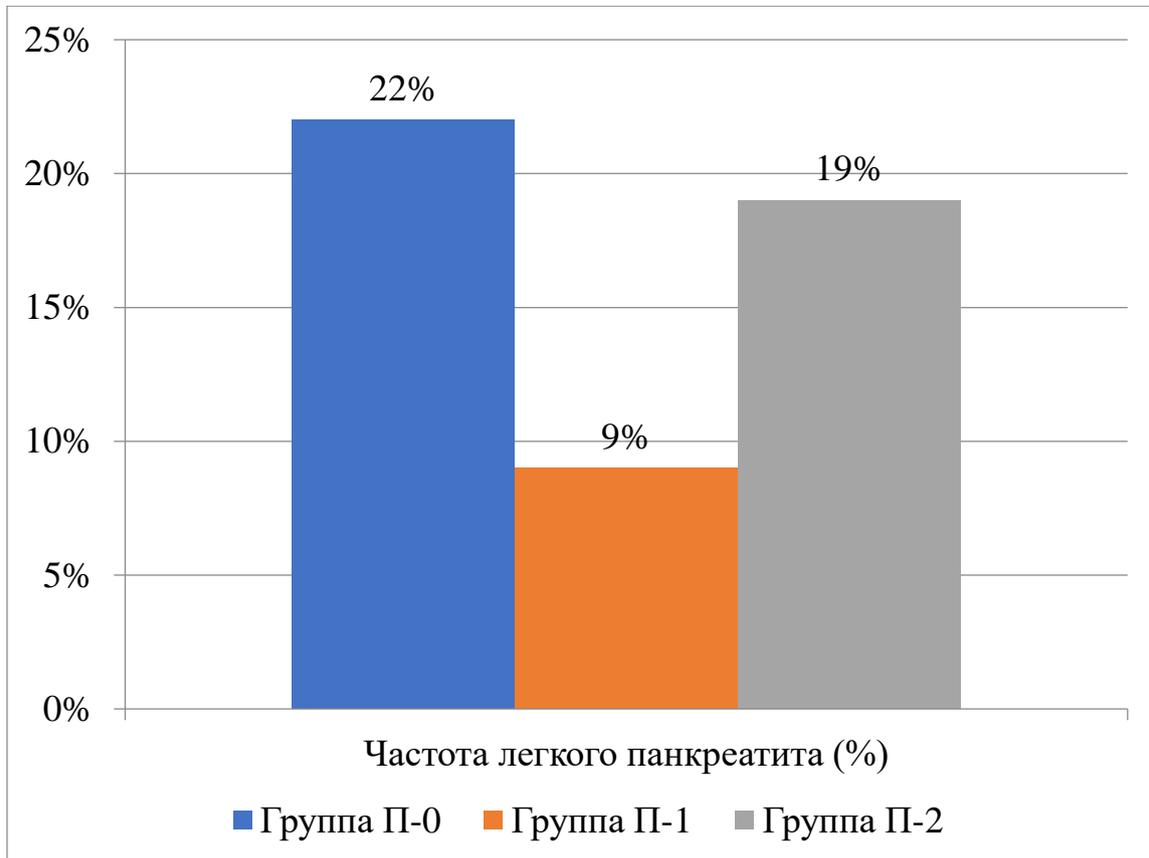


Рисунок 25 – Частота легкого панкреатита у пациентов в проспективном исследовании

В качестве предположительно влияющих на развитие ПМП факторов для анализа были отобраны следующие данные, представленные в Таблице 41.

Таблица 41 – Факторы риска легкого ПМП

	Группа П-0 (N-22)		Группа П-1 (N-9)		Группа П-2 (N-19)	
	Мужчин	Женщин	Мужчин	Женщин	Мужчин	Женщин
	ы	ы	ы	ы	ы	ы

	Аб с.	%	Аб с.	%	Аб с.	%	Аб с.	%	Аб с.	%	Аб с.	%
Пациент ы с ПМП	4	18	18	82	3	33	6	67	8	42	11	58
	$\chi^2=6,219, p=0,013$				$\chi^2=0,675, p=0,412$				$\chi^2=0,317, p=0,584$			
Молод возраст ( $< 50$ лет)	1	5	4	18	2	22	4	44	1	5	4	21
	$\chi^2(1-2)=2,302,$ $p=0,130$				$\chi^2(2-3)=1,675,$ $p=0,196$				$\chi^2(1-3)=0,043,$ $p=0,836$			
ДСО	1	5	8	36	1	11	2	22	2	11	7	37
	$\chi^2(1-2)=0,070,$ $p=0,792$				$\chi^2(2-3)=0,204$ $p=0,652$				$\chi^2(1-3)=0,067$ $p=0,796$			
Уровень билируб ина сыворот ки ( $<$ $20,5$ мкмоль/ л)	2	9	16	73	3	33	5	56	7	37	10	53
	$\chi^2(1-2)=0,020,$ $p=0,887$				$\chi^2(2-3)=0,001,$ $p=0,992$				$\chi^2(1-3)=0,038,$ $p=0,847$			
Сложна я канюляц ия БДС	3	14	18	82	3	33	6	67	6	32	11	58
	$\chi^2(1-2)=0,007,$ $p=0,934$				$\chi^2(2-3)=0,037,$ $p=0,848$				$\chi^2(1-3)=0,020,$ $p=0,887$			
Диаметр гепатик охоледо ха ( $< 10$ мм)	1	5	9	41	2	22	5	56	4	21	10	53
	$\chi^2(1-2)=0,729$ $p=0,394$				$\chi^2(2-3)=0,008,$ $p=0,930$				$\chi^2(1-3)=0,871,$ $p=0,351$			

Папиллит	3	14	8	36	2	22	3	33	2	11	7	37
	$\chi^2(1-2)=0,025,$ $p=0,875$				$\chi^2(2-3)=0,054,$ $p=0,817$				$\chi^2(1-3)=0,010,$ $p=0,922$			
Стандартная ЭПТ	3	14	17	77	2	22	2	22	7	37	8	42
	$\chi^2(1-2)=1,146,$ $p=0,285$				$\chi^2(2-3)=0,696,$ $p=0,405$				$\chi^2(1-3)=0,093$ $p=0,561$			
Атипичная ЭПТ	1	5	1	5	1	11	3	33	1	5	2	11
	$\chi^2(1-2)=3,124,$ $p=0,078$				$\chi^2(2-3)=1,499,$ $p=0,221$				$\chi^2(1-3)=0,333,$ $p=0,564$			
Канюляция/инъекция панкреатического протока	1	5	1	5	2	22	3	33	4	21	8	42
	$\chi^2(1-2)=4,411$ $p=0,036$				$\chi^2(2-3)=0,037,$ $p=0,848$				$\chi^2(1-3)=6,578,$ $p=0,011$			
Дуоденит	1	5	14	64	2	22	3	33	2	11	10	53
	$\chi^2(1-2)=0,099,$ $p=0,753$				$\chi^2(2-3)=0,037,$ $p=0,848$				$\chi^2(1-3)=0,024,$ $p=0,878$			
Гиперперистальтика	0	0	2	9	1	11	3	33	5	26	8	42
	$\chi^2(1-2)=3,124$ $p=0,078$				$\chi^2(2-3)=0,382,$ $p=0,537$				$\chi^2(1-3)=7,292,$ $p=0,007$			
Холедохолитиаз	3	14	9	41	1	11	4	44	4	21	6	32
	$\chi^2(1-2)=0,001,$ $p=0,978$				$\chi^2(2-3)=0,006,$ $p=0,937$				$\chi^2(1-3)=0,005,$ $p=0,947$			

Как видно, женщины преобладали во всех группах пациентов с легким ПМП, статистически значимо чаще в группе П-0 – 18/82%, в группе П-1 – 6/67% и в группе П-2 – 11/58%, но без статистически значимых различий.

Молодых пациентов (до 50 лет) было больше в группе П-1 – 6/67%, чем в группах П-0 -5/23% и П-2 -5/26%, статистически значимых различий не отмечено. В анамнезе ДСО преобладали у пациентов групп П-2 9/47% и П-0 9/41%, в группе П-1 - 3/33%, без достоверных различий. Также не выявлено различий в сложной канюляции БДС у пациентов во всех группах с легким ПМП, в группе П-0 21/95%, П-1 9/100% и П-2 17/89%. Отсутствие гипербилирубинемии наблюдалось в группе П-0 в 18/82% случаях, в группе П-1 в 8/89%, в группе П-2 в 17/89%, без статистически значимых различий. Канюляция/инъекция панкреатического протока наименее часто наблюдалась в группе П-0 2/9%, с статистически значимыми различиями, чем в группах П-1 5/56% и П-2 12/63%. В группе П-0 было меньше пациентов с отсутствием дилатации гепатикохоледоха 10/45%, чем в группе П-1 - 7/78% и в группе П-2 - 14/74%, но без статистически значимых различий. Чаше выполнялась атипичная ЭПТ в группе П-1 4/44%, чем в группах П-0 2/9% и П-2 3/16%, статистически значимых различий не отмечено. Признаки папиллита встречались в группе П-0 в 11/50% случаях, в группе П-1 в 5/56%, в группе П-2 в 9/47%, без статистически значимых различий. Не выявлено различий в группах пациентов с дуоденитом П-0 в 15/68%, в группе П-1 5/56%, в группе П-2 в 12/63%. В группе П-0 было меньше случаев гиперперистальтики при проведении вмешательств 2/9%, чем в группе П-1 4/44% и в группе П-2 13/68%. Наличие холедохолитиаза наблюдалось в группе П-0 в 12/55% случаях, в группе П-1- в 5/56%, в группе П-2 - в 10/53%, без статистически значимых различий.

Из 50 пациентов с легким ПМП, у 49 присутствовали факторы риска развития ПМП, связанные с механическим воздействием на зону БДС при транспапиллярных интервенциях: у 47 (94%) больных наблюдались сложности при канюляции холедоха, у 19 (38%) хотя бы однократно катетеризировали главный панкреатический проток, признаки папиллита/стеноза у 25 (50%) и у 16 (32%) пациентов было сочетание факторов: сложная канюляция сопровождалась попаданием в главный

панкреатический проток. Под сложной канюляцией сосочка, согласно рекомендациям ESGE 2020 ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy, понимают более 5 безуспешных попыток канюляции БДС во время операции, или эффективная канюляция продолжалась более 5 минут [64]. В 43 (86%) случаях из 50 имелись факторы риска развития ПМП, связанные со статусом пациентов (женский пол, молодой возраст и прочие).

У всех 22 пациентов группы П-0, у которых развился легкий и среднетяжелый ПМП, присутствовали факторы риска развития данного осложнения. Показательно, что отсутствовали пациенты с одним фактором риска ПМП, сочетание 2 факторов встречались в 2 наблюдениях (9%), а в остальных случаях наблюдались 3 и более предрасполагающих фактора (Рисунок 26).

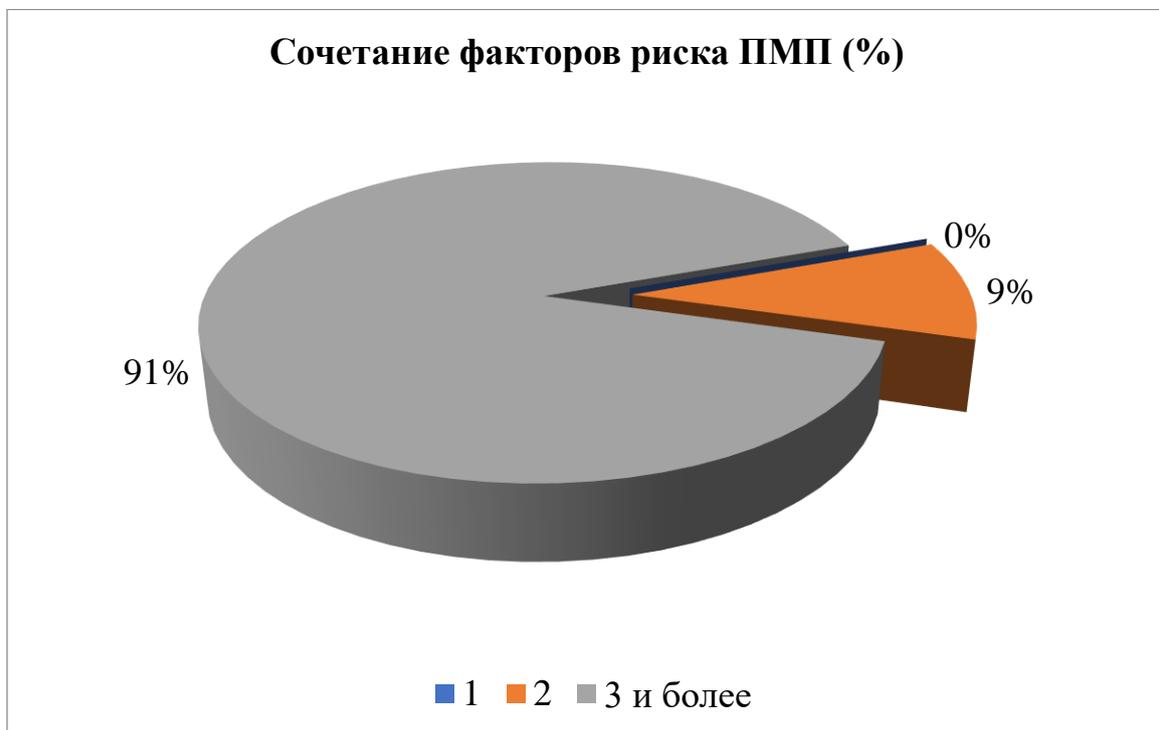


Рисунок 26 – Сочетание факторов риска ПМП (%) с легким панкреатитом у пациентов в группе П-0

В 4 случаях ПМП сочетался с развитием кровотечения из зоны ЭПСТ (по 1 наблюдению в группе П-0 и группе П-1, и 2 - в группе П-2).

Развитию постманипуляционных осложнений способствовали также неблагоприятные условия при проведении ЭРХПГ, такие как затрудненная установка эндоскопа в правильную позицию, выраженные воспалительные изменения в двенадцатиперстной кишке и зоне БДС, гиперперистальтика кишки. Оказалось, что в группе пациентов с постбульбарной блокадой не отмечалось развития повышенной перистальтики или спазма кишки. Анатомические особенности пациентов (парапапиллярный дивертикул, атипичное расположение БДС, повышенная складчатость слизистой, воспалительные или опухолевые изменения в области БДС, сглаженность или извитой ход продольной складки, рубцовые стриктуры, сдавление стенки кишки извне) также являлись причиной трудной канюляции, удлиняли время и количество попыток, превращали вмешательства в более агрессивные, что наблюдалось наиболее часто в группе П-0 у 21 (42%) пациента, а в группе П-1 и П-2 - у 9 (18%) и 17 (34%), соответственно.

Холедохолитиаз встречался у 27 (54%) пациентов, у которых развился легкий и среднетяжелый ПМП, наиболее часто в группе П-0, при этом множественные конкременты наблюдались в 10 (37%) случаях.

Из 4 пациентов мужского пола с развившимся ПМП в группе П-0 только 1 был моложе 50 лет, у 1 была в анамнезе холецистэктомия, у 2 – перенесенные ранее приступы панкреатита, у 3 – холедохолитиаз, перед проведением интервенции у 2 отсутствовала желтуха, у 1 не было расширения холедоха, у 3 были признаки папиллита, у 1 – дуоденит, стандартная папиллотомия проведена у 3, сложная канюляция и контрастирование вирсунгова протока в 1 случае; а из 18 женщин только 4 были молодого возраста, в анамнезе у 8 была холецистэктомия, у 10 – хронический панкреатит, холедохолитиаз – у 9, желтуха отсутствовала у 16, не имели дилатации холедоха – 9, у 8 - признаки папиллита, у 14 – дуоденит, атипичная папиллотомия и контрастирование

вирсунгова протока – в 1 случае, гиперперистальтика – в 2, сложная канюляция отмечалась у всех пациенток.

В группе П-1 с легким ПМП было 3 мужчин, из которых 2 были моложе 50 лет, в анамнезе холецистэктомия была у 1, у 2 – перенесенные ранее приступы панкреатита, холедохолитиаз – у 1, перед проведением интервенции у всех отсутствовала желтуха, у 2 не было расширения холедоха, у 1 были признаки папиллита и гиперперистальтика, у 2 – дуоденит, стандартная папиллотомия проведена у 2, сложная канюляция была у всех, контрастирование вирсунгова протока в 2 случаях; а из 6 женщин 4 были молодого возраста, холецистэктомия в анамнезе была у 2, у 4 – хронический панкреатит и холедохолитиаз, не имели желтухи и дилатации холедоха – 5, у 3 - признаки папиллита, дуоденита и гиперперистальтика, у всех пациенток отмечалась сложная канюляция, атипичная папиллотомия и контрастирование вирсунгова протока – в 3 случаях.

