

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Михайличенко Галина Васильевна

**Выбор метода профилактики острого постманипуляционного
панкреатита при эндоскопических транспапиллярных
вмешательствах**

3.1.9. Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Мандриков Виктор Викторович

Волгоград – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. Острый постманипуляционный панкреатит после эндоскопических транспапиллярных вмешательств: современное состояние проблемы	11
1.1 Патогенетические аспекты развития острого панкреатита	13
1.2 Предикторы острого постманипуляционного панкреатита при ЭТПВ	17
1.3 Диагностика острого постманипуляционного панкреатита при ЭТПВ	21
1.4 Способы профилактики острого постманипуляционного панкреатита при ЭТПВ	26
Глава 2. Материал и методы исследования	34
2.1 Общая характеристика материала исследования.....	34
2.2 Методы исследования пациентов.....	43
2.3 Методы статистического анализа данных.....	45
Глава 3. Анализ пациентозависимых и клинических предикторов острого постманипуляционного панкреатита	48
3.1 Пациентозависимые предикторы острого послеоперационного Панкреатита	53
3.2 Клинические факторы риска развития острого послеоперационного панкреатита	58
Глава 4. Способы профилактики острого постманипуляционного панкреатита	78
4.1 Профилактика острого постманипуляционного панкреатита в зависимости от возраста и пола больных	83
4.2 Профилактика острого постманипуляционного панкреатита в зависимости от характера основного заболевания	91
4.3 Профилактика острого постманипуляционного панкреатита в зависимости от коморбидности	104

Глава 5. Прогностические модели индивидуального риска и алгоритмы профилактики острого постманипуляционного панкреатита	113
5.1 Прогнозирование острого постманипуляционного панкреатита до эндоскопического транспапиллярного вмешательства	113
5.2 Алгоритм профилактики острого постманипуляционного панкреатита во время выполнения эндоскопического транспапиллярного вмешательства	116
5.3 Прогнозирование риска острого постманипуляционного панкреатита после эндоскопического транспапиллярного вмешательства	118
5.4 Обсуждение результатов применения алгоритма профилактики острого постманипуляционного панкреатита у пациентов после эндоскопического транспапиллярного вмешательства	120
Глава 6. Обсуждение результатов собственных исследований	128
Выводы	140
Практические рекомендации.....	142
Список сокращений.....	143
Список литературы.....	145
Список иллюстративного материала.....	166
Приложения	170
Приложение А. Акты внедрения	171
Приложение Б. Список работ, опубликованных по теме диссертационного исследования	175
Приложение В. Свидетельство о регистрации базы данных	178

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) претерпела радикальные изменения за последние пять десятилетий своей истории. Стремительное развитие эндоскопических и других технологий визуализации изменило роль ЭРХПГ из диагностического инструмента в новую уникальную терапевтическую и визуализирующую платформу. Новые разработки в области эндоскопических транспапиллярных вмешательств (ЭТПВ), позволили по праву признать данную методику «золотым стандартом» лечения заболеваний гепатопанкреатобилиарной зоны (ГПБЗ) (Феклюнин А.А., 2021; Шаповальянц С.Г., 2020). Но несмотря на достоинства, данная методика не лишена осложнений (Май С.А.,2021; Буриев И.М.,2022). Острый постманипуляционный панкреатит (ОПМП) является наиболее частым и серьезным осложнением, связанным с выполнением ЭРХПГ. Частота развития ОПМП колеблется от 3,5 до 14% и составляет более 50,0% от общего количества осложнений после ЭТПВ (Ромащенко П.Н.,2021; Тетерин Ю.С.,2021). Учитывая тяжесть течения данного осложнения, летальность может достигать 7-15%, а при развитии деструктивных форм ОПМП - 30%-40% (Фролов П. А.,2022; Жданов А. В., 2020, Altunpak B, 2023).

Проблема профилактики ОПМП, несмотря на новейшее оборудование, инструменты и усовершенствование методик, до настоящего времени является предметом многочисленных дискуссий и поиска оптимальных путей решения в ведущих клиниках во всем мире. Данная проблема затрагивает и экономическую составляющую и является критической нагрузкой для системы здравоохранения, так как коррекция развившегося осложнения требует длительного пребывания пациента в палате интенсивной терапии и дорогостоящего лечения.

На сегодняшний день отсутствует единый методологический подход в профилактике ОПМП после ЭТПВ. В литературе многочисленными исследователями предложено более 30 способов профилактики ОПМП, из

которых основную часть составляют медикаментозные способы (Стяжкина С. Н.,2023). Но известные способы и приемы профилактики ОПМП не гарантируют отсутствия развития тяжелых форм данного осложнения, а их количественное многообразие указывает на неудовлетворенность врачей-клиницистов результатами их применения. Но проблема не решена, ввиду сохраняющихся высоких показателей частоты тяжелых форм ОПМП, несмотря на многообразие приемов профилактики и рекомендаций по их использованию (Хакимов М. Ш.,2023; Chiu YJ,2021).

Развитие ОПМП ведет к ухудшению состояния пациента и негативно влияет на частоту летальных исходов. Зачастую трудности встречаются в определении четких показаний и отборе пациентов на ЭТПВ с учетом прогнозирования риска послеоперационных осложнений (Devière J.,2021). Тщательный анализ различных факторов риска развития ОПМП и применение оптимальных профилактических методов являются ключом к безопасному выполнению вмешательства и оптимизации лечения пациентов.

Учитывая все вышеперечисленное, четко обозначена проблема и актуальность разработки тактических и методических подходов к выбору метода профилактики ОПМП после ЭТПВ.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на широкий спектр описанных в медицинской литературе различных способов профилактики ОПМП, отсутствует единое мнение и тактические подходы к проблеме прогнозирования риска развития и выбору конкретной методики. Таким образом в нашем исследовании стремились получить новые данные, позволяющие определить значимые предикторы, влияющие на риск развития ОПМП, позволяющие прогнозировать течения данного осложнения, и тем самым определить тактику выбора метода профилактики.

Цель исследования – обоснование выбора метода профилактики острого постманипуляционного панкреатита для повышения эффективности результатов лечения пациентов при ЭТПВ.

Задачи исследования:

1. Изучить пациентозависимые и клинические показатели больных, которым были выполнены эндоскопические транспапиллярные вмешательства.
2. Провести анализ частоты развития клинически значимых периоперационных осложнений эндоскопических транспапиллярных вмешательств.
3. Изучить связь интраоперационных осложнений эндоскопических транспапиллярных вмешательств с частотой развития острого постманипуляционного панкреатита.
4. Определить статистически значимые предикторы острого постманипуляционного панкреатита при эндоскопических транспапиллярных вмешательствах.
5. Определить эффективные методы профилактики острого постманипуляционного панкреатита при эндоскопических транспапиллярных вмешательствах.
6. Улучшение результатов лечения пациентов после эндоскопических транспапиллярных вмешательств путем разработки методов прогнозирования индивидуального риска развития и алгоритмов профилактики острого постманипуляционного панкреатита.

Научная новизна

Получены новые данные о статистически значимых предикторах острого постманипуляционного панкреатита, которые можно разделить на пациентозависимые (возраст, пол, коморбидный фон пациентов) и клинические (характер патологии, объем эндоскопического вмешательства).

Определены интраоперационные осложнения (острый постманипуляционный панкреатит, холангит, кровотечение из зоны папиллотомии, перфорация задней стенки 12-перстной кишки), которые значимо повышали риск развития острого постманипуляционного панкреатита.

Предложен дополнительный способ дифференциальной диагностики острого постманипуляционного панкреатита и транзиторной гиперамилаземии.

Разработаны модели индивидуального прогнозирования острого постманипуляционного панкреатита до эндоскопического транспапиллярного вмешательства и после его выполнения.

Разработаны алгоритмы профилактики острого постманипуляционного панкреатита, которые позволяли достоверно снизить риск его развития.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные модели прогнозирования позволяют выявить пациентов с высоким риском развития ОПМП, что помогает снизить риск развития серьезных осложнений и обосновать применение методов профилактики. Индивидуальный подход к прогнозированию и профилактике ОПМП позволяет улучшить результаты лечения пациентов этой категории.

Методология и методы исследования

Проведенное исследование носит прикладной характер и направлено на внедрение новых методов прогнозирования и обоснование выбора метода профилактики ОПМП у пациентов с высоким риском развития. Основной объем данных был получен в процессе проведения ретроспективного когортного исследования, который был дополнен результатами проспективного контролируемого исследования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. ОПМП является клинически значимым осложнением ЭТПВ, который сопряжен с риском развития острого повреждения почек, острого респираторного дистресс-синдрома и синдрома полиорганной недостаточности;
2. Риск развития ОПМП достоверно зависит от пола и возраста, характера основного заболевания и эндоскопической тактики выполнения ЭТПВ;
3. Стентирование главного панкреатического протока, выполнение папиллотомии типичным способом, использование для инсуффляции CO₂ и снижение продолжительности выполнения ЭТПВ являются эффективными эндоскопическими методами профилактики ОПМП;
4. Предложенные индивидуальные методы прогнозирования ОПМП помогают выявить пациентов с высоким риском развития ОПМП;

5. Применение предложенных алгоритмов профилактики достоверно снижают риск ОПМП, длительность госпитализации и летальность.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов работы базируется на достаточном количестве клинических наблюдений, включенных в диссертационное исследование ($n = 366$) в соответствии с разработанными критериями включения и исключения. В диссертации использованы рекомендуемые методики сбора, обработки и анализа получаемой в ходе научной работы информации. Для создания базы данных и статистической обработки было использовано необходимое программное обеспечение. С целью подтверждения значимости установленных различий в группах в соответствии с характером сравнений, количеством наблюдений и типом распределения данных были использованы соответствующие статистические методы.

Апробация работы

Положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на конференциях молодых ученых и студентов (27-я региональная конференция молодых ученых и исследователей Волгоградской области, 2022; 80-я международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов. Волгоград, 2023; 82-я Международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов, Волгоград, 2024; 83-я международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины»).

Апробация диссертационной работы проведена на расширенном заседании кафедры хирургических болезней №1 Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования (ИНМФО), кафедры факультетской хирургии, кафедры общей хирургии с курсом урологии, кафедры госпитальной хирургии, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России) и коллективов сотрудников хирургического

отделения ГУЗ «ГКБСМП №25» и Клиники № 1 ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, протокол № от 18 апреля 2025 года.

Внедрение результатов исследования. Основные положения, сформулированные в исследовании, внедрены в практику работы хирургического отделения ГУЗ Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №25 и хирургического отделения Клиники №1 ВолгГМУ г. Волгограда, а также в учебный процесс кафедры хирургических болезней № 1 Института НМФО ВолгГМУ (Приложение А).

Личный вклад автора в выполнении научной работы основан на: непосредственном участии в выполнении ЭТПВ большинства пациентов, вошедших в исследование, внедрении в практику разработанных рекомендаций, проведении медико-статистического анализа результатов исследования, оформлении научных статей, выступлении на конференциях, написании и оформлении диссертационной работы, что составляет примерно 95%.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 14 работ, из них: 4 статьи в медицинских журналах, рекомендованных ВАК России и индексируемых в международной базе данных рецензируемой научной литературы Scopus, в том числе получено свидетельство на государственную регистрацию базы данных (Приложения Б, В, Г).

Связь с планом научно-исследовательских работ института и отраслевыми программами

Связь с планом научно-исследовательских работ университета. Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Волгоградского медицинского университета» Минздрава России: «Выбор метода профилактики острого постманипуляционного панкреатита при эндоскопических транспапиллярных вмешательствах», НИОКТР АААА-А20- 120122590010-9.

Соответствие диссертации паспорту научных специальностей. Диссертационная работа соответствует специальности ВАК 3.1.9. Хирургия - пункты: 1, 2, 4.

Объем и структура исследования. Диссертация изложена на 178 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики клинических наблюдений и методов исследования, 3 глав собственных исследований, обсуждения результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 59 российских и 92 иностранных источника, списка публикаций автора по теме диссертации, приложений. Работа содержит 36 рисунков и 37 таблиц. Текст диссертации и автореферата не сгенерирован нейросетью.

Глава 1. Острый постманипуляционный панкреатит после эндоскопических транспапиллярных вмешательств

В последние десятилетия значительно расширился спектр возможностей применения ЭТПВ, которые представляют сочетание эндоскопического и рентгенологического методов визуализации, и являются «золотым стандартом» в диагностике и лечении пациентов с доброкачественной и злокачественной патологией ГПБЗ, и в подавляющем большинстве случаев являются достойной альтернативой традиционным хирургическим методикам [6,34,81,143].

Впервые об ЭРХПГ сообщено в 1968 г., когда впервые американским хирургом-акушером была произведена первая канюляция большого дуоденального сосочка (БДС) и эндоскопическая ретроградная панкреатикография [109]. В 1974 году практически одновременно, независимо друг от друга появились первые публикации немецких ученых (M.Classen, L.Demling) [77], и японских коллег (K.Kawai, Y.Akasaka), в которых впервые упомянуто о проведении эндоскопических транспапиллярных вмешательств на БДСК, и что можно назвать отправной точкой в развитии лечебных эндоскопических ретроградных вмешательств [99].

В нашей стране впервые в 1971 году Ю.В. Васильевым и соавт., была освоена методика и выполнена ЭРХПГ [8]. В СССР первые публикации о выполненной ЭПСТ появились в работах Д. В. Благовидова и соавт. (1976) [2], А. С. Балалыкина (1980) [1]. Панкреатическое стентирование впервые было выполнено и описано в 1979 г. N. Soehendra, проведенное в качестве паллиативного лечения больному раком поджелудочной железы с целью ликвидации механической желтухи [150].

В настоящее время, несмотря на значительный прогресс и уже более чем 50-летний опыт выполнения ЭТПВ, а также все многообразие современного эндоскопического инструментария, новейшего оборудования и усовершенствование методики выполнения ЭПСТ, данные вмешательства по-прежнему остаются наиболее сложными, требующими деликатности выполнения

процедур и высокого технического мастерства, что достигнуто уникальной преемственностью поколений эндоскопического сообщества [34,46].

Применение данных методик актуально на современном этапе, и более того, приобретает все большую значимость, ввиду все более стремительного развития методов диагностики, и, как следствие, увеличения выявления, так называемых «болезней цивилизации» [56]. За последние годы во всем мире довольно резко увеличилась заболеваемость желчнокаменной болезнью (ЖКБ), опухолевыми и воспалительными заболеваниями органов ГПБЗ, вызывающими обструкцию внепеченочных желчных протоков различного генеза [43].

Как известно, ЖКБ — до сих пор наиболее часто встречаемая патология, которую многие исследователи называют «болезнью благополучия» [10,73]. По данным многочисленных публикаций, число больных с данной нозологической формой ежегодно возрастает, в том числе и осложненными формами, причем за счет лиц молодого, трудоспособного возраста, что вносит серьезные коррективы в экономические расходы системы здравоохранения [37,108]. По литературным данным, конкременты в просвете желчного пузыря обнаруживают у 24% женщин и 12% мужчин [92]. Неоднократно проведенные исследования, свидетельствуют о том, что за каждые 10 лет количество больных увеличивается почти в два раза, с тенденцией к учащению осложненных форм ЖКБ, а также наблюдается прогрессивная тенденция росту частоты доброкачественных обструктивных поражений внепеченочных желчевыводящих протоков, что, в свою очередь увеличивает оперативную активность у данной категории пациентов, зачастую приводя к возникновению осложнений от 1 % до 23 %, что соответственно приводит к увеличению сроков госпитализации пациентов и как следствие, увеличению периода реабилитации [57]. Холедохолитиаз, как осложнение ЖКБ, встречается в 8-10 % случаев и занимает лидирующее положение среди причин развития механической желтухи. По данным различных авторов, 60-70% случаев развития механической желтухи обусловлены именно формированием желчных конкрементов в желчных протоках [50,83].

Так, проблема диагностики и лечения заболеваний органов ГПБЗ, как доброкачественного, так и злокачественного характера по-прежнему актуальны и требуют внимания и дальнейшего изучения.

1.1 Патогенетические аспекты развития острого панкреатита

ЭТПВ имеют весь спектр преимуществ в диагностике и лечении данной категории пациентов и обладают весьма широким диапазоном показаний к их выполнению, к которым относятся: различные варианты холедохолитиаза, постхолецистэктомический синдром (ПХЭС), хронический панкреатит (ХП) и все виды его осложнений, обструкции внепеченочных желчных протоков, как доброкачественные, так и злокачественные заболевания области БДС, а также стриктуры желчных и панкреатических протоков, в том числе травматического характера и послеоперационные. Противопоказания же данной методики немногочисленны, ввиду ее малоинвазивности: крайне тяжелые декомпенсированные состояния пациента, выраженные коагулопатии, резекция желудка в большинстве модификаций и гастрэктомия в анамнезе [103].

Летальность при выполнении лечебных ЭТПВ достигает (0,4%-0,5%, согласно анализу проспективных исследований [26,107,142]. По результатам крупного мета-анализа, общая смертность после выполнения ЭТПВ составляет 0,33% [64]. Летальность обусловлена в большинстве случаев, развившимися осложнениями, возникающими непосредственно после выполнения самого вмешательства, либо в виду декомпенсации коморбидных заболеваний пациента [117].

Несмотря на безусловные преимущества и высокую эффективность, достигающую 87-98% [87], ЭТПВ имеют ряд серьезных, а иногда и фатальных осложнений, развивающихся по данным литературы в 4,5-13,5% наблюдений [55]. При этом общее количество осложнений после ЭПСТ может достигать 23 %, а летальность до 4 % [49]. К наиболее частым осложнениям, возникающим после ЭТПВ, относятся: кровотечение из области ЭПСТ или вирсунготомии 0,8-0,3%,

перфорация стенки двенадцатиперстной кишки (ДПК) 0,8-0,6%, и острый холецистит 0,2-0,5%, холангит - менее 1%, проксимальная и дистальная миграция стентов [32,63,79]. При этом летальность по данным различных публикаций может составлять 0,4-0,5% [85,97,123].

Одним из самых наиболее часто встречающихся и сложноуправляемых осложнений ЭТПВ является ОПМП, развивающееся в среднем в 25-30 % случаев и характеризующийся молниеносным развитием и тяжелым течением [26,34,129].

При этом в литературе показан довольно широкий диапазон показателей ОПМП и смертности в зависимости от географических регионов: 8,4% и 0,2% в Европе, 9,9% и 0% в Азии и 13% и 0,1% в Северной Америке соответственно [113,144]. В систематическом обзоре большой базы данных, включающей более 2 миллионов пациентов, перенесших ЭРХПГ с 2000 года, общая частота панкреатита после ЭРХПГ составила 4,6 %, а частота панкреатита у впервые обратившихся пациентов составила 6,5% [72]. По данным различных литературных источников доля деструктивных форм ОПМП у пациентов данной категории колеблется от 0,1 – 0,5% [34,67,88]. На долю ОПМП приходится более 50,0% всех осложнений и 40,0% всех летальных исходов после выполнения ЭТПВ [100]. Также ОПМП и развитие осложненных форм приводит к жалобам и судебным разбирательствам, достигающим 50-60% случаев, ассоциированных с выполнением ЭТПВ [119]. И именно поэтому ОПМП занимает ведущее место в структуре осложнений ЭТПВ на органах ГПБЗ и БДС [37,102].

Единого мнения о причинах развития ОПМП на сегодняшний день нет [47,103]. Рассматриваются несколько основных механизмов его развития: гидростатический, химический, аллергический, ферментативный, инфекционный, термический, механический [108,124,144]. Независимо от пускового механизма, повреждение тканей поджелудочной железы (ПЖ) приводит к аутоиммунной атаке с последующей манифестацией ОПМП. Причиной развития ОПМП после выполнения манипуляций на БДС может быть повышение давления в протоках ПЖ при выполнении ЭРПХГ или вследствие затрудненного оттока секрета из-за отека или травмы устья ГПП [118,132].

Патогенез ОПМП сосредоточен вокруг прямого повреждения ацинарных клеток с последующей активацией протеолитических ферментов ПЖ. К провоцирующим травмам относятся, в частности, обструкция БДС (например, конкрементом или опухолью) и непосредственно выполнение ЭПСТ, что вызывает термическую травму при рассечении тканей [22,107]. При ОПМП активация воспалительных путей может происходить по нескольким причинам, которые также включают механическую обструкцию, прямую травму или токсическое повреждение [124]. При затрудненной канюляции желчных протоков длительные манипуляции и повторное инструментальное вмешательство могут привести к механической травме и отеку тканей БДС, нарушая поступление ферментов поджелудочной железы из экзокринной поджелудочной железы в тонкую кишку [108]. Канюляция желчных протоков может быть технически сложной. ESGE определяет сложную канюляцию как время канюляции > 5 мин, >5 контакта с сосочком или непреднамеренную канюляцию ГПП ≥ 1 (так называемое правило «5-5-1») [119]. Анализ 1067 пациентов показал, что частота ОПМП составила 3,9% для времени канюляции от 3 до 5 минут и до 11,9% после 5 минут попыток канюляции. Частота ОПМП составила 16% у пациентов с > 5 -минутными попытками канюляции и канюляцией ГПП [34]. Таким образом, следует рассмотреть вопрос о влиянии и опыта врача, выполняющего ЭТПВ. В недавнем исследовании было предложено правило «15-10-2» (т.е. 15 минут попыток канюляции, 10 контактов с БДС и ≥ 2 случайных канюляции ГПП), поскольку показатели успешной канюляции желчных протоков, ОПМП были аналогичны показателям опытных эндоскопистов, использующих правило «5-5-1» [116,141].

Термическая травма вызывает отек и ведет к нарушению оттока панкреатического сока. Гидростатическое повреждение может возникать на фоне внутрипротокового введения контрастного вещества [124]. Контрастные вещества сами по себе потенциально могут вызвать химическую травму (даже без существенных изменений гидростатического давления), однако их роль в этом отношении в патогенезе ОПМП остается спорной и может зависеть от

химических свойств конкретного контрастного вещества [128]. Последующий алгоритм воспалительной реакции и активация цитокинов могут приводить к синдрому системной воспалительной реакции (ССВР), что приводит к тенденции развития тяжелых форм ОПМП.

Высвобождение и активация воспалительных цитокинов являются не только одной из значимых причин развития ОПМП, но и важным фактором некроза ткани ПЖ и дисфункции органов. Развитие ОПМП увеличивает высвобождение некоторых воспалительных цитокинов и приводит к чрезмерному высвобождению IL-17, TNF- α и других провоспалительных цитокинов. Предыдущие исследования показали, что IL-17 и TNF- α сверхэкспрессируются на ранних стадиях развития ОПМП, и их уровни тесно связаны с тяжестью течения заболевания [91,100].

В основе патогенеза ОПМП лежит дисфункция ацинарных клеток ПЖ, возникающая в результате неадекватной активации трипсиногена, профермента трипсина, в его активной форме трипсина [144]. Присутствие активного трипсина в тканях поджелудочной железы активирует трипсиноген, что приводит к накоплению трипсина в ацинарных клетках с последующим возникновением воспалительного порочного круга. Высокое количество протеолитических ферментов приводит к местному воспалению железы с продолжающимся повреждением тканей ПЖ и высвобождением провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 и системных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), индуцируя системный воспалительный. Этот процесс часто является легким и самоограничивающимся, но прогрессирование воспаления может привести к тяжелому течению заболевания, отягощенному местными осложнениями, ССВР [132]. При тяжелой форме ОПМП системное воспаление индуцирует макрососудистые и микрососудистые изменения, приводящие к увеличению проницаемости капилляров. Это, в свою очередь, вызывает накопление интерстициальной жидкости с уменьшением объема циркулирующей жидкости, вызывая функциональную гиповолемию с почечной гипоперфузией и острое повреждение почек (ОПП). Микрососудистые изменения

тканей ПЖ включают шунты, вазоконстрикцию, повышенную проницаемость, отек и повышенную адгезию лейкоцитов. Доказано, что ткань ПЖ очень чувствительна к гипоксемии и ишемии с быстрым прогрессированием до некроза при нарушении местного кровообращения [136].

В настоящее время наиболее эффективной лечебной мерой является инфузионная терапия с целью восстановления адекватного объема циркулирующей жидкости. Тем не менее, микроциркуляция ПЖ во время ОПМП косвенно коррелирует с сердечным выбросом. Эта косвенная корреляция обусловлена микроциркуляторными изменениями, происходящими во время развития ОПМП, что объясняет, почему даже достаточная системная перфузия иногда недостаточна для обеспечения адекватной локальной перфузии и предотвращения некроза [89,111].

Кроме того, было установлено, что наиболее значимым в прогнозе развития ОПМП оказалось повышение ИЛ-6 через 8 ч после ЭРХПГ (чувствительность 100,0%, специфичность 87,0%), что позволило исследователям высказаться о возможности применения данного показателя в качестве метода прогнозирования развития ОПМП [55].

Все вышеперечисленное характеризует этиологические и патогенетические аспекты ОПМП, как сложный процесс, в котором каждое звено вносит свои коррективы в формирование результата [85]. Кроме того, анализ многочисленных публикаций подтверждает, что чем позже диагностирован ОПМП, то соответственно, и начата адекватная терапия, тем серьезнее прогнозируемый исход течения, возникшего осложнения, тем стремительнее тенденция к отрицательной динамике [51,72].

1.2 Предикторы острого постманипуляционного панкреатита при ЭТПВ

С момента внедрения ЭТПВ их широкую практику, не прекращаются поиск попыток изучения методов прогнозирования риска развития осложнений и соответственно разработка эффективных методов профилактики, что является

актуальными задачами на данный момент. В поиске нерешенных задач по данному вопросу, прежде всего, заинтересованы проявляют практикующие врачи. Несмотря на то, что техника ЭРХПГ была усовершенствована за последние пять десятилетий, она остается одной из эндоскопических процедур с самым высоким уровнем осложнений. Факторы риска осложнений, связанных с ЭРХПГ, в целом классифицируются на факторы риска, связанные с пациентом, процедурой и оператором [12,64]. Несмотря на то, что факторы риска, связанные с пациентом, не поддаются изменению, они позволяют более тщательно контролировать и принимать профилактические меры.

По данным Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE), факторами риска, ассоциированными с повышенным риском ОПМП, являются женский пол, подозрение на дисфункцию сфинктера Одди, эпизод острого панкреатита в анамнезе, длительное время канюляции, более чем однократное введение проводника или попадание контрастного вещества в ГПП [84].

Проспективное многоцентровое исследование, в котором изучались 1963 последовательных ЭРХПГ, подробно описало многочисленные факторы риска развития ОПМП. Факторы, связанные с коморбидным фоном пациентом, которые были значимыми при многофакторном анализе, включали острый панкреатит в анамнезе, подозрение на дисфункцию сфинктера Одди, женский пол, нормальный сывороточный билирубин ($<1,0$ мг/дл) и отсутствие хронического панкреатита [72].

Тем не менее, некоторые факторы, связанные с процедурой и оператором, потенциально могут быть изменены. Так, баллонная гидродилатация дилатация (БГД) интактного БДС, умеренно сложная канюляция (не менее шести попыток канюляции), вирсунготомия и попадание контрастного вещества в ГПП были связаны с повышенным риском развития ОПМП [150]. В результате одного метаанализа, обнаружено, что атипичная папиллотомия повышает риск ОПМП [141]. Тем не менее, последующие исследования показали, что повышенные показатели развития ОПМП, вероятно, были связаны с длительностью

манипуляции и множественными попытками канюляции, а не с атипичной папиллотомией, как показано в одном из рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) в мета-анализе 966 пациентов и показали, что атипичная папиллотомия была связана с более низким риском развития ОПМП, чем традиционные методы, требующие повторных попыток канюляции [123]. Выполнение эндоскопической папиллэктомии, так же связано с риском развития ОПМП от 3% до 25% среди других осложнений. Было показано, что повторные попытки канюляции, увеличивает риск развития ОПМП. В проспективном РКИ обнаружили, что риск ОПМП может быть значительно снижен при установке стента в ГПП по сравнению с его отсутствием [135].

По анализу литературы выявлено, что факторы риска ОПМП являются кумулятивными, и что пациенты с множественными факторами риска, вероятно, будут подвергаться еще более высокому риску развития ОПМП [56,128].

Многие исследовательские работы были посвящены такому фактору риска, как женский пол — специфическому для ОПМП. Каким бы сложным ни был анализ литературы, остается очевидным, что женский пол является одним из элементов, которые точно прогнозируют риск развития ОПМП, даже у пожилых людей. Согласно литературным данным, единого мнения относительно патофизиологического механизма развития ОПМП у лиц женского пола нет. Маловероятно, что гормональные факторы вовлечены в этот фактор риска, так как он сохраняется у пожилых людей. В настоящее время нет конкретных доказательств анатомических гендерных вариаций панкреатического пути, которые могли бы предрасполагать развитие ОПМП у женщин. Тем не менее, женщины имеют более высокую частоту дисфункции сфинктера Одди [26,45,103].

Еще одним ключевым выводом по анализу литературы - заметное значение такого фактора, как нормальные цифры билирубина. Несмотря на то, что это рутинный тест, общий билирубин выше 2,65 мг/мл при поступлении является защитным фактором, указывающим на более низкий риск развития ОПМП. Другие клинические многоцентровые исследования показали аналогичную тенденцию, где нормальные значения уровня общего билирубина коррелируют с

риском развития ОПМП [100]. Одно из исследований показало, что нерасширенный общий желчный проток (ОЖП) и нормальные значения общего билирубина ведут к более высокому риску ОПМП [79].

Кроме того, по мнению нескольких авторов, при наличии группы факторов риска у пациента, существенно возрастает вероятность возникновения ОПМП. Так, минимальная частота развития ОПМП (1,1%) отмечена в группе пациентов, не имеющих факторов риска – у мужчин, с умеренно расширенным ОЖП, при отсутствии в анамнезе ХП и трудностей в процессе выполнения манипуляции. При наличии одного фактора риска (женский пол) ОПМП возникал в 2,5% случаев, у пациентов с двумя факторами риска (женский пол и умеренно выраженная билиарная гипертензия) – в 4,8%, при сочетании трех факторов (женский пол, незначительная дилатация желчного протока в сочетании с дисфункцией сфинктера Одди или женским полом, отсутствие дилатации гепатикохоледоха и «трудная» канюляция) – этот показатель достигал 12,4 и 16,2%, соответственно, а при сочетании всех факторов значительно возрастал – до 42,1% [64,82].

В проспективном исследовании группой ученых на основании трех выделенных независимых групп, одна из которых включала 2651 больного, и по результатам анализа и была построена шкала, а также двух контрольных подгрупп, куда вошли еще 1796 пациента. Полученная результирующая шкала оценки риска развития ОПМП складывается из суммы следующих выявленных баллов: «наличие ОП в анамнезе», «сложная канюляция Фатерова сосочка», «канюляция вирсунгова протока», «атипичная папиллотомия», а также «молодой возраст пациента». Но при этом данная шкала достаточно проста и легко применима на практике для определения пациентов в группу с высоким риском развития ОПМП, и как следствие, категории, которой необходимо обязательное проведение комплекса профилактических мероприятий [141].

Вариации в анатомии, такие как периампулярный дивертикул и девиации протока ПЖ, были включены в качестве возможных переменных для риска развития ОПМП, но существующие данные неубедительны. Периампулярные

дивертикулы встречаются часто, особенно у пожилых пациентов и пациентов женского пола, однако не увеличивают риск некоторых осложнений, таких как перфорация и кровотечение [81]. ОПМП, по некоторым данным, является основным осложнением после ЭРХПГ у пациентов с периапулярными дивертикулами, вероятно вследствие затрудненной канюляции из-за наличия перипапиллярного дивертикула, что может быть основной причиной. Тем не менее, некоторые исследования отмечают, что периапулярные дивертикулы не вызывают технических трудностей при выполнении ЭТПВ, а риск осложнений не увеличивается у пожилых пациентов [105].

По мнению большинства авторов, малый опыт врача-эндоскописта может увеличивать риск ОПМП. Так же большое ретроспективное исследование показало, что небольшой объем выполнения ЭТПВ является одним из фактором риска развития ОПМП при определенных ситуациях [123]. Sygén и соавт., проведя ретроспективный анализ 80 904 ЭРХПГ в Швеции в период с 2009 по 2018 год, отметили, что эндоскописты с большим объемом вмешательств имели более низкие показатели частоты развития ОПМП при проведении ЭРХПГ [131].

Тем не менее, по данным источников мировой литературы, отмечено, что только в одной из публикаций были описаны данные о попытке формирования шкалы оценки индивидуального риска развития такого осложнения как ОПМП [109].

1.3 Диагностика острого постманипуляционного панкреатита при ЭТПВ

Стандартное определение, предложенное Cotton, Lehman [78], звучит следующим образом: «Панкреатит после ЭРХПГ – это клиническое заболевание с типичной болью, связанное по крайней мере с трехкратным увеличением уровня амилазы (или липазы) в сыворотке крови через 24 часа, с симптомами, требующими госпитализации (или продления существующей госпитализации)».

Определение ОПМП, основанное на критериях Атланты, выглядит следующим образом: «Диагноз острого панкреатита требует наличия двух из

следующих трех признаков: (1) боль в животе, соответствующая ОПМП (острое начало стойкой, сильной боли в эпигастральной области, часто иррадиирующей в спину); повышение уровня липазы сыворотки крови (или активность амилазы) не менее чем в три раза выше верхней границы нормы; и характерные признаки острого панкреатита при компьютерной томографии с контрастным усилением (КТ) и реже магнитно-резонансной томографии (МРТ) или трансабдоминальной ультрасонографии» [22].

Европейское общество гастроинтестинальной эндоскопии рекомендует проверять сывороточную амилазу или липазу через 2-6 часов после выполнения ЭТПВ, если у пациента возникают боли в животе [84]. Уровень амилазы является одним из основных и ранних предикторных ферментов для выявления ОПМП в первые часы. Уровень амилазы при ОПМП после ЭРХПГ обычно повышается через час после процедуры и возвращается к нормальному диапазону примерно через 48 часов. Согласно ранее полученным данным, оптимальное время с самой высокой чувствительностью для выявления ОПМП на основе уровня амилазы составляет восемь часов после процедуры [107].

До сих пор определение сывороточной амилазы по-прежнему является наиболее часто используемым показателем для диагностики ОПМП, но до сих пор не существует четкого стандарта для раннего прогнозирования.

Поскольку избежать ОПМП сложно, раннее выявление и своевременное лечение очень важны. Технология измерения амилазы сыворотки крови проста, легко доступна, обладает высокой чувствительностью. Несмотря на то, что уровень амилазы не позволяет оценить тяжесть заболевания, он по-прежнему является одним из основных маркеров развития ОПМП в настоящее время. Тем не менее, до сих пор нет четких критериев для различных пороговых уровней амилазы сыворотки крови в разные моменты времени в диагностике ОПМП и прогнозировании его течения.

В литературе, продемонстрирована хорошая отрицательная прогностическая ценность уровня амилазы сыворотки крови через 4 часа после ЭРХПГ для ОПМП в ретроспективном исследовании 1631 пациента. Пороговое

значение амилазы после ЭРХПГ, в 3 раза превышающее верхнюю границу норм, указывает на то, что амилаза сыворотки крови через 2 часа после ЭРХПГ ценна для исключения диагноза развившегося ОПМП. Однако данный критерий нельзя использовать для раннего выявления ОПМП. Исследования показали, что уровни амилазы в сыворотке крови через 6, 8 и 12 ч после ЭРХПГ оказывают хороший прогностический эффект на риск развития ОПМП, а точность прогнозирования со временем выше, но значимость раннего прогнозирования была утрачена [108].

Следует иметь в виду, что не все боли в животе могут расцениваться как ОПМП, после выполненного ЭТПВ. Дифференциальный диагноз включает излишнюю инсуффляцию воздуха и подозрение на перфорацию полого органа. Но при этом инсуффляция теоретически вызывает менее выраженный болевой синдром. Если же болевой синдром связан с перфорацией, признаки и симптомы перитонита развиваются постепенно, включая диффузную боль в животе, лихорадку, тахикардию и лейкоцитоз [113].

Липаза сыворотки крови является специфическим диагностическим показателем панкреатита. Ее активность сохраняется дольше, чем у амилазы, и другого источника в крови нет, поэтому показатели считаются более чувствительными, чем сывороточная амилаза [107]. В американских рекомендациях по диагностике и лечению острого панкреатита указывалось, что ПЖ является единственным источником липазы и превосходит амилазу по чувствительности, специфичности и точности [65]. В Европейских рекомендациях по эндоскопии пищеварительной системы четко указано, что сывороточная амилаза или сывороточная липаза, контролируемая через 2–4 ч после ЭРХПГ обеспечивает низкий риск развития осложнения (рекомендуемый уровень В) [84], что позволяет предположить, что сывороточная липаза имеет высокую отрицательную прогностическую ценность для оценки риска развития ОПМП.