Из 8 пациентов мужчин с легким ПМП в группе П-2 только 1 был моложе 50 лет, у 1 была в анамнезе холецистэктомия, у 3 – перенесенные ранее приступы панкреатита, у 2 – холедохолитиаз, перед проведением интервенции у 7 не было гипербилирубинемии, у 4 не было расширения холедоха, признаки папиллита и дуоденит - 2, гиперперистальтика – у 5, атипичная папиллотомия выполнена у 1, сложная канюляция – у 6, контрастирование вирсунгова протока в 4 случаях; 4 из 11 женщин были молодого возраста, в анамнезе у 7 была холецистэктомия, у 6 – хронический панкреатит, холедохолитиаз – у 6, желтуха отсутствовала у 10, без дилатации холедоха – 10, у 7 - признаки папиллита, у 10 – дуоденит, атипичная папиллотомия – у 2, контрастирование вирсунгова протока и гиперперистальтика – в 8 случаях, сложная канюляция - у всех пациенток.

В основной группе зафиксирован 1 случай ретродуоденальной перфорации у пациентки К., 29 лет с диагнозом: ЖКБ. Острый калькулезный холецистит. Стеноз БДС. Лабораторно: общий билирубин - 9,8 мкмоль/л, амилаза - 33 Е/л.

Выполнялась типичная ЭПСТ, осложнившаяся ретродуоденальной перфорацией, лапаротомия, ушивание рефракции, продолжительность лечения 42 койко-дня, смерть от полиорганной недостаточности. Также в основной группе было 4 случая кровотечения после ЭПСТ, у 1 пациента кровотечение сочеталось с развитием перфорации.

Следует отметить, что при использовании логлинейного анализа (с использованием критерия хи-квадрат и отношения правдоподобия) не было выявлено связи развития ПМП при отдельной оценке следующих факторов: возраст, наркоз, ДСО, признаки гипертензии желчевыводящих путей, папиллита и гнойного холангита, стентирование протоков, наличие парафателлярного дивертикула, ревизия корзиной Дормиа, извлечение конкрементов, тип ЭПСТ. Нами было установлено, что статистически значимой причиной развития легкого и среднетяжелого ПМП было наличие женского пола, сложная канюляция БДС, нормальный уровень билирубина сыворотки перед вмешательством, канюляция панкреатического протока ( $p < 0,05$ ). Эти результаты вполне соотносятся с литературными данными. У 35 (70%) пациентов наблюдалось сочетание 2 и более факторов риска ПМП.

Частота тяжелого панкреатита оказалась существенно ниже в основной группе, где среди 100 пациентов не было случаев панкреонекроза, различия достоверны ( $\chi^2=6,19$ ,  $p=0,0129$ ), данные продемонстрированы на Рисунке 27.

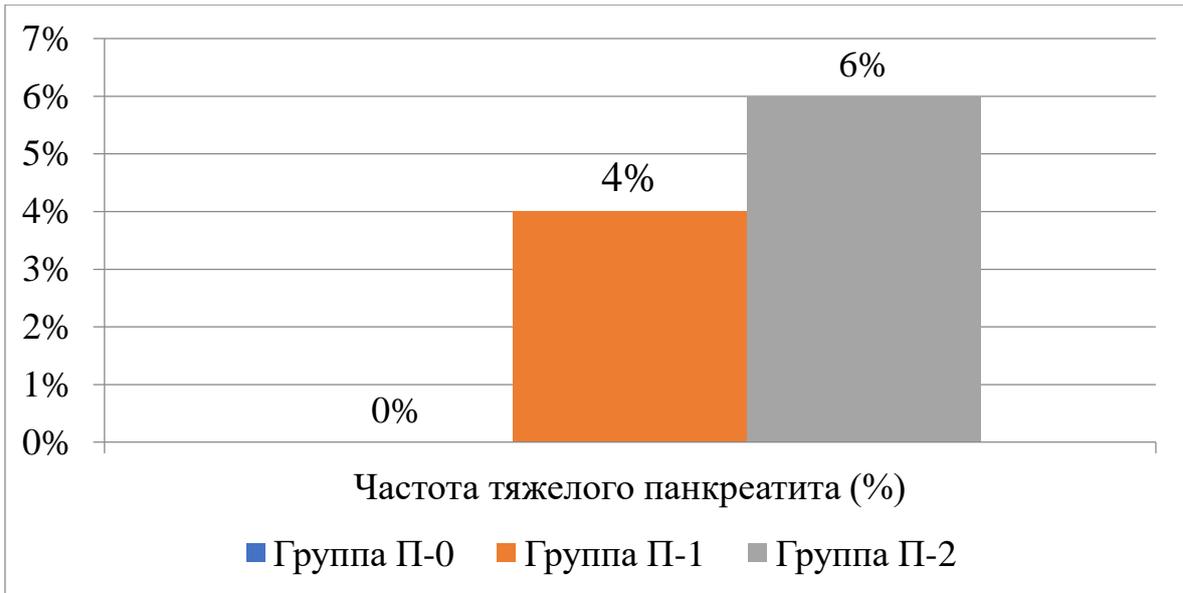


Рисунок 27 – Частота тяжелого панкреатита у пациентов в проспективном исследовании

Сочетание определенных и вероятных факторов риска приводило к тяжелому ПМП. В Таблице 42 представлены факторы риска развития ПМП у пациентов, имевших панкреонекроз в проспективном исследовании.

Таблица 42 – Факторы риска развития ПМП у пациентов, имевших панкреонекроз в проспективном исследовании

	Группа II-1 (N-4)				Группа II-2 (N-6)				
	Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Пациенты с ПМП	0	0	4	100	2	33	4	67	$\chi^2=4,445, p=0,174$
	$\chi^2=8,000, p=0,005$				$\chi^2=0,889, p=0,346$				
Молодой возраст	0	0	2	50	0	0	2	33	$\chi^2=2,533, p=0,135$

(< 50 лет)									
	$\chi^2=2,667, p=0,103$				$\chi^2=2,400, p=0,122$				
ДСО	0	0	1	25	0	0	2	33	$\chi^2=0,043, p=0,826$
Уровень билирубина сыворотки (< 20,5 мкмоль/л)	0	0	3	75	1	17	1	17	$\chi^2=0,536, p=0,465$
Сложная канюляция БДС	0	0	4	100	1	17	1	17	$\chi^2=1,067, p=0,302$
Диаметр гепатикохоледоха (< 10 мм)	0	0	1	25	0	0	2	33	$\chi^2=0,043, p=0,836$
Папиллит	0	0	1	25	0	0	1	17	$\chi^2=0,069, p=0,794$
Стандартная ЭПТ	0	0	2	50	2	33	4	67	$\chi^2=0,450, p=0,503$
Атипичная ЭПТ	0	0	2	50	0	0	0	0	$\chi^2=2,400, p=0,122$

Канюля ция/инъ екция панкреа тического о протока	0	0	1	25	1	17	2	33	$\chi^2=0,280, p=0,597$
Дуодени т	0	0	2	50	1	17	2	33	$\chi^2=0,000, p=1,000$
Гиперпе рперист альтика	0	0	2	50	1	17	4	67	$\chi^2=0,235, p=0,628$
Холедох олитиаз	1	25	3	75	1	17	4	67	$\chi^2=0,012, p=0,914$

По нашим данным, значимыми факторами развития тяжелого ПМП были женский пол, сложная канюляция БДС, нормальный уровень билирубина сыворотки крови ( $p<0,05$ ). Средний койко-день у пациентов с тяжелым ПМП (согласно оценочным критериям должен превышать 10 дней) в группе П-1 составил - 15,8, и был меньше, чем в группе П-2, против - 20,2. Но в группе П-0 при использовании двойной ПББ, несмотря на наличие сочетаний нескольких факторов риска развития ПМП (3 и более), не отмечено случаев тяжелого ПМП. Таким образом, установлено, что двойная постбульбарная блокада существенно снижает риск развития тяжелого постманипуляционного панкреатита независимо от имеющихся факторов риска.

Летальность не имела существенных различий среди групп ( $\chi^2=0,15, p=0,7004$ ) (Рисунок 28). Однако, среди причин смерти в основной группе отмечены коморбидные заболевания, такие как инфаркт миокарда, пневмония, декомпенсация хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В группе

П-1 и группе П-2 среди причин смерти также отмечена полиорганная недостаточность, сепсис.

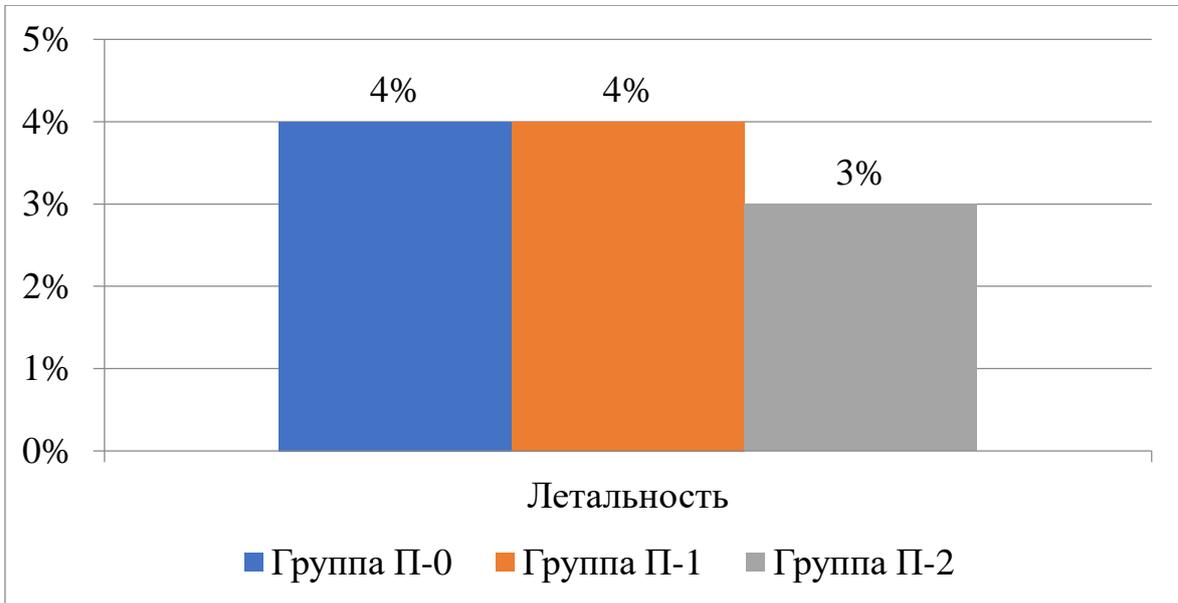


Рисунок 28 – Летальность у пациентов в проспективном исследовании

В ходе исследования установлено, что средний госпитальный период при двойной ПББ составил  $7,0 \pm 1,2$  дней и оказался существенно короче, чем в других группах (критерий Краскела-Уоллиса,  $p=0,0274$ ) (Рисунок 29).

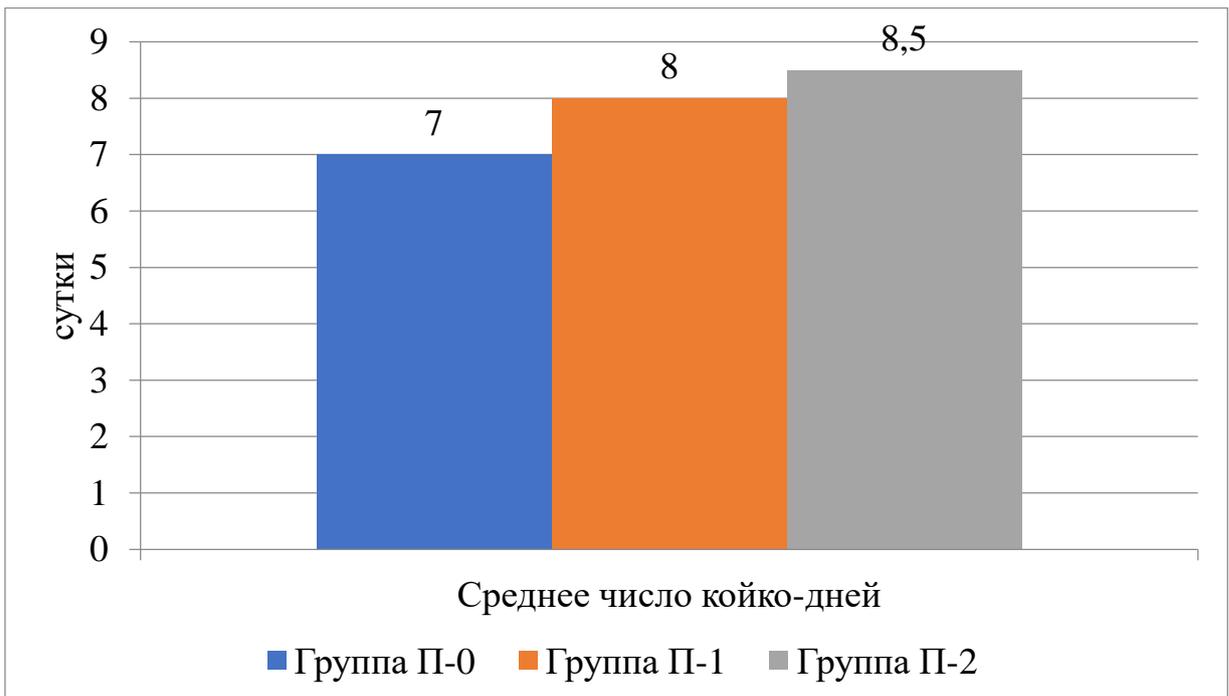


Рисунок 29 – Длительность госпитального периода в группах

В группе П-1 максимальный койко-день достигал 22, а минимальный - 3 у пациентки 47 лет с фульминантным течением ПМП и летальным исходом. В группе П-1 было 2 летальных исхода, 1 - в группе П-2, без достоверных различий.

Частота возникновения легкого/тяжелого ПМП в зависимости от пола в проспективном исследовании наглядно показана в Таблице 43.

Таблица 43 – Частота возникновения легкого/тяжелого ПМП в зависимости от пола в проспективном исследовании

	Женщины			Мужчины		
	Группа П-0	Группа П-1	Группа П-2	Группа П-0	Группа П-1	Группа П-2
Легкий ПМП	18	6	11	4	3	8
Тяжелый ПМП/ панкреонекроз	0	4	4	0	0	2
		$\chi^2 = 0,490,$ $p=0,484$			$\chi^2 = 0,709,$ $p=0,400$	
	$\chi^2 = 8,400,$ $p=0,004$			$\chi^2 = 0,001,$ $p=1,000$		

Как

видно, способы профилактики ПМП по признаку пола имели достоверные различия по частоте возникновения легкого/тяжелого ПМП только в группе П-0.

Частота возникновения легкого/тяжелого ПМП в зависимости от способа профилактики и пола наглядно представлена в Таблице 44.

Таблица 44 – Частота возникновения легкого/тяжелого ПМП в зависимости от способа профилактики и пола в проспективном исследовании

	Группа П-0		Группа П-1		Группа П-2	
	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины
Легкий ПМП	18	4	6	3	11	8
Тяжелый ПМП/ панкреонекроз	0	0	4	0	4	2
	$\chi^2 = 0,000, p=1,000$		$\chi^2 = 1,733, p=0,188$		$\chi^2 = 0,146, p=0,703$	

Как видно, пол пациента не влиял на частоту легкого/тяжелого ПМП в каждой группе проспективного исследования.

Оценка эндогенных и экзогенных воздействий на активность лимфатических капилляров изучается не первое десятилетие. Среди различных классов лекарственных препаратов наиболее доступными в практическом использовании остаются новокаин, лидокаин и гепарин. Первыми, наиболее доступными и до сих пор остающимися составной частью любых патентов и предложений остаются растворы новокаина/лидокаина. Раствор гепарина также изучен и обладает лимфотропным действием.

Так, при электронной микроскопии лимфатической системы поджелудочной железы у пациентов с панкреатитом наибольшие изменения выявляются в терминальных отделах дренажной системы (интерстициальные каналы и терминальные лимфатические капилляры), где происходит трансдукция жидкости, коллоидных и кристаллоидных растворов. В лимфатических капиллярах появляется альтерация эндотелия, увеличение

межэндотелиальных щелей, расширение просвета одних лимфатических капилляров и сужение других, наполнение лимфокапилляров детритом и последующий стаз лимфы. В совокупности такие изменения приводят к отеку, набуханию и инфильтрации ацинарной ткани и парапанкреатической клетчатки, что приводит к развитию ее гнойно-некротического расплавления. Применение лидокаина/новокаина способствует возрастанию объемной плотности интерстициальных пространств и уменьшению величины данного показателя для вен, сокращению отношения объемной плотности кровеносных сосудов к объемной плотности лимфатических сосудов, улучшению микроциркуляции в поджелудочной железе.

Данные многих научных исследований свидетельствует о том, что применение лимфотропных препаратов в послеоперационном периоде у пациентов с панкреатитом позволяет предохранить кровеносную и лимфатическую системы поджелудочной железы от избыточной резорбции метаболитов, токсинов и микробов и в короткие сроки добиться снижения выраженности воспалительной реакции в ее тканях. Но рекомендованное авторами количество новокаина/лидокаина не позволяет в полной мере реализовать эффект от их применения.

### **3.3 Анализ случаев неудач традиционных и оригинального метода в профилактике ПМП**

Для оценки и выявления возможных значимых факторов и механизмов развития легкого/среднетяжелого ПМП проведено сравнение полученных данных всех групп по признаку наличия ПМП (Таблица 45).

Таблица 45 – Сравнение групп по частоте возможных факторов риска легкого ПМП

Фактор	Стандар т n=48		лПББ n=9		ПББ n=17		2ПББ n=22		Всего n=96	
	1		2		3		4		5	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Мужчины	8	17	3	33	4	24	4	22	19	20
Женщины	40	83	6	67	13	76	18	78	77	80
	$\chi^2(1-2)=1,886,$ $p=0,170$								$\chi^2(1-2-3-4)=0,591$ $p=0,580$	
			$\chi^2(2-3)=0,287,$ $p=0,592$							
					$\chi^2(3-4)=0,168,$ $p=0,682$					
	$\chi^2(1-4)=0,024, p=0,876$									
Возраст(< 50 лет)	15	31	6	67	7	41	5	23	33	34
	$\chi^2(1-2)=1,614,$ $p=0,204$								$\chi^2(1-2-3-4)=0,802$ $p=0,410$	
			$\chi^2(2-3)=0,488,$ $p=0,486$							
					$\chi^2(3-4)=0,801, p=0,371$					
	$\chi^2(1-4)=0,306, p=0,581$									
ДСО	11	23	3	33	6	35	9	41	29	30
	$\chi^2(1-2)=0,254,$ $p=0,614$								$\chi^2(1-2-3-4)=0,396$ $p=0,657$	
			$\chi^2(2-3)=0,005,$ $p=0,945$							
					$\chi^2(3-4)=0,057,$ $p=0,812$					
	$\chi^2(1-4)=1,269, p=0,260$									

Сложная канюляция БДС	26	54	9	10	9	53	21	95	65	68	
	$\chi^2(1-2)=1,357,$ $p=0,245$								$\chi^2(1-2-3-4)=1,464,$ $p=0,236$		
				$\chi^2(2-3)=1,041,$ $p=0,308$							
							$\chi^2(3-4)=1,334 ,$ $p=0,249$				
	$\chi^2(1-4)=2,125 , p=0,145$										
Канюляция/инъекция панкреатического протока	29	60	5	56	5	29	2	9	41	43	
	$\chi^2(1-2)=0,019$ $p=0,890$								$\chi^2(1-2-3-4)=2,495,$ $p=0,367$		
				$\chi^2(2-3)=0,719 p=0,397$							
							$\chi^2(3-4)=1,843 p=0,175$				
	$\chi^2(1-4)=7,399, p=0,007$										
Атипичная ЭПТ	8	17	4	44	6	35	2	9	20	21	
	$\chi^2(1-2)=1,995$ $p=0,158$								$\chi^2(1-2-3-4)=1,312$ $p=0,372$		
				$\chi^2(2-3)=0,091 p=0,764$							
							$\chi^2(3-4)=2,621 p=0,106$				
	$\chi^2(1-4)=0,544, p=0,461$										
Диаметр гепатикохоледоха (< 10 мм)	12	25	7	78	3	18	10	45	32	33	
	$\chi^2(1-2)=3,800 p=0,052$								$\chi^2(1-2-3-4)=2,661,$ $p=0,131$		
				$\chi^2(2-3)=3,662, p=0,056$							
							$\chi^2(3-4)=1,733 p=0,188$				
	$\chi^2(1-4)=1,452, p=0,229$										
	4	8	8	89	2	12	18	82	32	33	

Уровень билирубина сыворотки (< 21 мкмоль/л)	$\chi^2(1-2)=13,820 p=0,001$				$\chi^2(1-2-3-4)=10,979 p=0,006$
	$\chi^2(2-3)=5,969, p=0,015$				
	$\chi^2(3-4)=6,832 p=0,009$				
	$\chi^2(1-4)=17,295 p=0,001$				

Как видно, из принятых рисков для возникновения легкого ПМП значимые различия между группами выявлены только по двум параметрам: по факту канюляции панкреатического протока и уровню гипербилирубинемии. Прочие параметры между группами не отличались.

Более наглядно результаты сравнения представлены на Рисунках 30, 31, 32.

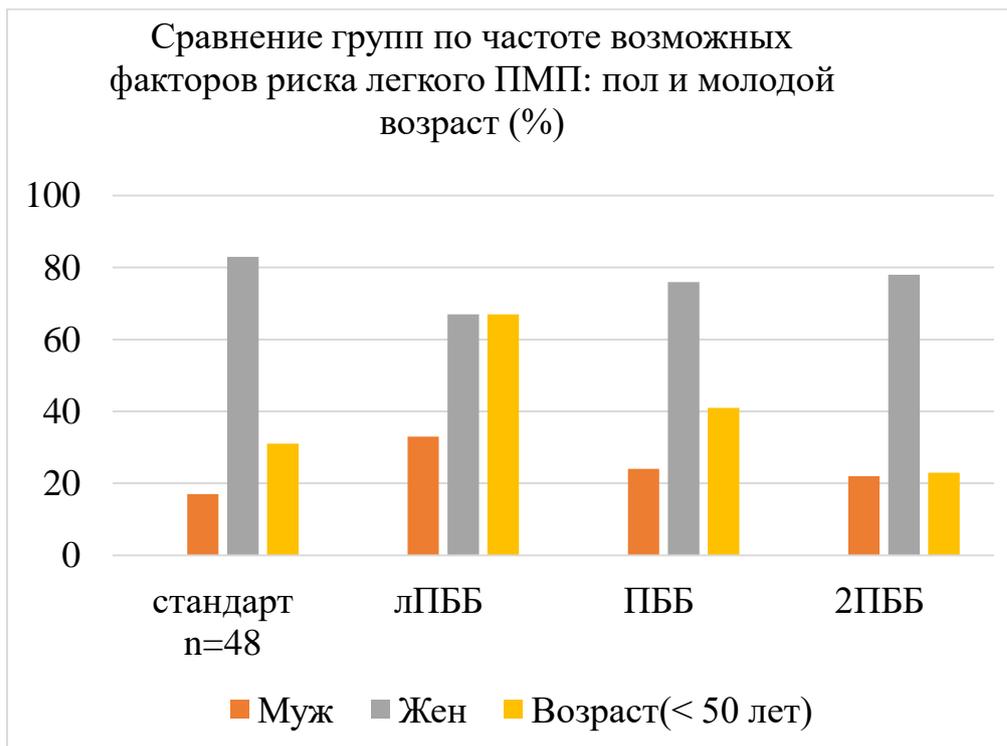
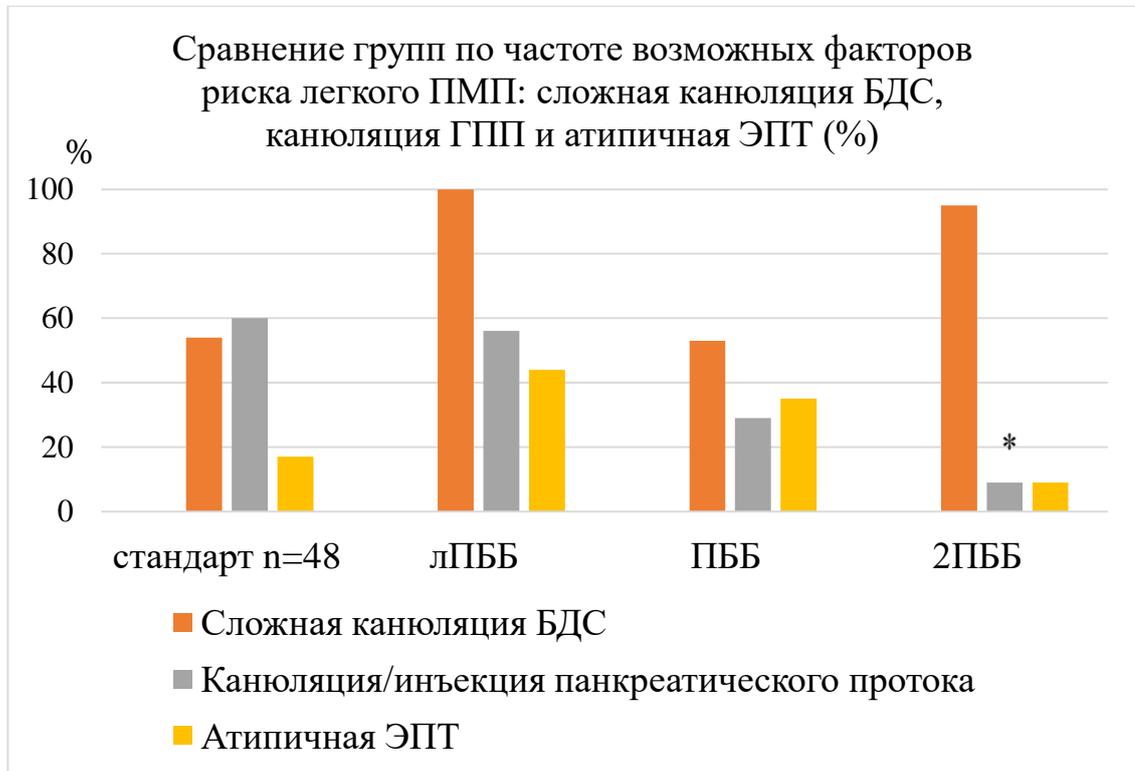


Рисунок 30 – Сравнение групп по частоте возможных факторов риска легкого ПМП: пол и молодой возраст (%)

Как видно, доля мужчин с легким ПМП варьировалась от 17% (в группе со стандартной профилактикой) до 33% (в группе с ложной ПББ) и в среднем составила 20%, а доля женщин соответственно варьировалась от 67% до 83%

и в среднем – 80%, без статистически значимых различий. Доля пациентов моложе 50 лет с легким ПМП была минимальной в группе с двойной ПББ – 23% и максимальной в группе с ложной ПББ – 67%, с отсутствием статистически значимых различий.

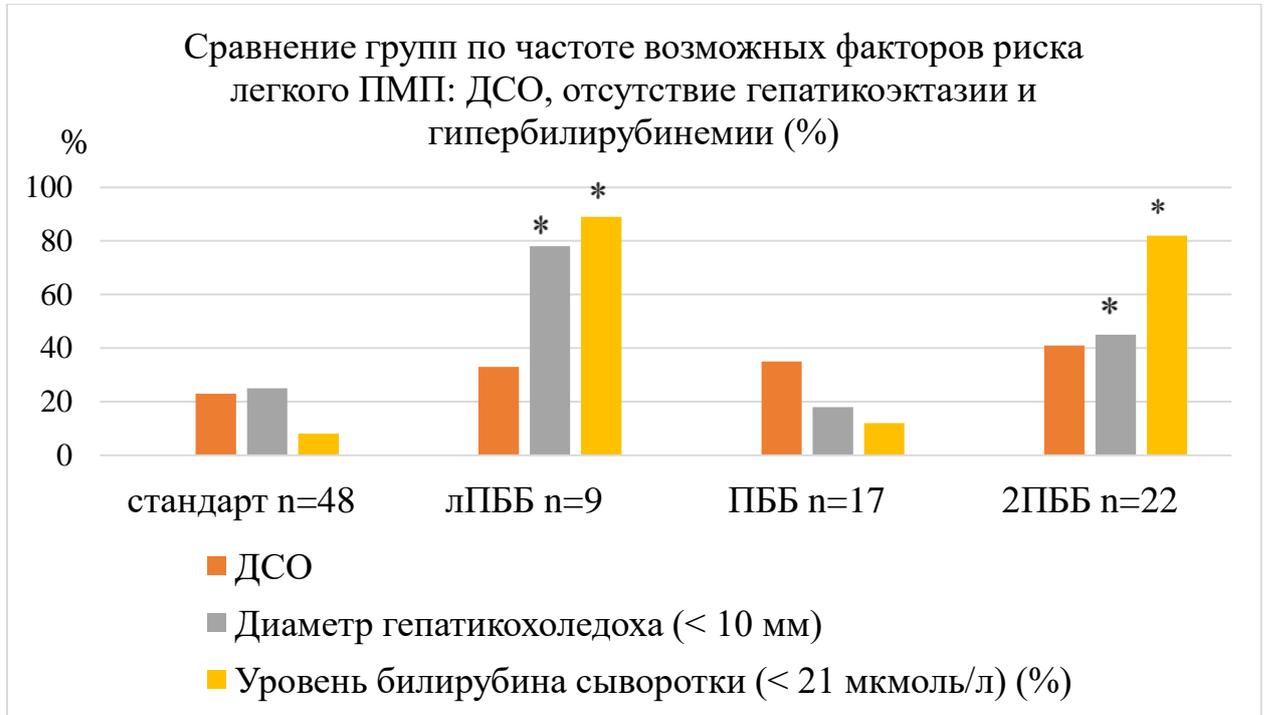


Примечание: \* -  $p \leq 0,05$

Рисунок 31 – Сравнение групп по частоте возможных факторов риска легкого ПМП: сложная канюляция БДС, канюляция ГПП и атипичная ЭПТ (%)

Как видно, доля пациентов с канюляцией/инъекцией панкреатического протока с легким ПМП была максимальной в группе со стандартной профилактикой (60%) и минимальной в группе с двойной ПББ (9%), и статистически значимо отличалась. Атипичная ЭПТ преобладала в группе пациентов с ложной ПББ с легким ПМП (44%), в других группах встречалась от 9% до 35%, без статистически значимых различий. Сложная канюляция БДС достигала 100% в группе с ложной ПББ у пациентов с легким ПМП, в

группе с одиночной ПББ была минимальной 53%, также без статистически значимых различий.



Примечание: \* -  $p \leq 0,05$

Рисунок 32 – Сравнение групп по частоте возможных факторов риска легкого ПМП: ДСО, отсутствие гепатикоэктазии и гипербилирубинемии (%)

Как видно, доля пациентов с легким ПМП с ДСО в анамнезе в группах варьировалась от 23% до 41%, без статистически значимых различий. Доля пациентов с легким ПМП с отсутствием расширения гепатикохоледоха была максимальной в группе с ложной ПББ (78%) и двойной ПББ (45%), с статистически значимыми различиями. Доля пациентов с отсутствием гипербилирубинемии с легким ПМП также была максимальной в группе с ложной ПББ (89%) и двойной ПББ (82%), с статистически значимыми различиями.

Для оценки и выявления возможных значимых факторов и механизмов развития тяжелого ПМП сравнили полученные данные всех групп по признаку наличия ПМП (Таблица 46).