После выполнения ЭТПВ большинство пациентов могут отмечать дискомфорт, в эпигастральной области, либо умеренную болезненность, но в течение ближайших часов данные симптомы купируются самостоятельно. Но, в случае манифестации ОПМП, интенсивность болевого синдрома с характерной (в

эпигастрии и левой мезогастральной области, с иррадиацией в спину по типу «опоясывающей» боли) или атипичной локализацией (в левой околоключичной области, в левом реберно-костальном углу и т. д.) приобретает нарастающий характер [35,47,85].

Одним из важнейших этапов диагностики при постановке диагноза ОПМП являются инструментальные исследования, и, в первую очередь, это неинвазивные методы лучевой диагностики: ультразвуковое исследование (УЗИ), эндоскопическая ультрасонография (ЭУС), КТ и магнитно-резонансная томография (МРТ) [4,131].

УЗИ органов брюшной полости, один из доступных и высокоинформативных методов, по праву занимающих одно из ведущих позиций в диагностике патологии органов брюшной полости в ургентной хирургии для верификации прямых и косвенных эхографических признаков деструкции тканей поджелудочной железы. Но при этом следует отметить, что при всех неоспоримых достоинствах ультразвукового метода, ни один признак не является точным и узкоспецифичным только для точной диагностики признаков ОПМП, вследствие чего интерпретация результатов должна проводиться с учетом клинической картины [37].

Наиболее перспективный метод в диагностике ОПМП и его осложнений в настоящее время принадлежит другому неинвазивному лучевому методу - компьютерной томографии (КТ), который имеет значительное преимущество перед ультразвуковым исследованием ввиду более качественной специфической верификации структур поджелудочной железы. Также метод КТ обладает большей точностью, т.к. на результат исследования не влияет метеоризм, что позволяет осуществлять динамический контроль за состоянием ПЖ и что особенно немаловажно в послеоперационном периоде. По данным литературы - чувствительность, специфичность и точность КТ при картине ОПМП была выше, чем УЗИ. При этом, выполнение данного исследования предпочтительнее с использованием контрастного вещества [32,144].

В течение последних десятилетий широко внедрен к применению в клинической практике и такой лучевой метод, как магнитно-резонансная томография (МРТ), основанный на резонансном поглощении электромагнитной энергии структурами поджелудочной железы, вследствие изменения магнитных волн атомных ядер. Данный метод на современном этапе признан «золотым стандартом» в диагностике заболеваний ГПБЗ и соответственно в диагностике осложнений, возникших в послеоперационном периоде, и позволяет более точно оценить поражение паренхимы ПЖ на клеточном уровне, т. е. фактически еще до начала развития клинической картины заболевания [131].

Но несмотря на все вышеперечисленные достоинства лучевых методов, имеется и ряд противопоказаний, в связи с чем в конце 90-х годов XX столетия появились первые данные о применении такого метода, как эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) как альтернативный диагностический метод определения признаков ОПМП [36,145]. ЭУС позволяет не только точно установить этиологическую составляющую развития ОПМП, но и верифицировать характерные морфологические изменения, а в случае некротических изменений ПЖ четко определить границы и локализацию очагов некроза. К данному методу прибегают в случае не информативности традиционных неинвазивных методов лучевой диагностики или нетипично протекающей клинической картины заболевания.

Комплексное использование методов диагностики, позволяет выделить критерии и признаки, выявленных тем или иным методом позволяет установить степень повреждения ткани ПЖ, что определяет дальнейший прогноз течения развившегося осложнения, в частности ОПМП.

Отечные формы панкреатита протекают достаточно благоприятно и имеют благоприятный прогноз, деструктивные же формы – напротив - ведут к глобальным перестройкам различных систем гомеостаза: выраженный системный воспалительный ответ, коагуляционные, метаболические и водно-электролитные нарушения. Усугубляет, и без того сложившуюся ситуацию и вторичное

инфицирование очагов панкреонекроза, что возникает достаточно часто и приводит к высоким показателям летальности у данной категории больных [47].

Возникновение данного осложнения возможно после выполнения любого объема эндоскопических ретроградных манипуляций на БДС по поводу различных патологических состояний, однако чаще всего сопровождается вмешательства на фоне стенотических изменений последнего [67]. При этом во всех наблюдениях пусковым патофизиологическим фактором развития острого панкреатита является отек в области вмешательства в проекции устья ГПП, что, в свою очередь, затрудняет отток панкреатического сока и запускает каскад патофизиологических реакций, ведущих к развитию заболевания [33,106].

1.4 Способы профилактики острого постманипуляционного панкреатита при ЭТПВ

Вне зависимости от фактора или их совокупности, индуцирующего возникновение ОПМП, происходит повреждение клеток поджелудочной железы, что приводит к аутоиммунной атаке с преждевременной активизацией ферментной системы и как следствие, ее самоперевариванию и развитием клинической картины. Как правило, манифестация ОПМП отмечается в течении 2-12 часов после выполнения ЭТПВ. Причиной ОПМП после выполнения ЭТПВ быть повышение давления в бассейне ГПП при ЭРХПГ или вследствие затрудненного оттока секрета из-за отека или травмы устья протока [26,135]. В связи с этим предпринимаемые профилактические меры направлены на один или несколько факторов, способных вызвать осложнения. К ним относятся предупреждение нарушения оттока из ГПП, профилактика воспаления, снижение спазма сфинктера Одди и панкреатической секреции [142].

Эндоскописты обычно рассматривают четыре основных подхода к обеспечению эффективной профилактики ОПМП, которые включают фармакологическую профилактику, профилактическое стентирование ГПП, четко

сформулированные показания к проведению вмешательства и методы профилактики во время выполнения ЭТПВ [135].

На сегодняшний день в клинических испытаниях было изучено более 35 различных фармакологических препаратов, применяемых в профилактике ОПМП [17,137]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются единственным классом препаратов, которые оказались эффективными в предотвращении ОПМП. Несмотря на то, что введение индометацина через прямую кишку широко практиковалось в последние несколько лет, подходящие категории для этого препарата и соответствующие сроки его введения не были установлены надлежащим образом [132].

Профилактическое ректальное НПВП индометацина и диклофенака представляет собой наибольший на сегодняшний день прогресс в фармакологической профилактике ОПМП. Точный механизм действия неизвестен, но предполагается, что эти неселективные ингибиторы циклооксигеназы снижают риск развития ОПМП за счет ингибирования продукции фосфолипазы А₂, простагландина и нейтрофиль-эндотелиального взаимодействия. Это подавляет воспалительную каскадную реакцию, характерную для развития острого панкреатита. Как национальные, так и международные исследования показали, что предоперационное ректальное введение 100 мг индометацина или диклофенака эффективно снижает риск ОПМП на 40-70%, но большинство крупных исследований включали только пациентов с высоким риском [120]. С тех пор крупное РКИ и несколько метаанализов показали, что ректальное введение индометацина или диклофенака эффективно снижает риск ОПМП, независимо от профиля риска пациента и риска процедуры [104,111].

НПВП обеспечивают профилактику у пациентов с высоким риском развития ОПМП, что продемонстрировано в многочисленных исследованиях [93]. Среди НПВП диклофенак и индометацин более эффективны, чем напроксен, в профилактике ОПМП [62].

Многочисленные клинические исследования, показали, что пациенты, получавшие ректальный индометацин сразу после ЭРХПГ, имели значительно более низкие показатели ОПМП, чем пациенты, получавшие плацебо. Тем не менее, эффект НПВП, по-видимому, ограничен трансректальным путем, что, как предполагается, связано с более быстрым началом действия и лучшей биодоступностью по сравнению с пероральным путем [98].

Способ введения также важен, поскольку НПВП, вводимые через ректальный путь, значительно снижают риск развития ОПМП. Напротив, введение НПВП другими путями не было признано эффективным [137]. До сих пор существуют некоторые разногласия относительно подходящего времени приема НПВП (до/вовремя/после ЭРХПГ). Тем не менее, анализ большинства исследований показал, что прием НПВП перед ЭРХПГ является наиболее подходящим вариантом. Рекомендация Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE) заключается в том, что все пациенты, проходящие ЭРХПГ, должны профилактически получать ректальный индометацин или диклофенак при условии отсутствия противопоказаний к НПВП [83].

НПВП дешевы, легкодоступны и высокоэффективны в профилактике ОПМП. Поэтому их следует применять у всех пациентов с высоким риском развития ОПМП, при условии, что они не имеют каких-либо условий, которые могут препятствовать ее применению. Ректальные НПВП в сочетании с внутривенной гидратацией являются еще одной жизнеспособной альтернативой, которая может быть использована у пациентов с высоким риском. Существует мало доказательств в поддержку использования профилактических ректальных НПВП у пациентов с низким и средним риском. Дальнейшие исследования в этом отношении могут стать возможной областью исследований в будущем.

Соматостатин и его аналог октреотид подавляют секрецию фермента поджелудочной железы. Их эффективность была оценена в нескольких испытаниях. Недавний метаанализ одиннадцати рандомизированных контролируемых исследований с участием 2869 пациентов пришел к выводу, что

применение соматостатина полезно при ОПМП при однократном болюсном введении или длительной (более 12 часов) инфузии, но не приносит никакой пользы при краткосрочном введении. Другой метаанализ в 2018 году, показал значительное снижение риска ОПМП, а также гиперамилаземии при использовании длительных инъекций соматостатина у пациентов с высоким риском [129]. Тем не менее, применение соматостатина у пациентов с низким риском не показало никакой пользы по сравнению с группой плацебо. Было обнаружено, что соматостатин, сильный ингибитор экзокринной функции поджелудочной железы, предотвращает или облегчает течение ОПМП и влияет на функцию сфинктера Одди. В 2018 году был проведен метаанализ всех исследований, доступных в базах данных PubMed, EMBASE, Cochrane и Science citation index, чтобы показать, что профилактические долгосрочные инъекции соматостатина могут значительно снизить частоту болей в животе и гиперамилаземии у пациентов с высоким риском после ЭРХПГ. Метод не рекомендуется пациентам с низким риском развития ОПМП [69]. Тем не менее, исследования, оценивающие действие октреотида, не продемонстрировали многообещающих результатов.

Недавно Европейское общество гастроинтестинальной эндоскопии предложило алгоритм профилактики ОПМП, использующий эти хорошо зарекомендовавшие себя методы, которые позволяют принимать решения с учетом ключевой информации до, во время и после процедуры. До сих пор не прекращаются споры о том, какой метод является наиболее подходящим для профилактики ОПМП, поскольку среди этих методов профилактики существует мало прямых испытаний. Кроме того, не очень хорошо известно, можно ли достичь более эффективной профилактики при одновременном использовании нескольких методов. Кроме того, ранее опубликованные мета-анализы, включая РКИ, по-видимому, сбиваются с толку, допуская произвольное использование различных профилактических подходов, таких как профилактическое стентирование главного панкреатического протока (СГПП) на усмотрение эндоскопистов [106]. Таким образом, несмотря на различные мета-анализы, до

сих пор нет единого мнения о том, какие из профилактических стратегий лучше других. Ректальные НПВП или СГПП обычно рекомендуются репрезентативными рекомендациями, особенно для пациентов с факторами риска [110].

Для эндоскопистов, выполняющих ЭРХПГ, реальная проблема может заключаться в том, следует ли выбрать наилучшую стратегию для профилактики ОПМП или снизить риск его возникновения путем стратегии максимальной профилактики, применяя все доступные ключевые методы.

Различные факторы риска могут действовать независимо или совокупно, провоцируя манифестацию ОПМП, но конечной точкой всех этих механизмов является активация воспалительных путей. Нацеливание на эти пути с помощью профилактических вариантов лечения, таких как фармакологические средства, или решение различных технических проблем при выполнении ЭТПВ может быть использовано для предотвращения ОПМП [97,119]. Но даже после совершенствования техники и опыта эндоскопистов частота ОПМП все еще остается высокой. Несмотря на то, что установка стента ГПП является эффективным способом снижения риска развития ОПМП у пациентов с высоким риском, ее трудно выполнить, и обычно она проводится на завершающем этапе выполнения ЭТПВ. Стандартной профилактической стратегии, позволяющей избежать этого осложнения, не существует. Именно поэтому на сегодняшний день в клинических испытаниях было изучено более 35 различных препаратов [115]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются единственным классом препаратов, которые оказались эффективными в предотвращении ОПМП. Несмотря на то, что введение индометацина (диклофенака) через прямую кишку широко практиковалось в последние несколько лет, подходящие категории пациентов для этого препарата и соответствующие сроки его введения не были установлены надлежащим образом.

НПВП дешевы, легкодоступны и высокоэффективны в профилактике ОПМП, поэтому их следует применять у всех пациентов с высоким риском развития ОПМП, при условии, что они не имеют каких-либо условий, которые

могут препятствовать ее применению. Дальнейшие исследования в этом отношении могут стать возможной областью исследований в будущем.

Все эти фармакологические подходы не оказывают прямого действия на саму поджелудочную железу, но пытаются ослабить процесс синдрома полиорганной дисфункции (СПОН), присутствующего при тяжелой форме панкреатита.

Недавние исследования проанализировали роль грудной эпидуральной анальгезии (ГЭА) во время ОПМП. Их гипотеза заключается в том, что селективная сегментарная симпатэктомия, индуцированная ГЭА, может улучшить спланхническую перфузию и вызвать изменения в микроциркуляции, что приводит к лучшей перфузии поджелудочной железы [139].

Влияние ГЭА на спланхнический кровоток представляет интерес и дает противоречивые результаты. В системном обзоре, в котором не смогли установить реальное влияние ГЭА на спланхническую перфузию. В исследованиях, сосредоточенных на региональной макроциркуляции, не смогли показать влияния или даже ухудшения регионарной перфузии при использовании ГЭА. Напротив, исследования, посвященные микроциркуляции, особенно при патологических состояниях, таких как состояние, вызванное ОПМП, показали, что ГЭА может улучшить микроциркуляцию [129]. Появляется все больше доказательств того, что микроциркуляция играет решающую роль в течении ОПМП, и ни одно лечение, кроме ГЭА, не доказало свою роль в этом аспекте.

Растущее понимание заболевания доказало, что микроциркуляция играет решающую роль в развитии панкреонекроза. ГЭА представляется многообещающим дополнительным подходом, воздействующим на микроциркуляцию и многие органы, дисфункционирующие при ОПМП, на которые не влияет традиционное лечение. ГЭА является безопасной и эффективной процедурой у людей с тяжелым течением ОПМП, что позволяет улучшить обезболивание и принести потенциальную пользу.

В настоящее время появилась общая тенденция к обширному использованию углекислого газа при проведении эндоскопических манипуляций.

Проведение данных процедур имеет ряд положительных эффектов, которые показали применение Co₂-инсуффляции при эндоскопических манипуляциях с крайне выгодной стороны- увеличивает количество удачных манипуляций и снижает количество осложнений и летальных исходов. [107]

Для снижения риска развития ОПМП может быть предпринят ряд эндоскопических мер. Эффективность профилактического стентирования ГПП в профилактике ОПМП была впервые описана Tarnasky и соавт. в конце 1990-х годов [22,112]. За этим последовали многочисленные исследования, которые поддержали использование профилактического стентирования ГПП для снижения риска ОПМП. Полученные результаты свидетельствовали в пользу использования стентирования ГПП по сравнению с его отсутствием в снижении частоты ОПМП [1129,141]. В одном из проспективных РКИ, также подчеркивается роль профилактического стентирования в снижении риска ОПМП у пациентов при канюляции ГПП во время ЭТПВ [144]. Учитывая эффективность установки стента ГПП в снижении риска развития ОПМП, профилактическая установка его рекомендуется у категории пациентов высокого риска.

Установка стента с целью профилактики может быть затруднена при вариантных анатомических конфигурациях и в ряде случаев, иногда может препятствовать оттоку панкреатического секрета. Тем не менее, систематический обзор, включающий семь РКИ с участием 577 пациентов, показал, что установка проводника в проток поджелудочной железы привела к более высокой частоте ОПМП по сравнению с другими методами, такими как стойкая традиционная канюляция, предварительно вырезанная сфинктеротомия и установка стента ГПП [68,82,87]. Несмотря на доказанную ценность установки стента ГПП, отмечено, что неудачная установка стента увеличивает риск ОПМП, и предложили модифицированную технику для повышения частоты успешности установки стента у пациентов с нестандартной анатомией [97].

Таким образом, анализируя рассмотренные в настоящем обзоре, многочисленные исследования, до настоящего времени нет удобной в использовании модели для определения индивидуального риска развития ОПМП,

учитывающей все факторы риска, чтобы обоснованно применять доказанные методы профилактики. На наш взгляд, разработка такой модели и алгоритмов профилактики могла бы снизить затраты на лечение и улучшить исходы у больных данной категории.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика клинических наблюдений

В рамках диссертационного исследования изучены и проанализированы результаты выполнения лечебных эндоскопических транспапиллярных вмешательств (ЭТПВ) у пациентов с острой и хронической патологией гепатопанкреатобилиарной зоны (ГПБЗ) в ГУЗ «ГКБСМП №25» и в Клинике №1 ФГБОУ ВО «Волгоградского государственного медицинского университета» Минздрава России в период с января 2021 по декабрь 2023 гг. Исследование носило когортный, сравнительный характер и включало в себя ретроспективный и проспективный этапы. Было проведено сравнительное исследование групп пациентов, у которых ранний постоперационный период осложнялся ОПМП и больных без этого осложнения, в зависимости от возраста и пола, исходных лабораторных показателей, применяемых методов профилактики, структуры основного заболевания и характера ЭТПВ.

Во время проведения ретроспективного этапа была проанализирована архивная медицинская документация 351 больных. В проспективный этап включено 108, ретроспективный - 258 пациентов. У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (№ 2021/168 от 27.01.2021).

До формирования базы данных были определены критерии включения и исключения.

Критерии включения:

1. Больные с патологией ГПБЗ;
2. Выполнено первичное лечебное ЭТПВ.

Критерии исключения:

1. Повторное ЭТПВ;

2. Диагностическое ЭТПВ;
3. Острый панкреатит до ЭТПВ;
4. Калькулезный панкреатит;
5. Пациенты, госпитализированные с шоком любой этиологии;
6. Летальный исход в первые трое суток госпитализации;
7. Лица моложе 18 лет, больные с эндогенными заболеваниями, инвалиды, беременные, студенты-медики, военнослужащие, пациенты из пенитенциарных учреждений.

Распределение пациентов показано на рисунке 2.1.

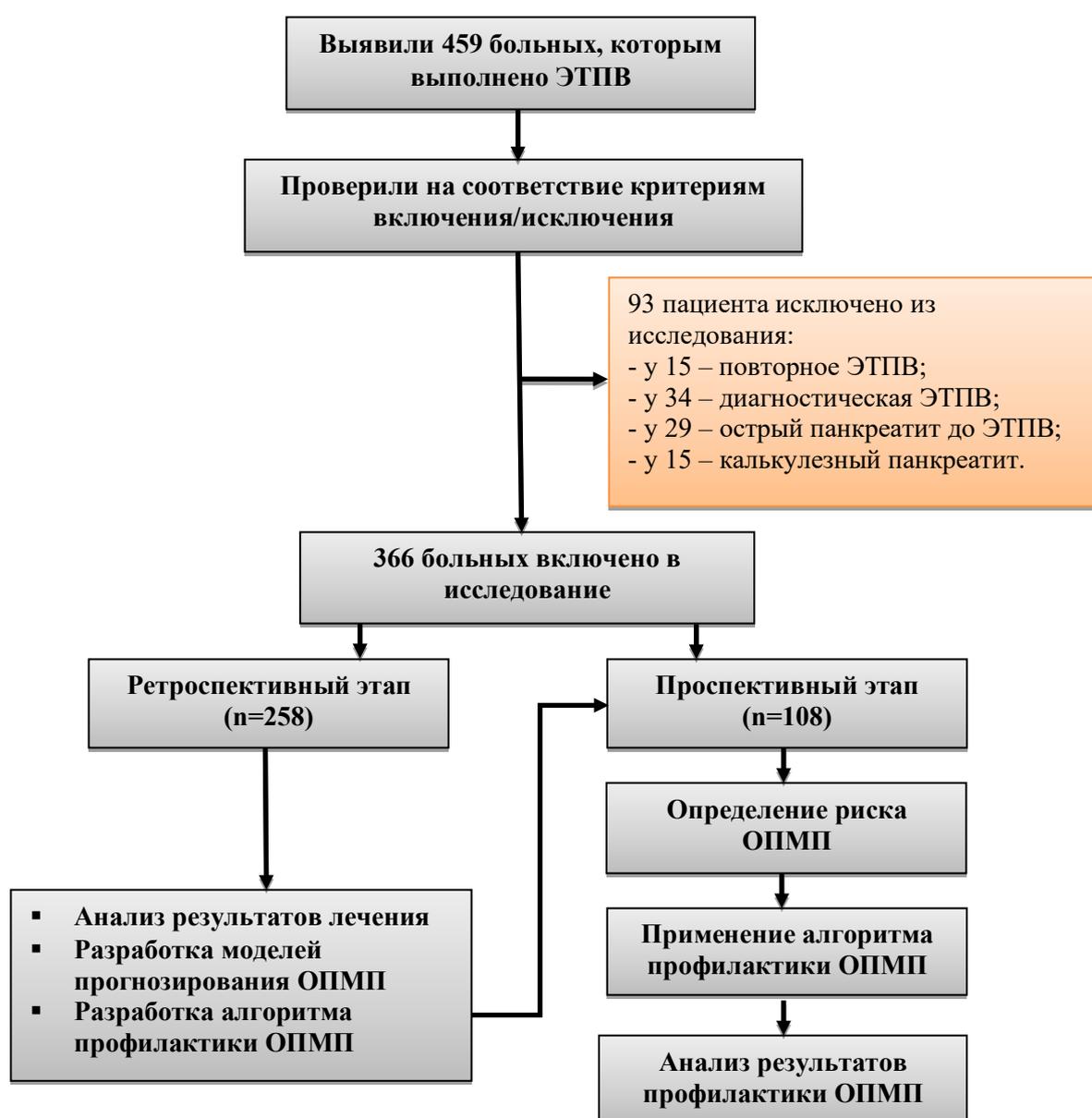


Рисунок 2.1 - Диаграмма распределения пациентов

Из 459 больных ретроспективного этапа, в соответствии с критериями включения/исключения, из исследования исключено 93 пациентов: у 15 – было выполнено повторное ЭТПВ, у 34 – ЭТПВ носило диагностический характер и ограничилось эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией (ЭРХПГ) и эндоскопической папиллосфинктеротомией (ЭПСТ), у 29 – острый панкреатит был диагностирован до выполнения ЭТПВ, у 15 – калькулезный панкреатит. За время проведения ретроспективного этапа исследования были изучены и перенесены в электронную базу данных (Microsoft Excel) пациентозависимые и клинические показатели, на основе анализа которых были разработаны модели прогнозирования (до ЭТПВ и после ЭТПВ) и алгоритмы профилактики ОПМП. Проспективный этап носил контролируемый характер, во время которого проведена клиническая апробация разработанных моделей прогнозирования и алгоритмов профилактики ОПМП.

Структура основного заболевания пациентов, у которых были выполнены ЭТПВ, показана в таблице 2.1.

Таблица 2.1 - Структура основного заболевания пациентов общей выборки

Основная патология	Число больных, n (%)
Острый калькулезный холецистит в сочетании с холедохолитиазом	16 (4,4)
Хронический калькулезный холецистит в сочетании с холедохолитиазом	202 (55,2)
Постхолецистэктомический синдром с резидуальным холедохолитиазом	118 (32,2)
Холедохолитиаз	219 (59,8)
Стеноз/стриктура БДС	167 (45,6)
Опухоль ГПДЗ	51(13,9)
Перипапиллярный дивертикул	80 (21,9)
Всего пациентов:	366 (100,0)

Примечание: БДС – большой дуоденальный сосочек; ГПДЗ – гепатопанкреатодуоденальная зона.

Как показано в таблице, больных с осложненным течением калькулезного холецистита было больше пациентов с постхолецистэктомическим синдромом (ПХЭС) (59,6% против 32,2%). Опухоли гепатопанкреатобилиарной зоны (ГПДЗ) выявлены у 51 (13,9%) больного, при этом у 21 (41,2%) из них злокачественные

новообразования сочетались с калькулезным холециститом или ПХЭС. Холедохолитиаз (ХЛ) и стеноз (или стриктура) большого дуоденального сосочка (БДС) диагностированы у 219 (59,8%) и у 167 (45,6%) пациентов, соответственно, из которых у 72 (19,7%) пациентов было диагностировано сочетание холедохолитиаза со стенозом БДС. Наличие перипапиллярного дивертикула изменяло архитектонику зоны БДС 80 (21,9%) пациентов.

Пациентозависимые переменные пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 - Пациентозависимые переменные пациентов, включенных в исследование

Показатель	Число больных
Возраст, М±SD	60,6±14,9
До 44 лет, n (%)	46 (12,6)
45-59 лет, n (%)	124 (33,9)
Более 60 лет, n (%)	196 (53,5)
Пол:	
Женщина	274 (74,9)
Мужчина	92 (25,1)
Индекс коморбидности Чарльсона, у.е., М±SD	2,8±1,8
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	158 (43,2)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	52 (14,2)
Гипертоническая болезнь, n (%)	244 (66,7)
Хронический панкреатит, n (%)	73 (19,9)
Язвенная болезнь желудка (ДПК), n (%)	20 (5,5)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	56 (15,3)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	16 (4,4)
Хроническая болезнь почек, n (%)	22 (6,0)
Ожирение, n (%)	101 (27,6)
Желтуха, n (%)	182 (43,2)
Всего:	366 (100,0)

Средний возраст у пациентов, включенных в исследование, составил 60,6±14,9 лет, при этом больных трудоспособного возраста было 46,5% (170 из 366) наблюдений. У женщин ЭТПВ выполнялись чаще, чем у мужчин (74,9% против 25,1% больных). Осложненный коморбидный фон выявлен у 329 (89,9%)

больных. Хронические заболевания сердечно-сосудистой системы выявлены у 245 (66,9%), желудочно-кишечного тракта – у 93 (25,4%), эндокринной системы – у 56 (15,3%), органов дыхания – у 16 (4,4%) и мочевыделительной системы – у 22 (6,0%) больных. Одна сопутствующая патология выявлена у 79 (21,6%) пациентов, две – у 82 (22,4%), три – у 63 (17,2%), а четыре и более – у 105 (28,7%) пациентов общей выборки.

Медианы исходных лабораторных и интегральных показателей (индекс массы тела и скорость клубочковой фильтрации) пациентов были в пределах референсных значений (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Медианы исходных лабораторных и интегральных показателей пациентов общей выборки

Показатель	Норма	Результат
10-летний риск ССО, %, M±SD	-	5,1±3,3
СКФ по Кокрофт-Голту, мл/мин/1,73м ²	Более 80	79 (58;83)
Индекс массы тела, кг/м ² , M±SD	До 29,9	27,5±4,8
Гемоглобин, г/л, M±SD	120-150	132,8±19,4
Фибриноген, г/л, M±SD	2-4	3,4±0,7
Протромбиновый индекс, у.е., M±SD	71-140	89,3±6,5
АЧТВ, сек., M±SD	20-40	28,1±5,6
Лейкоцитемия, 10 ⁹ /л	4,0-9,0	6 (5;7,5)
Амилаза, ЕД/л	До 220	63,7 (44,8;107,1)
Креатинин, мкмоль/л	Ж: до 105 М: до 115	81 (68;97)
Общий билирубин, мкмоль/л	8,5-20,5	20,8 (12,6;46,1)
Прямой билирубин, мкмоль/л	0-7,9	5,9 (3,4;19,7)
Фактор некроза опухоли-α, пг/мл	0-8	6,8 (3,4;10,6)
С-реактивный белок, мг/л	Менее 5	4,7 (3,2;6,2)

Примечание: ССО – сердечно-сосудистое осложнение; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) и эндоскопическая папиллотомия (ЭПТ) выполнялись по «типичной» (с предшествующей канюляцией общего желчного протока струной-проводником) и «атипичной» методике (когда канюляция была невозможна) (Рисунок 2.2). «Типичная» ЭПСТ или ЭПТ, с использованием струнного папиллотома, выполнялась значительно чаще, чем «атипичная» папиллотомия игольчатым папиллотомом (в 80,3% против 19,1% случаев) (таблица 2.4).

Таблица 2.4 - Характер эндоскопических транспапиллярных вмешательств у пациентов общей выборки

Компоненты ЭТПВ	Число больных, n (%)
ЭПСТ	318 (86,9)
Эндоскопическая папиллотомия	44 (12,0)
«Типичная» ЭПСТ/ЭПТ	292 (80,3)
«Атипичная» ЭПСТ/ЭПТ	70 (19,1)
Баллонная гидродилатация	80 (21,9)
Эндопротезирование холедоха	34 (9,3)
Назобилиарное дренирование	40 (10,9)
Стентирование ГПП	216 (59,0)
Литотрипсия	46 (12,6)
Литоэкстракция	219 (59,8)
Всего:	366 (100,0)

Примечание: ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия; ГПП – главный панкреатический проток.

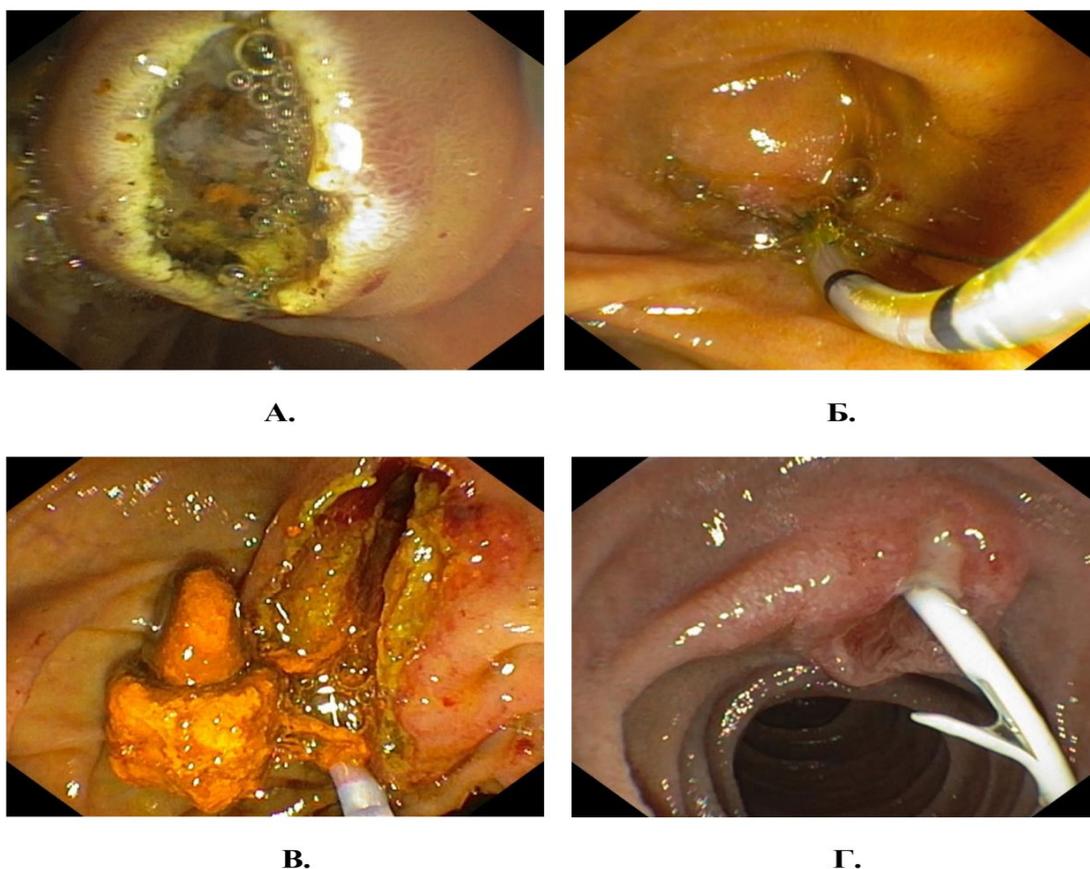


Рисунок 2.2 - Макрофото некоторых компонентов ЭТПВ:

А. «Атипичная ЭПСТ; Б. «Типичная» ЭПСТ; В. Литоэкстракция;
Г. Стентирование главного панкреатического протока

Баллонная гидродилатация (БГД) у 80 (21,9%) больных выполнялась как дополнение к ЭПСТ/ЭПТ, и как метод эндогемостаза. Для коррекции желчной гипертензии применялось внутреннее (эндопротезирование холедоха (ЭПХ)) и наружное (назобилиарное дренирование (НБД)) дренирование. ЭПХ и НБД было выполнено 34 (9,3%) и 40 (10,9%) пациентам. Стентирование главного панкреатического протока (СГПП) проводили при коррекции панкреатической гипертензии, после непреднамеренной канюляции струной-проводником ГПП и в качестве коррекции панкреатической гипертензии и метода профилактики ОПМП. У 219 (59,8%) больных с холедохолитиазом была выполнена литоэкстракция, у 46 (21,0%) из которых потребовалась литотрипсия. С целью улучшения визуализации зоны БДС проводилась внутрисветная инсуффляция воздуха у 50,3% или углекислого газа (СО₂) у 49,7% пациентов. В качестве начального и заключительного этапов ЭТПВ применяли рентгеноконтрастное исследование – ЭРХПГ (рисунок 2.3).

При выполнении ЭТПВ врачи-анестезиологи применяли различные виды анестезиологических пособий (таблица 2.5).

Таблица 2.5 - Анестезиологическое обеспечение ЭТПВ у пациентов общей выборки

Анестезиологическое пособие	Число больных, n (%)
ТВВА с респираторной поддержкой	60 (16,4)
Седация + наркотический анальгетик	228 (62,3)
Седация + грудная эпидуральная анальгезия	78 (21,3)
Всего:	366 (100,0)

Примечание: ТВВА – тотальная внутривенная анестезия.

При тотальной внутривенной анестезии применялись неингаляционный анестетик (пропофол 1%) с наркотическими анальгетиками. Для седации использовали раствор диазепама 0,5%. Для выполнения грудной эпидуральной анальгезии (ропивакаин 0,2-0,4%) врач-анестезиолог проводил пункцию и катетеризацию эпидурального пространства на уровне Th VII-VIII. Во всех случаях применения грудной эпидуральной анальгезии (ГЭА) при ЭТПВ, она продолжалась в послеоперационном периоде от 1 до 3 суток.

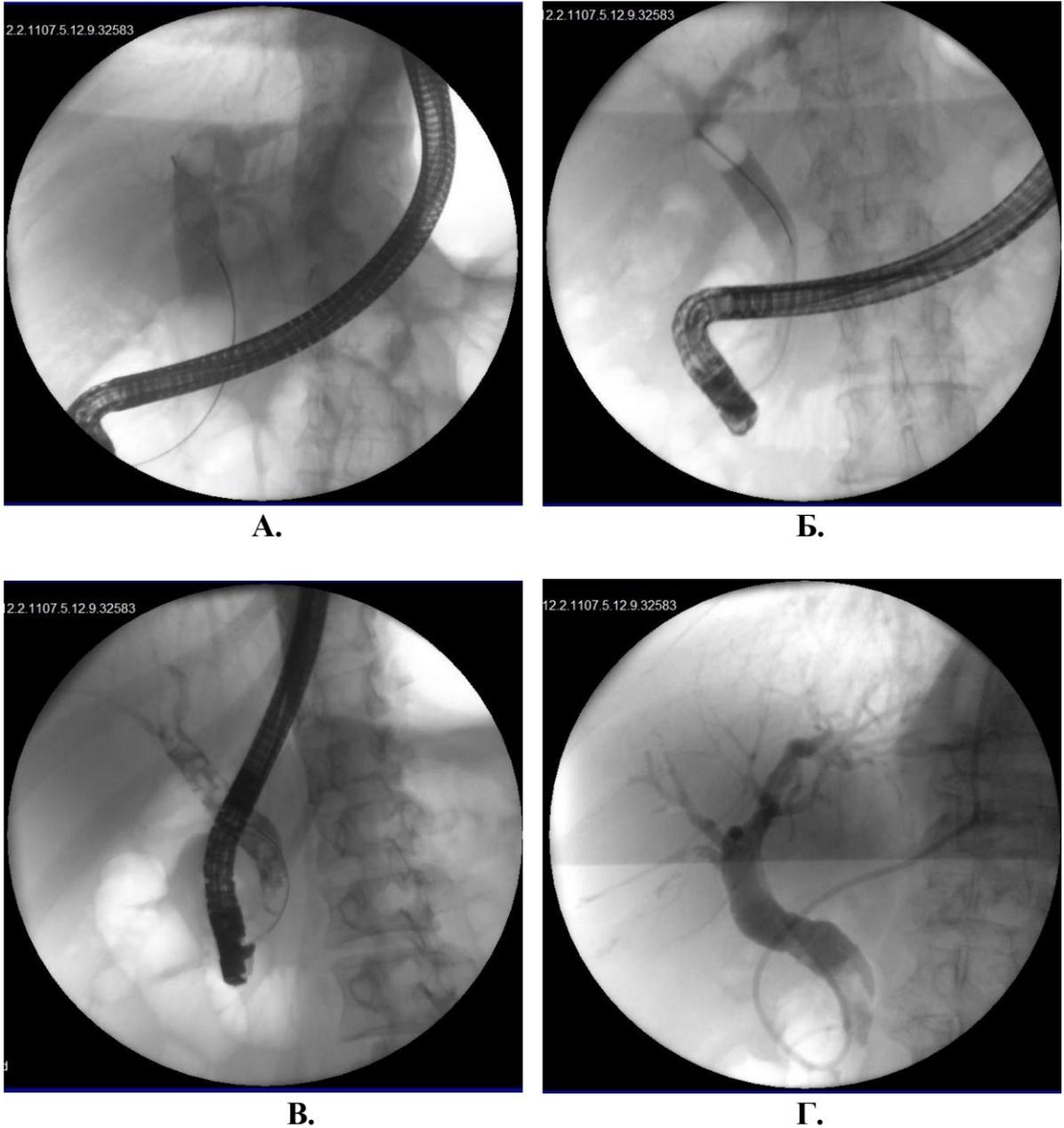


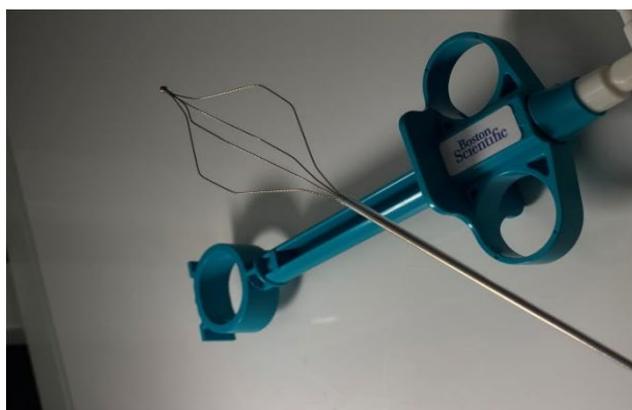
Рисунок 2.3 - Рентгенография некоторых этапов ЭТПВ:

А. Ревизия холедоха корзиной Дормиа;

Б. Ревизия холедоха баллоном-экстрактором;

В. РХПГ: множественный холедохолитиаз; Г. Назобилиарное дренирование

Для выполнения ЭТПВ применялись медицинские аппараты и расходный материал, представленный на рисунке 2.4.