Таблица 46 – Сравнение групп по частоте возможных факторов риска тяжелого ПМП

Фактор	Стандарт (N-18)		лПББ (N-4)		ПББ (N-4)		2ПББ (N-0)		Всего (N-26)		
	1		2		3		4		5		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Муж	1	6	0	0	1	25	0	0	2	8	
Жен	17	94	4	100	3	75	0	0	24	92	
	$\chi^2(1-2)=0,233,$ $p=0,630$									$\chi^2(1-2-3-4)=NaN,$ $p=1,000$	
			$\chi^2(2-3)=1,143,$ $p=0,286$								
					$\chi^2(3-4)=NaN,$ $p=1,000$						
	$\chi^2(1-4)=NaN, p=1,000$										
Возраст(< 50 лет)	4	22	2	50	1	25	0	0	7	27	
	$\chi^2(1-2)=0,643,$ $p=0,423$									$\chi^2(1-2-3-4)=NaN,$ $p=1,000$	
			$\chi^2(2-3)=0,244,$ $p=0,622$								
					$\chi^2(3-4)=NaN,$ $p=1,000$						
	$\chi^2(1-4)=NaN, p=1,000$										
ДСО	4	22	1	25	1	25	0	0	6	23	

	$\chi^2(1-2)=0,009,$ $p=0,925$								$\chi^2(1-2-3-4)=NaN,$ $p=1,000$	
			$\chi^2(2-3)=0,000,$ $p=1,000$							
					$\chi^2(3-4)=NaN,$ $p=1,000$					
	$\chi^2(1-4)=NaN, p=1,000$									
Сложная канюляция БДС	12	67	4	100	2	50	0	0	18	69
	$\chi^2(1-2)=0,259,$ $p=0,611$								$\chi^2(1-2-3-4)=NaN,$ $p=1,000$	
			$\chi^2(2-3)=0,389,$ $p=0,533$							
					$\chi^2(3-4)=NaN,$ $p=1,000$					
	$\chi^2(1-4)=NaN, p=1,000$									
Канюляция/инъекция панкреатического протока	13	72	1	25	2	50	0	0	16	62
	$\chi^2(1-2)=0,872,$ $p=0,351$								$\chi^2(1-2-3-4)=NaN,$ $p=1,000$	
			$\chi^2(2-3)=0,244,$ $p=0,622$							
					$\chi^2(3-4)=NaN,$ $p=1,000$					
	$\chi^2(1-4)=NaN, p=1,000$									
Атипичная ЭПТ	3	17	2	50	1	25	0	0	6	23
	$\chi^2(1-2)=1,122$ $p=0,290$								$\chi^2(1-2-3-4)=NaN,$ $p=1,000$	
			$\chi^2(2-3)=0,244,$ $p=0,622$							

					$\chi^2(3-4)=\text{NaN}$ , $p=1,000$					
	$\chi^2(1-4)=\text{NaN}$ , $p=1,000$									
Диаметр гепатикохоледоха (< 10 мм)	5	28	1	25	2	50	0	0	7	27
	$\chi^2(1-2)=0,007$ $p=0,932$								$\chi^2(1-2-3-4)=\text{NaN}$ , $p=1,000$	
	$\chi^2(2-3)=0,244$ , $p=0,622$									
	$\chi^2(3-4)=\text{NaN}$ , $p=1,000$									
	$\chi^2(1-4)=\text{NaN}$ , $p=1,000$									
Уровень билирубина сыворотки (< 21 мкмоль/л)	2	11	3	75	1	25	0	0	6	23
	$\chi^2(1-2)=3,710$ , $p=0,055$								$\chi^2(1-2-3-4)=\text{NaN}$ , $p=1,000$	
	$\chi^2(2-3)=0,686$ , $p=0,408$									
	$\chi^2(3-4)=\text{NaN}$ , $p=1,000$									
	$\chi^2(1-4)=\text{NaN}$ , $p=1,000$									

Как видно, структура факторов риска тяжелого ПМП не имела различий между трех групп, но эти факторы не имели значения при использовании 2ПББ.

Более наглядно результаты сравнения представлены на Рисунках 33, 34, 35.

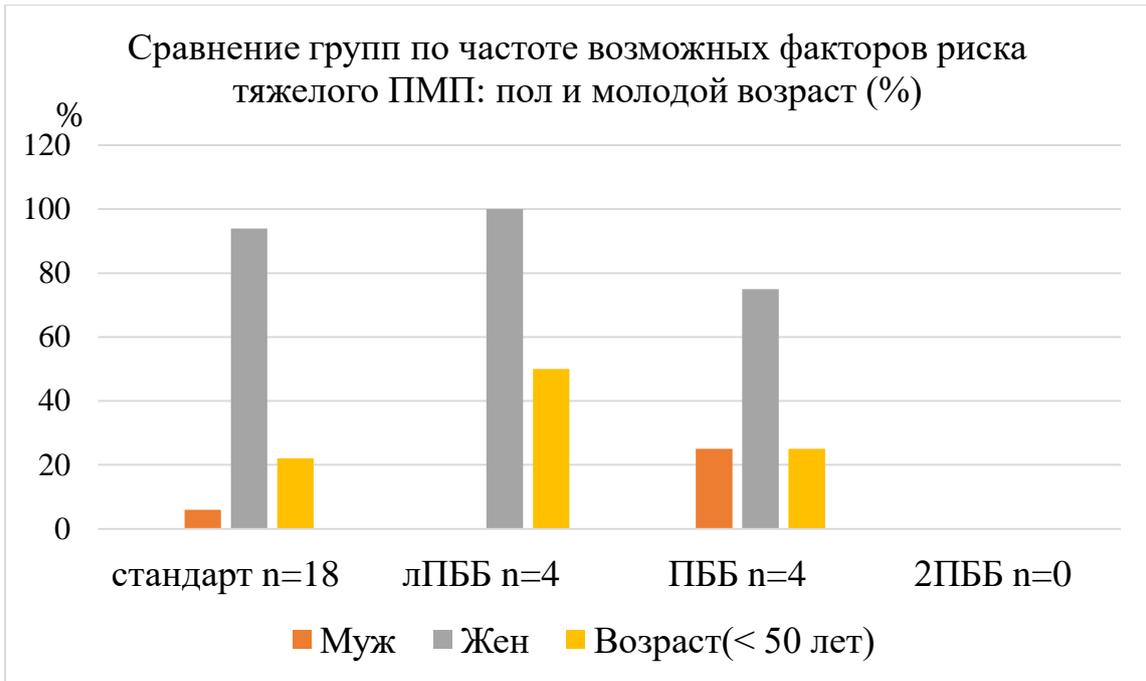


Рисунок 33 – Сравнение групп по частоте возможных факторов риска тяжелого ПМП: пол и молодой возраст (%)

Как видно, доля мужчин с тяжелым ПМП варьировалась от 0% (в группе с ложной ПББ и двойной ПББ) до 25% (в группе с одиночной ПББ) и в среднем составила 8%, а доля женщин соответственно варьировалась от 75% до 100% и в среднем – 92%, без статистически значимых различий. Доля пациентов моложе 50 лет с тяжелым ПМП была минимальной в группе с двойной ПББ – 0% и максимальной в группе с ложной ПББ – 50%, с отсутствием различий.

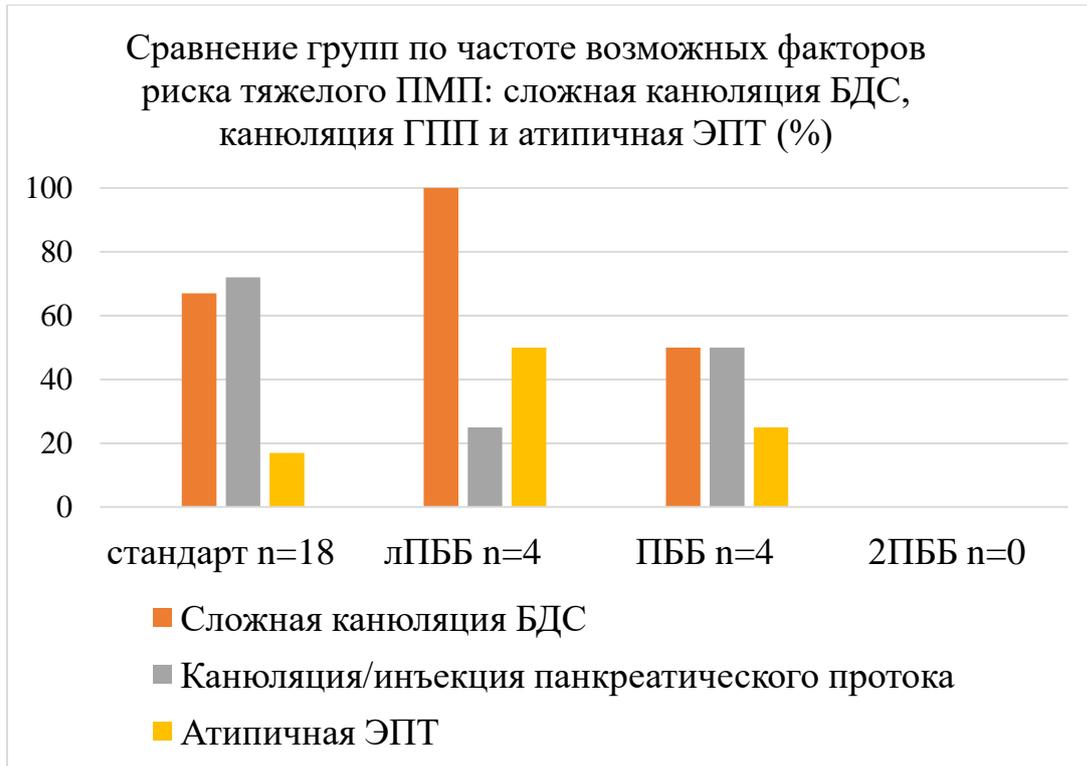
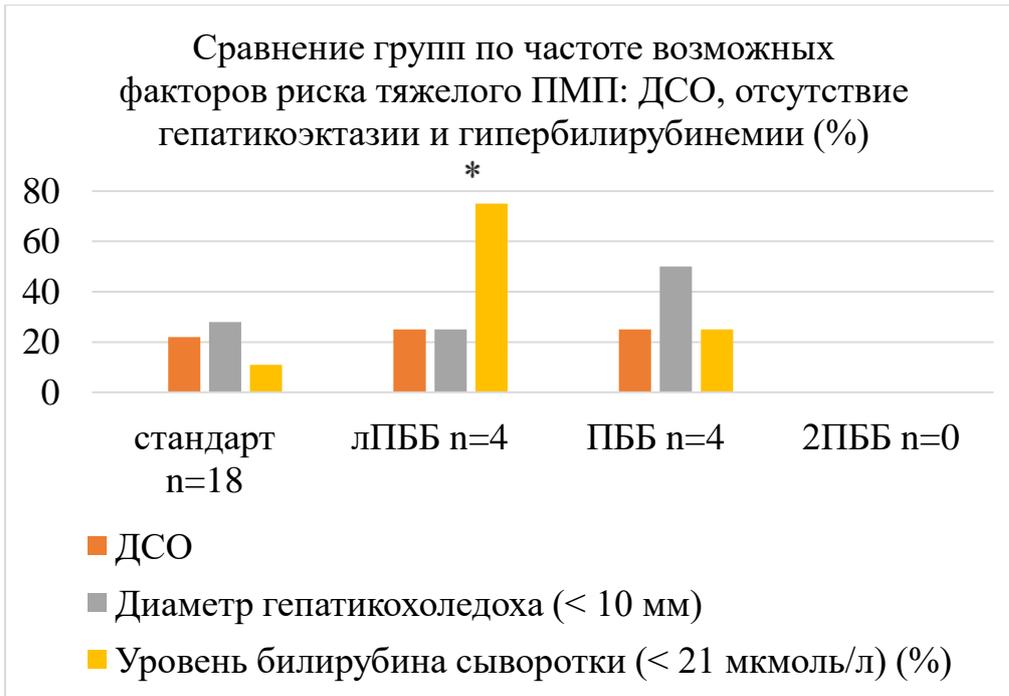


Рисунок 34 – Сравнение групп по частоте возможных факторов риска тяжелого ПМП: сложная канюляция БДС, канюляция ГПП и атипичная ЭПТ (%)

Как видно, доля пациентов с тяжелым ПМП с канюляцией/инъекцией панкреатического протока была максимальной в группе со стандартной профилактикой (72%) и минимальной в группе с двойной ПББ (0%), и статистически значимо не отличалась. Атипичная ЭПТ преобладала в группе пациентов с ложной ПББ с тяжелым ПМП (50%), в других группах встречалась от 0% до 25%, без статистически значимых различий. Сложная канюляция БДС достигала 100% в группе пациентов с ложной ПББ с тяжелым ПМП, в группе с двойной ПББ была минимальной 0%, также без статистически значимых различий.



Примечание: \* -  $p \leq 0,05$

Рисунок 35 – Сравнение групп по частоте возможных факторов риска тяжелого ПМП: ДСО, отсутствие гепатикоэктазии и гипербилирубинемии (%)

Как видно, доля пациентов с ДСО в анамнезе с тяжелым ПМП в группах варьировалась от 0% до 25%, без статистически значимых различий. Доля пациентов с тяжелым ПМП с отсутствием расширения гепатикохоледоха была максимальной в группе с одиночной ПББ (50%) и минимальной – с двойной ПББ (0%), без статистически значимых различий. Доля пациентов с отсутствием гипербилирубинемии с тяжелым ПМП была максимальной в группе с ложной ПББ (75%) и минимальной – в группе двойной ПББ (0%), с статистически значимыми различиями.

Оценка значения факторов риска между легким и тяжелым ПМП во всех группах представлена в Таблице 47.

Таблица 47 – Сравнение групп по частоте возможных факторов риска легкого и тяжелого ПМП

Фактор	Стандарт (N-360)		лПББ (N-100)		ПББ (N-264)		2ПББ (N-100)		p
	лП МП	тП МП	лП МП	тП МП	лП МП	тП МП	лП МП	тП МП	
Муж	8	1	3	0	4	1	4	0	$\chi^2(1-2-3-4)=0,775, p=0,595$
Жен	40	17	6	4	13	3	18	0	
	$\chi^2=1,372, p=0,242$								
			$\chi^2=1,733, p=0,188$						
					$\chi^2=0,004, p=0,951$				
	$\chi^2=NaN, p=1,000$								
Возраст(< 50 лет)	15	4	6	2	7	1	5	0	$\chi^2(1-2-3-4)=0,600, p=0,504$
	$\chi^2(1-2)=0,051, p=0,822$								
			$\chi^2(2-3)=0,410, p=0,522$						
					$\chi^2(3-4)=0,677, p=0,411$				
	$\chi^2(1-4)=1,263, p=0,262$								
ДСО	11	4	3	1	6	1	9	0	$\chi^2(1-2-3-4)=1,113, p=0,484$
	$\chi^2(1-2)=0,005, p=0,947$								
			$\chi^2(2-3)=0,196, p=0,658$						
					$\chi^2(3-4)=1,371, p=0,242$				
	$\chi^2(1-4)=2,880, p=0,090$								
	26	12	9	4	9	2	21	0	$\chi^2(1-2-3-4)=0,003, p=0,957$

Сложная канюляция БДС			$\chi^2(2-3)=0,503, p=0,478$						4)=3,2 26, p=0,37 0
			$\chi^2(3-4)=4,073, p=0,044$						
	$\chi^2(1-4)=8,325, p=0,004$								
Канюляция/ин ъекция панкреатическ ого протока	29	13	5	1	5	2	2	0	$\chi^2(1-2-3-4)=0,597, p=0,456$
	$\chi^2(1-2)=0,519, p=0,472$								
			$\chi^2(2-3)=0,258, p=0,612$						
			$\chi^2(3-4)=0,735, p=0,392$						
	$\chi^2(1-4)=0,879, p=0,349$								
Атипичная ЭПТ	8	3	4	2	6	1	2	0	$\chi^2(1-2-3-4)=0,439, p=0,545$
	$\chi^2(1-2)=0,069, p=0,794$								
			$\chi^2(2-3)=0,660, p=0,417$						
			$\chi^2(3-4)=0,321, p=0,571$						
	$\chi^2(1-4)=0,709, p=0,400$								
Диаметр гепатикохолед оха (< 10 мм)	12	5	7	1	3	2	10	0	$\chi^2(1-2-3-4)=2,597, p=0,174$
	$\chi^2(1-2)=0,853, p=0,356$								
			$\chi^2(2-3)=1,311, p=0,253$						
			$\chi^2(3-4)=4,615, p=0,032$						
	$\chi^2(1-4)=3,610, p=0,058$								
Уровень билирубина сыворотки (< 21 мкмоль/л)	4	2	8	3	2	1	18	0	$\chi^2(1-2-3-4)=6,543, p=0,413$
	$\chi^2(1-2)=0,069, p=0,794$								
			$\chi^2(2-3)=0,042, p=0,837$						
			$\chi^2(3-4)=6,300, p=0,013$						
	$\chi^2(1-4)=6,545, p=0,011$								

Как видно, при анализе факторов риска развития легкого и тяжелого ПМП не было выявлено достоверных различий по полу и молодому возрасту пациентов в группах. ДСО в анамнезе также не являлось значимым фактором риска развития легкого и тяжелого ПМП в группах. Сложная канюляция БДС в качестве фактора риска развития легкого и тяжелого ПМП имела достоверные различия в группах с одиночной и двойной ПББ. Канюляция/инъекция панкреатического протока и атипичная ЭПТ не имели достоверных различий в группах по риску развития легкого и тяжелого ПМП. Отсутствие расширения гепатикохоледоха и гипербилирубинемии имели достоверные различия в группах с одиночной и двойной ПББ в качестве факторов риска развития легкого и тяжелого ПМП.

Таким образом, при канюляции/инъекции панкреатического протока и развитии легкого/среднетяжелого ПМП двойная ПББ была более эффективна по сравнению со стандартной и другими методами профилактики ПМП. При отсутствии гипербилирубинемии и развитии тяжелого ПМП была показана минимальная эффективность профилактики ПМП в группе с ложной ПББ. При наличии сложной канюляции БДС, отсутствии гипербилирубинемии и расширения гепатикохоледоха с развитием легкого/тяжелого ПМП наибольшая эффективность профилактики отмечена в группах с одиночной ПББ и двойной ПББ. Однако, двойная ПББ показала свою эффективность профилактики тяжелого ПМП при всех вероятных факторах риска развития ПМП.