А.



Б.



В.



Г.

Рисунок 2.4 - Расходный материал:

А. Корзина для литотрипсии/литоэкстракции; Б. Струнный сфинктеротом; В. Баллон для билиарной дилатации; Г. Билиарные стент

Для выполнения ЭТПВ применялись следующие медицинские аппараты и расходный материал:

- Видеодуоденоскопы OLYMPUS TJF-160Q и TJF-Q180V (Япония);
- Мобильный рентгенохирургический аппарат с С-дугой EUROCOLUMBUS Euroampli Alien (Италия);
- Игольчатый папиллотом RX Needleknife (Boston Scientific, США);
- Струнные папиллотомы Ultratome XLTM (Boston Scientific, США);
- Баллоны-дилататоры Hurricane™ RX (Boston Scientific, США) с устройством для нагнетания давления Encore™ 26;
- Корзины для литотрипсии и литоэкстракции Trapezoid™ RX (Boston Scientific, США) и Endo-Flex (Germany);

- Баллоны-экстракторы Extractor™ Pro RX (Boston Scientific, США) и EndoFlex (Germany);
- Стенты билиарные Advanix™ (Boston Scientific, США) с системой доставки NaviFlex™ RX;
- Стенты панкреатические Advanix™ (Boston Scientific, США);
- Контрастный раствор: Натрия амидотризоат 76%-20,0 (Unique Pharmaceutical, Индия).

2.2 Методы исследования пациентов

При поступлении больных в клиники проводилось комплексное обследование, включающее в себя осмотр и сбор анамнеза, лабораторное и инструментальное исследования.

В компьютерную базу данных на основе листов Microsoft Excel из протоколов обследования больных были перенесены результаты динамических лабораторных исследований:

- общие анализы крови и мочи;
- биохимический анализ крови (билирубин и его фракции, креатинин, АЛТ, АСТ, α -амилаза, глюкоза);
- коагулограмма (АЧТВ, фибриноген);
- провоспалительные цитокины (С-реактивный белок, ФНО- α).

У пациентов были проведены оценка физического статуса с использованием шкалы ASA (American Society of Anesthesiologists) и индекса коморбидности Чарльсона.

Нами были проанализированы эндоскопическая тактика и характер анестезиологических пособий, объем и качество консервативной терапии.

В постманипуляционный период осложнения со стороны дыхательной системы у пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке, стратифицировали как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) при индексе оксигенации (PaO_2/FiO_2) <200 у.е.).

Острое повреждение почек определяли в соответствии с критериями, описанными в рекомендациях по клинической практике KDIGO. Согласно этим критериям, ОПП диагностировался при резком снижении мочевыделения ($<0,5$ мл/(кг \times ч) в течение 6 часов и более) и/или увеличению креатинина плазмы крови за 7 суток в 1,5 раза и более.

Кровотечение из зоны папиллотомии фиксировали при необходимости повторного эндоскопического гемостаза или «открытого» хирургического вмешательства.

Перфорацию двенадцатиперстной кишки (ДПК) определяли по появлению эмфиземы в забрюшинном пространстве и подкожно-жировой клетчатке, данным рентгенологического контроля.

Под синдромом полиорганной недостаточности понимали недостаточность двух и более органов или систем организма, которая сопровождалась необходимостью проведения интенсивной терапии.

Острый постманипуляционный панкреатит (ОПМП) диагностировали по увеличению показателя α -амилазы плазмы крови и увеличению уровня маркеров синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) (С-реактивного белка и ФНО- α), появлению характерных болей в животе и/или пояснице, тошноты и рвоты, которые требовали активной противопанкреатической терапии. В качестве методов инструментальной диагностики ОПМП применяли ультразвуграфию и компьютерную томографию с контрастированием.

После ЭТПВ транзиторная гиперамилаземия (ТГА) устанавливалась у больных с увеличением показателя α -амилазы плазмы крови выше референсных значений без других клинических патологических проявлений. Уровень α -амилазы плазмы крови при ТГА нормализовался в течение суток без применения противопанкреатической терапии.

Пост-ЭТПВ холангит диагностировали по результатам объективного обследования (жалобы пациента, лабораторный контроль и инструментальное исследование) у больных с отсутствием клинических признаков холангита до ЭТПВ.

Миграцию стента главного панкреатического протока фиксировали в том случае, если требовалось повторное стентирование ГПП.

Для проведения сравнительного статистического анализа больные распределялись по группам в зависимости от:

- Этапа исследования: РЭИ – группа (ретроспективный этап исследования), ПЭИ – группа (проспективный этап исследования);
- Выполненного того или иного компонента ЭТПВ: ЭПСТ-группа, ЭПТ-группа, ЭПХ-группа, НБД-группа, СГПП-группа (да/нет);
- Наличия той или иной сопутствующей патологии (да/нет);
- Верификации периоперационного осложнения (да/нет);
- Возраста пациентов (до 44 лет, 45-59 лет, более 60 лет) (да/нет);
- Пола больных (Ж/М);
- Вида анестезиологического пособия (ТВВА-группа, НА-группа, ГЭА-группа);
- Способа профилактики ОПМП: диклофенак, октреотид, ГЭА (да/нет).

2.3 Методы статистического анализа данных

Ориентируясь на принципы доказательной медицины, особое внимание мы обращали на корректность применения методов медицинской статистики. На этапе планирования исследования мы пытались максимально исключить риск систематических ошибок, связанных с набором данных, их обработкой и клинической интерпретацией.

Для исключения систематических ошибок выполнялось следующее:

1. формирование групп сравнения основывалось только на наличии/отсутствии изучаемой переменной (ЭТПВ);
2. отбор больных был проведен за один промежуток времени, на одних и тех же клинических базах;
3. в исследование включались все пациенты, с учетом критериев включения и исключения;

4. использовались стандартные общепризнанные схемы обследования, доступные в обозначенных стационарах;
5. формирование групп сравнения основывалось только на наличии или отсутствии изучаемой переменной.

Для статистической обработки полученных данных использовали пакеты статистических программ Statistica 10 (StatSoft Inc., USA) и IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corporation, USA).

Распределение всех количественных переменных в группах сравнения были проверены критериями Шапиро-Уилка (при объеме выборки до 50 пациентов) и Колмогорова-Смирнова (при объеме выборки более 50 больных) на соответствие закону нормального распределения.

Мы применяли параметрические и непараметрические критерии. При соответствии распределения количественных переменных закону нормального распределения мы вычисляли среднее значение со стандартным отклонением ($M \pm SD$) и использовали t-критерий Стьюдента; для определения степени связи – коэффициент корреляции Пирсона.

При отличии распределения количественных переменных от Гаусса-распределения для описательной статистики вычисляли показатели медианы (Me) и межквартильный интервал (IQR) и рассчитывали U-критерий Манна-Уитни. При сравнении количественных переменных трех и более групп, применяли критерий Краскала-Уоллиса (К.-У.).

Для определения значимости различий при номинальных данных определяли χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера (F). Для анализа динамики количественных показателей связанных групп – тест Вилкоксона.

Статистическую значимость и степень связи между количественными данными определяли по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена (r).

Статистически достоверное различие определяли при значении показателя статистической значимости различий (p) менее 0,05. Уровень значимости корректировался с использованием поправки Бонферрони.

Для построения прогностических моделей использовали логистический и линейный регрессионные анализы. Для определения уровня вероятности развития или зависимости какого-то события от сочетания нескольких предикторов применяли бинарный логистический регрессионный анализ. При определении зависимости одних количественных переменных от других – линейный регрессионный анализ. Стратификацию риска развития неблагоприятного события на фоне выявленных ковариат проводили с использованием ROC-анализа, при котором вычисляли чувствительность и специфичность предложенных моделей. Для создания алгоритмов профилактики ОПМП до и после выполнения ЭТПВ использовался классификационный критерий – «деревья решений» (метод построения – CHAID).

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ПАЦИЕНТОЗАВИСИМЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ ОСТРОГО ПОСТМАНИПУЛЯЦИОННОГО ПАНКРЕАТИТА

Эндоскопические транспапиллярные вмешательства, как и другие интервенционные технологии, были сопряжены с риском развития различных периоперационных осложнений (таблица 3.1).

Таблица 3.1 - Характер и частота развития периоперационных осложнений

Осложнение	Частота развития, n* (%)
Острый постманипуляционный панкреатит	38 (10,4)
Кровотечение из зоны папиллотомии	29 (7,9)
Перфорация двенадцатиперстной кишки	5 (1,4)
Пост-ЭТПВ холангит	10 (2,7)
Миграция стента главного панкреатического протока	10 (2,7)
Острое повреждение почек	24 (6,6)
Острый респираторный дистресс-синдром	10 (2,7)
Тромбоэмболия легочной артерии	2 (0,5)
Синдром полиорганной недостаточности	8 (2,2)

*Общее количество пациентов – 366 (n=366)

Во время проведения ЭТПВ при выполнении папиллотомии у 5 (1,4%) пациентов выявлена перфорация задней стенки ДПК, а у 29 (7,9%) больных – кровотечение, которое потребовало повторное проведение эндогемостаза (в 69,0% (20/29) случаев) или «открытого» хирургического вмешательства (в 31,0% (9/29) наблюдений).

В различные сроки постманипуляционного периода у пациентов были диагностированы пост-ЭТПВ холангит (у 10 из 366 (2,7%)), миграция стента главного панкреатического протока (у 10 из 366 (2,7%)), ОПП (у 24 из 366 (6,6%)), ОРДС (у 10 из 366 (2,7%)) и СПОН (у 8 из 366 (2,2%)). Но наиболее часто ранний постманипуляционный период осложнялся развитием ОПМП (в 10,4%

наблюдений), который в 100% случаев был диагностирован в первые сутки после ЭТПВ.

К клинически значимым осложнениям мы относили те из них, которые увеличивали длительность госпитализации, включая ПИТ, и летальность (таблица 3.2).

Таблица 3.2 - Сравнительный анализ летальности, длительности госпитализации в стационаре и в палатах интенсивной терапии (ПИТ) у больных с периоперационными осложнениями

Осложнение		Койко-день		Койко-час ПИТ		Летальность	
		M±SD	p	M±SD	p	n (%)	P
ОПМП	Нет	13,0±0,4	0,019	18,8±3,2	<0,001	4 (1,3)	<0,001*
	Да	19,8±1,5		125,6±18,1		6 (15,8)	
КЗП	Нет	13,5±0,4	0,036	21,9±3,2	<0,001	4 (1,2)	<0,001
	Да	16,5±1,3		112,9±0,3		6 (20,7)	
Пост-ЭТПВ холангит	Нет	13,4±0,4	<0,001	24,8±2,6	<0,001	6 (1,7)	<0,001
	Да	26,6±4,7		209,1±92,3		4 (40,0)	
ПДПК	Нет	13,5±0,4	<0,001	29,4±3,8	0,330	10 (2,7)	0,706
	Да	27,8±8,4		56,4±25,2		0 (0,0)	
ОПП	Нет	13,4±0,4	0,001	19,2±1,6	<0,001	2 (0,6)	<0,001
	Да	18,5±2,2		181,4±43,5		8 (33,3)	
ОРДС	Нет	13,5±0,4	<0,001	20,7±1,7	<0,001	0 (0,0)	<0,001
	Да	23,2±4,6		354,5±73,4		10 (100,0)	
СПОН	Нет	13,5±0,4	<0,001	20,9±1,7	<0,001	2 (0,6)	<0,001
	Да	26,0±5,3		431,5±66,6		8 (100,0)	

Примечание: ОПМП – острый постманипуляционный панкреатит; КЗП – кровотечение из зоны папиллотомии; ПДПК – перфорация двенадцатиперстной кишки; ОПП – острое повреждение почек; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; СПОН – синдром полиорганной недостаточности.

В итоге, к клинически значимым осложнениям мы отнесли ОПМП, пост-ЭТПВ холангит, кровотечение из зоны папиллотомии, перфорацию задней стенки ДПК, ОПП, ОРДС и СПОН.

Миграция стента главного панкреатического протока статистически незначимо повышала длительность госпитализации с $13,7 \pm 0,4$ до $14,2 \pm 2,1$ суток ($p = 0,780$) и время интенсивной терапии в ПИТ с $29,8 \pm 3,9$ до $32,4 \pm 15,6$ часов ($p = 0,558$) и не оказывала достоверное влияние на летальность ($p > 0,05$). ТЭЛА была диагностирована у одного пациента на 9 сутки, а у второго – на 12 сутки после ЭТПВ и была связана не с эндоскопическим вмешательством, а с неблагоприятным коморбидным фоном (ИБС, ПИКС, ГБ 3 стадии, тромбофлебит глубоких вен нижних конечностей).

Известно, что для острого панкреатита, кроме гиперAMILаземии, характерно повышение уровня маркеров синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), поэтому был проведен сравнительный анализ динамики провоспалительных цитокинов (рисунок 3.1).

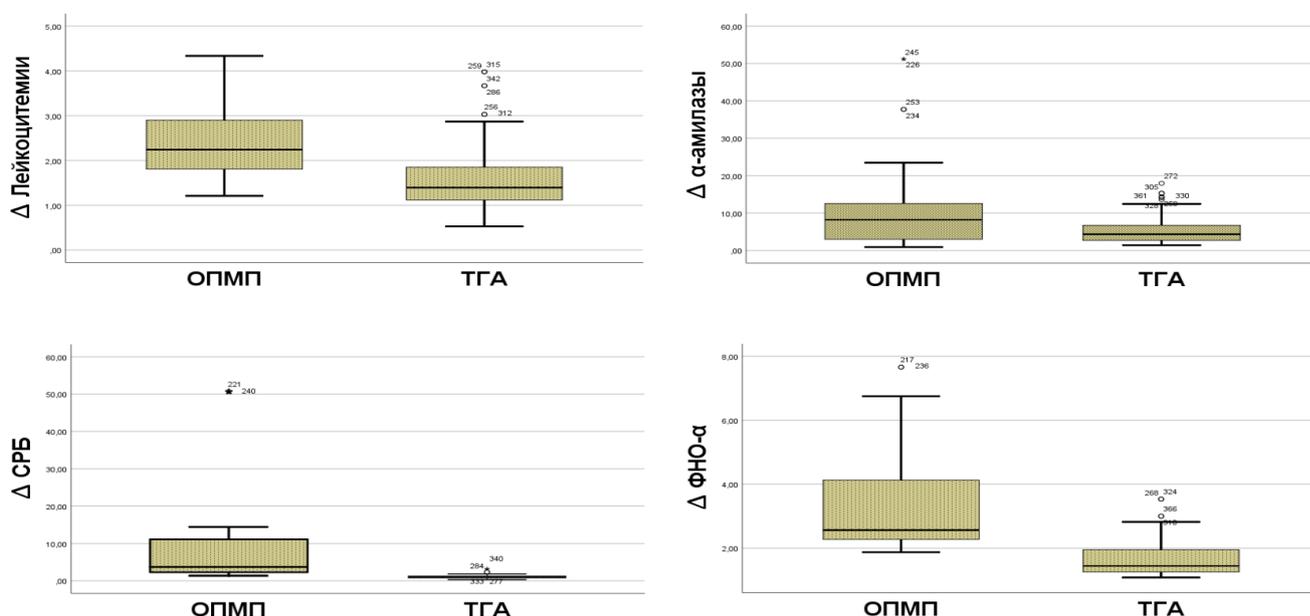


Рисунок 3.1 - Отношение уровня (через 24 часа после ЭТПВ к исходным показателям) лейкоцитемии, α -амилазы, С-реактивного белка и ФНО- α у пациентов с ОПМП и ТГА ($p < 0,05$)

Транзиторную гиперамилазимию (ТГА) после ЭТПВ, которая зафиксирована у 30,6% (112/366) пациентов, мы не считали постманипуляционным осложнением, а относили к физиологической реакции на эндоскопическое вмешательство в ГПБЗ. Но дифференциальная диагностика ОПМП и ТГА иногда вызывает затруднение и приводит к необоснованному применению активной противопанкреатической терапии.

На основе полученных результатов мы разработали дополнительный метод верификации ТГА у больных с гиперамилаземией (таблица 3.3).

Таблица 3.3 - Модель верификации транзиторной гиперамилаземии (ТГА) у больных после ЭТПВ

Логистический регрессионный анализ						
Критерии коэффициентов и сводка для модели						
χ^2	P			R ² Нэйджелкерка		
139,973	<0,001			0,895		
Переменные в уравнении						
Модель	B	SD	Вальд	P	Exp (B)	95% ДИ
Δ Лейкоцитемии	-1,673	0,693	5,826	0,016	0,188	0,05-0,73
Δ ФНО-α	-2,400	0,867	7,670	0,006	0,091	0,02-0,49
Δ СРБ	-2,464	0,706	12,164	<0,001	0,085	0,02-0,34
Δ α-амилазы	-0,180	0,097	4,451	0,033	0,835	0,69-0,98
Константа	15,486	3,716	17,365	<0,001	27,749	

Примечание: Δ – отношение уровня через 24 часа после ЭТПВ к исходным показателям.

Для определения вероятности, что у данного пациента наблюдается ТГА, необходимо воспользоваться формулой:

$$p = 1 / (1 + \text{EXP}(-15,5 + \Delta \text{Le} \times 1,7 + \Delta \text{ФНО} \times 2,4 + \Delta \text{СРБ} \times 2,5 + \Delta \text{Ам} \times 0,18)) * 100\%,$$

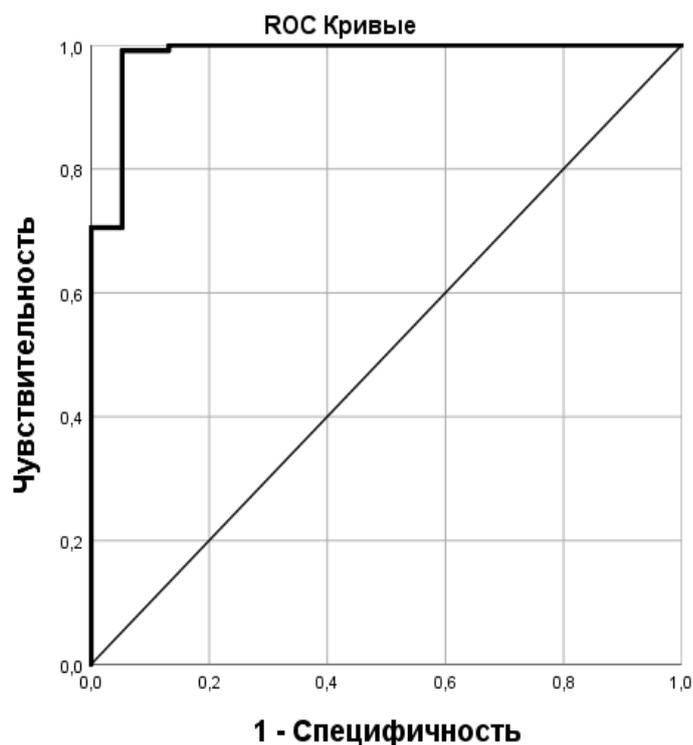
где p – вероятность ТГА (%); EXP – экспонента;

Δ - отношение уровня через 24 часа после ЭТПВ к исходным показателям;

Le – лейкоцитемия; ФНО – фактор некроза опухоли; СРБ – С-реактивный белок; Ам – α-амилаза.

Данная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$) и, исходя из значений коэффициента детерминации Нэйджелкера, определяла 89,5% дисперсии вероятности ТГА. Специфичность, чувствительность модели составили 92,1%, 99,1% соответственно.

Для определения валидности модели определения вероятности ТГА был проведен ROC-анализ (рисунок 3.2).



Площадь под кривой				
Область	SD	P	95% ДИ	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,984	0,011	<0,001	0,962	0,999

Рисунок 3.2 - ROC-кривые связи расчетной вероятности и реальной частотой развития ТГА

По результатам этого анализа определено, что площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи вероятности и реальной частотой развития ТГА, составили $0,984 \pm 0,01$ с 95% ДИ: 0,962-0,999 ($p < 0,001$). Пороговое значение расчетного риска в точке «отсечения» (cut-off) было равно 74,4%. При превышении этого порогового значения прогнозировалась высокая вероятность ТГА. Чувствительность и специфичность метода составили 96,4% и 99,5%, соответственно.

3.1 Пациентозависимые предикторы острого послеоперационного панкреатита

В общей выборке ОПМП был диагностирован у 10,4% (38/366) пациентов, при этом, легкой и среднетяжелой степени – у 73,7% (28/38), а панкреонекроз – у 26,3% (10/38) из них.

До настоящего времени среди отечественных и зарубежных исследователей нет единого мнения о влиянии возраста, пола, сопутствующей патологии и характера заболевания на вероятность развития острого панкреатита после ЭТПВ.

В связи с этим был проанализирован риск развития ОПМП в зависимости от возраста и пола (таблица 3.4), коморбидного фона и характера заболевания у больных этой выборки.

Таблица 3.4 - Статистически значимая связь частоты развития ОПМП с возрастом и полом пациентов

Переменная	Возраст	Пол (М)
ОПМП r Спирмена	- 0,778	- 0,615
р (двухсторонняя)	< 0,001	0,028

Выявлена достоверная обратная корреляционная связь возраста ($r = -0,778$, $p < 0,001$) и пола ($r = -0,615$, $p = 0,028$) больных с частотой развития ОПМП. При увеличении возраста и у мужчин, по сравнению с женщинами, ранний постманипуляционный период реже осложнялся ОПМП.

Как показано на рисунке 3.3, у больных до 44 лет ОПМП был диагностирован статистически значимо чаще, чем в группе пациентов от 45 до 59 лет и старше 60 лет (у 14/46 (30,4%) vs 18/124 (14,5%), $\chi^2 = 5,56$, $p = 0,018$, и у 14/46 (30,4%) vs 6/196 (3,1%), $\chi^2 = 36,82$, $p < 0,001$, соответственно). В группе больных возрастом от 45 до 59 лет также ОПМП в ранний послеоперационный период верифицировали достоверно чаще, чем в группе «более 60 лет», у 18/124 (14,5%) vs 6/196 (3,1%) ($\chi^2 = 14,36$, $p < 0,001$).

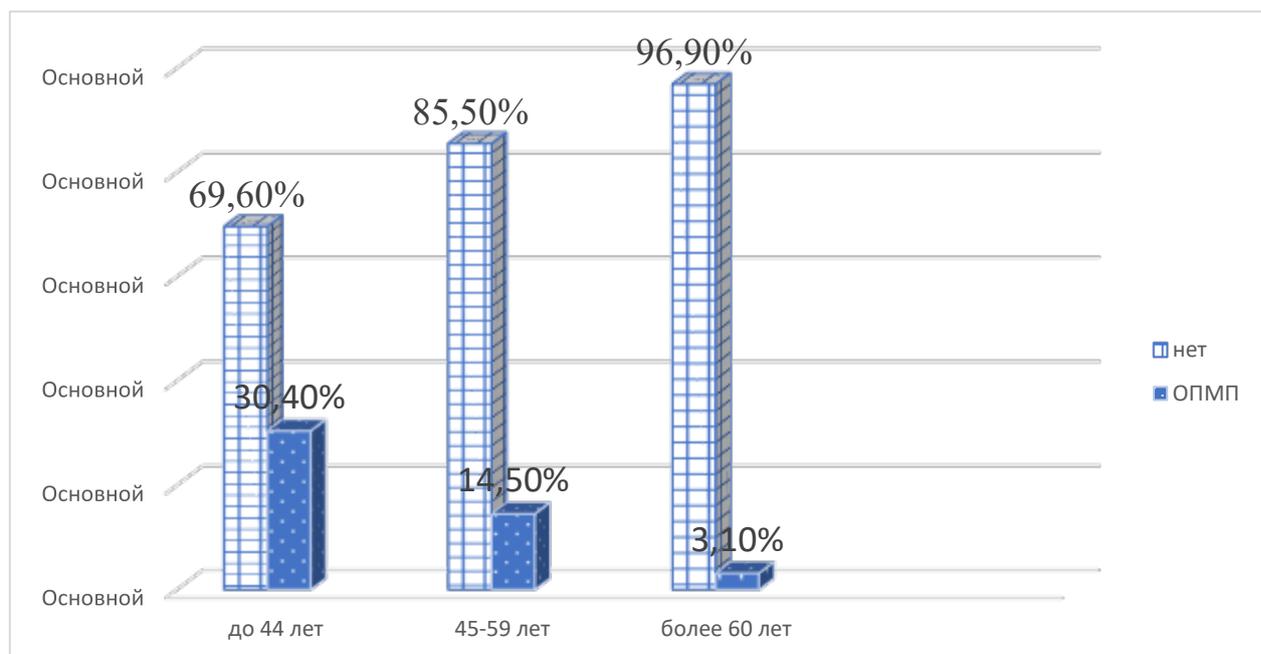


Рисунок 3.3 - Частота развития ОПМП в зависимости от возраста

По результатам обработки базы данных доказано, что у женщин частота развития ОПМП была значимо выше, чем у мужчин, в 34/274 (12,4%) vs 4/92 (4,3%) случаев ($\chi^2 = 4,81$, $p = 0,028$) (рисунок 3.4).

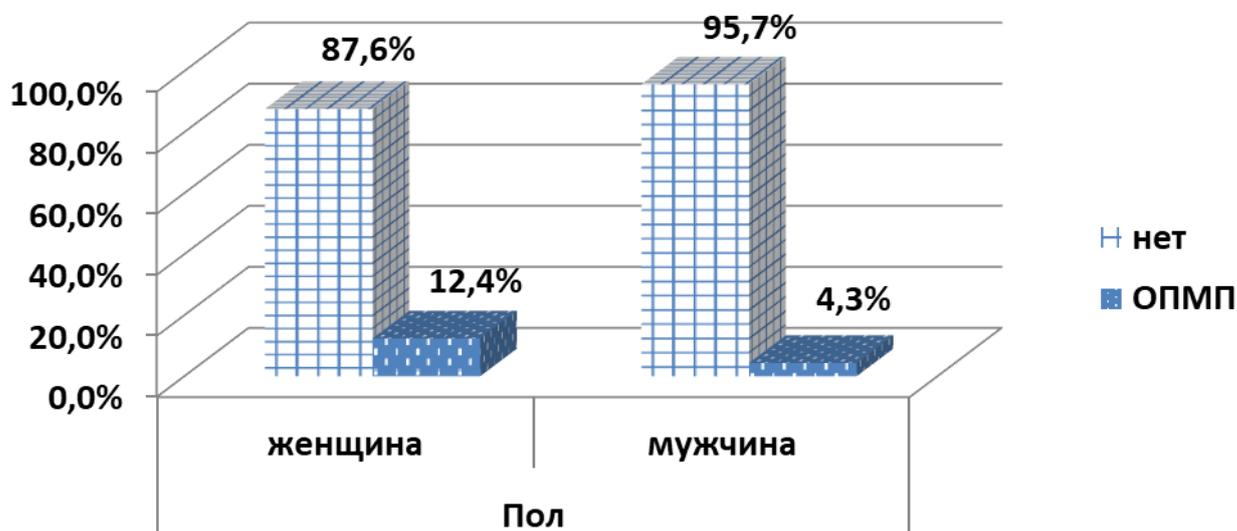


Рисунок 3.4 - Частота развития ОПМП в зависимости от пола больных

Был проведен корреляционный анализ Спирмена для определения связи коморбидного фона с риском развития ОПМП. Доказано, что снижение частоты развития острого панкреатита после ЭТПВ было связано с наличием ИБС (с 14,4% (30/208) до 5,1% (8/158); $\chi^2 = 14,36$, $p < 0,001$) и/или гипертонической

болезни (с 21,3% (26/122) до 4,9% (12/244); $\chi^2 = 14,36$, $p < 0,001$) (таблица 3.5). Но, по нашему мнению, это было связано с тем, что данная сопутствующая патология встречается достоверно чаще у пациентов старше 60 лет, у которых, как было показано выше, риск ОПМП значимо ниже.

Таблица 3.5 - Статистически значимая связь частоты развития ОПМП с коморбидными заболеваниями больных

Переменная		ИБС	ГБ	Хронический панкреатит
ОПМП	r Спирмена	- 0,452	- 0,653	- 0,125
	p (двухсторонняя)	0,004	< 0,001	0,017

При наличии у пациента хронического панкреатита, по сравнению с больными без этой хронической патологии, наблюдалось снижение частоты развития ОПМП с 12,3% (36/293) до 2,7% (2/73) ($\chi^2 = 14,36$, $p < 0,001$) наблюдений.

Также нами было определено статистически незначимое повышение риска ОПМП у больных с язвенной болезнью желудка и/или ДПК (с 9,8% (34/346) до 20,0% (4/20) случаев; $\chi^2 = 2,103$, $p = 0,147$), хронической обструктивной болезнью легких (с 9,7% (34/350) до 25,0% (4/16) случаев; $\chi^2 = 3,84$, $p = 0,050$) и ожирением (с 8,7% (23/265) до 14,9% (15/101) случаев; $\chi^2 = 2,99$, $p = 0,084$).

Снижение частоты развития острого панкреатита после ЭТПВ наблюдалось у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (с 10,8% (34/314) до 7,7% (4/52) случаев; $\chi^2 = 0,47$, $p = 0,492$), сахарным диабетом 2-го типа (с 11,0% (34/310) до 7,1% (4/56) случаев; $\chi^2 = 0,75$, $p = 0,388$), хронической болезнью почек (с 10,5% (36/344) до 9,1% (2/22) случаев; $\chi^2 = 0,042$, $p = 0,838$) и желтухой (с 13,0% (24/184) до 7,7% (14/182) случаев; $\chi^2 = 2,82$, $p = 0,093$), но это снижение было статистически незначимым.

Далее был проведен корреляционный анализ Спирмена для определения связи характера основного заболевания с риском развития ОПМП. Определена статистически значимая прямая связь этого осложнения с наличием у больного калькулезного холецистита ($r = 0,129$, $p = 0,013$) и/или стеноза БДС ($r = 0,138$, $p =$

0,008). Обратная достоверная корреляционная связь обнаружена с постхолецистэктомическим синдромом ($r = -0,120$, $p = 0,022$) (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 - Статистически значимая связь частоты развития ОПМП с компонентами основного заболевания пациентов

Переменная		Калькулезный холецистит	ПХЭС	Стеноз БДС
ОПМП	r Спирмена	0,529	- 0,720	0,638
	p (двухсторонняя)	0,013	0,022	0,008

На частоту развития ОПМП оказывали влияние и характер основного заболевания больных (Рисунок 3.5).

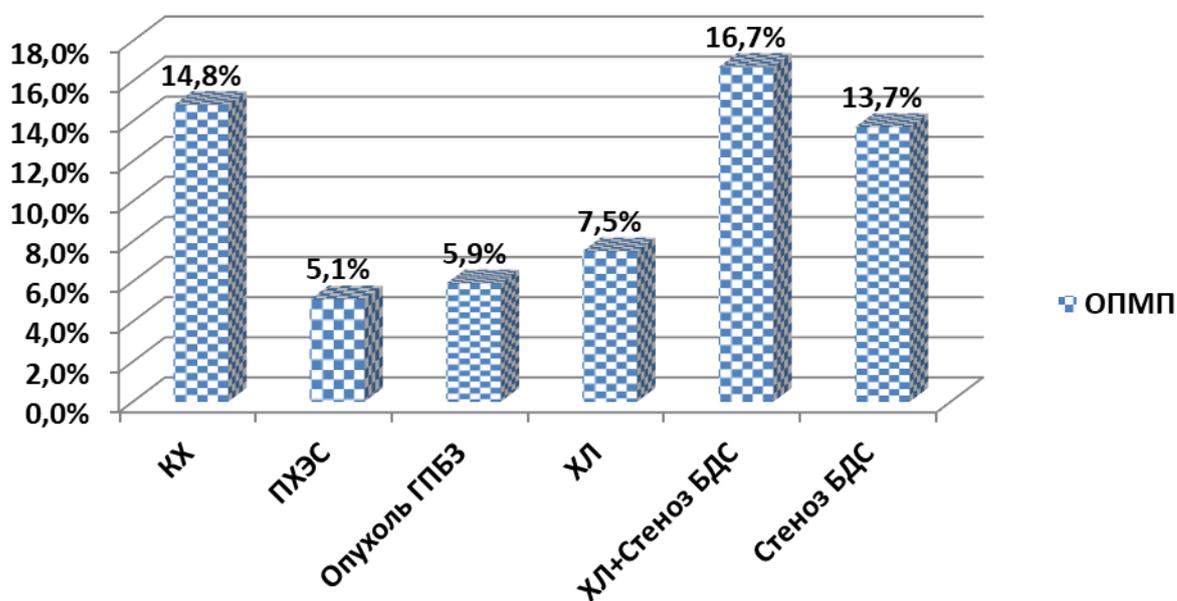


Рисунок 3.5 - Частота развития ОПМП в зависимости от компонентов основного заболевания больных

(КХ – калькулезный холецистит; ПХЭС – постхолецистэктомический синдром; ГПБЗ – гепатопанкреатобилиарная зона; ХЛ – холедохолитиаз; БДС – большой дуоденальный сосочек)

У больных с калькулезным холециститом (КХ-группа) ранний послеоперационный период осложнялся ОПМП достоверно чаще, чем у пациентов с ПХЭС (в 14,8% (24/162) vs 5,1% (6/118) случаев ($\chi^2 = 6,76$, $p = 0,009$)).

При сравнении КХ-группы с ОГПБЗ-группой (14,8% (24/162) vs 5,9% (2/34); $\chi^2 = 2,01$, $p = 0,156$) и ПХЭС-группы с ОГПБЗ-группой (5,1% (6/118) vs 5,9% (2/34); $\chi^2 = 0,026$, $p = 0,871$), это различие было статистически недостоверно.

Для определения статистически значимой модели зависимости риска развития ОПМП от пациентозависимых показателей больных был проведен бинарный логистический регрессионный анализ обратным пошаговым методом (таблица 3.7).

Таблица 3.7 - Зависимость риска развития ОПМП от пациентозависимых показателей больных

Логистический регрессионный анализ						
Критерии коэффициентов и сводка для модели						
χ^2	p			R ² Нэйджелкерка		
41,421	<0,001			0,220		
Переменные в уравнении						
Модель	B	SD	Вальд	p	Exp (B)	95% ДИ
Возраст	-0,057	0,012	21,754	<0,001	0,945	0,92-0,97
ХОБЛ	0,655	0,680	3,403	0,065	1,509	0,92-13,3
Хронический панкреатит	-1,320	0,773	2,921	0,087	0,267	0,06-1,21
Стеноз БДС	0,958	0,385	6,201	0,013	2,607	1,23-5,54
Константа	0,521	0,664	0,615	0,433	1,683	

Во время предоперационного обследования у 32,9 % (72/219) больных с холедохолитиазом (ХЛ) был диагностирован и стеноз БДС. При сравнительном анализе ХЛ-группы и (ХЛ+Стеноз БДС)-группы определено достоверное увеличение частоты развития ОПМП при сочетании ХЛ и стеноза БДС (с 7,5% (11/147) до 16,7% (12/72); $\chi^2 = 4,34$, $p = 0,037$). У пациентов с изолированным стенозом БДС, по сравнению с больными ХЛ-группы, ОПМП осложнял ранний послеоперационный период почти в 2 раза чаще (в 13,7% (13/95) vs 7,5% (11/147) случаев), но, из-за небольшого объема выборки, это различие групп было статистически недостоверно ($\chi^2 = 2,48$, $p = 0,115$).

Данная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$), но она определяла только 22,0% дисперсии вероятности ОПМП, так как в нее не были включены клинические факторы риска и этот расчет был выполнен только для определения скорректированного отношения шансов статистически значимых пациентозависимых предикторов. Определено, что стеноз БДС увеличивал шансы ОПМП в 2,6 раз. А наличие у пациента хронического панкреатита и увеличение возраста на 1 год уменьшали вероятность ОПМП в 3,7 раза и на 5,7%, соответственно. Специфичность, чувствительность и эффективность модели составили 71,1%, 73,8% и 73,5%, соответственно.

3.2 Клинические факторы риска развития острого послеоперационного панкреатита

Для определения статистически значимых предикторов был проведен сравнительный анализ лабораторных показателей больных с ОПМП и без этого осложнения до выполнения ЭТПВ и через 24 часа после ЭТПВ (таблица 3.8).

Как показано в таблице 3.8, группы сравнения статистически значимо отличались по уровню биохимических показателей и провоспалительных маркеров, показателям коагулограммы несмотря на то, что до ЭТПВ они были в пределах референсных значений в обеих группах. Но до ЭТПВ у пациентов ОПМП-группы, по сравнению с группой больных без ОПМП, определялись более высокие показатели α -амилазы (129,2(73;144) ЕД/л vs 58,1(43;94) ЕД/л), ФНО- α (9,6(5,5;10,9) пг/мл vs 9,6(5,5;10,9) пг/мл) и СРБ (6,1(3,9;7,1) мг/л vs 4,7(3,2;6,2) мг/л), но ниже уровни общего (14,8(10,6;32,7) мкмоль/л vs 21,4(12,9;48,3) мкмоль/л) и прямого (4,3(2,4;11,2) мкмоль/л vs 6(3,5;20,2) мкмоль/л) билирубина и креатинина (71(62;90) мкмоль/л vs 81(68;96) мкмоль/л).

Таблица 3.8 - Сравнительный анализ лабораторных показателей больных с ОПМП и без этого осложнения (до ЭТПВ и через 24 часа)

Лабораторный Показатель	Группы сравнения, Ме (IQR)		U-критерий Манна-Уитни	
	ОПМП (n=38)	Нет ОПМП (n=328)	Z	p
α-Амилаза до ЭТПВ, ЕД/л	129,2(73;144)	58,1(43;94)	-5,68	<0,001
α-Амилаза через 24 часа, ЕД/л	875,2(393;1329)	164,2(85,7;252,6)	-9,19	<0,001
Общий билирубин до ЭТПВ, мкмоль/л	14,8(10,6;32,7)	21,4(12,9;48,3)	-2,04	0,041
Прямой билирубин до ЭТПВ, мкмоль/л	4,3(2,4;11,2)	6(3,5;20,2)	-2,46	0,014
Общий билирубин через 24 часа, мкмоль/л	13,8(10,2;25,2)	24,5(14,3;46)	-3,86	<0,001
Прямой билирубин через 24 часа, мкмоль/л	3,4(2;8,5)	8(3,8;19,1)	-3,76	<0,001
Креатинин до ЭТПВ, мкмоль/л	71(62;90)	81(68;96)	-2,75	0,006
Креатинин через 24 часа, мкмоль/л	87,5(68;171,8)	80,4(74;88)	-1,92	0,055
Лейкоцитемия до ЭТПВ	5,7(5,1;7,1)	6,1(5;7,5)	-0,99	0,318
Лейкоцитемия через 24 часа	11,7(10,6;16,8)	7,6(6,1;9,9)	-7,73	<0,001
Гемоглобин, г/л	130(120;144)	130(118;148)	-0,08	0,936
Фибриноген, г/л	2,8(1,9;3,3)	3,3(3;4)	-5,02	<0,001
ПТИ, у.е.	86(78;92)	90(86;94)	-2,97	0,003
АЧТВ, сек.	36,5(26;45)	27(24;29)	-5,23	<0,001
ФНО-α до ЭТПВ, пк/мл	9,6(5,5;10,9)	5,7(3,2;10,6)	-3,77	<0,001
ФНО-α через 24 часа, пг/мл	25,3(22,5;29,1)	8,1(5,3;14,6)	-9,81	<0,001
СРБ до ЭТПВ, мг/л	6,1(3,9;7,1)	4,7(3,2;6,2)	-2,49	0,013
СРБ через 24 часа, мг/л	17,8(14,8;86,7)	3,9(2,8;6,7)	-9,68	<0,001

Для определения соизмеримости этих групп был проведен сравнительный анализ суточной динамики лейкоцитемии, α-амилазы, общего и прямого билирубина, С-реактивного белка и ФНО-α у ОПМП-группы и группы без ОПМП (Рисунок 3.6).

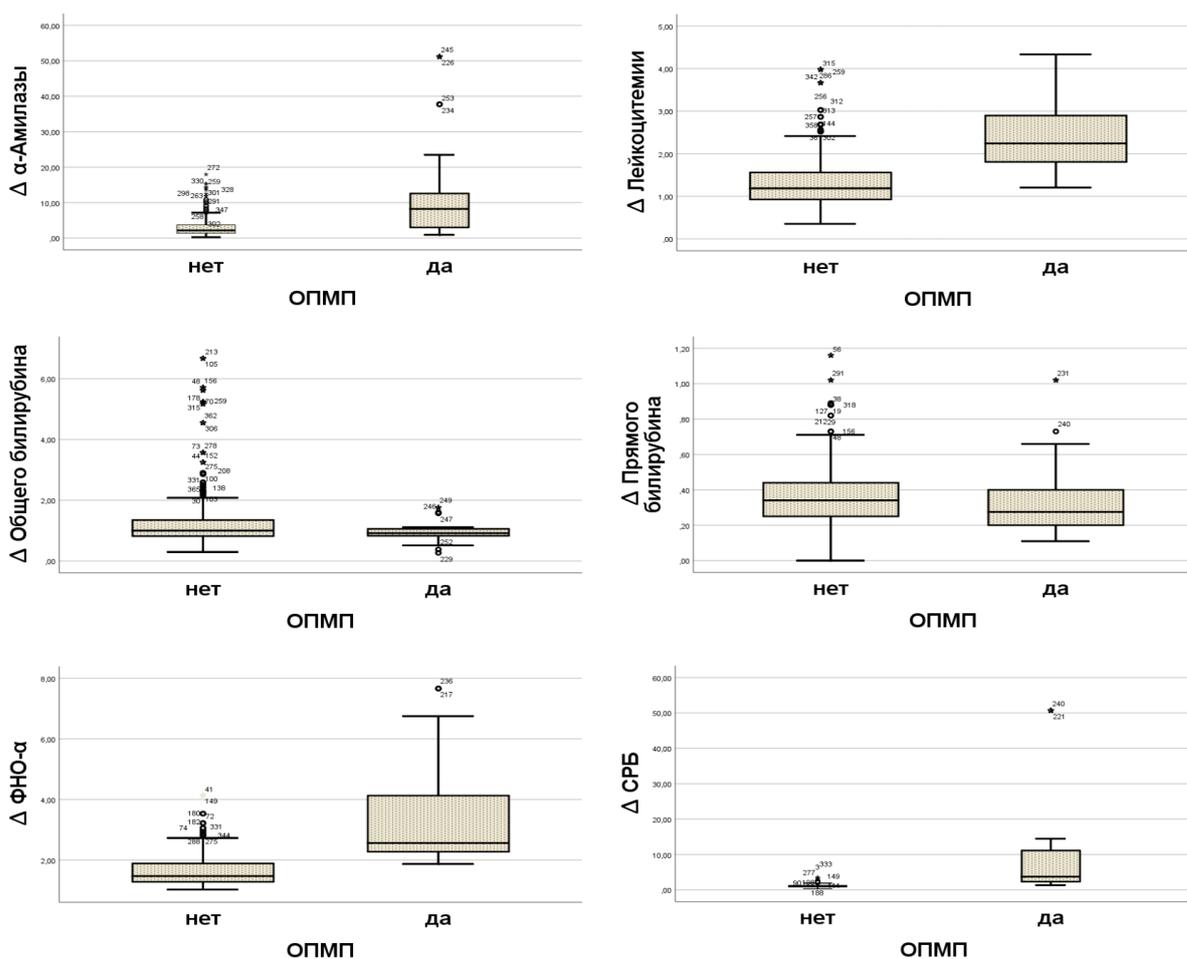


Рисунок 3.6. Отношение уровня (через 24 часа после ЭТПВ к исходным показателям) лейкоцитемии, α -амилазы, общего и прямого билирубина, С-реактивного белка и ФНО- α у пациентов с ОПМП и без него

При анализе суточной динамики было определено, что у больных ОПМП-группы медиана повышения уровней α -амилазы (8,2(3;12,6) vs 2,2(1,3;3,7); $Z = -6,62$, $p < 0,001$), лейкоцитемии (2,24(1,8;2,9) vs 1,18(0,93;1,57); $Z = -7,60$, $p < 0,001$), ФНО- α (2,56(2,28;4,13) vs 1,47(1,28;1,86); $Z = -8,63$, $p < 0,001$) и СРБ (3,7(2,3;11,1) vs 1,05(0,78;1,27); $Z = -9,63$, $p < 0,001$) было более значительным, но снижение уровня общего (0,92(0,83;1,06) vs 0,97(0,82;1,32); $Z = -2,06$, $p = 0,039$) и прямого (0,28(0,2;0,4) vs 0,34(0,25;0,45); $Z = -2,08$, $p = 0,038$) билирубина – менее значительным, чем в группе пациентов без ОПМП.

Безусловно, на частоту развития ОПМП оказывал влияние характер ЭТПВ и длительность его проведения. Частота развития ОПМП в зависимости от выполненных компонентов ЭТПВ показана в таблице 3.9.

Таблица 3.9 - Влияние компонентов ЭТПВ на частоту развития ОПМП

Компонент ЭТПВ		ОПМП, n (%)	χ^2 Пирсона	
			χ^2	p
Эндоскопическая папиллосфинктеротомия	Нет	4 (8,3)	0,249	0,618
	Да	34 (10,7)		
Эндоскопическая папиллотомия	Нет	34 (10,6)	0,090	0,765
	Да	4 (9,1)		
Баллонная гидродилатация	Нет	18 (6,3)	23,510	<0,001
	Да	20 (25,0)		
Эндопротезирование холедоха	Нет	35 (10,5)	0,098	0,754
	Да	3 (8,8)		
Назобилиарное дренирование	Нет	22 (6,7)	42,337	<0,001
	Да	16 (40,0)		
Стентирование главного панкреатического протока	Нет	29 (19,3)	21,885	<0,001
	Да	9 (4,2)		
Литотрипсия	Нет	31 (9,7)	1,322	0,250
	Да	7 (15,2)		
Литоэкстракция	Нет	15 (10,2)	0,008	0,927
	Да	23 (10,5)		

По результатам анализа выяснено, что выполнение эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) ($\chi^2 = 0,249$, $p = 0,618$), эндоскопической папиллотомии (ЭПТ) ($\chi^2 = 0,090$, $p = 0,765$), эндопротезирования холедоха (ЭПХ) ($\chi^2 = 0,098$, $p = 0,754$), литотрипсия (ЛТ) ($\chi^2 = 1,322$, $p = 0,250$) и литоэкстракции (ЛЭ) ($\chi^2 = 0,008$, $p = 0,927$) достоверно не влияло на частоту развития ОПМП. В то же время, дополнение ЭПСТ или ЭПТ баллонной гидродилатацией (БГД) ($\chi^2 = 23,510$, $p < 0,001$) и назобилиарное дренирование (НБД) ($\chi^2 = 42,337$, $p < 0,001$) статистически значимо повышали, а стентирование ГПП (СГПП) достоверно снижало ($\chi^2 = 21,885$, $p < 0,001$) частоту развития ОПМП.

ЭПСТ или ЭПТ выполнялись типичным (струнным папиллотомом после канюляции холедоха струной-проводником) или атипичным методом

(игольчатым папиллотомом без предварительной канюляции). При сравнении типичной и атипичной папиллотомии доказано, что атипичный метод был сопряжен со статистически значимым увеличением частоты развития ОПМП, 18,6% (13/70) против 8,8% (24/292) – после типичной папиллотомии ($\chi^2 = 6,59$, $p = 0,010$).

Клинический пример.

Пациент К., 67 лет, история болезни № 170, доставлен в Клинику №1 ВолгГМУ 16.01.2023 г. в плановом порядке на консультацию с направительным диагнозом: ЖКБ. Калькулезный холецистит. Холедохолитиаз? Механическая желтуха. Язвенная болезнь ДПК, обострение. Хроническая язва луковицы 12 п.к., впервые выявленная. Хронический антральный атрофический гастрит, обострение. Хронический панкреатит с умеренной внешнесекреторной недостаточностью. Жировой гепатоз. ИБС. Кардиосклероз. ХСН I ст. ФК 2. Бронхиальная астма. Дисциркуляторная энцефалопатия 2 ст. с мелкоочаговой неврологической симптоматикой. Распространенный остеохондроз позвоночника, компенсация. Артифакция, атеросклероз сетчатки ОУ. Хроническая двусторонняя тугоухость. Хронический ринофарингит.

Жалобы. Больной предъявлял жалобы на периодические боли в правом подреберье, тошноту, рвоту желчью и изжогу, спазмолитические препараты приносят временное облегчение. Вышеуказанные жалобы беспокоили пациента в течение нескольких лет. При обследовании обнаружены конкременты в желчном пузыре, после чего пациент наблюдался у гастроэнтеролога, препараты эффекта не давали, в связи с чем был направлен на плановое оперативное лечение в Клинику №1 ВолгГМУ.

Общее обследование. При первичном осмотре сознание ясное. Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, тёплые, нормальной влажности. Дыхание свободное, аускультативно проводится во всех отделах, везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧДД 17 в минуту. ЧСС 75 ударов в минуту. АД 132 /80 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот не вздут, симметричен, участвует в акте

дыхания, при пальпации мягкий, умеренно болезненный в правых отделах. Печень не увеличена, желчный пузырь не пальпируется. Перитонеальных симптомов не выявлено. Перистальтика выслушивается: удовлетворительная, не резонирует. Область почек не изменена. Симптом поколачивания в поясничной области с обеих сторон отрицательный. Газы отходят, стул нормальный. Дизурии нет. Отёков верхних и нижних конечностей не выявлено.

При поступлении выполнено ФГДС.

Заключение: Эндоскопические признаки недостаточности кардиального отдела желудка, смешанного гастрита (С-2 по Kimura-Takemoto). Рубцовая деформация луковицы ДПК.

УЗИ органов брюшной полости до ЭПСТ.

Внутрипеченочные желчные протоки: не расширены. Холедох – 15 мм, воротная вена – 10 мм. Желчный пузырь: 70 x 30 мм, стенка – 2 мм, форма не изменена, контуры ровные, содержимое однородное, конкременты: в проекции дна группа мелких конкрементов. Дополнительные образования не визуализируются. Поджелудочная железа: головка – 24 мм, тело – 13 мм, хвост – 21 мм. ГПП не расширен, контуры ровные. Структура – однородная, эхогенность – повышенная. Дополнительные образования не визуализируются. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется. Забрюшинные парааортальные и подвздошные лимфатические узлы не визуализируются. Заключение: Диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы. Конкременты желчного пузыря. Расширение дистальной части холедоха до 15 мм. В просвете холедоха в дистальной части определяются гиперэхогенные структуры со слабовыраженной акустической тенью 5-6 мм»

При рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлено.

Лабораторные показатели до ЭПСТ:

Лейкоциты – $5,7 \times 10^9$ /л, гемоглобин – 151 г/л, эритроциты – $4,66 \times 10^{12}$ /л, глюкоза – 4,7 ммоль/л, билирубин – 12,4 (прямой – 3,9, непрямой – 8,5) мкмоль/л, амилаза – 159,6 ЕД/л, креатинин – 90,6 мкмоль/л, ФНО- α – 14,6 пг/мл, МНО – 0,95, фибриноген – 3,0 г/л, протромбиновое время – 10,4 с.

Был рассчитан риск развития ОПМП до ЭТПВ (см. главу 5), который составлял 36,4%.

На основании полученных данных установлен основной диагноз: ЖКБ, хронический калькулезный холецистит. Сморщенный желчный пузырь. Осложнения основного диагноза: Холедохолитиаз.

Пациент был госпитализирован в хирургическое отделение, где было назначено консервативное лечение и решено выполнить ЭПСТ для устранения нарушения отток желчи, вследствие обтурации холедоха конкрементами.

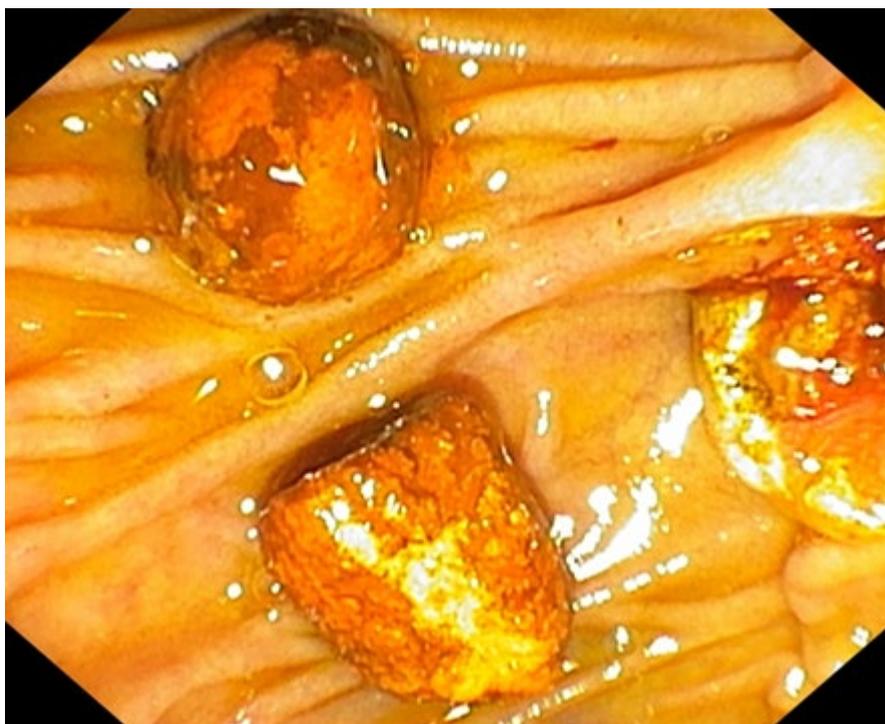


Рисунок 3.7 - Результаты литоэкстракции у больного К. Макрофото.

17.01.2020 г. выполнено ЭТПВ: эндоскопическая картина в желудке и ДПК прежняя. БДС визуализируется в составе продольной складки, выражен умеренно, устье до 2 мм, желчеотток сохранен. Канюляция холедоха на глубину до 80 мм по струне-проводнику. На ретроградной холангиографии тень холедоха расширена до 15 мм, неоднородна за счет нескольких дефектов наполнения от 5 до 7 мм. ЭПСТ до 16 мм. При инструментальной ревизии корзиной Dormia и баллоном-экстрактором извлечены пигментные конкременты вышеуказанных размеров. Контроль гемостаза. Длительность ЭТПВ – 48 минут.

Заключение: Холедохолитиаз. Анестезиологическое пособие – ГЭА на уровне Th VII-VIII.

Был рассчитан риск развития ОПМП после ЭТПВ, который составлял 17,1%. Было решено перевести пациента для динамического наблюдения и лечения в хирургическое отделение.

Послеоперационный период протекал без осложнений

Динамика состояния: положительная.

Проведенное лечение.

Голод в течение 48 часов, зондирование желудка и аспирация желудочного содержимого. Медикаментозная терапия: спазмолитики, инфузионная терапия в объёме до 40 мл на 1 кг массы тела пациента с форсированием диуреза в течение 48 часов, ингибиторы желудочной секреции (омепразол 40 мг – 2 раза в сутки в/в капельно), октреотид 100 мкг – 3 раза в сутки подкожно.

УЗИ органов брюшной полости после ЭТПВ через 24 часа: внутривеночные долевые протоки не расширены. Холедох – 7 мм, в нем воздух, конкременты достоверно не выявлены. Желчный пузырь представлен сплошной акустической тенью, длиной 25 мм. Поджелудочная железа не увеличена. Размеры головки – 23 мм, тело – 14 мм, хвост – 22 мм. Структура однородна. Контуры ровные. ГПП в норме. Заключение: Признаки калькулезного холецистита. Диффузные изменения в паренхиме печени и поджелудочной железы. Аэробилия.

Лабораторные показатели после ЭТПВ:

Лейкоциты – $4,7 \times 10^9$ /л, гемоглобин – 134 г/л, эритроциты – $4,20 \times 10^{12}$ /л, глюкоза – 4,3 ммоль/л, билирубин – 10,8 (прямой – 3,4, непрямой – 7,4) мкмоль/л, амилаза – 134,5 ЕД/л, креатинин – 100,2 мкмоль/л, МНО – 0,95, фибриноген – 3,0 г/л, протромбиновое время – 10,4 с.

На 4 сутки после ЭТПВ пациенту была выполнена лапароскопическая холецистэктомия. Послеоперационный период протекал гладко. На 9 сутки пациент выписан из стационара с дальнейшими рекомендациями.

Заключительный диагноз: Хронический калькулезный холецистит. Холедохолитиаз.

Как показано выше, у данного мужчины с высоким риском развития ОПМП (36,4%), рассчитанным до ЭТПВ, было применено два метода профилактики: папиллотомия типичным способом и ГЭА. Чтобы ранний послеоперационный период протекал без осложнений, этот пациент не нуждался в интенсивной терапии, так как риск ОПМП после ЭТПВ составлял 17,1% (см главу 5).

При сравнении групп пациентов, у которых были выполнены изолированная ЭПСТ или ЭПСТ с БГД, обнаружено статистически значимое увеличение частоты развития ОПМП у больных ЭПСТ+БГД-группы, 25,0% (20/80) против 6,4% (18/282) – в ЭПСТ-группе ($\chi^2 = 22,99$, $p < 0,001$).

Для снижения желчной гипертензии некоторым больным выполнялись внутреннее (ЭПХ) и наружное дренирование холедоха (НБД). Как показал сравнительный анализ, в НБД-группе, по сравнению с ЭПХ-группой, ранний постманипуляционный период достоверно чаще осложнялся ОПМП (40,0% (16/40) vs 8,8% (3/34) случаев; $\chi^2 = 9,36$, $p = 0,002$).

Для возможности выполнения ЭТПВ применялась инсуффляция воздуха или CO_2 . В процессе статистического анализа доказано, что после использования CO_2 во время выполнения ЭТПВ, острый постманипуляционный панкреатит диагностировали достоверно реже, чем после выполнения инсуффляции воздухом, в 6,6% (12/182) против 14,1% (26/184) наблюдений ($\chi^2 = 5,59$, $p = 0,018$).

Значимую корреляцию выявили между риском развития ОПМП и длительностью ЭТПВ ($r = 0,307$, $p < 0,001$) (Рисунок 3.8).

Выявлено также, что размеры конкрементов также имели статистически значимое значение. У пациентов, у которых были конкременты более 10 мм, по сравнению с больными, в желчных протоках были обнаружены конкременты менее 10 мм, ОПМП осложнял ранний послеоперационный период достоверно чаще, в 17,4% (19/109) против 3,6% (4/110) случаев ($\chi^2 = 11,08$, $p = 0,001$).

У пациентов, у которых ранний постманипуляционный период осложнился ОПМП, ЭТПВ выполнялась достоверно дольше, чем у больных с неосложненным

послеоперационным периодом, $63,1 \pm 8,6$ минут против $50,0 \pm 13,6$ минут, соответственно ($t = 5,771$, $p < 0,001$).

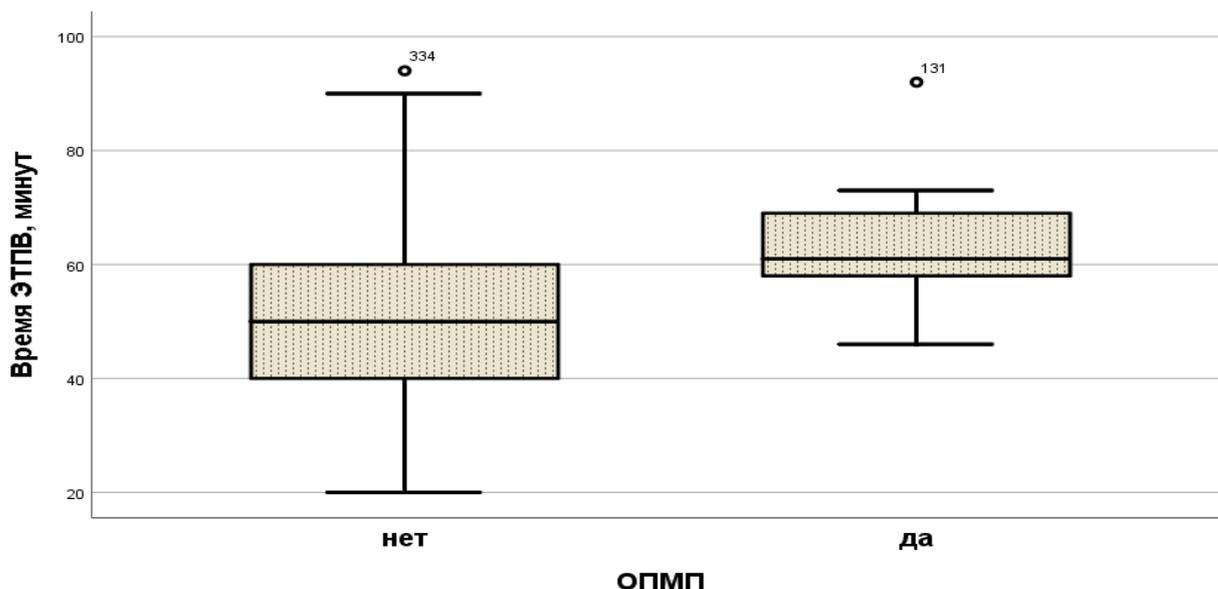


Рисунок 3.8 - Длительность ($M \pm SD$) выполнения ЭТПВ у пациентов с ОПМП и без него

Клинический пример.

Пациент К., 15.03.1961 года рождения (57 лет), история болезни №1111, 28.03.2022 г. в 10:00 в плановом порядке поступил в хирургическое отделение Клиники №1 ВолгГМУ с предварительным диагнозом: ПХЭС. Резидуальный холедохолитиаз. Механическая желтуха. В период с 19.03.2022 по 27.03.2022 г. пациент находился на стационарном лечении в хирургическом отделении ГУЗ ГKB №1, где по результатам обследований было принято решение о необходимости проведения ЭТПВ и переводе пациента в Клинику №1 ВолгГМУ.

При поступлении в Клинику №1 ВолгГМУ пациент предъявлял жалобы на желтушность кожных покровов, зуд, незначительные боли в правом подреберье и эпигастрии, слабость. Из анамнеза известно, что с 2000 г. пациент страдал хроническим калькулезным холециститом, в 2012 г. перенес лапароскопическую холецистэктомию.

При первичном осмотре: состояние средней степени тяжести, АД 140/80 мм рт.ст., ЧСС 72 уд/мин, температура тела 36,9, нормального питания, кожные

покрыты и слизистые иктеричны, язык суховат, обложен белым налетом. При поверхностной пальпации живот мягкий, слегка болезненный в правом подреберье и эпигастрии, селезенка не пальпируется, перитонеальные симптомы отрицательные.

Результаты проведенных лабораторных и инструментальных исследований в предоперационном периоде:

УЗИ ОБП (от 29.03.2022 г.): Печень не увеличена. Долевые протоки не расширены. Холедох расширен до 12 мм, в терминальном отделе холедоха конкремент d 6 мм. ПЖ не увеличена, вирсунгов проток – 2 мм. Селезенка не увеличена. Свободной жидкости в брюшной полости и в сальниковой сумке нет. Заключение: Диффузные изменения в паренхиме поджелудочной железы. Холедохолитиаз (конкремент терминального отдела холедоха).

ЭГДС (от 29.03.2022 г.): Эндоскопические признаки поверхностного рефлюкс-эзофагита, недостаточности кардии, НР-ассоциированного эрозивного антрум-гастрита, смешанного гастрита, эрозивного дуоденита. Рубцовая деформация луковицы ДПК.

Группа крови – А (II), резус – положительный (от 30.03.2022 г.).

ОАК (от 30.03.2022 г.): эритроциты – $5,1 \times 10^{12}/л$, Нб – 153 г/л, ЦП – 0,9, тромбоциты – $318 \times 10^9/л$, лейкоциты – $6,6 \times 10^9/л$ (э – 1, п – 2, с – 48, л – 42, м – 7), СОЭ – 10 мм/ч.

ОАМ (от 30.03.2022 г.): в пределах нормы.

Биохимия крови (от 30.03.2022 г.): АЛТ – 77 ЕД/л, АСТ – 64 ЕД/л, общий билирубин – 47,6 мкмоль/л, прямой – 17,0 мкмоль/л, непрямой – 30,6 мкмоль/л, тимоловая проба – 4,9 ед, креатинин – 90 мкмоль/л, мочевины – 6,1 ммоль/л, холестерин – 4,8 ммоль/л, амилаза – 73 Е/л, общий белок – 74 г/л.

Маркеры гепатитов, ВИЧ, сифилис отрицательно от 07.02.2018 г.

Коагулограмма (от 30.03.2022 г.): ПТИ – 105%, МНО – 0,94, АЧТВ – 32, фибриноген – 3,77 г/л.

Электролиты (от 30.03.2022 г.): К – 4,5 ммоль/л, Na – 142 ммоль/л, Са – 2,47 ммоль/л, Cl – 107 ммоль/л, рН – 7,38.

На основании анамнеза, предъявляемых жалоб, физикального осмотра, лабораторных и инструментальных исследований выставлен диагноз:

Диагноз основной: ПХЭС. Резидуальный холедохолитиаз.

Осложнение основного диагноза: Механическая желтуха.

Сопутствующий диагноз: Гипертоническая болезнь II. Артериальная гипертензия 1, риск 2.

02.04.2022 года была проведена операция: эндоскопическая папиллосфинктеротомия со стентированием вирсунгова протока, литоэкстракцией. От выполнения ГЭА больной отказался. Ретроспективно был рассчитан риск развития ОПМП до ЭТПВ (см. главу 5), который составлял 32,4%.

Протокол операции: Эндоскопическая картина в пищеводе, желудке и ДПК прежняя. БДС выражен умеренно, устье 2 мм, желчеотток скудный. При канюляции БДС освоен вирсунгов проток, выполнено его стентирование полиуретановым стентом d 5 Fr длиной 45 мм, по стенту оттекает прозрачный секрет. Канюляция холедоха на глубину до 80 мм по струне-проводнику. РХГ: тень холедоха расширена до 12 мм, неоднородна за счет дефекта наполнения округлой формы до 6 мм в терминальном отделе. ЭПСТ до 18 мм, выделилось большое количество застойной желчи. При инструментальной ревизии холедоха корзиной Дормиа и баллоном-экстрактором извлечен конкремент вышеуказанных размеров. Контроль гемостаза. Анестезиологическое пособие: наркотический анальгетик (промедол 2% -1,0) и сибазон 5 мг. Длительность ЭТПВ – 75 минут.

В послеоперационном периоде наблюдалась клиника острого панкреатита легкой степени тяжести, которая купирована проведением консервативной терапии и динамическим наблюдением в условиях хирургического отделения.

Результаты проводимых исследований в послеоперационном периоде:

УЗИ ОБП (от 06.04.2022 г.): Печень не увеличена. Долевые протоки не расширены. Холедох 6 мм, в нем воздух, конкременты не визуализируются. ПЖ не увеличена, вирсунгов проток не расширен. Селезенка не увеличена. Свободной жидкости в брюшной полости и в сальниковой сумке нет. Заключение: Диффузные изменения в паренхиме поджелудочной железы. Аэробилия.

ОАК (от 03.04.2022 г.): эритроциты – $4,8 \times 10^{12}$, Нб – 140 г/л, ЦП – 0,88, тромбоциты – 258×10^9 , лейкоциты – $9,1 \times 10^9$, э – 1, п – 2, с – 67, л – 20, м – 9, СОЭ – 32 мм/ч.

Биохимия крови (от 03.04.2022 г.): общий билирубин – 110,0 мкмоль/л, мочевина – 3,1 ммоль/л, амилаза – 1715,2 Е/л.

Коагулограмма (от 03.04.2022 г.): ПТВ – 10,5, МНО – 0,95, АЧТВ – 36, фибриноген – 5,2 г/л.

ОАМ (от 03.04.2022 г.): цвет – желтый, прозрачность – светло-мутная, плотность – 1022 г/л, реакция – кислая, эпителий – 2-4, лейкоциты – единичные, эритроциты – единичные. Белок, глюкоза, цилиндры – отсутствуют.

В результате проведенного лечения (инфузионная терапия, блокаторы протоновой помпы – омепразол, витамины группы С, К, транексам, антибактериальная терапия – цефтриаксон, октреотид, полисорб, дюфалак) динамика состояния была положительной (амилаза от 04.04.2022 г. – 422,7 ЕД/л, от 05.04.2022 г. – 183,6 ЕД/л, от 08.04.2022 г. – 58,3 ЕД/л). На 11 сутки пациенту выполнена дуоденоскопия с деинсталляцией стента вирсунгова протока.

На 12-е сутки пребывания в стационаре 09.04.2022 г. пациент был выписан в удовлетворительном состоянии, врачом-хирургом даны соответствующие рекомендации.

Как описано в данном примере, несмотря на использование эффективного метода профилактики (стентирования ГПП), длительное ЭТПВ (более 60 минут) и отказ от применения ГЭА привели к развитию острого панкреатита.

Проведен также сравнительный анализ величины папиллотомии и длину стента ГПП у пациентов ОПМП-группы и больных без ОПМП ($15,1 \pm 4,3$ vs $15,7 \pm 3,7$ мм и $56,9 \pm 12,6$ vs $56,5 \pm 10,6$ мм, соответственно). Статистически значимой зависимости от величины папиллотомии и длины стента ГПП в группах сравнения не выявлено ($t = -0,947$, $p = 0,344$ и $t = 0,229$, $p = 0,819$, соответственно). Частота развития ОПМП могла зависеть от травматичности вмешательства, одним из факторов которого являлось количество выполненных этапов ЭТПВ (Рисунок 3.9).

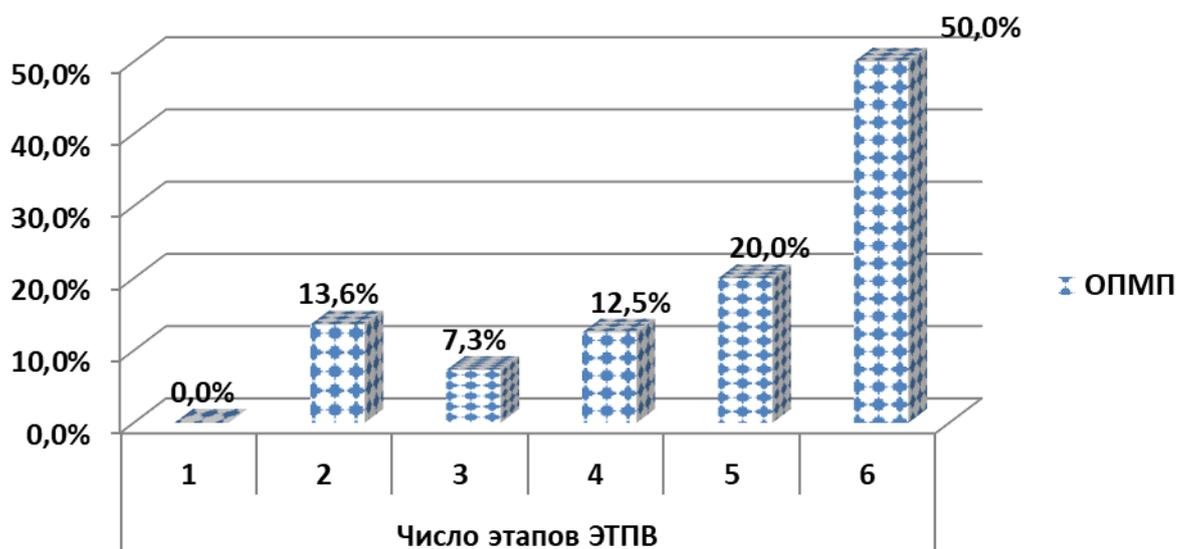


Рисунок 3.9 - Частота развития ОПМП в зависимости от количества этапов ЭТПВ

Одним этапом ЭТПВ ограничилось у 14 пациентов, при этом не зафиксировано ни одного случая ОПМП. У 110 больных ЭТПВ состояло из 2-х этапов, и ОПМП был диагностирован в 13,6% случаях. После выполнения 3-х этапов ЭТПВ, ОПМП был верифицирован в 7,3% (13/177), после 4-х этапов – в 12,5% (6/48), после 5-и этапов – в 20,0% (3/15) и после 6-и этапов – в 50,0% (1/2) наблюдений. Несмотря на значительный рост частоты развития ОПМП с увеличением количества этапов ЭТПВ, после статистической обработки значимого различия не выявлено ($\chi^2 = 9,725$, $df = 5$, $p = 0,083$). Таким образом, статистически значимое влияние на частоту развития ОПМП оказывало время выполнения ЭТПВ, а не количество выполненных манипуляций.