## Глава 4. Обсуждение результатов исследования

Согласно одному недавнему крупному систематическому обзору, общая частота ПМП составляет 10,2%, но среди пациентов с высоким риском она достигает 14,1%, причем этот показатель не изменился в период с 1977 по 2022 годы [25]. Развитие ПМП обычно считается малопредсказуемым и слабоуправляемым состоянием. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению проблемы предсказания развития ПМП и его профилактике, полностью не удается свести развитие данного осложнения к минимальной частоте. По мнению большинства ученых, исследование зависимости развития ПМП от наличия предрасполагающих факторов необходимо для более раннего и точного предсказания и предупреждения данного осложнения [6]. Имея представление об этом, можно осуществлять патогенетическую профилактику развития осложнения, что в целом может значительно снизить частоту нежелательных последствий. Лучший способ предотвратить ПМП - это избежать ненужной ЭРХПГ. Обычно, профилактика послеоперационных осложнений начинается в предоперационном периоде, когда выявляются и оцениваются факторы риска, связанные с пациентом (в частности коморбидность) и непосредственно оперативным вмешательством. В нескольких ретроспективных исследованиях сообщалось, что частота ПМП у пациентов с бессимптомным холедохолитиазом составляла более 10% (12,5–20,8%) по сравнению с симптоматическими камнями холедоха (1,5–6,9%,  $p < 0,05$ ), а при многофакторном анализе было обнаружено, что наличие немых камней холедоха у пациентов, перенесших ЭРХПГ, является независимым фактором риска развития ПМП [124]. Безусловно, стратификация риска позволяет индивидуализировать и рационализировать периоперационное ведение пациента [7].

По данным Клецко И.Я., Кушнирук А.И. (2018), пациент-ассоциированные факторы риска развития постманипуляционного

панкреатита считаются уязвимым местом его комплексной профилактики, риск развития ПМП увеличивается от 5 до 10 раз при наличии трех и более факторов [8]. Несомненно, точная предоперационная стратификация пациентов может позволить оптимально распределить экспертные знания и периоперационное ведение.

По нашим данным, не было достоверных различий по факторам риска при развитии легкого ПМП во всех группах, кроме отсутствия расширения внепеченочных желчных протоков и желтухи. Такие же данные получены в группах при анализе факторов при тяжелом ПМП, достоверные различия были только в группе ложной ПББ при отсутствии гипербилирубинемии. В дополнение к этому, отсутствие расширения гепатикохоледоха и гипербилирубинемии имели достоверные различия в группах с одиночной и двойной ПББ в качестве факторов риска развития легкого и тяжелого ПМП. Однако, по мнению Ghalehnoei Н. с соавт. (2022), расширение гепатикохоледоха более 10 мм было единственным значимым фактором риска развития ПМП ( $P=0,015$ ) при стандартной профилактике [74].

Фармакологическая профилактика ПМП была темой нескольких исследований в последние годы, но до сих пор остается дискуссионным вопросом [24]. Идеальная фармакологическая профилактика должна быть эффективна у пациентов с высоким риском ПМП. Препарат должен быть максимально дешевым и не требовать длительного приема в послеоперационном периоде, а также должен быть безопасным. На самом деле, рутинная фармакологическая профилактика еще не принята в большинстве эндоскопических центров и не рекомендована национальными клиническими рекомендациями. В нашем исследовании медикаментозная профилактика являлась основной во всех группах в предоперационной подготовке к ретроградным эндоскопическим вмешательствам для нивелирования рисков осложнений и включала в себя: димедрол 1 % - 1,0 мл в/м, дроперидол 0,25 % - 2,0 мл в/м, атропина сульфат 0,1 % - 1,0 мл в/м,

промедол 2 % - 1,0 мл в/м, нитросорбид 10 мг сублингвально, диклофенак/индометацин. Рекомендованное некоторыми авторами для профилактики ПМП использование ингибиторов протеаз, соматостатина и октреатида 100-300 мкг п/к, не получило широкое распространение из-за противоречивых результатов [12; 26; 142]. В работе Ну J. с соавт., обновленный метаанализ не показал различий в частоте гиперамилаземии у пациентов с соматостатином и плацебо (17,99% против 17,61%) (OR = 0,89, 95% ДИ: 0,64, 1,23;  $P = 0,48$ ) [79]. Эти показатели гиперамилаземии сопоставимы с группой стандартной профилактики и ложной ПББ (до 28%). Однако, в группе с двойной ПББ показатели транзиторной гиперамилаземии были минимальными (16%), с полным регрессом в течение 2 суток. Кроме того, отсутствие доказанной эффективности в профилактике ПМП наблюдалось и у антисекреторных средств [1].

Технические подходы к профилактике ПМП также разрабатываются и оцениваются многими исследователями [18]. По данным Duponseau JM с соавт., определенными факторами риска развития ПМП, связанными с процедурой, были подтверждены ЭПСТ, затрудненная канюляция и инъекция поджелудочной железы [61; 64]. В частности, ПМП развивается у 2,5% пациентов после ЭРХПГ в случае, если попадания контраста в вирсунгов проток не случилось, у 7,1% пациентов при однократном введении контраста, в случае повторного контрастирования вирсунгова протока у 10,5%, у 11% - после трехкратного контрастирования вирсунгова протока и при четырех и более попаданиях контраста - у 8,2% пациентов. По нашим данным, не было достоверных различий по факторам риска при развитии легкого ПМП в группах при проведении атипичной ЭПСТ, сложной канюляции БДС, но доля пациентов с канюляцией/инъекцией панкреатического протока с легким ПМП была максимальной в группе со стандартной профилактикой (60%) и минимальной в группе с двойной ПББ (9%), и статистически значимо отличалась. Также доля пациентов с легким ПМП с отсутствием расширения

гепатикохоледоха была максимальной в группе с ложной ПББ (78%) и двойной ПББ (45%), с достоверными различиями. Достоверных различий по факторам риска при развитии тяжелого ПМП в группах при проведении атипичной ЭПСТ, со сложной канюляции БДС, канюляцией/инъекцией панкреатического протока, отсутствием расширения гепатикохоледоха не отмечалось.

Большинство исследователей считает, что механическая обструкция папиллы или сфинктера поджелудочной железы инструментами, гидростатическое повреждение от инъекции контраста, воды, а также химическое или аллергическое повреждение от инъекции контраста — возможные патогенетические механизмы ПМП. По данным литературы, нет единого мнения о наличии прямой связи развития ПМП с видом контрастного вещества, применяемого в процессе проведения ЭРХПГ; это в равной мере относится к необходимости разведения используемого контраста, а также количества и скорости введения [116]. В нашем исследовании придерживались подобным правилам: минимально требуемое количество высокоосмолярного контрастного препарата до 10-15 мл, разведенного до 30%, подогретого до 36°C, с медленным введением в протоки. По данным некоторых авторов, использование высокоосмолярных контрастных растворов не снижает частоту развития ПМП [115]. Вследствие высокой стоимости таких препаратов, их рутинное применение при ЭРХПГ не рекомендуется [64].

Термическое воздействие при проведении ЭПСТ, по данным Hauser G. с соавт. (2015), является также существенным фактором развития ПМП [78], причиной этого считают нагревание ткани, связанное с монополярной коагуляцией, что способствует развитию местного отека, который может препятствовать оттоку секрета поджелудочной железы. В нашем исследовании использовали при ЭПСТ режимы тока, которые обеспечивают чередование фаз резки и коагуляции (Endocut). Между тем, в исследованиях Verma D. с соавт. (2006) некоторых комбинированных форм тока,

применяемым при ЭПСТ, с чистым режущим или смешанным током, различия в частоте ПМП не найдены [144].

Один из распространенных и определенных факторов развития ПМП, связанных с вмешательством, является сложная канюляция БДС, которая определяется, как время канюляции  $> 5$  мин,  $> 5$  контактов с сосочком или  $\geq 1$  случайная канюляция вирсунгова протока (так называемое правило «5-5-1») [ESGE, 2016]; и по нашим данным, встречалась у пациентов с развившимся легким и тяжелым ПМП во всех группах от 50% до 100% (в среднем 68%). По данным работы Wang X с соавторами (2022 г.), 3 и 5 минут канюляции желчных путей являются пороговыми значениями для развития ПМП (7,8% против 9,8% соответственно), кроме того, если непреднамеренная манипуляция вирсунгова протока произошла у пациента с временем канюляции желчных путей  $> 5$  минут, риск ПМП увеличивался до 16,2% [146]. Причиной сложной канюляции БДС могут быть связанные с пациентом факторы (измененная анатомия, парапапиллярные дивертикулы, воспалительные изменения, усиленная перистальтика и другие), а также связанные с оператором (небольшой опыт, неполный арсенал инструментов и методик). Метаанализ (13 исследований, 59437 пациентов) показал, что осложнения были менее частыми, когда ЭРХПГ выполнялись эндоскопистами большого опыта (ОШ 0,7, 95% ДИ 0,5 - 0,8), но не в центрах большого объема. В нашем исследовании также проводились некоторые ЭРХПГ врачами с небольшим опытом (до 100 процедур), у которых чаще встречалась сложная канюляция БДС. Профилактикой развития ПМП в этом случае может служить ограничение количества (до 5 попыток) и продолжительности канюляции (до 5-10 минут), с применением спасательной папиллотомии (техника предрассечения) или двухэтапного подхода (интервальная ЭРХПГ). Доказано, что ранняя папиллотомия с предварительным разрезом или фистулотомия с использованием игольчатого ножа снижает риск ПМП [5], но это требует более высокого уровня подготовки и опыта эндоскописта. Чтобы избежать

чрезмерной травматизации БДС перед канюляцией очень важно найти устойчивое положение эндоскопа, оценить морфологию сосочка, его устье и спланировать траекторию канюляции. Повышает риск развития ПМП неправильное расположение режущей струны натяжного папиллотома и направление хода рассечения тканей (на 1-3 часах условного циферблата вместо 10-12 часов), выполнение надсекающей папиллотомии торцевым электродом. В нашем исследовании атипичная папиллотомия встречалась у пациентов с развившимся легким и тяжелым ПМП от 9% до 50 % (в среднем 22%). У пациентов с миниатюрным или труднодоступным БДС предварительная папиллотомия (pre-cut) или фистулотомия с использованием игольчатого ножа может быть затруднена, и тогда для достижения билиарного доступа может быть использована техника транспанкреатической сфинктеротомии.

Для облегчения билиарной канюляции и профилактики ПМП многими авторами рекомендуется использование гидрофильной струны-проводника. В нашем исследовании также практиковалось применение струны-проводника, без достоверных отличий в профилактике ПМП. Но по данным проспективного нерандомизированного исследования [125], сообщается о более высоком уровне встречаемости ПМП в связи с катетеризацией протоков проводником в процессе проведения ЭРХПГ. Некоторыми авторами в случае непреднамеренной канюляции панкреатического протока рекомендуется на ранней стадии применить методику с использованием струны-проводника для профилактики ПМП, такую как метод двойного проводника или транспанкреатическую билиарную септотомию. По свежим данным Tse F. с соавт., метод канюляции с помощью проводника, по-видимому, превосходит метод канюляции с контрастом, учитывая достоверность доказательств и баланс пользы и вреда [140]. Однако рутинное использование проводников при канюляции желчных путей будет зависеть от местного опыта, доступности и стоимости.

Панкреатические стенты в настоящее время являются основной профилактической мерой для пациентов с высоким риском и практически исключают риск тяжелого ПМП, несмотря на относительно недавнее их появление [64]. Для профилактического стентирования поджелудочной железы предлагают использовать короткий панкреатический стент 5-Fr без внутреннего фланца, но имеющий фланец или косичку со стороны ДПК; проходимость стента из протока поджелудочной железы следует оценить в течение 5–10 дней после установки, а оставшийся стент следует удалить эндоскопически [109]. Однако, по мнению некоторых авторов, установка панкреатического стента может привести к обструкции протока ПЖ, кровотечению, инфицированию и самопроизвольному отхождению дренажа [65]. Иногда попытки установки панкреатического стента безуспешны (в частности, при наличии тонкого и/или извилистого протока), что увеличивает риск развития ПМП. При длительном использовании пластиковых стентов возможна их закупорка, что является определенным недостатком. Также ограничивает использование панкреатических стентов для профилактики ПМП их высокая стоимость. По нашим данным, стентирование удлиняет период гиперамилаземии и может считаться как способом профилактики ПМП, так и фактором риска ПМП. Уровень гиперамилаземии достигает 22% при использовании панкреатического стентирования, как монометода профилактики ПМП [13]. По данным исследования Nagashima F. с соавт., механическое повреждение панкреатического протока, вызванное инструментарием и манипуляциями, является наиболее важным патофизиологическим фактором, способствующим развитию ПМП средней и тяжелой степени, а не термическое повреждение, вызванное электрохирургией, связанное с ЭПСТ [113].

Местное использование адреналина в качестве интраоперационной профилактики ПМП было предложено некоторыми авторами [137]. В целом, метаанализ не обнаружил существенной разницы между показателями ПМП у

пациентов, получавших местный адреналин или нет, независимо от пола или используемой концентрации (относительный риск [ОР], 0,63; 95% доверительный интервал [ДИ], 0,32–1,24). Таким образом, авторы предлагают рассмотреть возможность использования местного адреналина для профилактики ПМП в случае недоступности ректальных НПВП или при наличии каких-либо противопоказаний к их использованию. Другая группа авторов проверила гипотезу, что подслизистая инъекция адреналина будет более эффективной и будет действовать дольше, чем местный спрей адреналина, и, следовательно, еще больше снизит частоту ПМП [136]. По их данным, частота ПМП в группе адреналина составила 0,4%, а в группе индометацина - 5,1% ( $p < 0,001$ ). После ЭРХПГ гиперамилаземия регистрировалась у 24,6% пациентов в группе индометацина, а в группе адреналина - у 7,6% пациентов; разница была значимой ( $p < 0,001$ ). Кровотечение после ЭПСТ наблюдалось у 5 пациентов, все из которых были в группе, получавшей индометацин ( $p < 0,001$ ). По данным недавнего литературного обзора, несколько других препаратов, таких как габексата мезилат, аллопуринол, гепарин и кортикостероиды для местного применения также оценивались для предотвращения возникновения ПМП, однако результаты скудны, и их использование в настоящее время не рекомендуется [40].

Другим местным способом интраоперационной профилактики ПМП, послужившим основой нашей исследовательской работы, была постбульбарная блокада в разных модификациях. При проведении ретроградной панкреатохолангиографии и эндоскопической папиллосфинктеротомии, при дуоденоскопии при помощи эндоскопического инъектора проводят одно- или двухэтапную постбульбарную блокаду с использованием лимфотропных растворов (0,5% раствор новокаина или лидокаина) объемом 10 мл. Данный способ позволяет улучшить лимфатический дренаж поджелудочной железы, предупредить спастические

сосудистые реакции, предупредить болевую реакцию, обеспечить функциональный покой железы, путем уменьшения количества интерстициальной жидкости, что расширяет коридор агрессивного воздействия на ткани, вдобавок обеспечить при необходимости инфльтрационный гемостаз при возникновении кровотечения из разреза; кроме того, введение раствора до манипуляций на БДС успокаивает перистальтику кишки и сокращает время исследования. Это позволяет обеспечить меньшую механическую травму, сократить число попыток канюляции (имеющих доказанное повреждающее действие), сократить объем вводимого воздуха и предупредить перераздувание живота и нарушения центральной сосудистой циркуляции.

Подобным методом профилактики развития ПМП с использованием лидокаина является грудная эпидуральная анестезия (нейроаксиальная блокада), авторами показано эффективное снижение частоты развития такого осложнения с 12,4 до 3,1% наблюдений [14]. Хотя данная методика обладает недостатками: наличие специалиста, способного проводить проводниковую анестезию, инвазивность способа, ограниченное применение у пациентов с коагулопатиями. При проведении постбульбарной блокады не требуется специальное обучение персонала, дополнительные инструменты, дополнительные экономические вложения.

Для профилактики и лечения острого билиарного панкреатита Ярошук С.А. с соавт. был предложен метод создания парапапиллярной блокады, который заключался в введении в области БДС при гастродуоденоскопии композитной смеси из новокаина, дротаверина, димедрола и гентамицина [22]. Метод парапапиллярной блокады с использованием анестетиков и спазмолитиков показал свою эффективность у пациентов с легкой формой панкреатита. Но при развитии тяжелого панкреатита (панкреонекроза) данный метод оказался не эффективным, в отличии от двойной постбульбарной блокады.