При выполнении ЭТПВ применялись различные виды анестезиологических пособий: тотальная внутривенная анестезия (ТВВА) (пропофол 1,0%), грудная эпидуральная анальгезия (ГЭА) (ропивакаин 0,3-0,5%) и наркотический анальгетик (НА) (промедол 2%). Во всех случаях они дополнялись введением анксиолитическим средством (диазепам 0,5%). После применения ТВВА, ОПМП был диагностирован в 6,7% (4/60), после НА – в 14,0% (32/228) и после ГЭА – 2,6% (2/78) случаях. Доказано, что после применения ГЭА вероятность развития ОПМП достоверно ниже, чем после использования других анестезиологических пособий ($\chi^2 = 9,284$, $df = 2$, $p = 0,010$).

Для определения скорректированного отношения шансов статистически значимых клинических предикторов ОПМП был проведен бинарный логистический регрессионный анализ обратным пошаговым методом (таблица 3.10).

Таблица 3.10 - Зависимость риска развития ОПМП от клинических переменных

Логистический регрессионный анализ						
Критерии коэффициентов и сводка для модели						
χ^2	p			R ² Нэйджелкерка		
102,425	<0,001			0,768		
Переменные в уравнении						
Модель	B	SD	Вальд	p	Exp (B)	95% ДИ
Длительность ЭТПВ	0,127	0,023	31,699	<0,001	1,136	1,08-1,19
Стентирование ГПП	-1,256	0,543	17,252	<0,001	0,305	0,04-0,71
СО ₂	-1,070	0,522	4,203	0,040	0,343	0,12-0,95
α -Амилаза до ЭТПВ	0,030	0,006	24,861	<0,001	1,031	1,02-1,04
Общий билирубин до ЭТПВ	-0,012	0,006	4,535	0,033	0,988	0,97-0,99
Креатинин до ЭТПВ	-0,025	0,011	5,293	0,021	0,975	0,95-0,99
ФНО- α до ЭТПВ	0,139	0,074	10,394	0,001	1,170	1,09-1,45
Константа	-11,408	2,002	27,037	<0,001	<0,001	

Показанная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$), которая определяла значительные 76,8% дисперсии вероятности развития ОПМП. Как показано в модели, увеличение длительности выполнения ЭТПВ на 1 минуту приводило к повышению шанса ОПМП в 1,14 раз. На эти шансы достоверно влиял и уровни α -амилазы, общего билирубина, креатинина и ФНО- α в плазме крови до выполнения ЭТПВ. И если более высокие показатели α -амилазы на 1 ЕД/л и ФНО- α на 1 пг/мл увеличивали вероятность ОПМП на 3,1% и 17,0%, соответственно, то повышение общего билирубина на 1 мкмоль/л и креатинина на 1 мкмоль/л было сопряжено со снижением шансов этого осложнения на 1,2% и 2,5%, соответственно. Но самое значительное снижение вероятности развития

ОПМП мы наблюдали после стентирования ГПП и использования CO₂, а не воздуха, при инсуффляции во время ЭТПВ. Стентирование ГПП понижало шансы ОПМП в 3,3 раза, а применение CO₂ – в 2,9 раза. Специфичность, чувствительность и эффективность модели составили 95,8%, 91,3% и 95,3%, соответственно. Была также выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь ОПМП с интраоперационными осложнениями – кровотечением из зоны папиллотомии ($r = 0,797$, $p < 0,001$) и перфорацией ДПК ($r = 0,571$, $p < 0,001$). У пациентов, у которых ЭТПВ осложнилось кровотечением из зоны папиллотомии, ОПМП был диагностирован достоверно чаще, чем у больных без этого осложнения: в 72,4% (21/29) против 5,0% (17/337) случаев ($\chi^2 = 130,25$, $p < 0,001$). Перфорация ДПК также была сопряжена с повышением частоты развития ОПМП и была достоверно выше, чем у пациентов без этого осложнения (60,0% (3/5) vs 9,7% (35/361) случаев; $\chi^2 = 13,41$, $p < 0,001$).

Для определения скорректированного отношения шансов статистически значимых клинических и пациентозависимых предикторов кровотечения из зоны папиллотомии и перфорации ДПК был проведен бинарный логистический регрессионный анализ обратным пошаговым методом (таблица 3.11).

Представленные регрессионные модели были статистически значимыми ($p < 0,05$), которые определяли значительные 83,3% дисперсии вероятности кровотечения из зоны папиллотомии и небольшой 21,5% дисперсии риска перфорации ДПК.

Как показано в первой модели, вероятность кровотечения из зоны папиллотомии повышалась при использовании атипичной техники папиллотомии в 3,6 раза и при повышении уровня АЧТВ на 1 секунду на 4,9%. Повышение же уровня фибриногена на 1 г/л снижало вероятность кровотечения в 2,6 раза. Специфичность, чувствительность и эффективность модели для расчета вероятности кровотечения из зоны папиллотомии составили 99,7%, 93,5% и 98,6%, соответственно.

Во второй модели, описывающей вероятность перфорации ДПК, показано, что наличие у пациента перипапиллярного дивертикула повышали риск этого

осложнения в 1,7 раз. Специфичность, чувствительность и эффективность модели составили 74,6%, 70,1% и 73,0%, соответственно. Вероятно, риск перфорации ДПК был в большей степени связан с качеством подготовки больного к операции, опытом врача-эндоскописта или другими субъективными факторами.

Таблица 3.11 - Зависимость риска кровотечения из зоны папиллотомии и перфорации ДПК от клинических и пациентозависимых переменных

Логистический регрессионный анализ							
Кровотечение из зоны папиллотомии	Критерии коэффициентов и сводка для модели						
	χ^2	p			R ² Нэйджелкерка		
	160,015	<0,001			0,833		
	Переменные в уравнении						
	Модель	B	SD	Вальд	p	Exp (B)	95% ДИ
	Фибриноген	-1,420	1,044	5,376	0,020	0,389	0,01-0,69
	АЧТВ	0,067	0,152	19,285	0,022	1,049	1,45-2,63
Атипичная ЭПСТ	1,292	1,046	1,526	0,017	3,642	1,47-8,31	
Константа	-6,016	7,830	0,805	0,007	0,001		
Перфорация ДПК	Критерии коэффициентов и сводка для модели						
	χ^2	p			R ² Нэйджелкерка		
	10,740	0,013			0,215		
	Переменные в уравнении						
	Модель	B	SD	Вальд	p	Exp (B)	95% ДИ
	Возраст	-0,039	0,028	1,868	0,042	0,962	0,91-0,99
	Перипапиллярный дивертикул	0,691	0,098	6,011	0,014	1,749	0,72-6,79
Константа	10,576	5,724	3,414	0,025	3,178		

В процессе обработки полученных результатов выяснили, что ряд клинически значимых послеоперационных осложнений (острое повреждение почек, острый респираторный дистресс-синдром и синдром полиорганной недостаточности) был тесно связаны с ОПМП (таблица 3.12).

Таблица 3.12 - Корреляционная связь ОПМП с острым повреждением почек (ОПП), острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и синдромом полиорганной недостаточности (СПОН)

Переменная		ОПП	ОРДС	СПОН
ОПМП	r Спирмена	0,816	0,673	0,717
	p (двухсторонняя)	< 0,001	< 0,001	< 0,001

У исследованных пациентов доказана прямая статистически значимая корреляционная связь ОПП ($r = 0,816$, $p < 0,001$), ОРДС ($r = 0,673$, $p < 0,001$) и СПОН ($r = 0,717$, $p < 0,001$) с острым постманипуляционным панкреатитом, а не с коморбидным фоном больных, не объемом и не качеством консервативной терапии и т.д. При развитии транзиторной гиперамилаземии наблюдалась достоверная обратная корреляционная связь с ОПП ($r = -0,428$, $p = 0,014$) и ОРДС ($r = -0,311$, $p = 0,033$).

В то же время, статистически значимой корреляционной связи между ОПМП и пост-ЭТПВ холангитом не обнаружено ($r = 0,053$, $p = 0,313$).

Для определения статистически значимых клинических предикторов пост-ЭТПВ холангита был проведен бинарный логистический регрессионный анализ обратным пошаговым методом (таблица 3.13).

Данная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$), которая определяла значительные 59,3% дисперсии вероятности развития пост-ЭТПВ холангита. Как показано в модели, увеличение возраста на 1 год, уровней лейкоцитемии на 1 тыс. и ФНО- α на 1 пг/мл повышали вероятность пост-ЭТПВ холангита на 4,0%, 8,3% и 5,0%, соответственно. Но наиболее значительное повышение шанса развития пост-ЭТПВ холангита наблюдалось после назобилиарного дренирования, в 1,7 раза. Специфичность, чувствительность и эффективность модели составили 82,6%, 80,0% и 82,5%, соответственно.

Зная опасность развития ОПМП после ЭТПВ, у 312 из 366 (85,2%) пациентов мы применяли два медикаментозных метода профилактики: п/к р-р Октреотида 300 мкг или per rectum свечи Диклофенака 100 мг.

Таблица 3.13 - Зависимость риска развития пост-ЭТПВ холангита от клинических переменных

Логистический регрессионный анализ						
Критерии коэффициентов и сводка для модели						
χ^2	p			R ² Нэйджелкерка		
51,558	<0,001			0,593		
Переменные в уравнении						
Модель	B	SD	Вальд	P	Exp (B)	95% ДИ
Возраст	0,039	0,034	1,360	0,044	1,040	1,01-1,11
Лейкоцитоз до ЭТПВ	0,080	0,134	4,370	0,037	1,083	1,02-1,72
ФНО- α до ЭТПВ	0,042	0,297	6,262	0,012	1,050	1,08-3,76
Назобилиарное дренирование	0,748	0,980	14,635	<0,001	1,741	1,22-9,57
Константа	-12,426	4,720	13,632	<0,001	0,001	

На рисунке 3.10 показана частота развития ОПМП, в зависимости от применяемых медикаментозных методов профилактики.

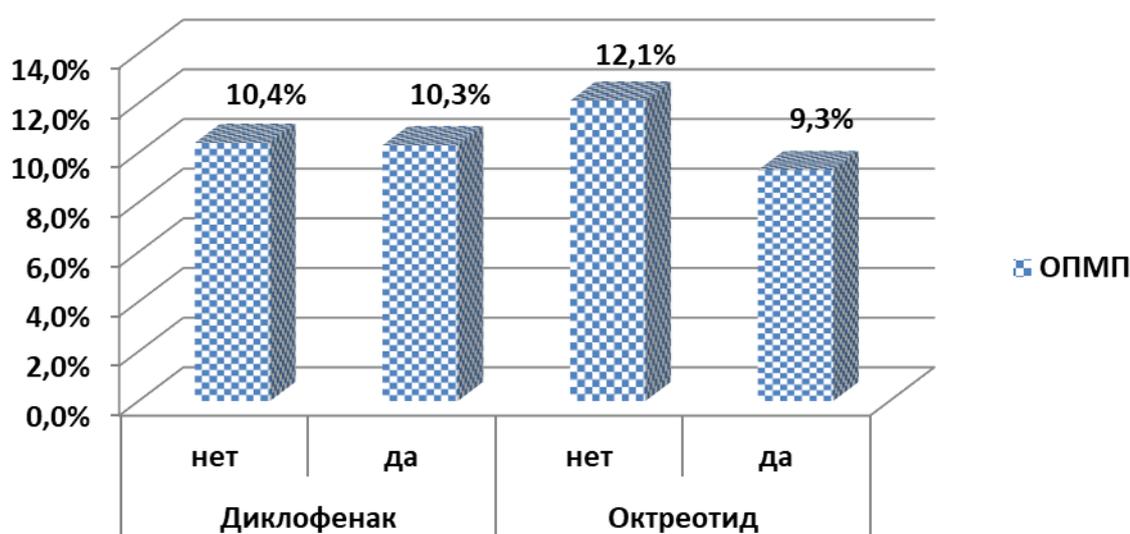


Рисунок 3.10 - Частота развития ОПМП, в зависимости от применяемых медикаментозных методов профилактики

После применения свеч диклофенака у 87 больных мы наблюдали снижение частоты развития ОПМП с 10,4% (29/279) до 10,3% (9/87) случаев ($\chi^2 = 0,001$, $p = 0,989$), а после подкожного введения раствора октреотида у 225 пациентов – с 12,1% (17/141) до 9,3% (21/225) наблюдений ($\chi^2 = 0,691$, $p = 0,406$), но это снижение было статистически незначимым. То есть, на частоту развития ОПМП большее влияние оказывали пол и возраст пациентов, характер основного заболевания, тактика врача-эндоскописта и врача-анестезиолога, а не медикаментозные методы профилактики.

Как показано выше, на риск развития ОПМП влияет множество факторов, что осложняет выбор эффективного метода профилактики у конкретного больного. Но в следующих главах мы предложим свой подход к решению этой проблемы.

ГЛАВА 4. СПОСОБЫ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРОГО ПОСТМАНИПУЛЯЦИОННОГО ПАНКРЕАТИТА

Риск развития ОПМП зависел от множества факторов: пола и возраста больных, характера основного заболевания и коморбидного фона, исходных лабораторных показателей и характера ЭТПВ. Это предполагало и различный подход к вопросу профилактики этого осложнения.

К методам профилактики ОПМП, как было показано в главе 3, можно было отнести (Рисунок 4.1):

1. снижение длительности ЭТПВ;
2. типичную папиллотомию;
3. использование для инсуффляции CO₂;
4. стентирование ГПП;
5. выполнение грудной эпидуральной анальгезии (ГЭА).

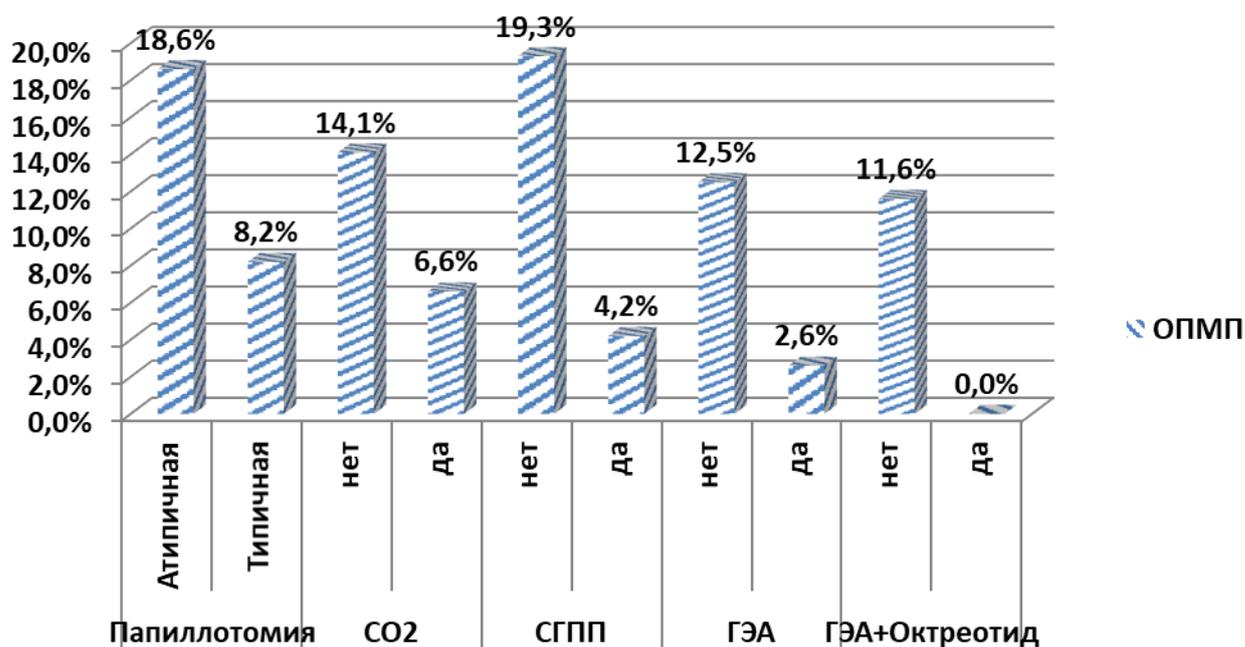


Рисунок 4.1 - Анализ эффективности профилактики ОПМП у пациентов общей выборки

Статистически значимое снижение частоты развития ОПМП наблюдалось при сравнении групп больных, у которых выполнялась типичная папиллотомия (8,2% (24/292) vs 18,6% (13/70) – при атипичной папиллотомии; $\chi^2 = 6,594$, $p = 0,010$), для инсуффляции использовали CO₂ (6,6% (12/182) vs 14,1% (26/184) – после инсуффляции воздуха; $\chi^2 = 5,586$, $p = 0,018$). Также, ОПМП достоверно реже осложнял послеоперационный период после стентирования ГПП (4,2% (9/216) vs 19,3% (29/150) – при отказе от стентирования ГПП; $\chi^2 = 21,885$, $p < 0,001$) и при применении ГЭА (2,6% (2/78) vs 12,5% (36/288) – при отказе от ГЭА; $\chi^2 = 6,512$, $p = 0,011$). Такой же профилактический эффект был получен при комбинации ГЭА и п/к введения раствора октреотида 300 мкг (0,0% (0/38) vs 11,6% (38/328); $p = 0,027$).

Для определения скорректированного отношения шансов этих методов профилактики был проведен логистический регрессионный анализ (таблица 4.1).

Таблица 4.1 - Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики

Логистический регрессионный анализ						
Критерии коэффициентов и сводка для модели						
χ^2	P			R ² Нэйджелкерка		
76,496	<0,001			0,588		
Переменные в уравнении						
Модель	B	SD	Вальд	p	Exp (B)	95% ДИ
Время ЭТПВ	0,097	0,017	31,163	<0,001	1,102	1,07-1,14
Типичная ЭПСТ	-1,406	0,441	10,170	0,001	0,245	0,10-0,58
CO ₂	-0,084	,437	4,037	0,046	0,919	0,85-0,99
Стентирование ГПП	-1,593	0,461	11,929	0,001	0,203	0,08-0,50
ГЭА	-1,570	0,787	3,980	0,046	0,208	0,04-0,97
Константа	-5,840	1,019	32,848	<0,001	0,003	

Данная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$), и она определяла 58,7% дисперсии вероятности развития ОПМП. Как показано в таблице, увеличение длительности выполнения ЭТПВ на 1 минуту увеличивало

шансы развития острого панкреатита на 9,7%, а инсуффляция CO₂ снижала на 8,4%. Выполнение же папиллотомии типичным способом и стентирование ГПП снижали вероятность ОПМП в 4,1 раза и в 4,9 раза, соответственно. В свою очередь, после применения ГЭА в качестве метода анестезии ЭТПВ, шансы ОПМП снижались в 4,8 раза. Специфичность, чувствительность и эффективность модели составили 79,0%, 81,6% и 79,2%, соответственно. Но этот анализ был выполнен без учета возраста и пола пациентов, характера основной патологии и коморбидности.

Клинический пример.

Пациент Н., 19.02.1961 (62 лет) обратилась в ГУЗ ГKB СМП 25 на плановое оперативное лечение.

Жалобы: Жалобы на боли в правом подреберье

Анамнез заболевания: с 25.11.2023 по 29.11.2023 находилась на лечении в х/о ГУЗ ГKB СМП 25 с диагнозом ЖКБ. хронический холецистит
Холедохолитиаз.

Физикальное исследование: состояние средней тяжести. Кожные покровы телесного цвета, обычной влажности, отеки отсутствуют, видимые слизистые розовые. Лимфатические узлы при пальпации не увеличены. костно-мышечная система без патологических изменений. при аускультации легких дыхание проводится по всем отделах, хрипов нет. При перкуссии и аускультации сердца: тоны сердца ясные, ритмичные, перкурторно границы сердца не изменены. При пальпации органов брюшной полости живот мягкий, пальпация болезненна в правом подреберье. Симптомы раздражения брюшины не определяются. Стул нормальный, оформленный, без патологических включений. Мочеполовая система без патологий. Т тела 36,6 (С), ЧСС 77, ЧДД 17, АД 120/90 мм. рт. ст., сатурация кислорода 99%.

УЗИ органов брюшной полости до ЭПСТ:

Печень: не увеличена. Контуры: Ровные. Структура: Однородная, мелкозернистая. Эхогенность: повышенная Сосудистый рисунок: норма
Внутрипеченочные желчные протоки: не расширены. Холедох: 11 мм.

Желчный пузырь: Форма: не изменена Контур: Ровные Содержимое: однородное Конкременты: в проекции дна группа мелких конкрементов

Поджелудочная железа: Вирсунгов проток: 2 мм. Контур: ровные. Структура: Однородная. Эхогенность: норма.

Свободная жидкость в брюшной полости: не определяется.

Заключение: Диффузные изменения паренхимы печени. Конкременты желчного пузыря. Расширение с/3 холедоха до 11 мм. В просвете холедоха в дистальной части определяются гиперэхогенные структуры со слабовыраженной акустической тенью 3-4 мм

При рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлено.

Лабораторные показатели до ЭПСТ:

Б/х крови: а-амилаза 31,5 ед/л, АЛТ 69,2 ед/л, АСТ 49,4 ед/л, билирубин (общий) 24,1 мкмоль/л, билирубин (прямой) 5,7 мкмоль/л, глюкоза 8,91 ммоль/л, мочевины 6,7 ммоль/л, креатинин 121,8 мкмоль/л, общий белок 73,3 г/л.

Коагулограмма: МНО 0,94, протромбин по Квику 117%.

ОАК: Лейкоциты $8,6 \times 10^9$ /л, эритроциты $4,6 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 135 г/л, тромбоциты 258×10^9 /л.

ЭГДС: Заключение: Эндоскопические признаки недостаточности кардии, эрозивного антрум-гастрита».

На основании полученных данных установлен основной диагноз: ЖКБ. Хронический холецистит Холедохолитиаз.

До ЭТПВ был рассчитан риск развития ОПМП, который составлял 18,2%.

Протокол ЭТПВ:

Манипуляция выполнена под ТВВА. Эндоскопическая картина в желудке эрозивного гастрита. БДС визуализируется интрадивертикулярно, в составе продольной складки, устье до 2 мм, желчеотток сохранен. Канюляция холедоха на глубину до 80 мм по струне-проводнику. На РХГ: тень холедоха до 10мм, однородна. ЭПСТ до 12 мм, дополнена баллонной гидродилатацией до 2 атм.

При инструментальной ревизии холедоха корзиной Дормиа и баллоном экстрактором конкрементов не выявлено. С целью профилактики

постманипуляционного панкреатита выполнено стентирование вирсунгова протока полиуретановым стентом d 5 Fr длиной 50 мм, по стенту оттекает прозрачный секрет. Контроль гемостаза.

Заключение: Перипапиллярный дивертикул. Дивертикулярная компрессия терминального отдела холедоха.

Лабораторные показатели после ЭПСТ:

б/х крови: а-амилаза 36,4 ед/л, АЛТ - ед/л, АСТ - ед/л, билирубин (общ) 32,8 мкмоль/л, билирубин (прям) 7,1 мкмоль/л, глюкоза – 7,8 ммоль/л, мочевины – 6,6 ммоль/л, креатинин – 111,3 мкмоль/л, общий белок - 70 г/л.

ОАК: Лейкоциты $7,6 \cdot 10^9$ /л, эритроциты $4,54 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин 131 г/л, тромбоциты $263 \cdot 10^9$ /л, лимфоциты 13%.

УЗИ после ЭПСТ:

Печень: не увеличена. Контуры: Ровные. Структура: неоднородная. Эхогенность: повышенная. Внутривеночные желчные протоки: не расширены. Холедох не расширен на всем протяжении. Желчный пузырь: Форма: не изменена. Контуры: Ровные. Содержимое: гиперэхогенная взвесь. Поджелудочная железа: Вирсунгов проток: 2 мм. Контуры: ровные. Структура: неоднородная. Эхогенность: повышена. Свободная жидкость в брюшной полости: не определяется. Заключение: Холециститиаз. Аэробилия. Диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы».

После ЭПСТ пациент находился под динамическим наблюдением в хирургическом отделении.

Послеоперационный период протекал без осложнений.

Проведено лечение: р-р 0,9% NaCl - 1000 мл в/венно, капельно; р-р глюкозы 5%-500 мл в/в капельно; р-р Дротаверин 2 мл 2 р/сутки в/м р-р; Платифиллина гидротартрат 0.2 %- 1 мл пк 3 р/д; р-р Кетороллак 1,0 3 р/сутки в/м; Капсулы Омез 20 мг по 1 кап 2 раза в сутки; р-р Октреотида 0,1 мг в/в капельно в системе.

28.11.23 выполнена дуоденоскопия с деинсталляцией стента вирсунгова протока.

29.11.23 г. больной выписан в удовлетворительном состоянии.

Как показано в данном клиническом примере, несмотря на высокий риск ОПМП (18,2%), стентирование ГПП являлось эффективным способом профилактики этого осложнения.

4.1 Профилактика острого постманипуляционного панкреатита в зависимости от возраста и пола больных

Как показано в 3 главе, возраст и пол пациентов были значимыми факторами риска развития ОПМП.

Анализ эффективности доказанных методов профилактики ОПМП у больных до 44 лет представлен на рисунке 4.2.

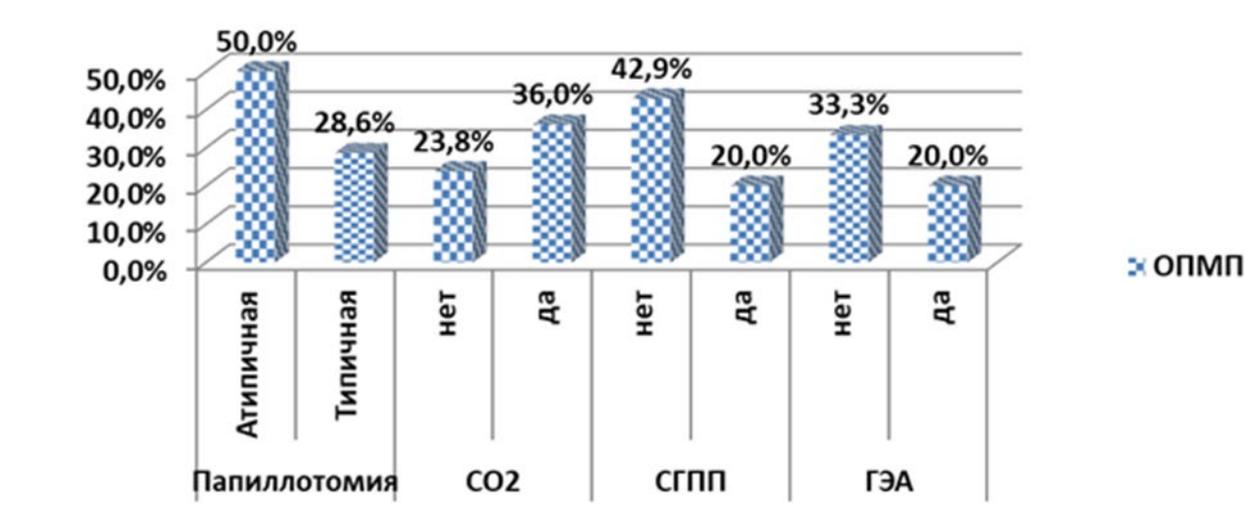


Рисунок 4.2 - Анализ эффективности профилактики ОПМП у больных до 44 лет

Применение типичной папиллотомии, стентирования ГПП и ГЭА снижали риск развития ОПМП у больных до 44 лет с 50,0% (2/4) до 28,6% (12/42) ($\chi^2 = 0,792$, $p = 0,373$), с 42,9% (9/21) до 20,0% (5/25) ($\chi^2 = 2,816$, $p = 0,093$) и с 33,3% (12/36) до 20,0% (2/10) ($\chi^2 = 0,657$, $p = 0,418$) случаев, соответственно, но, из-за небольшого объема выборки, это снижение было статистически недостоверным. Использование СО₂ для инсуффляции при выполнении ЭТПВ у данной группы больных несколько повышало риск этого осложнения (с 23,8% (5/21) до 36,0% (9/25)), но это повышение было статистически незначимым ($\chi^2 = 0,801$, $p = 0,371$).

Зависимость риска развития ОПМП у больных до 44 лет от применения методов профилактики показана в таблице 4.2.

Таблица 4.2 - Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у больных до 44 лет

Критерии коэффициентов и сводка для модели						
χ^2	P			R ² Нэйджелкерка		
13,553	0,019			0,361		
Переменные в уравнении						
Модель	B	SD	Вальд	p	Exp (B)	95% ДИ
Время ЭТПВ	0,085	0,040	4,499	0,034	1,089	1,0—1,18
Типичная ЭПСТ	-1,528	1,244	1,507	0,220	0,217	0,02-2,49
СО ₂	0,751	0,796	0,889	0,346	2,119	0,45-10,1
Стентирование ГПП	-1,117	0,792	1,990	0,158	0,327	0,07-1,55
ГЭА	-0,713	1,041	0,469	0,493	0,490	0,07-2,77
Константа	-3,970	2,664	2,221	0,136	0,019	

Несмотря на небольшой объем выборки, составляющих модель компонентов, данная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,05$), и она определяла 36,1% дисперсии вероятности развития ОПМП. Как показано в таблице, увеличение длительности выполнения ЭТПВ на 1 минуту и инсуффляция СО₂ увеличивали шансы развития острого панкреатита на 8,5% и в 2,1 раза, соответственно. Выполнение папиллотомии типичным способом и стентирование ГПП снижали вероятность ОПМП в 4,6 раза и в 3,1 раза, соответственно. В свою очередь, после применения ГЭА в качестве метода анестезии ЭТПВ, шансы ОПМП снижались в 2,0 раза. Специфичность, чувствительность и эффективность модели составили 75,0%, 78,6% и 76,1%, соответственно.

У больных от 44 до 59 лет применение типичной папиллотомии, стентирования ГПП и ГЭА достоверно снижали частоту развития ОПМП с 44,4% (16/36) до 2,3% (2/88) ($\chi^2 = 36,616$, $p < 0,001$), с 24,6% (14/57) до 6,0% (4/67) ($\chi^2 = 8,578$, $p = 0,003$) и с 17,6% (18/102) до 0,0% (0/22) ($\chi^2 = 4,542$, $p = 0,033$) случаев,

соответственно. Использование CO₂ для инсуффляции при выполнении ЭТПВ у данной группы больных также статистически значимо снижало риск этого осложнения (с 23,3% (17/73) до 2,0% (1/51) случаев; $\chi^2 = 11,005$, $p = 0,001$) (Рисунок 4.3).

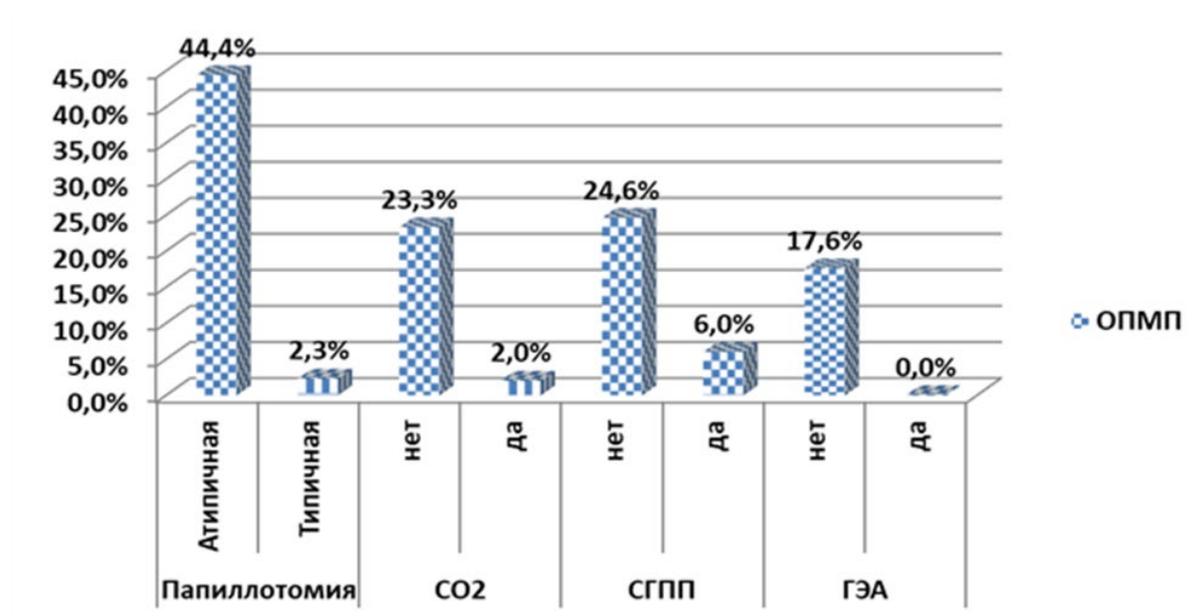


Рисунок 4.3 - Анализ эффективности профилактики ОПМП у больных от 44 до 59 лет

Зависимость риска развития ОПМП у больных 44-59 лет от применения доказанных методов профилактики показана в таблице 4.3.

Таблица 4.3 - Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у больных 44-59 лет

Критерии коэффициентов и сводка для модели						
χ^2	p			R ² Нэйджелкерка		
71,585	<0,001			0,779		
Переменные в уравнении						
Модель	B	SD	Вальд	P	Exp (B)	95% ДИ
Время ЭТПВ	0,092	0,005	9,614	0,002	1,094	1,03-1,39
Типичная ЭПСТ	-0,572	0,051	7,650	0,013	0,414	0,09-0,76
CO ₂	-0,075	0,003	3,665	0,047	0,953	0,32-0,98
Стентирование ГПП	-0,078	0,010	4,005	0,042	0,925	0,41-0,99
Константа	-10,774	3,756	8,229	0,004	0,000	

Данная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$), и она определяла 77,9% дисперсии вероятности развития ОПМП. Как показано в таблице, увеличение длительности выполнения ЭТПВ на 1 минуту увеличивало шансы развития острого панкреатита на 9,2%. Выполнение папиллотомии типичным способом снижало вероятность ОПМП в 2,4 раза, а стентирование ГПП и использование для инсuffляция CO_2 – на 7,8% и 7,5%, соответственно. В свою очередь, после применения ГЭА в качестве метода анестезии ЭТПВ, не было зафиксировано ни одного случая ОПМП, поэтому этот компонент исключен из модели. Специфичность, чувствительность и эффективность модели составили 97,2%, 88,9% и 96,0%, соответственно.

Анализ эффективности доказанных методов профилактики ОПМП у больных старше 60 лет представлен на рисунке 4.4.