Существуют также послеоперационные методы профилактики ПМП. В частности, агрессивная внутривенная гидратация кристаллоидами является стандартным методом, рекомендованным в нескольких репрезентативных руководствах [43]. Одним из патофизиологических механизмов развития ПМП после ЭРХПГ является транзиторная ишемия или воспаление, вызванное различными механизмами, среди которых снижение среднего артериального давления пациентов во время процедуры или локального повреждения поджелудочной железы. Повышение среднего артериального давления с помощью методов гидратации позволяет улучшить перфузию органов и тканей, уменьшая описанные эпизоды ишемии. Кроме того, в недавней работе Cho E. с соавт. сообщается, что специально подобранная агрессивная гидратация превосходит стандартную гидратацию в снижении риска развития панкреатита после ЭРХПГ [52]. В многочисленных ключевых исследованиях оценивалась эффективность агрессивной внутривенной гидратации лактатным раствором Рингера в предотвращении ПМП, который был выбран на основе предыдущих исследований, показывающих связь с благоприятными биомаркерами воспаления и его способностью ослаблять ацидемию [65]. Недавнее исследование, в котором изучали лактационный раствор Рингера, не показало существенной профилактики ПМП по сравнению с плацебо у пациентов с умеренным и высоким риском, что отличается от результатов, наблюдаемых в предыдущих [143]. В реальной практике крайне важно учитывать не только тип используемой жидкости, но и наиболее эффективный объем и оптимальное время введения жидкости для предотвращения ПМП, а также следует соблюдать осторожность у пациентов со значительной перегрузкой жидкостью, например, застойной сердечной недостаточностью, декомпенсированным циррозом печени и тяжелым хроническим заболеванием почек. Перспективным для профилактики ПМП является применение плазменного раствора, классифицируемого как сбалансированный кристаллоид, по pH, концентрации электролитов и осмолярности очень похож на настоящую плазму крови, содержащий почти

физиологические уровни  $\text{Cl}^-$  и анионы, такие как лактат, ацетат и глюконат, которые действуют как буферы, способствуя выработке бикарбоната в организме человека, но данный метод пока в стадии клинического испытания [53]. В нашем исследовании в послеоперационном периоде не проводилась агрессивная внутривенная гидратация, максимальный объем кристаллоидных растворов ограничивался 1 литром.

В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях сообщалось о положительных результатах при введении сублингвальных нитратов для профилактики ПМП. Нитрат является релаксантом гладкой мускулатуры и усиливает паренхиматозный кровоток поджелудочной железы, также снижает тонус сфинктера Одди [38; 135]. Побочные действия нитратов включают головную боль, головокружение и гипотензию, редко аллергические реакции. В своей практике мы также используем нитросорбид 10 мг сублингвально в составе комплексной предоперационной профилактики ПМП.

По самым свежим литературным данным, НПВП, комбинация НПВП + изосорбида динитрат, аналоги соматостатина и агрессивная гидратация с лактатным раствором Рингера являются фармакологическими стратегиями, которые могут предотвратить ПМП по сравнению с плацебо. Для сравнения эффективности этих групп препаратов между собой требуется больше клинических испытаний.

До сих пор преобладающий подход к профилактике ПМП заключался в использовании фармакологических и технических средств, которые, как было показано, улучшают исходы после ЭРХПГ, таких как введение ректальных нестероидных противовоспалительных препаратов, агрессивная внутривенная гидратация и установка панкреатического стента.

Несмотря на совершенствование профилактических стратегий развития ПМП, это осложнение по-прежнему характеризуется высокой частотой и

соответствующей смертностью. ПМП также представляет собой серьезное социально-экономическое бремя. По оценкам, ежегодная стоимость ПМП в США достигает 200 миллионов долларов США. Поскольку ПМП может быть результатом комбинации нескольких механизмов, практические специалисты при проведении ЭРХПГ должны применять комплексный подход к ее предотвращению. Наиболее вероятными причинами неполного использования врачами всего арсенала средств, предлагаемых для профилактики ПМП, являются большие материальные траты на расходные материалы, недостаточная квалификация специалистов, технические сложности, трудозатратность, дорогостоящее оборудование. Результаты опроса показывают, что ректальные НПВП используются примерно у 40% пациентов со средним риском в США, в отличие от инфузионной терапии, которая используется более чем в 80% этих случаев. Например, в США один суппозиторий НПВП стоит 347 долларов, а амбулаторным пациентам в калифорнийских больницах выставляются счета за него на сумму от 50 до 5000 долларов [132]. Поэтому приветствуется поиск альтернатив, которые могли бы быть еще более широко доступными, простыми в использовании, безвредными и дешевыми, чем НПВП.

В настоящее время ESGE не рекомендует плановую профилактическую установку панкреатического стента всем пациентам, перенесшим ЭРХПГ, из-за более высокого риска развития панкреатита в случае интрапроцедурного неудачного стентирования поджелудочной железы или последующего эндоскопического удаления ретентных стентов. Рекомендации по массивной инфузии лактата Рингера также затратны по времени, стоимости и ожидаемому результату, методика может применяться только в центрах, где ЭРХПГ проводится вместе с анестезиологом.

При анализе данных профилактики ПМП путем проведения двойной ПББ были получены удовлетворительные результаты, вполне сопоставимые с материалами крупных специализированных центров. Таким образом, у

пациентов с множественными значимыми факторами риска отмечалось развитие легкого и среднетяжелого ПМП в 22% случаев и ни одного случая тяжелого ПМП. Кроме того, транзиторная гиперамилаземия в данной группе была минимальной 16%, а скорость регресса гиперамилаземии самой высокой (от 2 до 4 суток). В конечном итоге, это привело к снижению сроков госпитализации пациентов. Смертность не имела существенных различий среди групп. Однако, среди причин смертности в группе отмечены коморбидные заболевания – инфаркт миокарда, пневмония, декомпенсация ХОБЛ. В частности, Vi YZ с соавт. в своем инновационном исследовании показали обнадеживающие результаты профилактики ПМП в сочетании с традиционной профилактикой. Так, гиперамилаземия и ПМП наблюдались у 8 (8,5%) и 2 пациентов (2,1%), соответственно, в группе дуоденальной декомпрессии зондом по сравнению с 20 (19,8%) и 11 пациентами (10,9%), соответственно, в группе традиционной процедуры [39].

С учетом этого, новый способ профилактики ПМП может использоваться рутинно при всех известных и доказанных факторах риска ПМП в сочетании с любыми другими приемами, особенно для предупреждения тяжелого ПМП.

Конечно, требует логического объяснения факт снижения частоты легкого ПМП при использовании ложной ПББ – подслизистом введении банального физиологического раствора. На наш взгляд, это локальная гидратация области головки поджелудочной железы при сохранном лимфооттоке от двенадцатиперстной кишки позволяет улучшить перфузию тканей, уменьшая нарушения микроциркуляции, влияет на патогенетические механизмы развития ПМП. Для более тщательного изучения этих механизмов необходимы дальнейшие комплексные исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические исследования подтверждают, что число больных желчнокаменной болезнью за каждые последующие десять лет увеличивается в два раза. В связи с этим наблюдается рост эндоскопических транспапиллярных вмешательств и количества связанных с ними постманипуляционных осложнений, в частности, постманипуляционного панкреатита. На сегодняшний день не решены полностью вопросы прогноза развития ПМП, отсутствуют конкретные рекомендации по методике проведения профилактики ПМП в интраоперационном периоде.

В настоящем исследовании проведен ретроспективный (865 пациентов) и проспективный анализ (300 пациентов) результатов ретроградного эндоскопического лечения осложненной формы желчнокаменной болезни, изучены частота и факторы риска развития постманипуляционных осложнений. В ретроспективном исследовании различные способы профилактики постманипуляционного панкреатита сопровождалась и разной частотой ПМП в группах, а прочие осложнения таких различий не имели. Общеизвестно, оценка периоперационного риска – это важный элемент в клинической работе, поскольку она помогает индивидуализировать и оптимизировать периоперационное ведение пациента. Для профилактики постманипуляционных осложнений в нашем исследовании оценивались факторы риска, как связанные с пациентом (в частности, коморбидность, возраст, пол), так и непосредственно с оперативным вмешательством. Так, по данным И.Я. Клецко, риск развития постманипуляционного панкреатита при проведении эндоскопических ретроградных вмешательств повышается в 5-10 раз при наличии трех и более пациент-ассоциированных факторов. Установлено, что достоверными факторами риска развития ПМП являются женский пол, отсутствие расширения гепатикохоледоха и гипербилирубинемии, трудная канюляция БДС ( $p < 0,05$ ). Известные факторы

риска постманипуляционного панкреатита оказались одинаковы для любой тяжести ПМП, но статистически значимо реже встречались у пациентов без осложнений. По нашим данным, в специализированном печеночном центре постманипуляционный панкреатит встречался от 9% до 22% в зависимости от использованных методов профилактики, преимущественно легкой и средней степени тяжести, уровень реактивной гиперAMILаземии достигал 35%. Но при использовании двойной постбульбарной блокады реактивная гиперAMILаземия регистрировалась у 16% пациентов, при этом, нормализация показателей у всех пациентов была достигнута к четвертым суткам. Кроме того, в группе пациентов с двойной постбульбарной блокадой не наблюдалось случаев тяжелого постманипуляционного панкреатита (панкреонекроза), отмечалось сокращение сроков госпитализации с 8,5 до 7 койко-дней. Статистически значимых различий среди групп по летальности не было.

Таким образом, на основании вышеизложенного можно сделать вывод, что двойная постбульбарной блокада показала свою эффективность профилактики тяжелого постманипуляционного панкреатита при всех вероятных факторах риска развития ПМП. Полученные результаты исследования и разработанные методологические основы внедрения способа профилактики постманипуляционного панкреатита при лечении пациентов с осложненной желчнокаменной болезнью имеют научно-практическую ценность и могут широко применяться в хирургических стационарах.

## ВЫВОДЫ

1. В специализированном печеночном центре после эндоскопической папиллосфинктеротомии постманипуляционный панкреатит легкой и средней степени тяжести возникает с частотой от 9% до 22% в зависимости от методов профилактики, тяжелый панкреатит (панкреонекроз) в структуре осложнений составляет не более 6%. Достоверными факторами риска развития острого постманипуляционного панкреатита являются женский пол, отсутствие расширения гепатикохоледоха и гипербилирубинемии, трудная канюляция БДС ( $p < 0,05$ ).
2. Реактивная гиперамилаземия при использовании двойной постбульбарной блокады регистрируется у 16% пациентов, а в группе «ложной» постбульбарной блокады и стандартной профилактики — у 28% и 35% пациентов соответственно ( $p=0,009$ ), легкий панкреатит развивается у 22%, тяжелый панкреатит — 0%.
3. При сложной канюляции большого дуоденального сосочка, отсутствии гипербилирубинемии и расширения гепатикохоледоха наибольшая эффективность профилактики легкого и тяжелого постманипуляционного панкреатита отмечена в группах с одиночной и двойной постбульбарной блокадой.
4. Анализ нежелательных явлений в группах традиционного и оригинального метода профилактики постманипуляционного панкреатита не выявил различий по частоте факторов риска между пациентами с легкой и тяжелой его формой. Все известные и доказанные факторы риска влияют на частоту риска возникновения легкого или тяжелого постманипуляционного панкреатита вне зависимости от выбранного способа профилактики ПМП. Не выявлено критериев, позволяющих у конкретного пациента предугадать и предупредить как ПМП, так и его тяжесть, в том числе при использовании принятых/известных приемов технической и медикаментозной профилактики.
5. Двойная постбульбарная блокада является наиболее доступным, простым и эффективным методом профилактики тяжелого постманипуляционного

панкреатита при всех вероятных факторах риска развития постманипуляционного панкреатита и должна рутинно использоваться при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии независимо.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Доказанными факторами риска развития постманипуляционного панкреатита являются женский пол, отсутствие расширения гепатикохоледоха и гипербилирубинемии, трудная канюляция БДС, что позволяет в рамках стратификации рисков рационально и индивидуально подходить к ведению пациента.
2. При проведении ЭРХПГ медикаментозная профилактика постманипуляционного панкреатита обязательно должна дополняться любым доступным интраоперационным способом профилактики.
3. Всем пациентам, имеющим вероятные факторы риска развития постманипуляционного панкреатита, при проведении ЭРХПГ с ЭПСТ показано выполнение двойной постбульбарной блокады для профилактики тяжелого постманипуляционного панкреатита.
4. Методика двойной постбульбарной блокады должна осуществляться как у плановых, так и неотложных пациентов с осложненной формой желчнокаменной болезни.
5. Для профилактики и/или лечения кровотечения после ЭПСТ возможно использование постбульбарной блокады с лидокаином/новокаином в качестве инфльтрационного гемостаза.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время

АСТ - аспаратаминотрансфераз

БГД - баллонная гидродилатация

БДС - большой дуоденальный сосочек

ГГТ - гамма-глутамилтрансфераза

ДИ - доверительный интервал

ДСО - дисфункция сфинктера Одди

ЖКБ - желчнокаменная болезнь

КТ - компьютерная томография

МНО - международное нормализованное отношение

МРТ - магнитно-резонансная томография

МРХПГ - магнитно-резонансная холангиопанкреатография

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОЖП - общий желчный проток

ОШ - отношение шансов

ПББ - постбульбарная блокада

ПЖ - поджелудочная железа

ПМП - постманипуляционный панкреатит

ПХЭС - постхолецистэктомический синдром

РКИ - рандомизированное контролируемое исследование

СЭПТ - супрапапиллярной эндоскопической папиллотомии

ТГ - транзиторная гиперамилаземия

ТПС - транспанкреатическая сфинктеротомия

УЗИ - ультразвуковое исследование

ХЛЭ – холедохолитоэкстракция

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких

ХПН - хроническая почечная недостаточность

ЩФ - щелочная фосфатаза

ЭПСТ - эндоскопическая папиллосфинктеротомия

ЭРХПГ - эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

ЭУС - эндоскопическая эндосонография

ASGE - The American Society for Gastrointestinal Endoscopy

ESGE - European Society of Gastrointestinal Endoscopy

SOFA - The sequential organ failure assessment score

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Бебуришвили, А. Г. Профилактика послеоперационного панкреатита при эндоскопических транспапиллярных вмешательствах: учебное пособие / А. Г. Бебуришвили, А. С. Попов, М. И. Туровец, В. В. Мандриков, А. В. Экстрем – Волгоград: ВолгГМУ, 2019. – 68 с.
2. Бурдюков, М.С. Холедохолитиаз: обзор литературы / М.С. Бурдюков, А.М. Нечипай // Доказательная гастроэнтерология. – 2020. – Т. 9, №4. – С. 55-66.
3. Вычужанин, Д.В. Диагностика и профилактика послеоперационного панкреатита / Д.В. Вычужанин, А.В. Егоров, В.В. Левкин // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – № 4. – С. 63-69.
4. Губергриц, Н.Б. Холедохолитиаз и панкреатическая недостаточность: с чего начинать лечение? / Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – Т.108, №8. – С. 84–90.
5. Дурлештер, В.М. Трудная канюляция большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Причины и возможности / В.М. Дурлештер, С.А. Габриэль, А.Я. Гучетль // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 5. – С. 47-54.
6. Жданов, А.В. Прогностическая значимость совокупности факторов риска развития острого панкреатита после транспапиллярных вмешательств / А.В. Жданов, Е.А. Корымасов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2019. – Т. 12, № 4. – С. 210–217.
7. Заболотских, И.Б. Пациенты высокого периоперационного риска: два подхода к стратификации / И.Б. Заболотских, Н.В. Трембач // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2019. – № 4. – С. 34–46.
8. Клецко, И.Я. Факторы риска острого панкреатита после лечебной эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии / И.Я.

- Клецко, А.И. Кушнирук // Новости хирургии. – 2018. – Т. 26, № 3. – С. 301-310.
9. Климов, А.Е. Причины развития постманипуляционного панкреатита (обзор литературы) / А.Е. Климов, М.В. Петрова, Е.Ю. Садовникова // Доктор.Ру. – 2016. – Т. 10, № 127. – С. 58-60.
10. Короткевич, А.Г. Некоторые спорные и частные вопросы гастроинтестинальной эндоскопии. / А.Г. Короткевич– Balti: LAPLAMBERT Academic Publishing, 2017. – 307 с.
11. Котиева, А.Ю. Эндоскопические возможности профилактики и лечения острого панкреатита, возникшего после ретроградных транспапиллярных вмешательств: специальность 14.01.17. «Хирургия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Котиева Аза Юсуповна; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова. – Москва, 2018. – 25 с.
12. Крылова, Е.А. Эффективность применения октреатида (Октрайда) для профилактики панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии. / Е.А. Крылова, Д.В. Алейник // Медицинский алфавит. – 2020. – № 30. – С. 30-36.
13. Май, С.А. Первая оценка влияния возможных способов профилактики панкреатита при эндоскопических транспапиллярных вмешательствах на уровень амилаземии. / С.А. Май, А.Г. Короткевич, И.В. Савостьянов // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 74-79.
14. Мандриков В. В. Транспапиллярная эндоскопическая хирургия билиарной и панкреатической гипертензии (технические и тактические аспекты): специальность 14.01.17. «Хирургия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Мандриков Виктор Викторович; Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград, 2016. – 45 с.