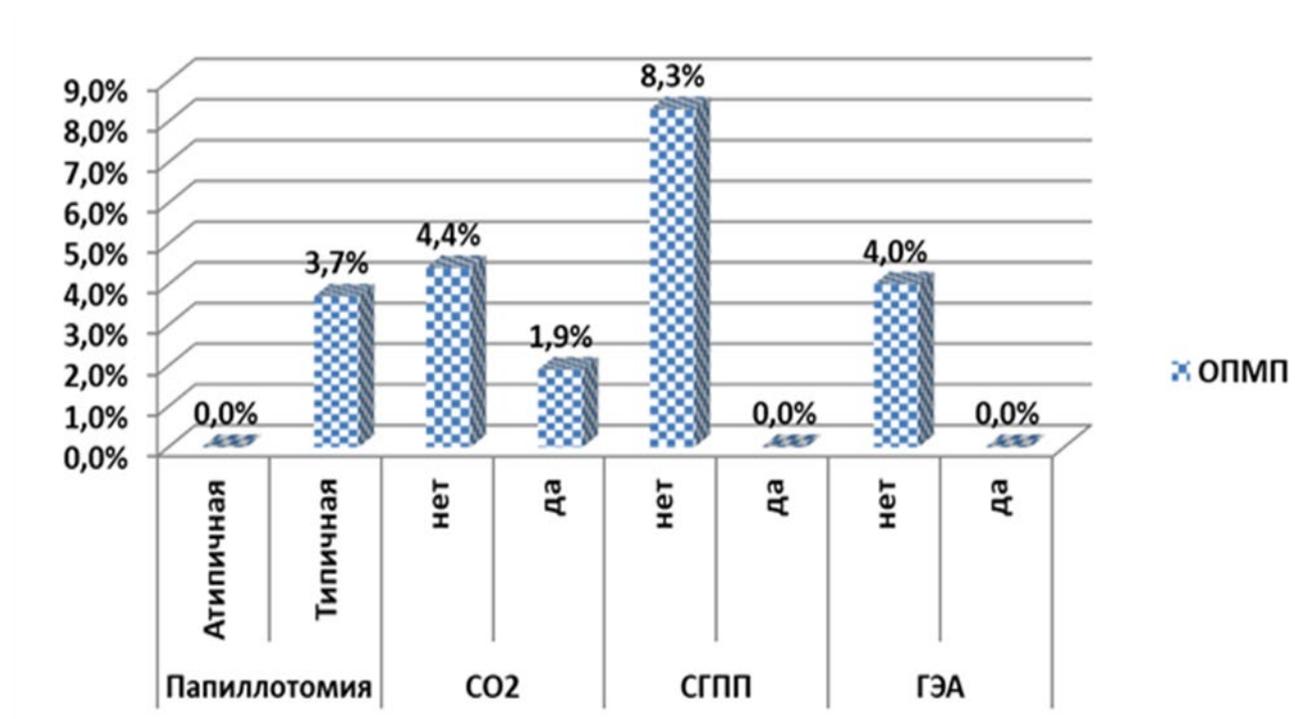


Рисунок 4.4 - Анализ эффективности профилактики ОПМП у больных старше 60 лет

У больных старше 60 лет применение стентирования ГПП достоверно снижало частоту развития ОПМП с 8,3% (6/72) до 0,0% (0/124) ($\chi^2 = 10,660$, $p = 0,001$). Использование CO_2 для инсuffляции и ГЭА при выполнении ЭТПВ у

данной группы больных снижало риск этого осложнения с 4,4% (4/90) до 1,9% (2/106) ($\chi^2 = 1,073$, $p = 0,300$) и с 4,0% (6/150) до 0,0% (0/46) ($\chi^2 = 1,898$, $p = 0,168$), соответственно, но это снижение было статистически незначимым. При сравнении типичной и атипичной папиллотомии выявлено, что выполнение папиллотомии типичным методом сопровождалось повышением частоты развития ОПМП от 0,0% (0/34) до 3,7% (6/196) случаев, но это повышение также было статистически незначимым ($\chi^2 = 1,299$, $p = 0,254$).

Зависимость риска развития ОПМП у больных старше 60 лет от применения доказанных методов профилактики показана в таблице 4.4.

Таблица 4.4 - Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у больных старше 60 лет

Критерии коэффициентов и сводка для модели						
χ^2	p			R ² Нэйджелкерка		
24,202	<0,001			0,485		
Переменные в уравнении						
Модель	B	SD	Вальд	P	Exp (B)	95% ДИ
Время ЭТПВ	0,061	0,004	3,213	0,073	1,063	0,99-1,14
СГПП	-0,791	0,067	4,308	0,035	0,318	0,05-0,98
ГЭА	-0,501	0,014	4,340	0,037	0,487	0,08-0,96
Константа	-3,983	0,153	5,890	0,007	<0,001	

Представленная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$), и она определяла 48,5% дисперсии вероятности развития ОПМП. Как показано в таблице, увеличение длительности выполнения ЭТПВ на 1 минуту увеличивало шансы развития острого панкреатита на 6,1%. Стентирование ГПП и использование ГЭА снижало вероятность ОПМП в 3,1 раза и в 2,1 раза, соответственно, у больных данной возрастной категории. Специфичность, чувствительность и эффективность модели составили 91,6%, 83,3% и 91,3%, соответственно.

Сравнительный анализ эффективности профилактики ОПМП в зависимости от пола больных показан на рисунке 4.5.

У женщин применение типичной папиллотомии, стентирования ГПП и обезболивание с помощью ГЭА достоверно снижали частоту развития ОПМП с 38,1% (16/42) до 7,8% (18/232) ($\chi^2 = 30,111$, $p < 0,001$), с 24,1% (26/108) до 4,8% (8/166) ($\chi^2 = 22,319$, $p < 0,001$) и с 14,4% (32/222) до 3,8% (2/52) ($\chi^2 = 4,329$, $p = 0,037$) случаев, соответственно. Использование у женщин CO_2 для инсuffляции при выполнении ЭТПВ также статистически значимо снижало риск этого осложнения (с 17,8% (24/135) до 7,2% (10/139) случаев; $\chi^2 = 7,058$, $p = 0,008$).

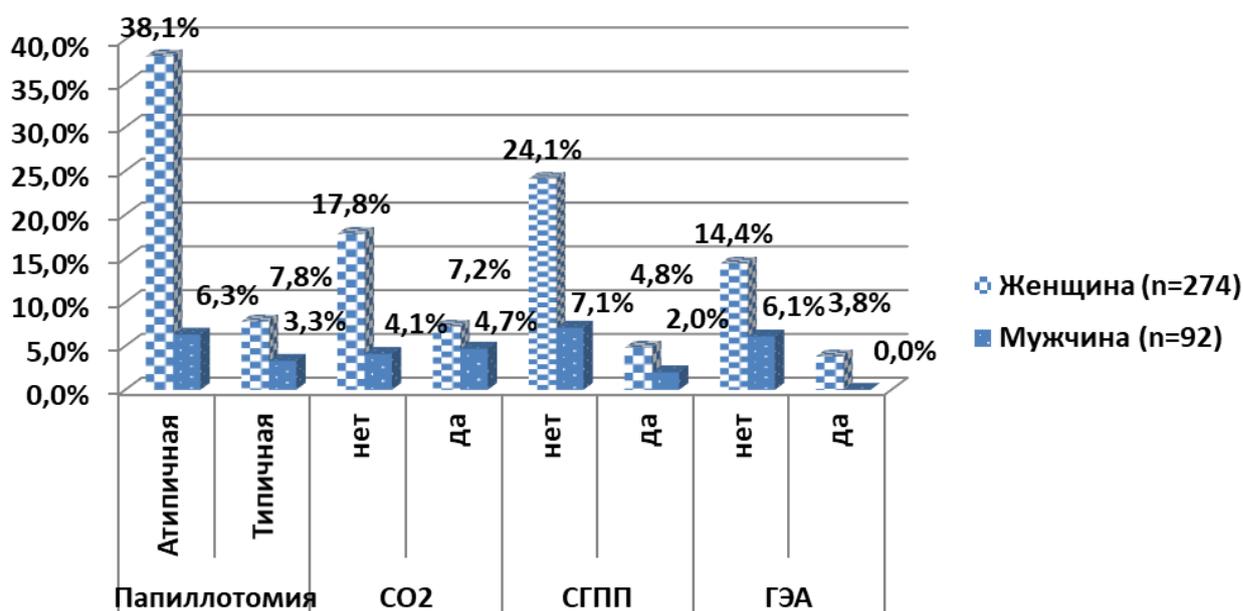


Рисунок 4.5 - Сравнительный анализ эффективности профилактики ОПМП в зависимости от пола больных

У мужчин применение типичной папиллотомии, стентирования ГПП и обезболивание с помощью ГЭА снижали частоту развития ОПМП с 6,3% (2/32) до 3,3% (2/60) ($\chi^2 = 0,427$, $p = 0,514$), с 7,1% (3/42) до 2,0% (1/50) ($\chi^2 = 1,452$, $p = 0,228$) и с 6,1% (4/66) до 0,0% (0/26) ($p = 0,199$) случаев, соответственно, но, из-за небольшого объема выборки, это снижение было статистически незначимым. Использование у мужчин CO_2 для инсuffляции при выполнении ЭТПВ статистически незначимо повышало риск этого осложнения (с 4,1% (2/49) до 4,7% (2/43) случаев; $\chi^2 = 0,018$, $p = 0,894$).

Зависимость риска развития ОПМП у женщин при применении доказанных методов профилактики показана в таблице 4.5.

Представленная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$), и она определяла 48,5% дисперсии вероятности развития ОПМП. Как показано в таблице, увеличение длительности выполнения ЭТПВ на 1 минуту увеличивало шансы развития острого панкреатита на 6,1%. Стентирование ГПП и использование ГЭА снижало вероятность ОПМП в 3,1 раза и в 2,1 раза, соответственно, у больных данной возрастной категории. Специфичность, чувствительность и эффективность модели составили 91,6%, 83,3% и 91,3%, соответственно.

Таблица 4.5 - Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у женщин

Критерии коэффициентов и сводка для модели						
χ^2	p			R ² Нэйджелкерка		
75,418	<0,001			0,456		
Переменные в уравнении						
Модель	B	SD	Вальд	P	Exp (B)	95% ДИ
Время ЭТПВ	0,105	0,022	23,551	<0,001	1,111	1,07-1,16
Типичная ЭПСТ	-1,756	0,508	11,948	0,001	0,173	0,06 - 0,47
СО ₂	-0,399	0,485	0,677	0,411	0,671	0,26-1,74
Стентирование ГПП	-1,580	0,499	10,025	0,002	0,206	0,08-0,55
ГЭА	-1,086	0,820	1,755	0,185	0,338	0,07-1,68
Константа	-5,531	1,276	18,804	<0,001	0,004	

Как показано в таблице, данная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$), и она определяла 45,6% дисперсии вероятности развития ОПМП. Увеличение длительности выполнения ЭТПВ на 1 минуту увеличивало шансы развития острого панкреатита на 10,5%. Выполнение папиллотомии типичным способом снижало вероятность ОПМП в 5,8 раза, а стентирование ГПП и использование для инфузия СО₂ – в 4,9 раза и в 1,5 раза, соответственно. В

свою очередь, после применения ГЭА в качестве метода анестезии ЭТПВ, вероятность ОПМП снижалась в 2,9 раза. Специфичность, чувствительность и эффективность модели составили 82,9%, 82,4% и 82,8%, соответственно.

Зависимость риска развития ОПМП у мужчин показана в таблице 4.6.

Представленная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$), и она определяла 29,2% дисперсии вероятности развития ОПМП. Как показано в таблице, увеличение длительности выполнения ЭТПВ на 1 минуту увеличивало шансы развития острого панкреатита на 11,5%. Выполнение папиллотомии типичным способом снижало вероятность ОПМП в 4,4 раза, стентирование ГПП – в 5,3 раза. В свою очередь, после применения ГЭА в качестве метода анестезии ЭТПВ, не было зафиксировано ни одного случая ОПМП, поэтому этот компонент исключен из модели. Специфичность, чувствительность и эффективность модели составили 87,5%, 75,0% и 87,0%, соответственно.

Таблица 4.6 - Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у мужчин

Критерии коэффициентов и сводка для модели						
χ^2	P			R^2 Нэйджелкерка		
8,441	0,031			0,292		
Переменные в уравнении						
Модель	B	SD	Вальд	P	Exp (B)	95% ДИ
Время ЭТПВ	0,115	0,051	5,154	0,023	1,122	1,02-1,24
Типичная ЭПСТ	-1,698	1,407	1,456	0,228	0,183	0,01-2,88
Стентирование ГПП	-1,884	1,427	1,744	0,187	0,152	0,01-2,49
Константа	-8,442	2,983	8,010	0,005	0,000	

Как показано выше, эффективность различных методов профилактики ОПМП зависела и от возраста, и от пола пациентов, но все они показали актуальность и клиническую значимость в вопросе профилактики этого осложнения

4.2 Профилактика острого постманипуляционного панкреатита в зависимости от характера основного заболевания

Выбор метода профилактики зависел и от характера основного заболевания. Частота развития ОПМП в зависимости от характера основного заболевания представлена на рисунке 4.6.

У больных с калькулезным холециститом риск развития ОПМП зависел от причины нарушения желчеоттока. При холедохолитиазе частота развития ОПМП была значимо ниже (7,1% (7/99) vs 19,3% (23/119) случаев; $\chi^2 = 6,841$, $p = 0,009$), а при сочетании холедохолитиаза со стенозом БДС (25,0% (12/48) vs 10,6% (18/170) случаев; $\chi^2 = 6,551$, $p = 0,010$) – достоверно выше, чем у всех пациентов КХ-группы ($n = 218$). При стенозе БДС у больных данной категории повышение частоты развития ОПМП было статистически недостоверно (20,8% (11/53) vs 11,5% (19/165) случаев; $\chi^2 = 2,886$, $p = 0,089$).

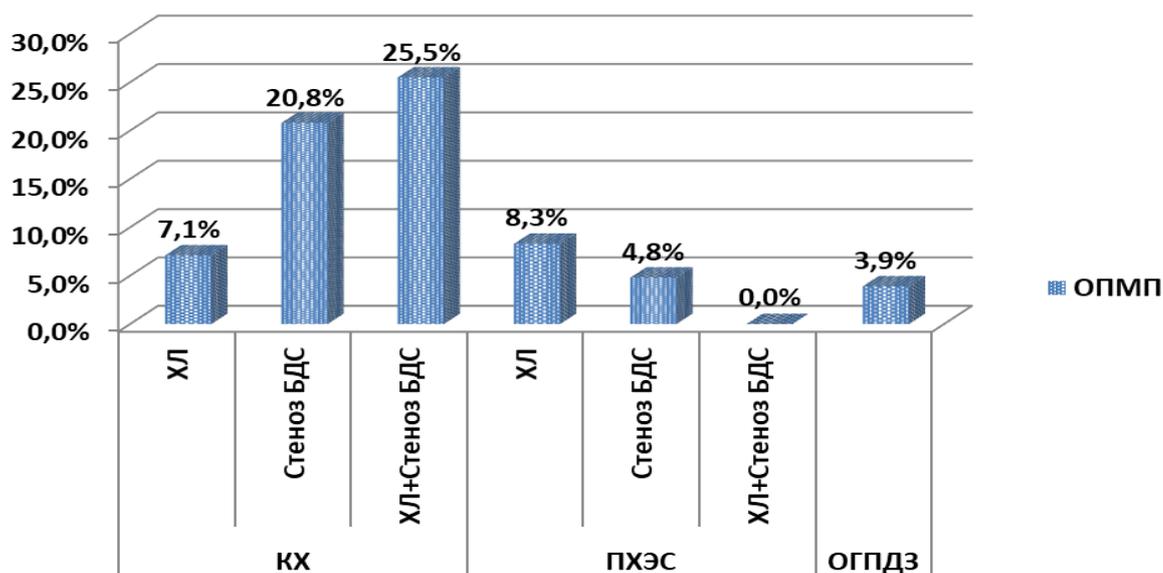


Рисунок 4.6 - Частота развития ОПМП в зависимости от характера основного заболевания (КХ калькулезный холецистит; ХЛ – холедохолитиаз; ОГПДЗ – опухоль гепатопанкреатодуоденальной зоны)

У больных с ПХЭС при холедохолитиазе частота развития ОПМП была несколько выше (8,3% (4/48) vs 2,9% (2/70) случаев; $\chi^2 = 1,769$, $p = 0,183$), а при стенозе БДС (4,8% (2/42) vs 5,3% (4/76) случаев; $\chi^2 = 0,014$, $p = 0,906$) –

незначительно ниже, чем у всех пациентов ПХЭС-группы ($n = 118$). При сочетании холедохолитиаза со стенозом БДС у больных с ПХЭС не зафиксировано ни одного случая ОПМП.

У пациентов с опухолью ГПДЗ острый панкреатит диагностировали реже, чем у больных с иным характером основной патологии (3,9% (2/51) vs 11,4% (36/315) случаев), но это отличие было статистически незначимым ($\chi^2 = 2,659$, $p = 0,103$).

Также был проведен анализ результатов применения вышеописанных методов профилактики ОПМП в зависимости от характера основной патологии.

Анализ эффективности профилактики ОПМП у больных с калькулезным холециститом и холедохолитиазом показан на рисунке 4.7.

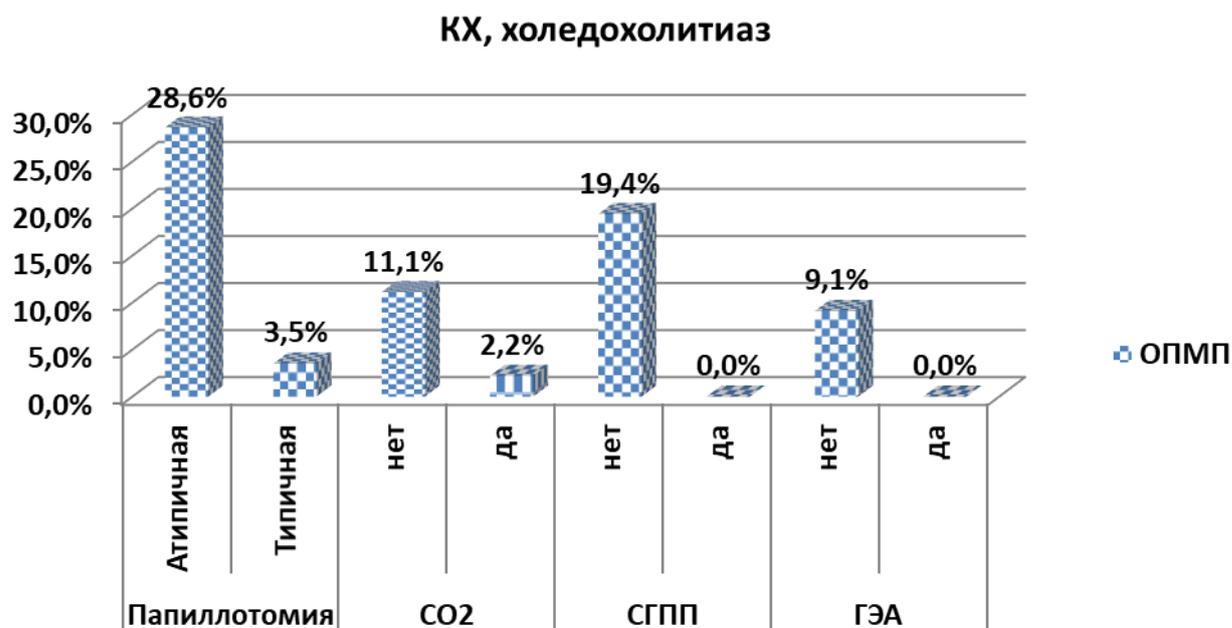


Рисунок 4.7 - Анализ эффективности профилактики ОПМП у больных с калькулезным холециститом и холедохолитиазом

У больных калькулезным холециститом с холедохолитиазом ($n = 99$) выполнение папиллотомии типичным методом, по сравнению с атипичной папиллотомией, сопровождалось значимым снижением частоты развития ОПМП с 28,6% (4/14) до 3,5% (3/85) ($\chi^2 = 11,472$, $p = 0,001$). Использование СО₂ для инсuffляции при выполнении ЭТПВ у данной группы больных снижало риск

этого осложнения с 11,1% (6/54) до 2,2% (1/45), но это снижение было статистически незначимым ($\chi^2 = 2,952$, $p = 0,086$). После стентирования ГПП зафиксировано значимое снижение частоты развития ОПМП с 19,4% (7/36) до 0,0% (0/63) ($p = 0,001$) и не документировано ни одного случая развития ОПМП, так же, как и после выполнения ГЭА ($\chi^2 = 2,152$, $p = 0,142$).

Модель зависимости вероятности развития ОПМП от методов профилактики у пациентов с калькулезным холециститом, холедохолитиазом представлена в таблице 4.7.

Как показано в таблице, данная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$), и она определяла 60,1% дисперсии вероятности развития ОПМП. Увеличение длительности выполнения ЭТПВ на 1 минуту увеличивало шансы развития острого панкреатита на 10,7%. Выполнение папиллотомии типичным способом снижало вероятность ОПМП в 5,9 раз, а использование для инсуффляция CO₂ – в 1,6 раза.

Таблица 4.7 - Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у пациентов с калькулезным холециститом, холедохолитиазом

Критерии коэффициентов и сводка для модели						
χ^2	P			R ² Нэйджелкерка		
27,212	<0,001			0,601		
Переменные в уравнении						
Модель	B	SD	Вальд	p	Exp (B)	95% ДИ
Время ЭТПВ	0,107	0,051	4,395	0,036	1,113	1,01-1,23
Типичная ЭПСТ	-1,786	1,075	2,759	0,097	0,168	0,02-1,38
CO ₂	-0,491	1,286	0,146	0,702	0,612	0,05-7,60
Константа	-6,443	3,233	3,971	0,046	0,002	

В свою очередь, после применения ГЭА и/или стентирования ГПП не было ни одного случая ОПМП, поэтому эти переменные удалены из модели. Специфичность, чувствительность и эффективность модели составили 88,0%, 71,4% и 86,9%, соответственно.

Анализ эффективности профилактики ОПМП у больных с калькулезным холециститом, стенозом БДС показан на рисунке 4.8.

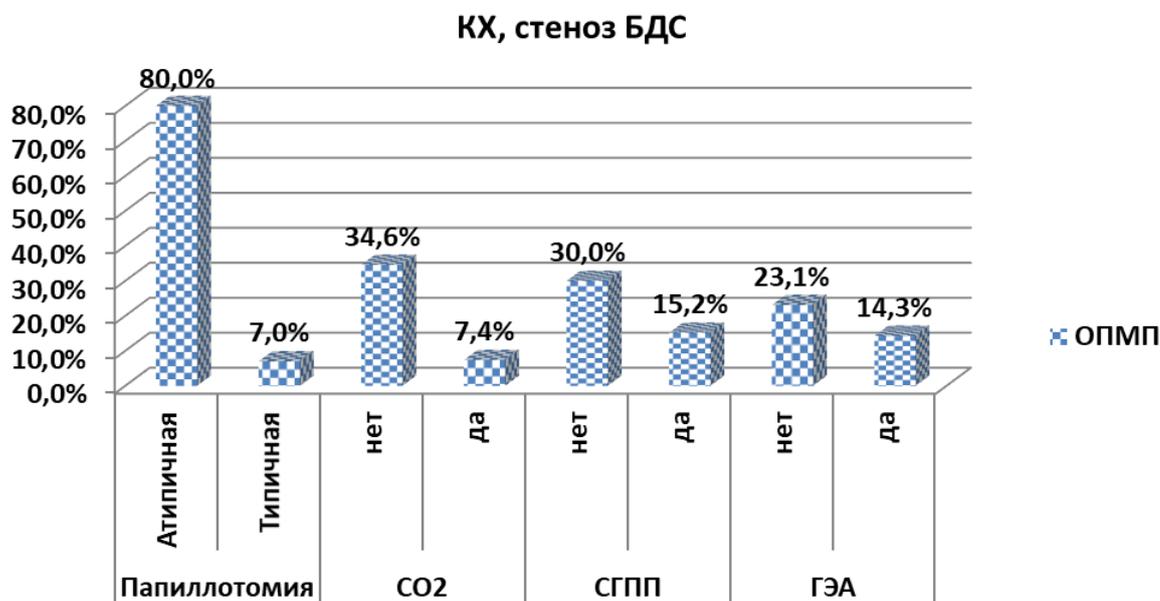


Рисунок 4.8 - Анализ эффективности профилактики ОПМП у больных с калькулезным холециститом, стенозом БДС

У больных калькулезным холециститом со стенозом БДС ($n = 53$) выполнение папиллотомии типичным методом, по сравнению с атипичной папиллотомией, и использование CO_2 для инсuffляции при выполнении ЭТПВ сопровождалось значимым снижением частоты развития ОПМП с 80,0% (8/10) до 7,0% (3/43) ($\chi^2 = 26,304$, $p < 0,001$) и с 34,6% (9/26) до 7,4% (2/27) случаев ($\chi^2 = 5,962$, $p = 0,015$). После стентирования ГПП и выполнения ГЭА зафиксировано снижение частоты развития ОПМП с 30,0% (6/20) до 15,2% (5/33) ($\chi^2 = 1,669$, $p = 0,196$) и с 23,1% (9/39) до 14,3% (2/14) ($\chi^2 = 0,484$, $p = 0,487$) наблюдений, соответственно, но это снижение было статистически незначимым.

Модель зависимости вероятности развития ОПМП от методов профилактики у пациентов с калькулезным холециститом, стенозом БДС показана в таблице 4.8.

Как показано в таблице, данная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$), и она определяла 73,6% дисперсии вероятности развития ОПМП.

Таблица 4.8 - Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у пациентов с калькулезным холециститом, стенозом БДС

Критерии коэффициентов и сводка для модели						
χ^2	P			R ² Нэйджелкерка		
33,772	<0,001			0,736		
Переменные в уравнении						
Модель	B	SD	Вальд	p	Exp (B)	95% ДИ
Время ЭТПВ	0,169	0,079	4,583	0,032	1,184	1,01-1,38
Типичная ЭПСТ	-1,534	2,151	6,619	0,010	0,204	0,01-0,27
СО ₂	-0,850	1,246	0,465	0,495	0,427	0,04-4,92
Стентирование ГПП	-1,284	1,452	0,783	0,376	0,277	0,02-4,77
ГЭА	-1,996	1,753	1,295	0,255	0,186	0,01-4,23
Константа	-4,840	2,930	2,729	0,099	0,008	

Увеличение длительности выполнения ЭТПВ на 1 минуту увеличивало шансы развития острого панкреатита на 16,9%. Выполнение папиллотомии типичным способом снижало вероятность ОПМП в 4,9 раза, а стентирование ГПП и использование для инсуффляция СО₂ – в 3,6 раза и в 2,3 раза, соответственно. В свою очередь, после применения ГЭА в качестве метода анестезии ЭТПВ, вероятность ОПМП снижалась в 5,4 раза. Специфичность, чувствительность и эффективность модели составили 81,0%, 81,8% и 81,1%, соответственно.

Анализ эффективности профилактики ОПМП у больных с калькулезным холециститом, холедохолитиазом и стенозом БДС показан на рисунке 4.9.

У больных калькулезным холециститом, холедохолитиазом и стенозом БДС (n = 48) стентирование ГПП сопровождалось достоверным снижением частоты развития ОПМП (14,3% (4/28) vs 40,0% (8/20) случаев; $\chi^2 = 4,114$, p = 0,043). Выполнение папиллотомии типичным методом и использование СО₂ для инсуффляции способствовали снижению частоты развития ОПМП с 40,0% (4/10)

до 21,1% (8/38) ($\chi^2 = 1,516$, $p = 0,218$) и с 27,6% (8/29) до 21,1% (4/19) ($\chi^2 = 0,261$, $p = 0,609$) случаев, соответственно. После использования ГЭА не было ни одного случая ОПМП, но, из-за небольшого объема выборки, это снижение с 30,0% (12/40) до 0,0% (0/8) было статистически незначимым ($\chi^2 = 3,200$, $p = 0,074$).

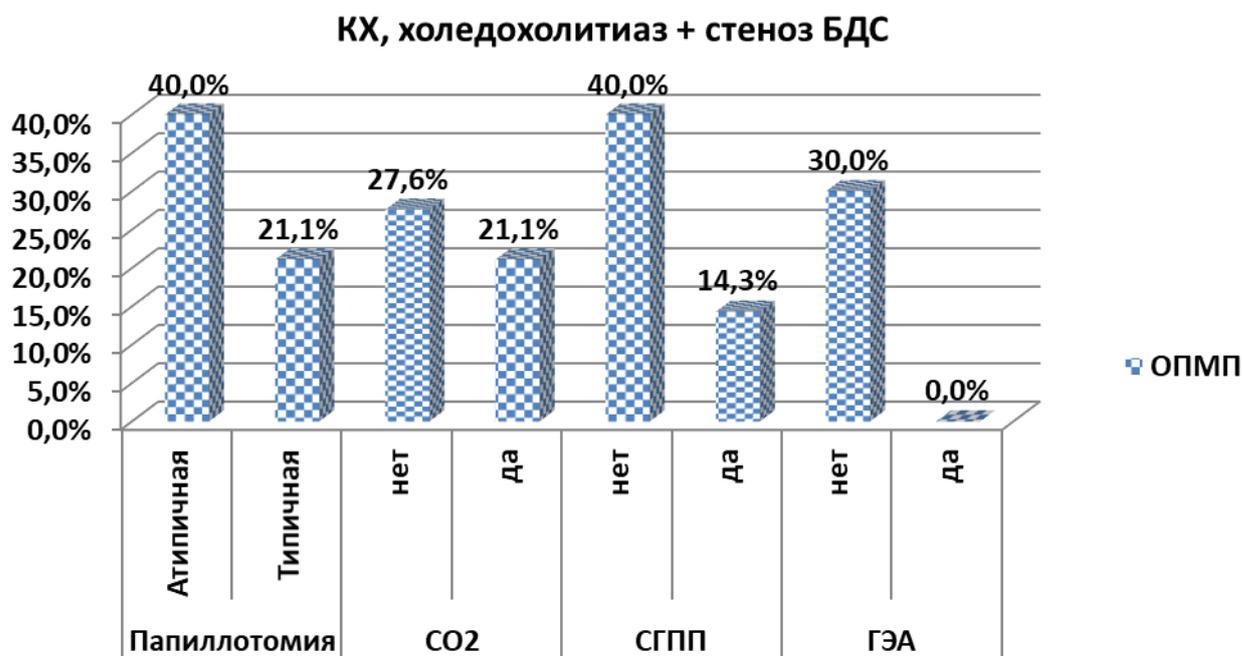


Рисунок 4.9 - Анализ эффективности профилактики ОПМП у больных с калькулезным холециститом, холедохолитиазом и стенозом БДС

Модель зависимости вероятности развития ОПМП от методов профилактики у пациентов с калькулезным холециститом, холедохолитиазом и стенозом БДС показана в таблице 4.9.

Данная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$), и она определяла 59,2% дисперсии вероятности развития ОПМП. Увеличение длительности выполнения ЭТПВ на 1 минуту увеличивало шансы развития острого панкреатита на 17,0%. Выполнение папиллотомии типичным способом снижало вероятность ОПМП в 1,1 раза, а стентирование ГПП и использование для инсуффляция СО₂ – в 8,9 раза и в 1,3 раза, соответственно. В свою очередь, после применения ГЭА в качестве метода анестезии ЭТПВ, не было ни одного случая ОПМП, поэтому этот компонент был удален из модели. Специфичность,

чувствительность и эффективность модели составили 77,8%, 83,3% и 79,2%, соответственно.

Таблица 4.9 - Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у пациентов с калькулезным холециститом, стенозом БДС

Критерии коэффициентов и сводка для модели						
χ^2	P			R ² Нэйджелкерка		
24,476	<0,001			0,592		
Переменные в уравнении						
Модель	B	SD	Вальд	P	Exp (B)	95% ДИ
Время ЭТПВ	0,170	0,071	5,781	0,016	1,186	1,03-1,36
Типичная ЭПСТ	-0,083	1,112	0,006	0,940	0,920	0,11-8,13
СО ₂	-0,226	1,086	0,043	0,835	0,798	0,10-6,71
Стентирование ГПП	-2,189	1,115	3,858	0,050	0,112	0,01-0,99
Константа	-9,623	4,331	4,938	0,026	0,000	

На основе полученных результатов, с использованием классификационного статистического метода «дерево решений» была определена тактика профилактики ОПМП у пациентов с калькулезным холециститом (рисунок 4.10).

При выполнении ЭТПВ пациентам с калькулезным холециститом необходимо было выполнять ЭПСТ или ЭПТ типичным способом с использованием стентирования ГПП и ГЭА, что позволяло избежать развития ОПМП.

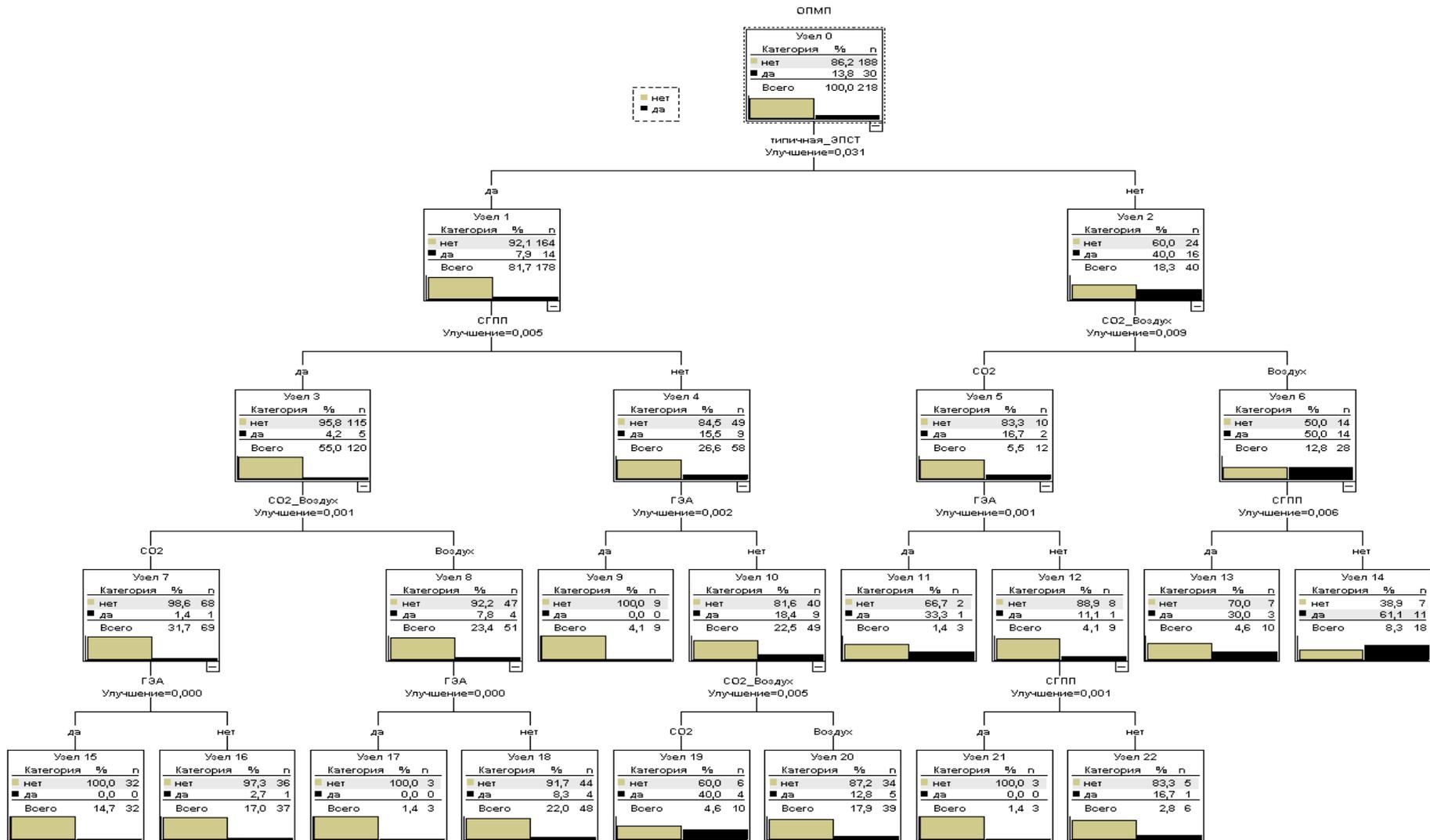


Рисунок 4.10 - Тактика профилактики ОПМП у пациентов с калькулезным холециститом

После выполнения типичной папиллотомии, инсуффляции CO₂ и стентирования ГПП, без ГЭА, риск ОПМП снижался с 13,8% до 2,7% случаев.

Если же типичным способом выполнить ЭПСТ или ЭПТ не было возможности и была проведена атипичная папиллотомия, то необходимо было для инсуффляции использовать CO₂ и стентировать ГПП, что позволяло исключить риск ОПМП. Специфичность и чувствительность метода составили 91,6% и 87,2%, соответственно. Анализ эффективности профилактики ОПМП у больных с постхолецистэктомическим синдромом показан на рисунке 4.11.

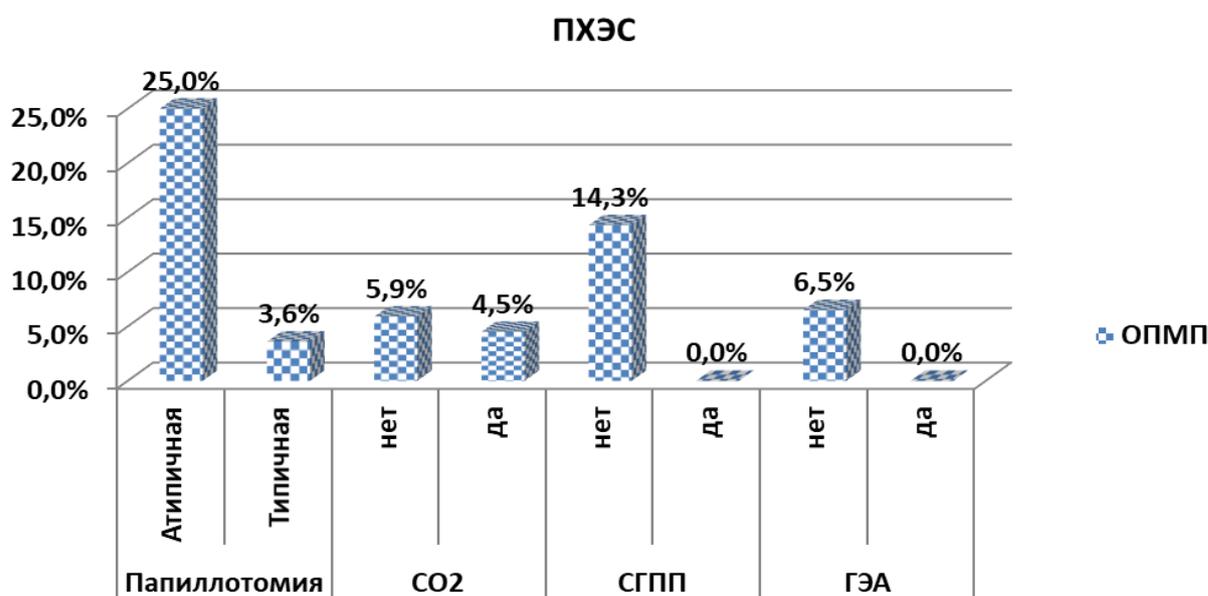


Рисунок 4.11 - Анализ эффективности профилактики ОПМП у больных с постхолецистэктомическим синдромом

У больных с постхолецистэктомическим синдромом (ПХЭС) ($n = 118$) типичная папиллотомия сопровождалась достоверным снижением частоты развития ОПМП (с 25,0% (2/8) до 3,6% (4/110) случаев; $\chi^2 = 7,053$, $p = 0,008$). Использование CO₂ для инсуффляции способствовали снижению частоты развития ОПМП с 5,9% (3/51) до 4,5% (3/67) случаев, но это снижение было статистически недостоверно ($\chi^2 = 0,118$, $p = 0,731$). Достоверное снижение риска ОПМП наблюдалось после стентирования ГПП (0,0% (0/76) vs 14,3% (6/42) случаев; $p = 0,001$). После использования ГЭА также не было ни одного случая ОПМП, но, из-за небольшого объема выборки, это снижение с 6,5% (6/92) до 0,0%

(0/26) было статистически незначимым ($\chi^2 = 1,786$, $p = 0,181$). Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом представлена в таблице 4.10

Таблица 4.10 - Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом

Критерии коэффициентов и сводка для модели						
χ^2	P			R ² Нэйджелкерка		
29,023	<0,001			0,659		
Переменные в уравнении						
Модель	B	SD	Вальд	P	Exp (B)	95% ДИ
Время ЭТПВ	0,101	0,052	3,873	0,049	1,107	1,00-1,23
Типичная ЭПСТ	-0,869	0,147	2,413	0,120	0,357	0,01-2,12
СО ₂	-0,326	0,177	2,854	0,091	0,498	0,69-152,2
Константа	-5,277	3,471	0,870	0,351	0,038	

Представленная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$), и она определяла 65,9% дисперсии вероятности развития ОПМП. Увеличение длительности выполнения ЭТПВ на 1 минуту увеличивало шансы развития острого панкреатита на 10,1%. Выполнение папиллотомии типичным способом снижало вероятность ОПМП в 2,8 раза, а использование для инсuffляция СО₂ – в 2,0 раза. В свою очередь, после применения ГЭА в качестве метода анестезии ЭТПВ и после стентирования ГПП не было ни одного случая ОПМП, поэтому эти компоненты были удалены из модели. Специфичность, чувствительность и эффективность модели составили 92,0%, 83,3% и 91,5%, соответственно.

Тактика профилактики ОПМП у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом представлена на рисунке 4.12.

Во время нашего исследования ОПМП у пациентов с ПХЭС не был диагностирован ни у одного пациента после стентирования ГПП или после сочетания применения типичной папиллотомии, инсuffляции СО₂ и ГЭА.

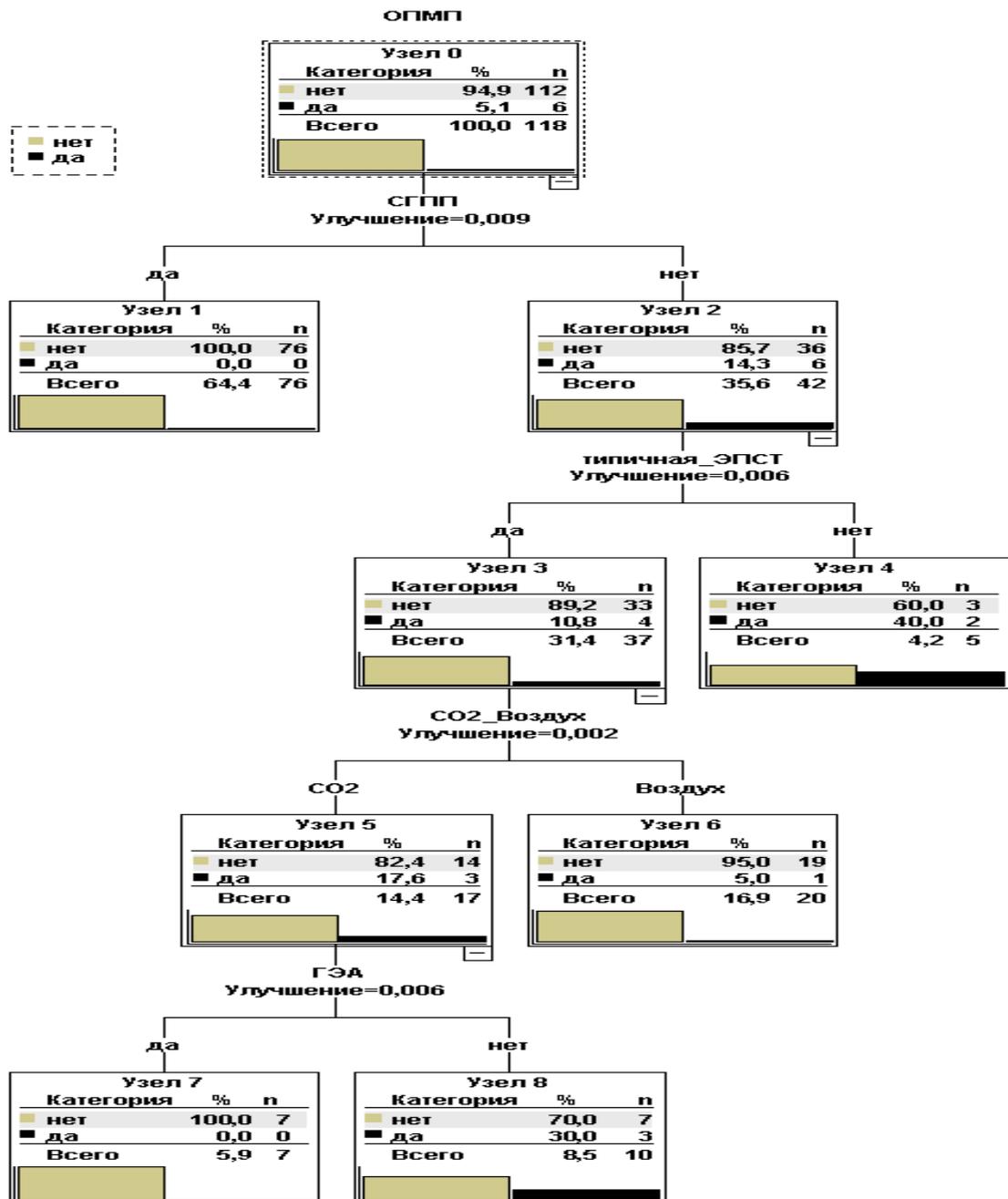


Рисунок 4.12 - Тактика профилактики ОПМП у пациентов с
постхолецистэктомическим синдромом

Если же типичным способом выполнить ЭПСТ или ЭПТ не было возможности и была проведена атипичная папиллотомия, то частота ОПМП возрастала 40,0% случаев. При отказе от ГЭА также наблюдалось повышение риска ОПМП до 30,0% наблюдений. Специфичность и чувствительность метода составили 97,2% и 89,3%, соответственно.

Анализ эффективности профилактики ОПМП у больных с постхолецистэктомическим синдромом показан на рисунке 4.13.

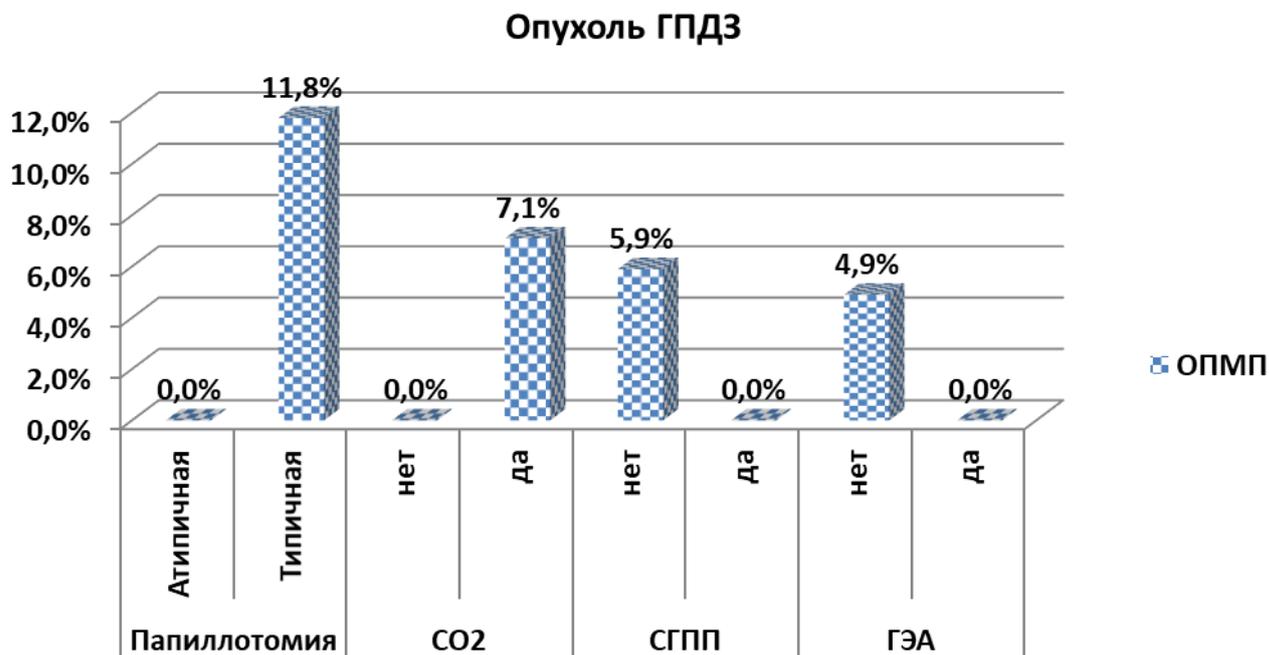


Рисунок 4.13 - Анализ эффективности профилактики ОПМП у больных с опухолью гепатопанкреатодуоденальной зоны

В отличие от других пациентов, у больных с опухолью гепатопанкреатодуоденальной зоны (ОГПДЗ) ($n = 51$) типичная папиллотомия и использование CO_2 для инсуффляции сопровождались повышением частоты развития ОПМП с 0,0% (0/34) до 11,8% (2/17) и с 0,0% (0/23) до 7,1% (2/28) случаев, но это повышение было статистически незначимым ($\chi^2 = 2,952$, $p = 0,086$) и ($\chi^2 = 1,710$, $p = 0,191$), соответственно). У больных с ОГПДЗ после стентирования ГПП или использования ГЭА не было ни одного случая ОПМП, но, из-за небольшого объема выборки, это снижение с 5,9% ($\chi^2 = 1,041$, $p = 0,308$) и с 4,9% ($\chi^2 = 0,508$, $p = 0,476$) случаев у больных без применения этих методов профилактики, так же было статистически незначимым.

Тактика профилактики ОПМП у пациентов с опухолью гепатопанкреатодуоденальной зоны представлена на рисунке 4.14.

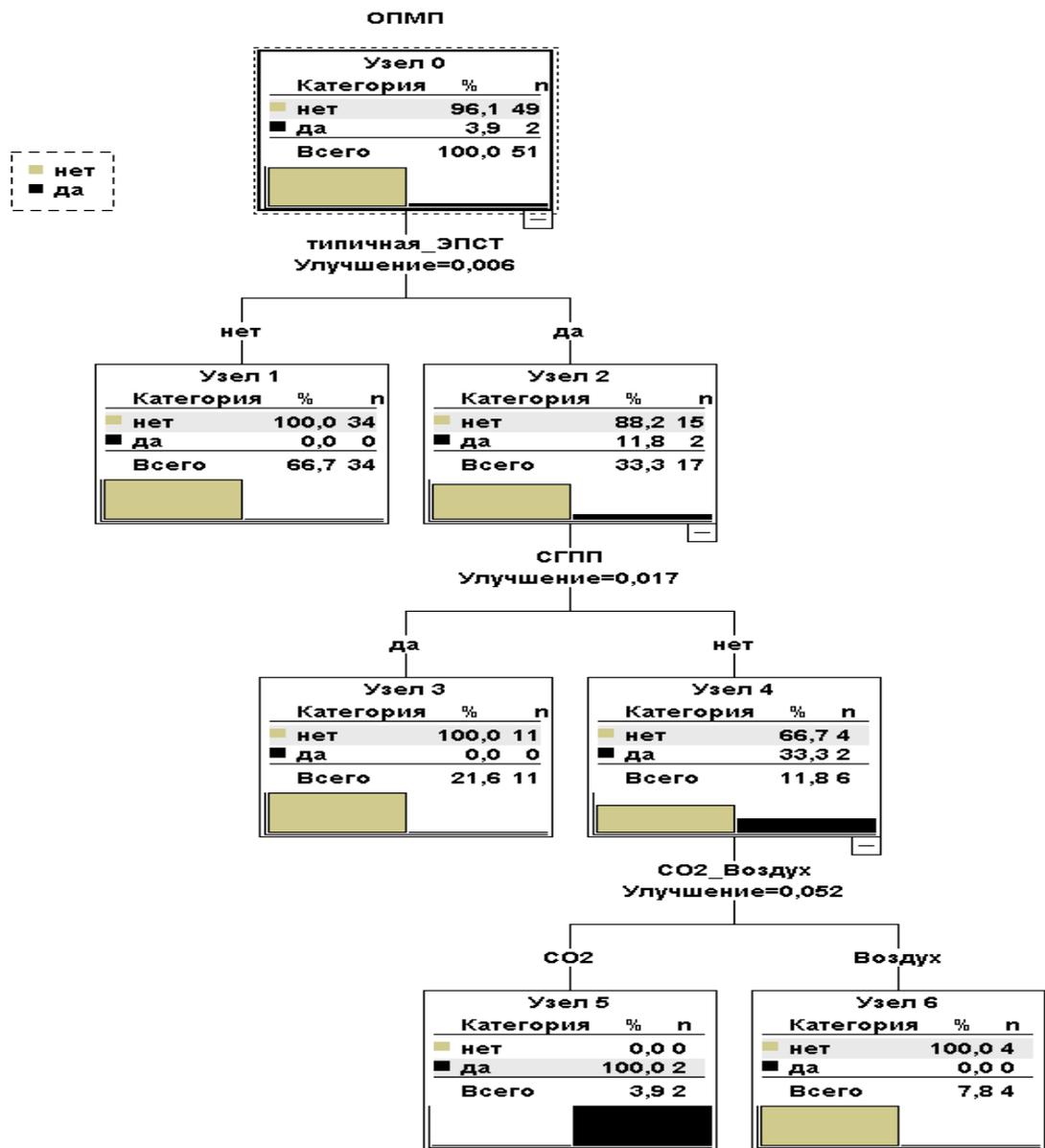


Рисунок 4.14 - Тактика профилактики ОПМП у пациентов с опухолью гепатопанкреатодуоденальной зоны

Для исключения развития ОПМП у пациентов с опухолью гепатопанкреатодуоденальной зоны было достаточно после типичной папиллотомии выполнить стентирование ГПП или для инфляции использовать СО₂. Специфичность и чувствительность метода составили 71,6% и 70,2%, соответственно.

Как было показано выше, эффективность и характер профилактики ОПМП отличались у пациентов с различной основной патологией, но в этих расчетах не учитывался коморбидный фон.

4.3 Профилактика острого постманипуляционного панкреатита в зависимости от коморбидности

Далее был проведен анализ эффективности доказанных методов профилактики ОПМП у пациентов с наиболее частым коморбидным фоном – механической желтухой (рисунок 4.15) и ожирением.

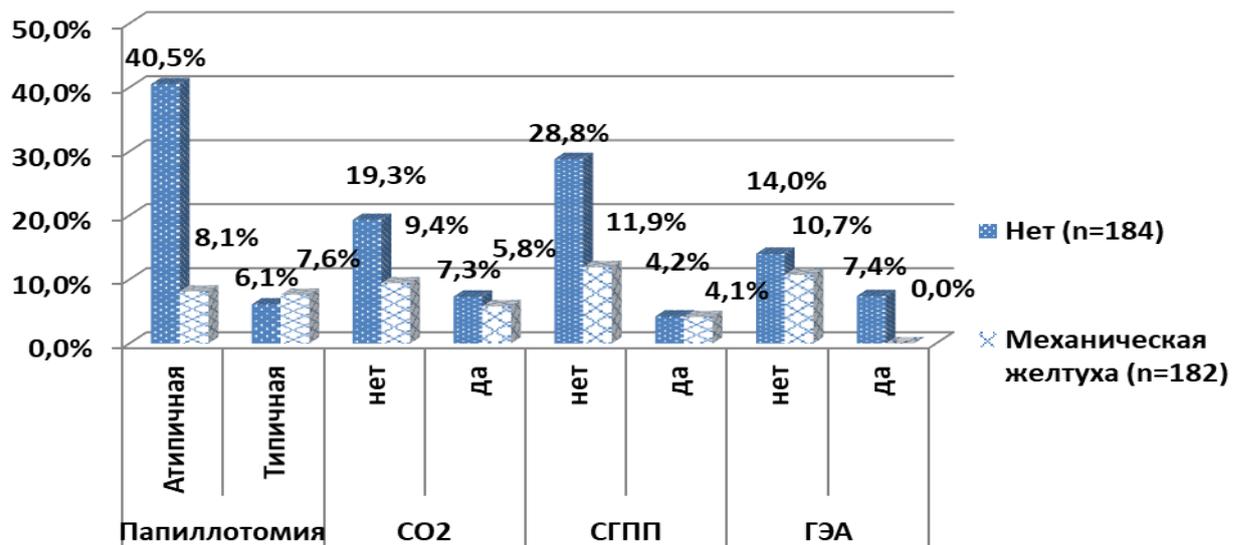


Рисунок 4.15 - Сравнительный анализ эффективности профилактики ОПМП у больных с механической желтухой и без нее

У больных без механической желтухи выполнение типичной папиллотомии, инсуффляция CO_2 и стентирование ГПП сопровождалось достоверным снижением частоты развития ОПМП с 40,5% (15/37) до 6,1% (9/147) ($\chi^2 = 30,873$, $p < 0,001$), с 19,3% (17/88) до 7,3% (7/96) ($\chi^2 = 5,855$, $p = 0,016$) и с 28,8% (19/66) до 4,2% (5/118) ($\chi^2 = 22,492$, $p < 0,001$) случаев, соответственно. При использовании ГЭА у пациентов без механической желтухи риск ОПМП (с 14,0% (22/157) до 7,4% (7/96) случаев; $\chi^2 = 0,886$, $p = 0,347$) снижался статистически недостоверно.

У больных с механической желтухой достоверное снижение частоты развития ОПМП наблюдалось после стентирования ГПП и ГЭА, с 11,9% (10/84) до 4,1% (4/98) ($\chi^2 = 3,899$, $p = 0,048$) и с 10,7% (14/131) до 0,0% (0/51) ($\chi^2 = 5,905$, p

= 0,015) случаев, соответственно. Выполнение типичной папиллотомии и инсуффляция CO₂ у больных данной категории сопровождались снижением частоты развития ОПМП с 8,1% (3/37) до 7,6% (11/145) ($\chi^2 = 0,011$, $p = 0,915$) и с 9,4% (9/96) до 5,8% (5/86) ($\chi^2 = 0,810$, $p = 0,368$), соответственно, но это снижение было статистически недостоверным.

Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у пациентов с механической желтухой показана в таблице 4.11.

Таблица 4.11 - Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у пациентов с механической желтухой

Критерии коэффициентов и сводка для модели						
χ^2	P			R ² Нэйджелкерка		
22,284	<0,001			0,287		
Переменные в уравнении						
Модель	B	SD	Вальд	P	Exp (B)	95% ДИ
Время ЭТПВ	0,065	0,023	8,066	0,005	1,068	1,02-1,12
Типичная ЭПСТ	-0,089	0,738	0,014	0,904	0,915	0,22-3,89
CO ₂	-0,600	0,213	0,959	0,328	0,549	0,17-1,82
Стентирование ГПП	-1,366	0,648	4,445	0,035	0,255	0,07-0,91
Константа	-5,818	1,506	14,915	0,000	0,003	

Данная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$), и она определяла 28,7% дисперсии вероятности развития ОПМП у пациентов с механической желтухой. Увеличение длительности выполнения ЭТПВ на 1 минуту увеличивало шансы развития острого панкреатита на 6,5%. Выполнение папиллотомии типичным способом снижало вероятность ОПМП на 8,9%, а использование для инсуффляция CO₂ и стентирование ГПП – в 1,8 раза и в 3,9 раза, соответственно. В свою очередь, после применения ГЭА в качестве метода анестезии ЭТПВ не было ни одного случая ОПМП, поэтому этот компонент был удален из модели. Специфичность, чувствительность и эффективность модели составили 75,0%, 78,6% и 75,3%, соответственно.

Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у пациентов без механической желтухи представлена в таблице 4.12.

Таблица 4.12 - Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у пациентов без механической желтухи

Критерии коэффициентов и сводка для модели						
χ^2	P			R ² Нэйджелкерка		
65,352	<0,001			0,555		
Переменные в уравнении						
Модель	B	SD	Вальд	P	Exp (B)	95% ДИ
Время ЭТПВ	0,125	0,028	19,713	<0,001	1,134	1,07-1,20
Типичная ЭПСТ	-1,346	0,650	13,041	<0,001	0,296	0,03-0,34
СО ₂	-0,103	0,649	0,025	0,874	0,902	0,25-3,22
Стентирование ГПП	-2,168	0,720	9,078	0,003	0,114	0,03-0,47
ГЭА	-0,157	0,347	0,142	0,706	0,829	0,22-9,14
Константа	-6,720	1,625	17,107	<0,001	0,001	

Представленная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$), и она определяла 55,5% дисперсии вероятности развития ОПМП у пациентов без механической желтухи. Увеличение длительности выполнения ЭТПВ на 1 минуту увеличивало шансы развития острого панкреатита на 12,5%. Выполнение папиллотомии типичным способом снижало вероятность ОПМП на 8,9%, а использование для инсуффляция СО₂ – в 1,1 раза. В свою очередь, после применения ГЭА в качестве метода анестезии ЭТПВ и после стентирования ГПП шансы развития этого осложнения снижались в 1,2 раза и в 8,8 раза, соответственно. Специфичность, чувствительность и эффективность модели составили 88,1%, 91,7% и 88,6%, соответственно.

Рекомендуемая тактика профилактики ОПМП у пациентов с механической желтухой показана на рисунке 4.16.

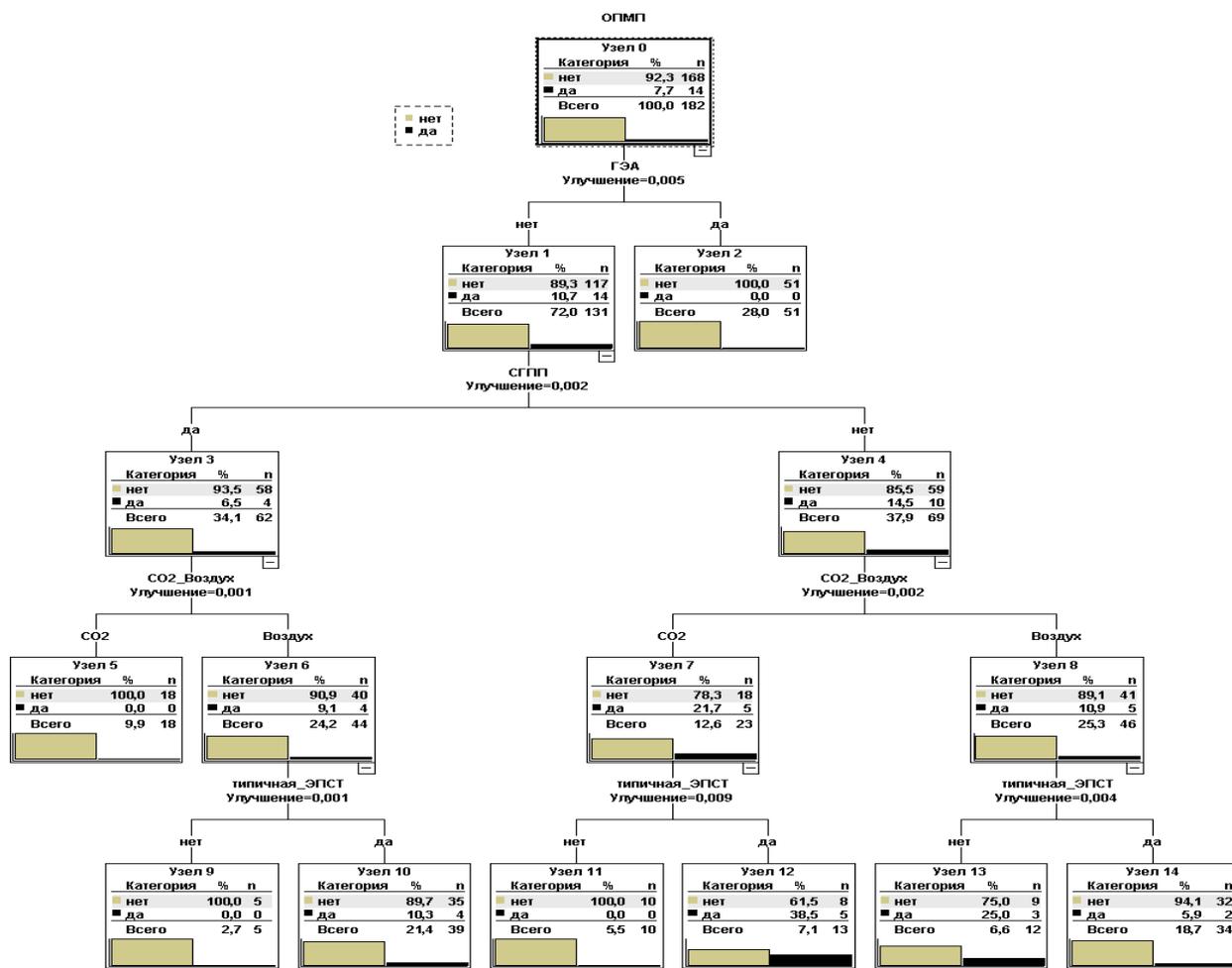


Рисунок 4.16 - Тактика профилактики ОПМП у пациентов с механической желтухой

В данном исследовании ОПМП не был диагностирован при использовании у больных с механической желтухой ГЭА, а также при сочетании стентирования ГПП с инсуффляцией CO₂ или с типичной папиллотомией.

Сравнительный анализ эффективности профилактики ОПМП у больных с ожирением и без него показан на рисунке 4.17.

У больных без ожирения стентирование ГПП сопровождалось достоверным снижением частоты развития ОПМП с 16,3% (17/104) до 3,7% (6/161) ($\chi^2 = 12,695$, $p < 0,001$). После типичной папиллотомии, инсуффляция CO₂ и ГЭА также наблюдалось снижение частоты развития ОПМП с 13,0% (7/54) до 7,2% (15/208) ($\chi^2 = 1,844$, $p = 0,175$), с 9,8% (12/122) до 7,7% (11/143) ($\chi^2 = 0,382$, $p = 0,537$) и с

10,0% (21/211) до 3,7% (2/54) ($\chi^2 = 2,118$, $p = 0,146$) случаев, соответственно, но это снижение было статистически недостоверно.

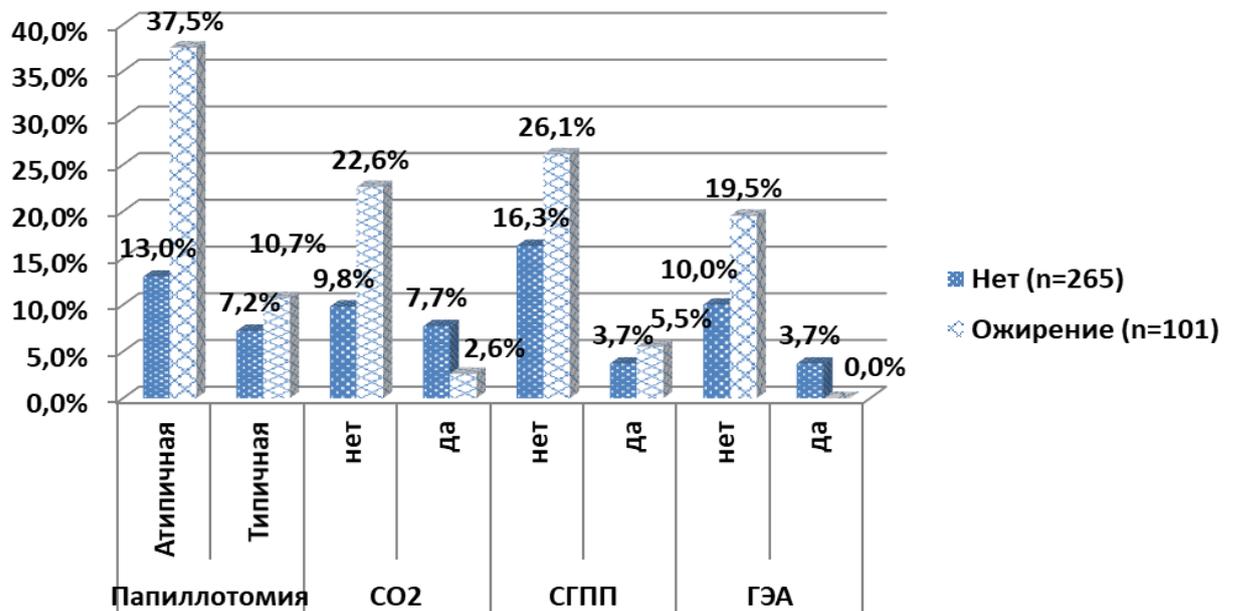


Рисунок 4.17 - Сравнительный анализ эффективности профилактики ОПМП у больных с ожирением и без него

У больных с ожирением использование каждого из предложенных методов профилактики показало значимое снижение частоты развития ОПМП ($p < 0,05$). Выполнение типичной папиллотомии и инфуляция CO_2 у больных данной категории сопровождалась снижением частоты развития ОПМП с 37,5% (6/16) до 10,7% (9/84) ($\chi^2 = 7,563$, $p = 0,006$) и с 22,6% (14/62) до 2,6% (1/39) ($\chi^2 = 7,585$, $p = 0,006$). Такое же снижение мы наблюдали после стентирования ГПП и ГЭА (с 26,1% (12/46) до 5,5% (3/55) ($\chi^2 = 8,432$, $p = 0,004$) и с 19,5% (15/77) до 0,0% (0/24) ($\chi^2 = 5,491$, $p = 0,019$) случаев, соответственно).

Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у пациентов без ожирения представлена в таблице 4.13.

Данная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$), и она определяла 39,0% дисперсии вероятности развития ОПМП у пациентов без ожирения. Увеличение длительности выполнения ЭТПВ на 1 минуту увеличивало шансы развития острого панкреатита на 11,0%. Выполнение папиллотомии

типичным способом снижало вероятность ОПМП в 3,0 раза, а использование для инсуффляция CO₂ – в 1,1 раза.

Таблица 4.13 - Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у пациентов без ожирения

Критерии коэффициентов и сводка для модели						
χ^2	P			R ² Нэйджелкерка		
50,570	<0,001			0,390		
Переменные в уравнении						
Модель	B	SD	Вальд	P	Exp (B)	95% ДИ
Время ЭТПВ	0,110	0,023	23,078	<0,001	1,117	1,07-1,17
Типичная ЭПСТ	-1,048	0,608	11,351	0,001	0,329	0,04-0,83
CO ₂	-0,635	0,545	1,356	0,244	0,887	0,65-5,49
Стентирование ГПП	-1,404	0,597	5,526	0,019	0,246	0,08-0,79
ГЭА	-1,267	0,861	2,162	0,141	0,282	0,05-1,53
Константа	-6,971	1,380	25,526	<0,001	0,001	

В свою очередь, после применения ГЭА в качестве метода анестезии ЭТПВ и после стентирования ГПП шансы развития этого осложнения снижались в 3,5 раза и в 4,1 раза, соответственно. Специфичность, чувствительность и эффективность модели составили 83,1%, 73,9% и 82,3%, соответственно.

Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у пациентов с ожирением показана в таблице 4.14.

Представленная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$), и она определяла 53,8% дисперсии вероятности развития ОПМП у пациентов с ожирением. Увеличение длительности выполнения ЭТПВ на 1 минуту увеличивало шансы развития острого панкреатита на 11,2%.

Выполнение папиллотомии типичным способом снижало вероятность ОПМП в 1,3 раза, стентирования ГПП – в 6,1 раза, а использование для инсуффляция CO₂ – в 5,4 раза. В свою очередь, после применения ГЭА не было ни одного случая развития ОПМП, поэтому этот метод профилактики был исключен

из модели. Специфичность, чувствительность и эффективность модели составили 87,2%, 86,7% и 87,1%, соответственно.

Таблица 4.14 - Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у пациентов с ожирением

Критерии коэффициентов и сводка для модели						
χ^2	P			R ² Нэйджелкерка		
36,835	<0,001			0,538		
Переменные в уравнении						
Модель	B	SD	Вальд	P	Exp (B)	95% ДИ
Время ЭТПВ	0,112	0,035	10,141	0,001	1,118	1,04-1,20
Типичная ЭПСТ	-0,247	0,858	0,083	0,773	0,781	0,15-4,19
СО ₂	-1,694	1,227	1,905	0,167	0,184	0,02-2,04
Стентирование ГПП	-1,807	0,825	4,803	0,028	0,164	0,03-0,82
Константа	-6,261	2,175	8,285	0,004	0,002	

С помощью статистического анализа «дерево классификации» была определена тактика профилактики ОПМП у пациентов с ожирением (Рисунок 4.18).

В данном исследовании ОПМП не был диагностирован при использовании у больных с ожирением комбинации стентирования ГПП, типичной папиллотомии и ГЭА, а также при сочетании инсуффляции СО₂ и ГЭА.

При отказе от выполнения стентирования ГПП, типичной папиллотомии типичным способом и ГЭА, а также от использования СО₂ для инсуффляции, наблюдалось значительное повышение частоты развития ОПМП с 14,9% до 26,1%, 50,0%, 16,7% и 33,3% случаев, соответственно. Специфичность и чувствительность метода составили 73,1% и 75,3%, соответственно.