15. Манцеров, М.П. Реактивный панкреатит после эндоскопических манипуляций на большом доуденальном сосочке / М.П. Манцеров, Е.В. Мороз // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17, №. 3. – С. 14-23.
16. 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 // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2015. – Т. 2, № 102. – С. 115-121.
17. Острый панкреатит: Клинические рекомендации / Общероссийская общественная организация «Российское общество хирургов». — Москва. – URL: [http://disuria.ru/\\_ld/9/999\\_kr20K85mz.pdf](http://disuria.ru/_ld/9/999_kr20K85mz.pdf) (дата обращения 07.01.2022). – Режим доступа: для авториз. пользователей.
18. Острый панкреатит: современные аспекты диагностики и лечения / Ф.А. Бабаев, Г.В. Вакулин, А.О. Ледин, А.Е. Новосельцев, Д.Ф. Бабазаде // Верхневолжский медицинский журнал. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 15-22.
19. Острый постманипуляционный панкреатит: диагностика, факторы риска, способы профилактики / С. Г. Шаповальянц, С. А. Габриэль, В. Ю. Дынько [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 49-53.
20. Панин, С.И. Клинико-экономические аспекты лапароскопических операций при остром холецистите в условиях поздней госпитализации / С.И. Панин, А.Н. Акинчиц, А.В. Быков // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2023. – № 12. – С. 7-13.
21. Постманипуляционный панкреатит: актуальность проблемы, сложности диагностики и нерешенные проблемы / М.А. Попова, А.С. Леонтьев, А.Г. Короткевич [и др.] // Политравма. – 2018. – №3. – С. 93-101.

22. Прогностическая ценность парапапиллярной блокады в оценке тяжести течения острого панкреатита / С. А. Ярощук, А. Г. Короткевич, А. С. Леонтьев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – Т. 4, № 104. – С. 43-47.
23. Саганов, В. П. Острый панкреатит: Лабораторные методы исследования / В. П. Саганов, Г. Д. Гунзынов, В. Е. Хитрихеев // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. – 2011. – № 12. – С. 81-85.
24. Ahmad, W. Pharmacological Prevention of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: Where Do We Stand Now? / W. Ahmad, N.A. Okam, C. Torrilus [et al.] // Cureus. – 2020. – Vol. 12, № 8. – P. 10115.
25. Akshintala, VS. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: an updated systematic review and meta-analysis of 145 randomized controlled trials / V.S. Akshintala, K. Kanthasamy, F.A. Bhullar [et al.] // Gastrointest Endosc. – 2023. – Vol. 98, № 1. – P. 1-6.
26. Al Mofleh, I.A. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors / I.A. Al Mofleh // World J Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14, № 5. – P. 675-684.
27. Aletaha, N. Magnesium Sulfate for Prevention of Post-ERCP-Pancreatitis: A Randomized Controlled Trial / N. Aletaha [et al.] // Arch Iran Med. – 2022. – Vol. 25, № 3. – P. 148-154.
28. Anderloni, A. Role and timing of endoscopy in acute biliary pancreatitis / A. Anderloni, A. Repici // World J Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21, № 40. – P. 11205-11208.
29. Anderloni, A. New biliary and pancreatic biodegradable stent placement: A single-center, prospective, pilot study (with video) / A. Anderloni, A. Fugazza, L. Maroni [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2020. – Vol. 92. – P. 405–411.

30. Andriulli, A. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies / A. Andriulli, S. Loperfido, G. Napolitano [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102, № 8. – P.1781-1788.
31. Ang, T.L. Mitigating the risk of post-ERCP pancreatitis: Science and clinical practice / T.L. Ang // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – Vol. 35, № 5. – P. 703-704.
32. Arata, S. Post-ERCP pancreatitis / S. Arata, T. Takada, K. Hirata [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* – 2010. – Vol. 17, № 1. – P. 70-78.
33. Aziz, A. M. A. Pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography / A. M. A. Aziz, G. A. Lehman // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, № 19. – P. 2655-2668.
34. Aziz, M. Impact of guidewire caliber on ERCP outcomes: Systematic review and meta-analysis comparing 0.025- and 0.035-inch guidewires / M. Aziz, A. Iqbal, Z. Ahmed [et al.] // *Endosc Int Open.* – 2022. - Vol. 10, № 7. – P. 990-997.
35. Bai, Y. Prophylactic somatostatin can reduce incidence of post-ERCP pancreatitis: Multicenter randomized controlled trial. / Y. Bai, X. Ren, X.-F. Zhang [et al.] // *Endoscopy.* – 2015. – Vol. 47. – P. 415–420.
36. Balmadrid, B. Prevention and management of adverse events of endoscopic retrograde cholangiopancreatography / B. Balmadrid, R. Kozarek // *Gastrointest Endosc Clin N Am.* – 2013. – Vol. 23, № 2. – P. 385-403.
37. 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. Banks, T.L. Bollen, C. Dervenis *Gut.* - 2013. – Vol. 62. – P. 102–111.
38. Beauchant, M. Intravenous nitroglycerin for prevention of pancreatitis after therapeutic endosc[et al.] // *Intravenous nitroglycerin for prevention of pancreatitis after therapeutic endoscopic retrograde cholangiography: a*

- randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial / M. Beauchant, P. Ingrand, J. Favriel [et al.] // *Endoscopy*. – 2008. – Vol. 40. – P. 631-636.
39. Bi, Y.Z. Instant duodenal decompression after endoscopic retrograde cholangiopancreatography can effectively reduce the incidence of post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia / Y.Z. Bi [et al.] // *Gastroenterol Rep (Oxf)*. – 2024. – Vol. 12. – P. 25.
40. Borrelli de Andreis, F. Prevention of post-ERCP pancreatitis: current strategies and novel perspectives / F. Borrelli de Andreis, P. Mascagni, T. Schepis [et al.] // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. – 2023. – Vol. 16. – P. 17562848231155984.
41. Brand, M. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective endoscopic retrograde cholangiopancreatography / M. Brand, D. Bizos, P.Jr. O'Farrell // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2010. – Vol. 10. – P. 007345.
42. Bretthauer, M. Carbon dioxide insufflation for more comfortable endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized, controlled, double-blind trial / M. Bretthauer, B. Seip, S. Aasen [et al.] // *Endoscopy*. – 2007. – Vol. 39. – P. 58-64.
43. Buxbaum, J.L. American society for gastrointestinal endoscopy guideline on post-ERCP pancreatitis prevention strategies: summary and recommendations / J.L. Buxbaum, M. Freeman, S.K. Amateau [et al.] // *Gastrointest Endosc*. – 2023. – Vol. 97. – P. 153–62.
44. Caba, O. Serum biomarkers for the differentiation of autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma / O. Caba, C. Diéguez-Castillo, J. Martínez-Galán // *World J Gastrointest Oncol*. – 2023. – Vol. 15, № 2. – P. 268-275.
45. Cahyadi, O. Post-ERCP Pancreatitis: Prevention, Diagnosis and Management / O. Cahyadi [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2022. – Vol. 58, № 9. – P. 1261.

46. Chen, J. Assessing quality of precut sphincterotomy in patients with difficult biliary access: an updated meta-analysis of randomized controlled trials / J. Chen [et al.] // *J Clin Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 52, № 7. – P. 573–578.
47. Chen, J.-J. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a systematic review of clinical trials with a large sample size in the past 10 years / J.-J. Chen, X.-M. Wang, X.-Q. Liu [et al.] // *Eur J Med Res.* – 2014. – Vol. 19, № 1. – P. 26.
48. Chen, P.-H. Duodenal major papilla morphology can affect biliary cannulation and complications during ERCP, an observational study / P.-H. Chen, C.-F. Tung, Y.-C. Peng [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 20. – P. 310.
49. Chen, S. Role of ulinastatin in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: the Emperor's New Clothes or Aladdin's Magic Lamp? / S. Chen [et al.] // *Pancreas.* – 2010. – Vol. 39, № 8. – P. 1231-1237.
50. Cheon, Y. K. Frequency and severity of post-ERCP pancreatitis correlated with extent of pancreatic ductal opacification / Y. K. Cheon, K. B. Cho, J. L. Watkins [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2007. – Vol. 65, № 3. – P. 385-93.
51. Cheung, J. Guidewire versus conventional contrast cannulation of the common bile duct for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / J. Cheung, K. K. Tsoi, W. L. Quan [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2009. – Vol. 70, № 6. – P. 1211-1219.
52. Cho, E. Tailored hydration with lactated Ringer's solution for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis prevention: A randomized controlled trial / E. Cho, S.-H. Kim, C.H. Park [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology.* – 2024. – Vol. 10. – P. 0000000000002903.
53. Cho, I.R. Aggressive hydration with lactated Ringer's solution versus plasma solution for the prevention of post-endoscopic retrograde

- cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis (ALPS study): protocol for a multicentre, double-blind, randomised controlled trial / I.R. Cho, J.H. Choi, J.K. Park [et al.] // *BMJ Open*. – 2024. – Vol. 14, № 7. – P. 084052.
54. Choi, Y.H. Utility of serum phosphate as a marker for predicting the severity of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis / Y.H. Choi, D.K. Jang, S.H. Lee [et al.] // *United European Gastroenterol J*. – 2018. – Vol. 6, № 6. – P. 895-901.
55. Chou, C.-K. Endoscopic papillary balloon dilatation less than three minutes for biliary stone removal increases the risk of post-ERCP pancreatitis / C.-K. Chou, K.-C. Lee, J.-C. Luo [et al.] // *PLoS ONE*. – 2020. – Vol. 15. – P. 0233388.
56. Colán-Hernández, J. Optimal timing for a second ERCP after failure of initial biliary cannulation following precut sphincterotomy: An analysis of experience at two tertiary centers / J. Colán-Hernández, A. Aldana, M. Concepción [et al.] // *Surg. Endosc*. – 2017. – Vol. 31. – P. 3711–3717.
57. Coté, G.A. Risk of post-ERCP pancreatitis with placement of self-expandable metallic stents / G.A. Coté, N. Kumar, M. Ansstas [et al.] // *Gastrointest. Endosc*. – 2010. – Vol. 72. - P. 748–754.
58. Cotton, P.B. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: An attempt at consensus / P.B. Cotton, G. Lehman, J. Vennes [et al.] // *Gastrointest. Endosc*. – 1991. – Vol. 37. – P. 383–393.
59. Deng, X. Second endoscopic retrograde cholangiopancreatography after failure of initial biliary cannulation: A single institution retrospective experience / X. Deng, R. Liao, L. Pan [et al.] // *Exp. Ther. Med*. – 2022. – Vol. 23. – P. 297.
60. Ding, J. Glyceryl Trinitrate for Prevention of Post-ERCP Pancreatitis and Improve the Rate of Cannulation: A Meta-Analysis of Prospective, Randomized, Controlled Trials / J. Ding, X. Jin, Y. Pan *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8. – P. 75645.

61. Ding, X. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A systematic review and meta-analysis / X. Ding, F. Zhang, Y. Wang // *Surgeon.* – 2015. – Vol. 13, № 4. – P. 218-29.
62. Domínguez-Muñoz, J.E. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test / J.E. Domínguez-Muñoz [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 2017. – Vol. 62, № 5. – P. 1119-1130.
63. Dugic, A. The Clinical Utility of Soluble Serum Biomarkers in Autoimmune Pancreatitis: A Systematic Review / A. Dugic, Gil. C. Verdejo, C. Mellenthin [et al.] // *Biomedicines.* – 2022. – Vol. 10, № 7. – P. 1511.
64. Dumonceau, J.M. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline / J.M. Dumonceau, C. Kapral, L. Aabakken [et al.] // *Endoscopy.* – 2020. – Vol. 52, № 2. – P. 127-149.
65. Easler, J.J. Prevention of post-ERCP pancreatitis: the search continues / J.J. Easler, E.L. Fogel // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2021. – Vol. 6, № 5. – P. 336-337.
66. El Nakeeb, A. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: Risk factors and predictors of severity / El Nakeeb A, El Hanafy E, Salah T. [et al.] // *World J Gastrointest Endosc.* – 2016. – Vol. 8, № 19. – P. 709–715.
67. Fischman, M. The association between phosphate level at admission and early mortality in acute pancreatitis / M. Fischman, A. Elias, A. Klein [et al.] // *J Gastroenterol.* – 2023. – Vol. 58, № 11. – P. 1157-1164.
68. Fogel, E.L. Rectal indometacin dose escalation for prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography in high-risk patients: A double-blind, randomised controlled trial / E.L. Fogel, G.A. Lehman, P. Tarnasky [et al.] // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 5. – P. 132–141.

69. Freeman, M.L. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy / M.L. Freeman, D.B. Nelson, S. Sherman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 909–918.
70. Freeman, M.L. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: avoidance and management / M.L. Freeman // *Gastrointest Endosc Clin N Am.* – 2012. – Vol. 22, № 3. – P. 567-586.
71. Fuentes-Orozco, C. Antioxidant drugs to prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: What does evidence suggest? / C. Fuentes-Orozco, C. Dávalos-Cobián, J. García-Correa [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 21. – P. 6745-6753.
72. Fung, B.M. Difficult Biliary Cannulation in Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: An Overview of Advanced Techniques / B.M. Fung, T.C. Pitea, J.H. Tabibian // *Eur Med J Hepatol.* – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 73-82.
73. Geraci, G. Rectal Diclofenac administration for prevention of post-Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography (ERCP) acute pancreatitis. Randomized prospective / G. Geraci, V.D. Palumbo, B. D’Orazio [et al.] // *Clin. Ter.* – 2019. – Vol. 170. – P. 332–336.
74. Ghalehnoei, H. Patient-related post-ERCP pancreatitis (PEP) risk factors between two groups of patients: Prophylactic pancreatic stent and rectal indomethacin / H. Ghalehnoei, A. Hormati, A.H. Mohammad Alizadeh [et al.] // *Caspian J Intern Med.* – 2022. – Vol. 13, № 4. – P. 728-734.
75. Gordon, S.R. Prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: Do we practice what we preach? / S.R. Gordon // *Gastrointest Endosc.* – 2023. - Vol. 97, № 6. – P. 1067-1069.
76. Han, S.Y. Primary needle-knife fistulotomy for preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: Importance of the endoscopist’s expertise level / S.Y. Han, D.H. Baek, D.U. Kim [et al.] // *World J. Clin. Cases.* – 2021. – Vol. 9. – P. 4166–4177.

77. Haraldsson, E. Macroscopic appearance of the major duodenal papilla influences bile duct cannulation: A prospective multicenter study by the Scandinavian Association for Digestive Endoscopy Study Group for ERCP / E. Haraldsson, L. Kylänpää, J. Grönroos [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2019. – Vol. 90. – P. 957–963.
78. Hauser, G. Preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: What can be done? / G. Hauser, M. Milosevic, D. Stimac [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 4. – P. 1069-1080.
79. Hu, J. Role of Somatostatin in Preventing Post-endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) Pancreatitis: An Update Meta-analysis / J. Hu, P.L. Li, T. Zhang [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 489.
80. Hutfless, S. Risk factors for infections after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): a retrospective cohort analysis of US Medicare Fee-For-Service claims, 2015-2021 / S. Hutfless, Y. Shiratori, D. Chu [et al.] // *BMJ Open.* – 2022. – Vol. 12, № 9. – P. 065077.
81. Ishigaki, T. Evaluation of antibiotic use to prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis and cholangitis / T. Ishigaki, T. Sasaki, M. Serikawa [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2015. – Vol. 62, № 138. – P. 417-424.
82. Ishiwatari, H. No Benefit of Oral Diclofenac on Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis / H. Ishiwatari, T. Urata, I. Yasuda [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 2016. – Vol. 61, № 11. – P. 3292-3301.
83. Ismail, O.Z. Lipase or amylase for the diagnosis of acute pancreatitis? / O.Z. Ismail, V. Bhayana // *Clin Biochem.* – 2017. – Vol. 50, № 18. – P. 1275-1280.
84. Johnson, K.D. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-Related Complications and Their Management Strategies: A "Scoping" Literature Review / K.D. Johnson, A. Perisetti, B. Tharian [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 2020. – Vol. 65, № 2. – P. 361-375.

85. Kang, X. The Incidence and Severity of Post-ERCP Pancreatitis in Patients Receiving Standard Administration of NSAIDs: a Systematic Review and Meta-analysis / X. Kang, X. Guo, Z. Chen [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2022. – Vol. 26, № 11. – P. 2380-2389.
86. Karagyozyov, P.I. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage-current status and future perspectives / P.I. Karagyozyov [et al.] // *World J Gastrointest Endosc.* – 2021. – Vol. 13. – P. 607-618.
87. Kato, K. Celecoxib Oral Administration for Prevention of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Randomized Prospective Trial / K. Kato, M. Shiba, Y. Kakiya [et al.] // *Pancreas.* – 2017. – Vol. 46, № 7. – P. 880-886.
88. Kato, S. Risk of Pancreatitis Following Biliary Stenting with/without Endoscopic Sphincterotomy: A Randomized Controlled Trial / S. Kato, M. Kuwatani, M. Onodera [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2022. – Vol. 20. – P. 1394–1403.
89. Keswani, R.N. Association between endoscopist and center endoscopic retrograde cholangiopancreatography volume with procedure success and adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis / R.N. Keswani, B.J. Qumseya, L.C. O'Dwyer [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2017. – Vol. 15, № 12. – P. 1866-1875.
90. Kochar, B. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: A systematic review by using randomized, controlled trials / B. Kochar, V.S. Akshintala, E. Afghani [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2015. – Vol. 81. – P. 143–149.
91. Kubiliun, N.M. Evaluation of Pharmacologic Prevention of Pancreatitis After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Systematic Review / N.M. Kubiliun, M. Adams, V.S. Akshintala [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 13. – P. 1231–1239.
92. Kurita, Y. Pre-emptive hydration with lactated Ringer's solution could reduce the incidence of post-endoscopic retrograde

- cholangiopancreatography pancreatitis in at-risk patients: Propensity score-matched analysis / Y. Kurita, K. Suzuki, S. Yagi [et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2023. – Vol. 30, № 6. – P. 777-783.
93. Kylänpää, L. Transpancreatic biliary sphincterotomy versus double guidewire in difficult biliary cannulation: A randomized controlled trial / L. Kylänpää, V. Koskensalo, A. Saarela [et al.] // *Endoscopy.* – 2021. – Vol. 53. – P. 1011–1019.
94. Lam, R. Hyperamylasemia / R. Lam, T. Muniraj // In: *StatPearls* [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
95. Larsen, S. Rate and impact of duodenoscope contamination: a systematic review and meta-analysis / S. Larsen, R.V. Russell, L.K. Ockert [et al.] // *EClinicalMedicine.* – 2020. – Vol. 25. – P. 100451.
96. Lee, H. Impact of hospital volume and the experience of the endoscopist on adverse events related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective observational study / H. Lee, C.-M. Cho, J. Heo [et al.] // *Gut Liver.* – 2020. – Vol. 14, № 2. – P. 257-264.
97. Lee, T.Y. Oral udenafil and aceclofenac for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients: a randomized multicenter study / T.Y. Lee, J.S. Choi, H.C. Oh [et al.] // *Korean J Intern Med.* – 2015. – Vol. 30, № 5. – P. 602-609.
98. Lee, Y.S. Difficult Biliary Cannulation from the Perspective of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: Identifying the Optimal Timing for the Rescue Cannulation Technique / Y.S. Lee, C.M. Cho, K.B. Cho [et al.] // *Gut Liver.* – 2021. – Vol. 15. – P. 459–465.
99. Leem, G. Randomized trial of prophylactic antibiotics for endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with biliary obstruction / G. Leem, M.J. Sung, J.H. Park [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2024. – Vol. 119, № 1. – P.183-190.

100. Liao, W.C. Randomized trial of 1-min versus 5-min endoscopic balloon dilation for extraction of bile duct stones / W.C. Liao, C.T. Lee, C.Y. Chang [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2010. – Vol. 72. – P. 1154–1162.
101. Lin, Y. Analysis of risk factors and prevention strategies of post-ERCP pancreatitis / Y. Lin, X. Liu, D.Q. Cao [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2017. – Vol. 21, № 22. – P. 5185-5190.
102. Magalhães, J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for suspected choledocholithiasis: From guidelines to clinical practice / J. Magalhães, B. Rosa, J. Cotter // *World J Gastrointest Endosc.* – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 128-134.
103. Martinez, N.S. Evaluation of post-ERCP pancreatitis after biliary stenting with self-expandable metal stents vs. plastic stents in benign and malignant obstructions / N.S. Martinez, S. Inamdar, S.N. Firoozan [et al.] // *Endosc. Int. Open.* – 2021. – Vol. 9. – P. 888–894.
104. Martinez-Torres, H. Oral allopurinol to prevent hyperamylasemia and acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography / H. Martinez-Torres, X. Rodriguez-Lomeli, C. Davalos-Cobian [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15. – P. 1600-1606.
105. Masci, E. Risk Factors for Pancreatitis Following Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Meta-Analysis / E. Masci [et al.] // *Endoscopy.* – 2003. – Vol. 35. – P. 830–834.
106. Messmann, H. Post-ERP pancreatitis as a model for cytokine induced acute phase response in acute pancreatitis // H. Messmann, W. Vogt, A. Holstege [et al.] // *Gut.* – 1997. – Vol. 40. – P. 80–85.
107. Michopoulos, S. Randomized trial comparing the tip of the hydrophilic guide wire for successful deep cannulation of the common bile duct / S. Michopoulos, G. Stamatis, G. Manthos [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2005. – Vol. 61, № 5. – P. 213.

108. Mine, T. Clinical practice guideline for post-ERCP pancreatitis / T. Mine, T. Morizane, Y. Kawaguchi [et al.] // *J Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 52, № 9. – P. 1013-1022.
109. Mofleh I.A. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors / I.A. Mofleh // *World J Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, № 5. – P. 675-84.
110. Molvar, C. Choledocholithiasis: Evaluation, Treatment, and Outcomes / C. Molvar, B. Glaenzer // *Semin Intervent Radiol.* – 2016. – Vol. 33, № 4. – P. 268-276.
111. Muniraj, T. Clinical predictive value of renalase in post-ERCP pancreatitis / T. Muniraj, G. Desir, F.S. Gorelick [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2024. – Vol. 99, № 5. – P. 822-825.
112. Mutneja, H.R. Temporal trends and mortality of post-ERCP pancreatitis in the United States: a nationwide analysis / H.R. Mutneja, I. Vohra, A. Go [et al.] // *Endoscopy.* – 2021. – Vol. 53. – P. 357-366.
113. Nagashima, F. Efficacy of damage control surgery and staged endoscopic pancreatic ductal double stenting therapy for severe pancreatic head injury: a case report / F. Nagashima, S. Inoue, D. Matsui [et al.] // *J Med Case Rep.* – 2021. – Vol.15, № 1. – P. 404.
114. Nista, E.C. Autoimmune Pancreatitis: From Pathogenesis to Treatment / E.C. Nista, S.S. De Lucia, V. Manilla [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 20. – P. 12667.
115. Ogura, T. Can Iodixanol Prevent Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis? A Prospective, Randomized, Controlled Trial / T. Ogura, A. Imoto, A. Okuda [et al.] // *Dig Dis.* – 2019. – Vol. 37, № 3. – P. 255-261.
116. Ökmen, H. The effect of post-contrast washing on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis / H. Ökmen, B. Gürbulak, Y. Düzköylü [et al.] // *Int J Clin Exp Med.* – 2016. – Vol. 9, № 8. – P. 15868-15875.

117. Olsson, G. Antibiotic prophylaxis in ERCP with failed cannulation / G. Olsson [et al.] // *Scand J Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 56, № 3. – P. 336-341.
118. Op den Winkel, M. Biliary Cannulation in Endoscopic Retrograde Cholangiography: How to Tackle the Difficult Papilla / M. Op den Winkel, J. Schirra, C. Schulz [et al.] // *Dig Dis.* – 2022. – Vol. 40, № 1. – P. 85-96.
119. Parekh, P.J. The "Scope" of Post-ERCP Pancreatitis / P.J. Parekh [et al.] // *Mayo Clin Proc.* – 2017. – Vol. 92, № 3. – P. 434-448.
120. Parvin, S. Post-ERCP pancreatitis: Frequency and risk stratification from four tertiary care referral hospitals in South East Asia / S. Parvin, M.S. Islam, T.K. Majumdar [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2022. – Vol. 101, № 34. – P. 30216.
121. Pyu, Y. Comparative Efficacy of 9 Major Drugs for Postendoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Network Meta-Analysis / Y. Pyu, B. Wang, Y. Cheng [et al.] // *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* – 2019. – Vol. 29, № 6. – P. 426-432.
122. Rätty, S. Post-ERCP pancreatitis: reduction by routine antibiotics / S. Rätty, J. Sand, M. Pulkkinen [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2001. – Vol. 5, № 4. – P. 339-45.
123. Rompianesi, G. // Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis / G. Rompianesi, A. Hann, O. Komolafe [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – Vol. 4, № 4. – P. 012010.
124. Saito, H. Post-endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis after Conservative Treatment for Symptomatic Bile Duct Stones / H. Saito, Y. Kadono, T. Shono [et al.] // *JMA J.* – 2023. – Vol. 6, № 2. – P. 156-164.
125. Shin, S.H. The number of wire placement in the pancreatic duct and metal biliary stent as risk factors for post-endoscopic retrograde

- cholangiopancreatography pancreatitis / S.H. Shin, H. So, S. Cho [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – Vol. 35, № 7. – P. 1201-1207.
126. Simmons, D.T. Risk of pancreatitis following endoscopically placed large-bore plastic biliary stents with and without biliary sphincterotomy for management of postoperative bile leaks / D.T. Simmons, B.T. Petersen, C.J. Gostout [et al.] // *Surg Endosc.* – 2008. – Vol. 22, № 6. – P. 1459-63.
127. Smeets, X. The revised Atlanta criteria more accurately reflect severity of post-ERCP pancreatitis compared to the consensus criteria / X. Smeets, N. Bouhouch, J. Buxbaum [et al.] // *United Eur. Gastroenterol. J.* – 2019. – Vol. 7. – P. 557–564.
128. Sotoudehmanesh, R. A randomized trial of rectal indomethacin and sublingual nitrates to prevent post-ERCP pancreatitis / R. Sotoudehmanesh, M.A. Eloubeidi, A.A. Asgari [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 109. – P. 903-909.
129. Sperna Weiland, C.J. Optimal timing of rectal diclofenac in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis / C.J. Sperna Weiland, X.J.N.M. Smeets, R.C. Verdonk [et al.] // *Endosc. Int. Open.* – 2022. – Vol. 10. – P. 246–253.
130. Stojanović, M. Evaluation of Intra-Abdominal Hypertension Parameters in Patients with Acute Pancreatitis / M. Stojanović, M. Đurić, I. Nenadić [et al.] // *Life (Basel).* – 2023. – Vol. 13, № 6. – P. 1227.
131. Tang, Z. Early precut sphincterotomy does not increase the risk of adverse events for patients with difficult biliary access: A systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis / Z. Tang, Y. Yang, Z. Yang [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97, № 36. – P. 12213.
132. Teles de Campos, S. Assessing the impact of center volume on the cost-effectiveness of centralizing ERCP / S. Teles de Campos, P. Diniz, F. Castelo Ferreira [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2024. – Vol. 99, № 6. – P. 950-959.

133. Testoni, P.A. Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline / P.A. Testoni, A. Mariani, L. Aabakken [et al.] // *Endoscopy*. – 2016. – Vol. 48. – P. 657–683.
134. Tokyo Guidelines 2018: management bundles for acute cholangitis and cholecystitis / T. Mayumi, K. Okamoto, T. Takada [et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. – 2018. – Vol. 25, № 1. – P. 96-100.
135. Tomoda, T. Combination of Diclofenac and Sublingual Nitrates Is Superior to Diclofenac Alone in Preventing Pancreatitis After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography / T. Tomoda, H. Kato, T. Ueki [et al.] // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 156, № 6. – P. 1753-1760.
136. Torun, S. Efficacy of Epinephrine Injection in Preventing Post-ERCP Pancreatitis / S. Torun, B. Ödemiş, M.F. Çetin [et al.] // *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. – 2020. – Vol. 31, № 2. – P. 208-214.
137. Toussaint, E. Should we incorporate topical epinephrine in the ESGE guideline on prevention of post-ERCP pancreatitis? / E. Toussaint, J.M. Dumonceau // *Endosc Int Open*. – 2020. – Vol. 8, № 8. – P. 1068-1069.
138. Townsend, M.J. Pancreatitis and Hyperlipasemia in the Setting of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy / M.J. Townsend, M. Liu, A. Giobbie-Hurder [et al.] // *J Natl Compr Canc Netw*. – 2023. – Vol. 21, № 8. – P. 831-840.
139. Triki, L. Prevention of post-ERCP complications / L. Triki [et al.] // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. – 2024. – Vol. 69. – P. 101906.
140. Tse, F. Double-guidewire technique in difficult biliary cannulation for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / F. Tse, Y. Yuan, P. Moayyedi [et al.] // *Endoscopy*. – 2017. – Vol. 49, № 1. – P. 15-26.
141. Tsou, Y.K. Endoscopic salvage therapy after failed biliary cannulation using advanced techniques: A concise review / Tsou YK [et al.] // *World J Gastroenterol*. – 2022. – Vol. 28, № 29. – P. 3803-3813.

142. Vadalà di Prampero, S. F. Endoscopic and pharmacological treatment for prophylaxis against postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis and systematic review / S.F. Vadalà di Prampero [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 28. – P. 1415–1424.
143. Vedantam, S. Lactated Ringers Does Not Reduce SIRS in Acute Pancreatitis Compared to Normal Saline: An Updated Meta-Analysis / S. Vedantam, N. Tehami, E. de-Madaria [et al.] // *Dis Sci.* – 2022. – Vol. 67, № 7. - P. 3265-3274.
144. Verma, D. EUS vs MRCP for detection of choledocholithiasis / D. Verma [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2006. – Vol. 64, № 2. – P. 248-254.
145. Wang, G. Effect of somatostatin on prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis and hyperamylasemia: A systematic review and meta-analysis / G. Wang, G. Xiao, L. Xu [et al.] // *Pancreatology.* – 2018. – Vol. 18. – P. 370–378.
146. Wang, X. Difficult biliary cannulation in ERCP procedures with or without trainee involvement: a comparative study / X. Wang, H. Luo, Q. Tao [et al.] // *Endoscopy.* – 2022. – Vol. 54, № 5. - P. 447-454.
147. Williams, E. Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS) / E. Williams, I. Beckingham, G. El Sayed [et al.] // *Gut.* – 2017. – Vol. 66, № 5. – P. 765-782.
148. Wu, C.C.H. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related complications: risk stratification, prevention, and management / C.C.H. Wu, S.J.M. Lim, C.J.L. Khor // *Clin Endosc.* – 2023. – Vol. 56, № 4. – P. 433-445.
149. Wu, D. The efficiency of aggressive hydration with lactated Ringer solution for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / D. Wu, J. Wan, L. Xia [et al.] // *J Clin Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 51, № 8. – P. 68-76.
150. Wu, Z. Effects of Somatostatin and Indomethacin Mono or Combination Therapy on High-risk Hyperamylasemia and Post-pancreatitis

- Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Patients: A Randomized Study / Z. Wu, G. Xiao, G. Wang [et al.] // *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* – 2023. – Vol. 33, № 5. – P. 474-479.
151. Yaghoobi, M. Incidence and predictors of post-ERCP pancreatitis in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction undergoing biliary or dual sphincterotomy: Results from the EPISOD prospective multicenter randomized sham-controlled study / M. Yaghoobi, Q. Pauls, V. Durkalski [et al.] // *Endoscopy.* – 2015. – Vol. 47. – P. 884–890.
152. Yang, J.H. Efficacy and Safety of Therapeutic ERCP in the Elderly: A Single Center Experience / J.H. Yang, W. Li, X.K. Si [et al.] // *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* – 2018. – Vol. 28, № 2. – P. 44-48.
153. Yuhara, H. Pharmacologic prophylaxis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: protease inhibitors and NSAIDs in a meta-analysis / H. Yuhara, M. Ogawa, Y. Kawaguchi [et al.] // *J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 49, № 3. – P. 388-99.
154. Zhang, H. Update on the Prevention of Post-ERCP Pancreatitis / H. Zhang, J. Cho, J. Buxbaum // *Curr Treat Options Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 16, №4. – P. 428-440.
155. Zheng, M. Gabexate in the prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials / M. Zheng, Y. Chen, X. Yang [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 7. – P. 6.
156. Zuber-Jerger, I. Visual characteristics of the papilla to estimate cannulation of the common bile duct – A pilot study / I. Zuber-Jerger, M.C. Gelbmann, F. Kullmann // *N. Am. J. Med. Sci.* – 2009. – Vol. 1. – P. 66–73.