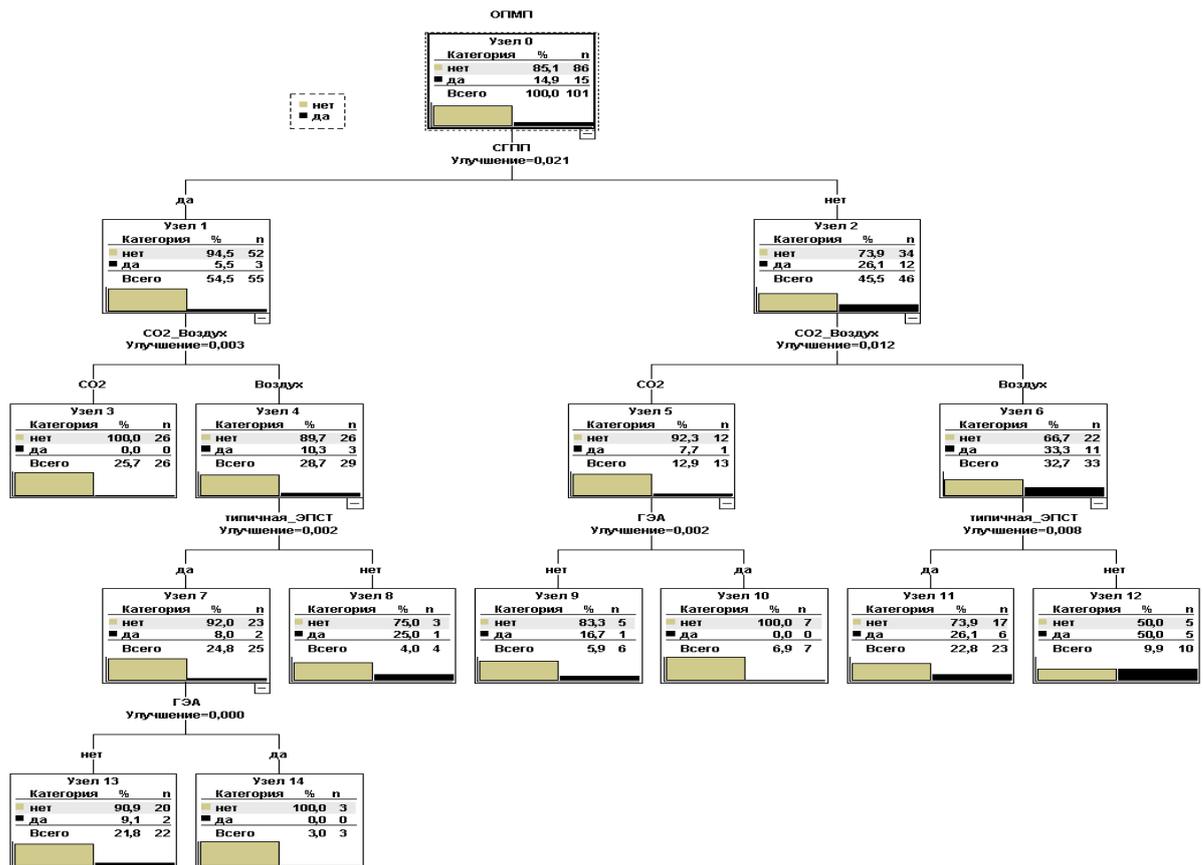


Рисунок 4.18 - Тактика профилактики ОПМП у пациентов с ожирением

Таким, образом, как показано выше, определиться в объеме профилактики ОПМП у конкретного больного, ориентируясь отдельно на возраст и пол, характер основной патологии и коморбидность, очень сложно. У многих пациентов сочетались факторы, которые и повышали, и понижали вероятность ОПМП. Так, у пациентов в возрастной категории до 40 лет - увеличение длительности выполнения ЭТПВ на 1 минуту и инсуффляция СО2 увеличивали шансы развития острого панкреатита на 8,5% и в 2,1 раза, соответственно. Выполнение же папиллотомии типичным способом и стентирование ГПП снижали вероятность ОПМП в 4,6 раза и в 3,1 раза, соответственно. В свою очередь, после применения ГЭА в качестве метода анестезии ЭТПВ, шансы ОПМП снижались в 2,0 раза. У больных от 41 до 60 лет применение типичной папиллотомии, стентирования ГПП и ГЭА достоверно снижали частоту развития

ОПМП с 44,4% (16/36) до 2,3% У больных старше 60 лет применение стентирования ГПП достоверно снижало частоту развития ОПМП с 8,3% до 0,0%. У женщин применение типичной папиллотомии, стентирования ГПП и обезболивание с помощью ГЭА достоверно снижали частоту развития ОПМП с 38,1% до 7,8%.

У больных с ПХЭС при холедохолитиазе частота развития ОПМП была несколько выше (8,3% (4/48) vs 2,9% (2/70) случаев; а при стенозе БДС (4,8% (2/42) vs 5,3% (4/76) случаев – незначительно ниже, чем у всех пациентов ПХЭС-группы (n = 118). При сочетании холедохолитиаза со стенозом БДС у больных с ПХЭС не зафиксировано ни одного случая ОПМП.

У больных калькулезным холециститом со стенозом БДС (n = 53) выполнение папиллотомии типичным методом, по сравнению с атипичной папиллотомией, и использование CO₂ для инсуффляции при выполнении ЭТПВ сопровождалось значимым снижением частоты развития ОПМП с 80,0% (8/10) до 7,0%.

Поэтому было решено разработать обобщающую модель вероятности развития ОПМП, включающую все статистически значимые факторы, повышающие и понижающие риск развития этого осложнения (глава 5).

ГЛАВА 5. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РИСКА И АЛГОРИТМЫ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРОГО ПОСТМАНИПУЛЯЦИОННОГО ПАНКРЕАТИТА

После окончания ретроспективного этапа исследования на основе полученных результатов были разработаны модели индивидуального прогнозирования ОПМП и алгоритмы профилактики у пациентов до и после выполнения ЭТПВ. Для создания алгоритмов профилактики ОПМП до и после выполнения ЭТПВ использовался классификационный критерий – деревья решений (метод построения – CHAID). Уровень значимости корректировался с использованием поправки Бонферрони.

5.1 Прогнозирование острого постманипуляционного панкреатита до эндоскопического транспапиллярного вмешательства

Модель прогнозирования индивидуального риска острого постманипуляционного панкреатита до ЭТПВ представлена в таблице 5.1.

Как показано в таблице 5.1, для определения вероятности развития ОПМП до выполнения ЭТПВ необходимо воспользоваться формулой:

$$p = 1 / (1 + \text{EXP}(2,87 + \text{Пол} \times 0,62 + \text{В} \times 0,05 - \text{Ам} \times 0,02 + \text{Б} \times 0,003 - \text{ФНО} \times 0,15 + \text{Ж} \times 0,65 - \text{Ож} \times 0,52 + \text{ХП} \times 0,36 - \text{КХ} \times 0,78 - \text{Стеноз} \times 0,64)) * 100\%,$$

где p – вероятность ОПМП (%); EXP – экспонента; Пол – пол пациента (мужской = 1, женский = 0); В – возраст больного (годы); Ам – α -амилаза (ЕД/л); Б – общий билирубин (мкмоль/л); ФНО – фактор некроза опухоли (пг/мл); Ж – механическая желтуха (да = 1, нет = 0); Ож – ожирение (да = 1, нет = 0); ХП – хронический панкреатит (да = 1, нет = 0); КХ – калькулезный холецистит (да = 1, нет = 0); Стеноз – стеноз/стриктура БДС (да = 1, нет = 0).

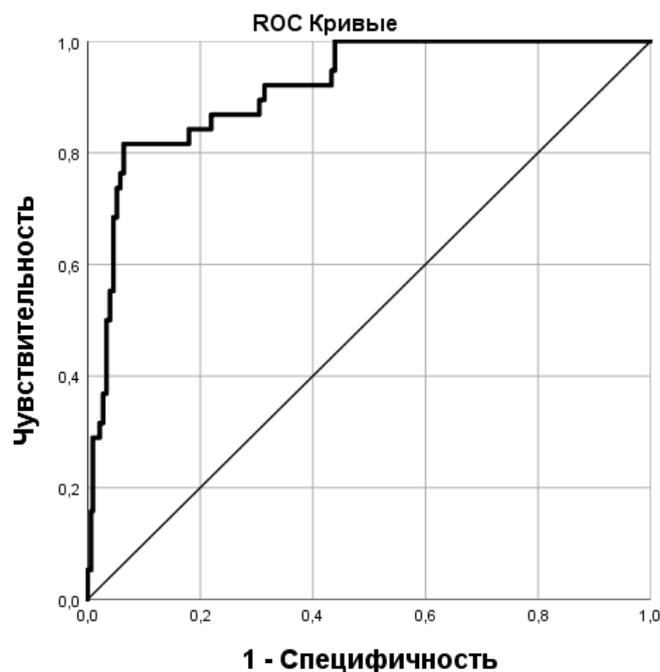
Таблица 5.1 - Модель прогнозирования индивидуального риска острого постманипуляционного панкреатита до ЭТПВ

Логистический регрессионный анализ						
Критерии коэффициентов и сводка для модели						
χ^2	p			R ² Нэйджелкерка		
80,456	<0,001			0,701		
Переменные в уравнении						
Модель	B	SD	Вальд	P	Exp (B)	95% ДИ
Пол (М)	-0,622	0,152	4,337	0,018	0,371	0,09-0,97
Возраст	-0,051	0,016	9,800	0,002	0,950	0,92-0,98
α -Амилаза	0,019	0,002	13,107	0,000	1,019	1,01-1,13
Общий билирубин	-0,003	0,001	4,334	0,014	0,997	0,99-1,21
ФНО- α	0,148	0,032	19,823	0,000	1,154	1,06-1,80
Желтуха	-0,650	0,121	9,744	0,002	0,363	0,03-0,733
Ожирение	0,515	0,023	3,970	0,025	1,673	0,60-4,66
Хронический панкреатит	-0,364	0,058	4,180	0,021	0,695	0,13-0,98
Калькулезный холецистит	0,775	0,064	5,888	0,009	2,171	1,19-6,56
Стеноз БДС	0,641	0,023	4,104	0,022	1,899	1,68-5,29
Константа	-2,868	1,324	8,534	0,003	0,021	

Данная логистическая регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$) и, исходя из значений коэффициента детерминации Нэйджелкерка, определяла 70,1% дисперсии вероятности развития ОПМП. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, женский пол, увеличение уровня α -амилазы и ФНО- α , верификация у больного ожирения, калькулезного холецистита и/или стеноза БДС имели прямую связь с вероятностью развития ОПМП. В свою очередь, мужской пол, увеличение возраста и общего билирубина, наличие у пациента механической желтухи и/или хронического панкреатита снижали шансы развития этого осложнения.

Исходя из экспоненты регрессионных коэффициентов, при повышении уровней α -амилазы на 1 ЕД/л и ФНО- α на 1 пг/мл, вероятность ОПМП возрастала на 1,9% и на 14,8%, соответственно. При наличии у больного ожирения, калькулезного холецистита и стеноза БДС также наблюдалось увеличение шанса развития ОПМП в 1,7 раза, в 2,2 раза и в 1,9 раза, соответственно. В то же время, увеличение возраста на 1 год и уровня общего билирубина на 1 мкмоль/л снижало вероятность этого осложнения на 5,1% и на 0,3%, соответственно. Мужской пол, наличие у пациента механической желтухи и хронического панкреатита также снижали шансы ОПМП в 2,7 раза, в 2,8 раза и в 1,4 раза, соответственно. Специфичность, чувствительность и эффективность модели составили 87,1%, 81,8% и 86,4%, соответственно.

Для стратификации пациентов по степени расчетного риска и определения валидности модели был проведен ROC-анализ связи расчетного риска до ЭТПВ и реальной частотой развития острого постманипуляционного панкреатита (Рисунок 5.1).



Площадь под кривой				
Область	SD	P	95% ДИ	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,915	0,022	<0,001	0,871	0,958

Рисунок 5.1 - ROC-кривая связи расчетного риска до ЭТПВ и реальной частотой развития острого постманипуляционного панкреатита

После проведения ROC-анализа было определено, что площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи расчетного риска и реальной частоты развития ОПМП, составила $0,915 \pm 0,02$ с 95% ДИ от 0,871 до 0,958 ($p < 0,001$). Пороговое значение расчетного риска в точке «отсечения» (cut-off) было равно 12,5%. При превышении этого порогового значения у пациента прогнозировался высокий риск развития ОПМП. Чувствительность и специфичность метода составили 81,6% и 84,1%, соответственно.

5.2 Алгоритм профилактики острого постманипуляционного панкреатита во время выполнения эндоскопического транспапиллярного вмешательства

С учетом расчетного риска ОПМП до ЭТПВ, был разработан алгоритм профилактики острого постманипуляционного панкреатита во время выполнения ЭТПВ, который представлен на рисунке 5.2.

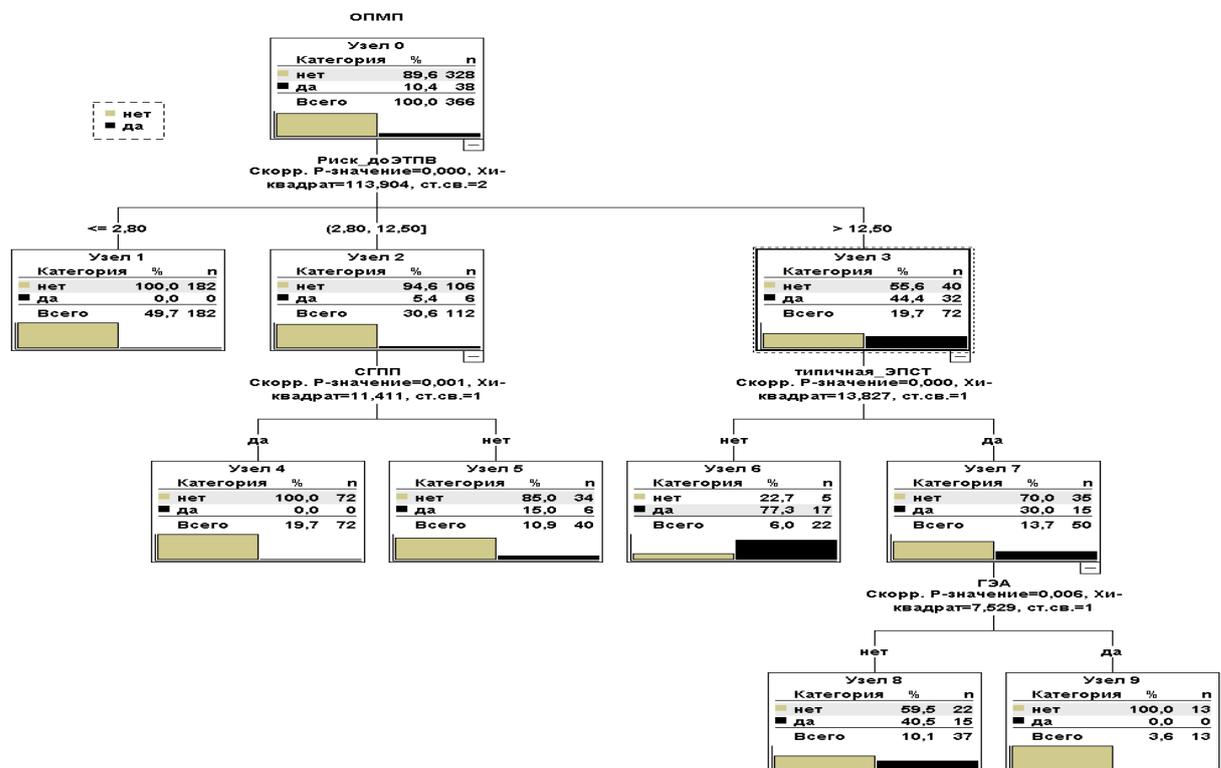


Рисунок 5.2 - Алгоритм профилактики острого постманипуляционного панкреатита во время выполнения ЭТПВ

Характеристика терминальных узлов дерева решений показана в таблице 5.2.

Таблица 5.2 - Характеристика терминальных узлов дерева решений

Узел	Наличие факторов риска	Число пациентов		Отклик	Индекс
		Всего	Нет ОПМП		
1	Расчетный риск ОПМП $\leq 2,8\%$	182	182	99,0%	100%
4	Расчетный риск ОПМП 2,9-12,5%, стентирование ГПП	72	72	97,0%	100%
9	Расчетный риск ОПМП $> 12,5\%$, выполнение типичной папиллотомии и ГЭА	13	13	95,6%	100%
5	Расчетный риск ОПМП 2,9-12,5%, стентирование ГПП не выполнялось	40	34	85,0%	94,8%
8	Расчетный риск ОПМП $> 12,5\%$, выполнение типичной папиллотомии без ГЭА	37	22	59,5%	66,3%
6	Расчетный риск ОПМП $> 12,5\%$, выполнение атипичной папиллотомии	22	5	22,7%	25,4%

Как показано в алгоритме профилактики, у пациентов с расчетным риском до 2,8% не было необходимости использовать интервенционные способы профилактики (стентирования ГПП и ГЭА). У больных с расчетным риском от 2,9% до 12,5% для эффективной профилактики ОПМП необходимо было выполнять стентирование ГПП. У пациентов с высоким расчетным риском (более 12,5%) наибольшее снижение частоты развития ОПМП наблюдалось после выполнения папиллотомии типичным способом на фоне применения ГЭА. Специфичность и чувствительность алгоритма составили 95,1% и 91,3%, соответственно.

5.3 Прогнозирование риска острого постманипуляционного панкреатита после эндоскопического транспапиллярного вмешательства

Модель прогнозирования риска острого постманипуляционного панкреатита после ЭТПВ представлена в таблице 5.3.

Таблица 5.3 - Модель прогнозирования риска острого постманипуляционного панкреатита после ЭТПВ

Логистический регрессионный анализ						
Критерии коэффициентов и сводка для модели						
χ^2	P			R ² Нэйджелкерка		
148,115	<0,001			0,817		
Переменные в уравнении						
Модель	B	SD	Вальд	p	Exp (B)	95% ДИ
Пол (М)	-1,196	1,426	8,652	0,003	0,315	0,01-0,85
Возраст	-0,055	0,024	5,357	0,021	0,946	0,90-0,99
α -Амилаза	0,039	0,011	13,191	<0,001	1,040	1,02-1,06
Стеноз БДС	1,015	0,081	7,779	0,005	2,398	2,05-9,78
Стентирование ГПП	-1,965	0,103	12,925	<0,001	0,319	0,01-0,67
Типичная ЭПСТ/ЭПТ	-1,743	0,175	5,449	0,020	0,364	0,06-0,65
НБД	1,600	0,151	9,777	0,002	1,596	0,83-9,50
СО ₂	-1,408	0,982	6,011	0,014	0,490	0,01-0,62
Время ЭТПВ	0,171	0,044	14,973	<0,001	1,186	1,09-1,29
Константа	-7,667	3,045	10,079	0,002	<0,001	

Как показано в таблице, для определения вероятности развития ОПМП после выполнения ЭТПВ необходимо воспользоваться формулой:

$$p = 1 / (1 + \text{EXP}(7,67 + \text{Пол} \times 1,2 + \text{В} \times 0,06 - \text{Ам} \times 0,04 - \text{Стеноз} \times 1,02 + \text{СГПП} \times 1,97 + \text{ТП} \times 1,74 - \text{НБД} \times 1,6 + \text{СО}_2 \times 1,41 - \text{Время} \times 0,17)) * 100\%$$

где p – вероятность ОПМП (%); EXP – экспонента; Пол – пол пациента (мужской = 1, женский = 0); В – возраст больного (годы); Ам – α -амилаза (ЕД/л); Стеноз – стеноз/стриктура БДС (да = 1, нет = 0); СГПП – стентирование ГПП (да = 1, нет =

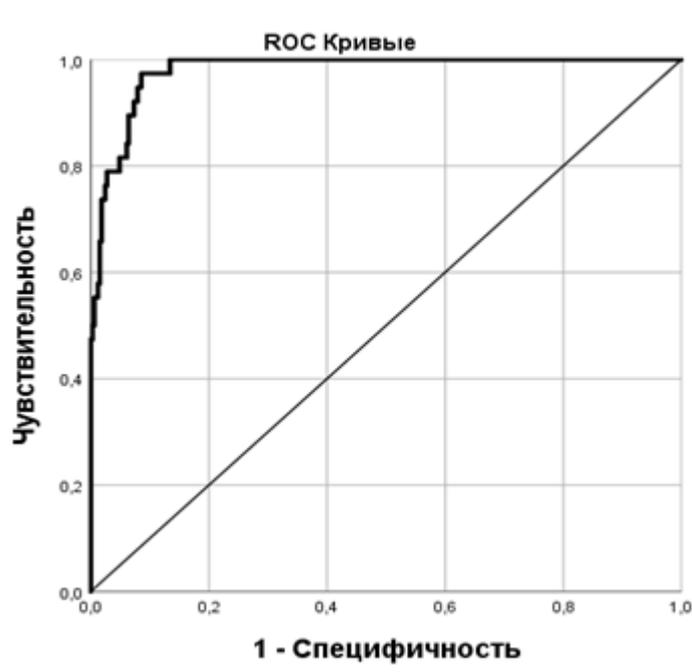
0); ТП – типичная папиллотомия (да = 1, нет = 0); НБД – назобилиарное дренирование (да = 1, нет = 0); CO₂ – инсуффляция CO₂ при ЭТПВ (да = 1, нет = 0); Время – длительность ЭТПВ (минуты).

Данная логистическая регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$) и, исходя из значений коэффициента детерминации Нэйджелкерка, определяла 81,7% дисперсии вероятности развития ОПМП. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, женский пол, увеличение уровня α -амилазы времени выполнения ЭТПВ, стеноз БДС и применение НБД имели прямую связь с вероятностью развития ОПМП. В свою очередь, мужской пол, увеличение возраста, стентирование ГПП, выполнение папиллотомии типичным методом и использование для инсуффляции CO₂ снижали шансы развития этого осложнения.

Исходя из экспоненты регрессионных коэффициентов, при повышении уровней α -амилазы на 1 ЕД/л вероятность ОПМП возрастала на 3,9%. При наличии у больного стеноза БДС и после НБД также наблюдалось увеличение шанса развития ОПМП в 2,4 раза и в 1,6 раза, соответственно. В то же время, увеличение возраста на 1 год снижало вероятность этого осложнения на 5,5%. Мужской пол, стентирование ГПП, выполнение папиллотомии типичным методом и использование для инсуффляции CO₂ также снижали шансы ОПМП в 3,2 раза, в 3,1 раза, в 2,7 раза и в 2,0 раза, соответственно. Специфичность, чувствительность и эффективность модели составили 93,8%, 97,0% и 94,2%, соответственно.

Был проведен ROC-анализ связи расчетного риска после ЭТПВ и реальной частотой развития острого постманипуляционного панкреатита (Рисунок 5.3).

После проведения ROC-анализа было определено, что площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи расчетного риска и реальной частоты развития ОПМП, составила $0,979 \pm 0,007$ с 95% ДИ от 0,966 до 0,992 ($p < 0,001$). Пороговое значение расчетного риска в точке «отсечения» (cut-off) было равно 12,2%.



Площадь под кривой				
Область	SD	P	95% ДИ	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,979	0,007	<0,001	0,966	0,992

Рисунок 5.3 - ROC кривая связи расчетного (после ЭТПВ) и реальной частоты развития острого постманипуляционного панкреатита

При превышении этого порогового значения у пациента прогнозировался высокий риск развития ОПМП. Чувствительность и специфичность метода составили 97,4% и 89,6%, соответственно.

5.4 Обсуждение результатов применения алгоритма профилактики острого постманипуляционного панкреатита у пациентов после эндоскопического транспапиллярного вмешательства

С учетом расчетного риска ОПМП после ЭТПВ, был разработан алгоритм профилактики острого постманипуляционного панкреатита, который представлен на рисунке 5.4.

Как показано в алгоритме профилактики, у пациентов с расчетным риском до 5,6% не было необходимости использовать медикаментозные методы профилактики. У больных с расчетным риском от 5,6% до 42,7% для эффективной профилактики ОПМП необходимо было назначить раствор октреотида 300 мкг 3 раза в сутки. Пациенты с очень высоким расчетным риском (более 42,7%)

нуждались в переводе в ПИТ для проведения продленной ГЭА. Специфичность и чувствительность алгоритма составили 96,3% и 92,2%, соответственно.

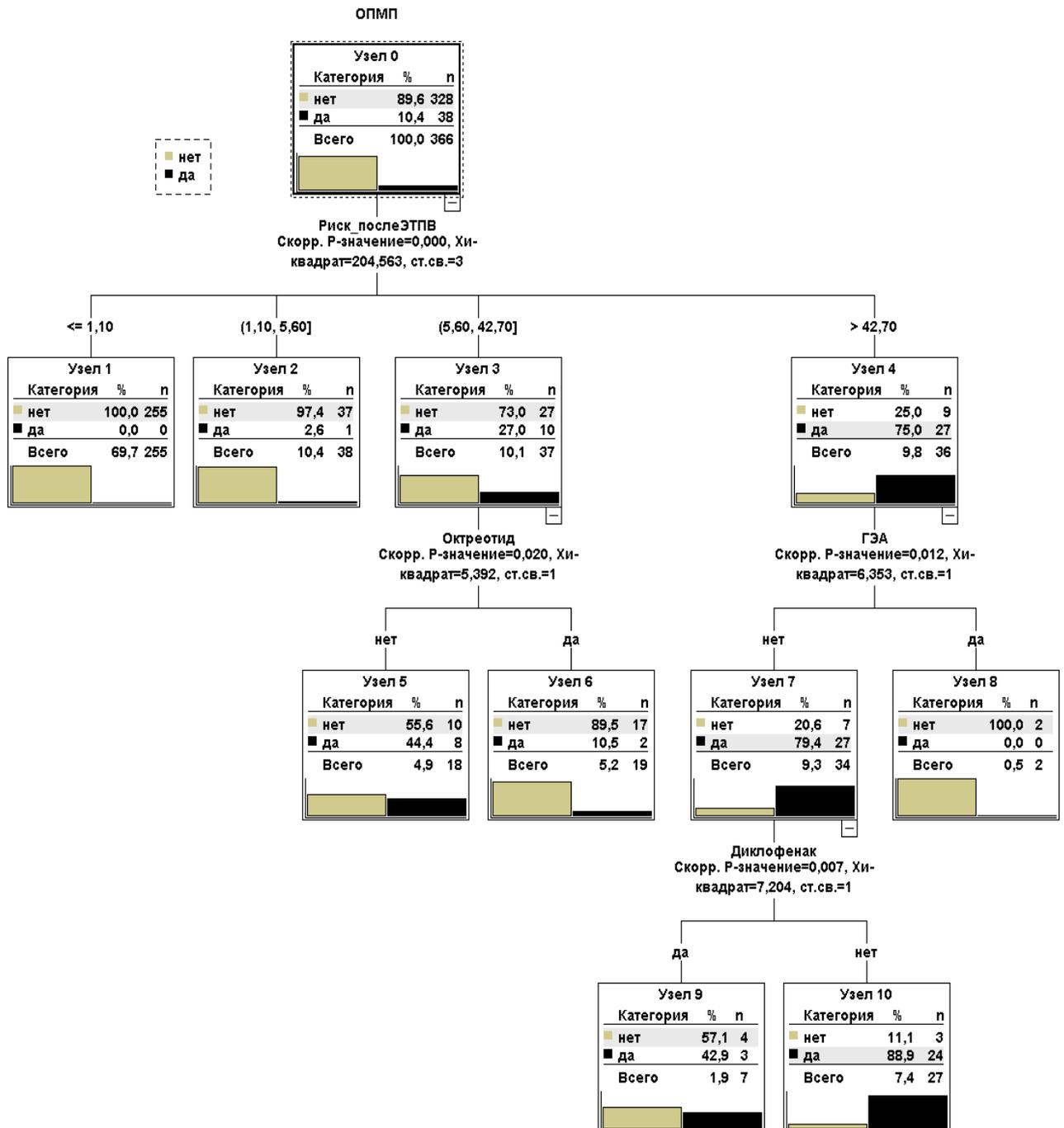


Рисунок 5.4 - Алгоритм профилактики острого постманипуляционного панкреатита после эндоскопического транспапиллярного вмешательства

Характеристика терминальных узлов дерева решений показана в таблице 5.4.

Таблица 5.4 - Характеристика терминальных узлов дерева решений

Узел	Наличие факторов риска	Число пациентов		Отклик	Индекс
		Всего	Нет ОПМП		
1	Расчетный риск ОПМП $\leq 1,1\%$	255	255	98,2%	100,0%
8	Расчетный риск ОПМП $> 42,7\%$, продленная ГЭА	2	2	98,6%	100,0%
2	Расчетный риск ОПМП 1,2-5,6%	38	37	97,4%	100,0
6	Расчетный риск ОПМП 5,7-42,7%, октреотид 300 мкг 3 р/сут	19	17	89,5%	99,8%
9	Расчетный риск ОПМП $> 42,7\%$, диклофенак 100 мг (per rectum)	7	4	57,1%	63,8%
5	Расчетный риск ОПМП 5,7-42,7%	18	10	55,6%	62,0%
10	Расчетный риск ОПМП $> 42,7\%$	27	3	11,1%	12,4%

Клинический пример.

Пациентка С., 26.05.1949 года рождения (74 года), история болезни №1234, 27.05.2023 г. в 08:10 в плановом порядке поступил в хирургическое отделение ГКБ СМП № 25 с предварительным диагнозом: ПХЭС. Стеноз большого дуоденального сосочка. Билиарная гипертензия.

При поступлении пациентка предъявляла жалобы на тошноту, однократную рвоту накануне госпитализации, незначительную болезненность и чувство тяжести в эпигастральной области, слабость. Из анамнеза известно, что в 1998 г. пациентке была выполнена лапароскопическая холецистэктомия по поводу острого калькулезного холецистита.

При первичном осмотре: общее состояние относительно удовлетворительное. В сознании, адекватна. АД 130/70 мм рт. ст., Ps 78 уд/мин, ритмичный. Температура тела 36,8 гр. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 17 в мин. Кожные покровы обычной окраски. Язык чистый, влажный. Живот не вздут, симметричный, при пальпации мягкий, в эпигастральной области отмечается незначительная болезненность. Пульсация брюшного отдела аорты ослаблена. Печень не пальпируется. Селезенка не пальпируется. Симптомов раздражения брюшины нет.

Результаты проведенных лабораторных и инструментальных исследований в предоперационном периоде:

УЗИ ОБП (от 28.05.2023 г.): Печень не увеличена. Внутривеночные протоки не расширены. Холедох расширен до 18 мм, однороден. Поджелудочная железа 27x16x22 мм, повышенной эхогенности, однородная. Вирсунгов проток не расширен. Селезенка не увеличена. Свободной жидкости в брюшной полости нет.

ЭГДС (от 28.05.2023 г.): Эндоскопические признаки смешанного гастрита (С-2 по Kimura-Takemoto), фовеолярной гиперплазии кардиального отдела желудка.

ОАК (от 29.05.2023 г.): эритроциты – $4,82 \times 10^{12}/л$, Нб – 139 г/л, ЦП – 0,86, тромбоциты – 285×10^9 , лейкоциты – $7,6 \times 10^9/л$ (э – 1, п – 2, с – 67, л – 22, м – 8), СОЭ – 11 мм/ч.

Биохимический анализ крови (от 29.05.2023 г.): АЛТ – 16 ЕД/л, АСТ – 19 ЕД/л, общий билирубин – 9,2 мкмоль/л, креатинин – 91 мкмоль/л, мочевины – 5,3 ммоль/л, амилаза – 103 ЕД/л.

Коагулограмма (от 29.05.2023 г.): протромбин по Квику – 125,9%, МНО – 0,93, АЧТВ – 27,2 сек, тромбиновое время – 16,0 сек, фибриноген – 3,6 г/л.

На основании анамнеза, предъявляемых жалоб, первичного осмотра, лабораторных и инструментальных исследований поставлен диагноз:

Диагноз основной: ПХЭС. Стеноз большого дуоденального сосочка.

Осложнение основного диагноза: Билиарная гипертензия.

Сопутствующий диагноз: ИБС. Кардиосклероз. ХСН 1 ФК 2. Гипертоническая болезнь II ст. Артериальная гипертензия 2 ст., риск 3.

Был рассчитан риск развития ОПМП до ЭТПВ, который составлял 16,7%. 31.05.2023 года была проведена операция: эндоскопическая папиллосфинктеротомия с вирсунготомией, инструментальной ревизией холедоха.

Протокол операции: Эндоскопическая картина в пищеводе, желудке и ДПК прежняя. БДС выражен за счет продольной складки, устье 1 мм, желчеотток скудный. При канюляции БДС достоверно определяются признаки

папиллостеноза. При канюляции устья ЮДС освоен вирсунгов проток, выполнена вирсунготомия до 6 мм, стентирование вирсунгова протока полиуретановым стентом d 5 Fr длиной 50 мм, по стенту оттекает прозрачный секрет. Игольчатый папиллотомом послойно вскрыта ампула БДС, выполнена атипичная папиллотомия до 10 мм. С техническими трудностями выполнена канюляция холедоха на глубину до 80 мм. РХГ: тень холедоха расширена до 20 мм, в терминальном отделе конусовидно сужена, однородна. ЭПСТ до 20 мм, выделилось значительное количество желчи. При инструментальной ревизии холедоха корзиной Дормиа и баллоном-экстрактором конкрементов не обнаружено. Контроль гемостаза.

Заключение: Стеноз большого дуоденального сосочка.

Был рассчитан риск развития ОПМП после ЭТПВ, который составлял 15,3%. Было решено перевести пациента для динамического наблюдения и лечения в хирургическое отделение. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Результаты проводимых исследований в послеоперационном периоде:

УЗИ ОБП: Печень не увеличена. Внутривеночные протоки не расширены. Холедох 14 мм, конкрементов в нем нет. Поджелудочная железа прежних размеров, повышенной эхогенности, однородная. Вирсунгов проток не расширен. Селезенка не увеличена. Свободной жидкости в брюшной полости нет.

ОАК (от 01.06.2022 г.): эритроциты – $4,76 \times 10^{12}/л$, Нб – 137 г/л, ЦП – 0,86, тромбоциты – $271 \times 10^9/л$, лейкоциты – $6,4 \times 10^9/л$ (э – 3, п – 2, с – 52, л – 34, м – 9), СОЭ – 18 мм/ч.

Биохимия крови (от 01.06.2022 г.): общий билирубин – 18,5 мкмоль/л, амилаза – 147,7 ЕД/л.

Биохимия крови (от 05.06.2022 г.): общий билирубин – 10,1 мкмоль/л, амилаза – 123,0 ЕД/л.

В результате проведенного лечения (инфузионная терапия, блокаторы протоновой помпы – омепразол, октреотид 300 мкг 3 р/сут, анальгетики – кеторолак) динамика состояния была положительной.

На 11-е сутки пребывания в стационаре пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии.

Врачом-хирургом даны рекомендации:

1. Лечение и наблюдение у хирурга по месту жительства. Явка в поликлинику к хирургу.
2. Диета: стол №5. Продолжить прием: табл. Мезим форте (1 табл. х 3 р/сут во время еды в течение 3 месяцев), капс. Урсосан 250 мг (2 капс. в 22:00 в течение 3 месяцев).
3. Контрольное УЗИ ОБП через 6 месяцев в амбулаторных условиях.

Как показано в данном клиническом примере, у больной с высоким риском ОПМП, рассчитанным до проведения ЭТПВ, для эффективной профилактики ОПМП даже при атипичной папиллотомии достаточно было стентирования ГПП и назначение в послеоперационном периоде раствора октреотида. Расчет риска ОПМП после ЭТПВ позволил обосновать маршрутизацию пациентки (в хирургическое отделение, а не в ПИТ).

Для определения эффективности клинического применения методов индивидуального прогнозирования ОПМП и алгоритмов профилактики был проведен сравнительный анализ результатов ЭТПВ у больных ретроспективного и проспективного этапов исследования.

Для исключения систематической ошибки был проведен сравнительный анализ данных пациентов ретроспективного и проспективного этапов исследования (таблица 5.5).

Как показано в таблице 5.5, группы больных, включенных в ретроспективный и проспективный этапы исследования, были соизмеримы как по пациентозависимым, так и по клиническим переменным. Не выявлено статистически значимого различия групп сравнения по возрасту ($p = 0,601$) и полу ($p = 0,309$), коморбидности ($p = 0,094-1,000$) и исходным лабораторным показателям ($p = 0,197-0,966$).

Наиболее значимым клиническим результатом применения предложенных методов прогнозирования и алгоритмов профилактики мы считали достоверное

снижение длительности госпитализации в стационаре и в ПИТ, а также – летальности у больных проспективного этапа исследования.

Таблица 5.5 - Сравнительный анализ данных пациентов ретроспективного и проспективного этапов исследования

Показатель	Число больных, n (%)		χ^2 Пирсона, t-критерий Стьюдента	
	Ретроспективный этап, n = 258	Проспективный этап, n = 108	значение	P
Возраст, M \pm SD	60,4 \pm 15,0	61,3 \pm 14,8	0,523	0,601
До 40 лет	33 (12,8)	13 (12,0)	0,039	0,843
41-60 лет	86 (33,3)	38 (35,2)	0,117	0,733
Более 60 лет	139 (53,9)	57 (52,8)	0,037	0,848
Женщина	197 (76,4)	77 (71,3)	1,036	0,309
Мужчина	61 (23,6)	31 (28,7)		
ИБС	112 (43,4)	46 (42,6)	0,021	0,885
ПИКС	40 (15,5)	12 (11,1)	1,205	0,272
ГБ	172 (66,7)	72 (66,7)	0,000	1,000
Хронический панкреатит	51 (19,8)	22 (20,4)	0,017	0,895
ЯБЖ (ДПК)	12 (4,7)	8 (7,4)	1,120	0,290
СД 2 типа	41 (15,9)	15 (13,9)	0,236	0,627
ХОБЛ	11 (4,3)	5 (4,6)	0,024	0,876
ХБП	15 (5,8)	7 (6,5)	0,060	0,806
Желтуха	121 (46,9)	61 (56,5)	2,796	0,094
α -Амилаза, ЕД/л, M \pm SD	75,5 \pm 45,7	77,6 \pm 41,4	0,918	0,376
Общий билирубин, мкмоль/л, M \pm SD	44,6 \pm 9,7	55,5 \pm 11,3	1,292	0,197
Креатинин, мкмоль/л, M \pm SD	84,4 \pm 22,5	85,9 \pm 21,5	0,986	0,325
Лейкоцитемия, M \pm SD	6,6 \pm 2,5	6,4 \pm 2,4	0,735	0,463
ФНО- α , пк/мл, M \pm SD	6,9 \pm 3,8	6,9 \pm 3,7	0,043	0,966
СРБ, мг/л, M \pm SD	4,8 \pm 2,0	4,6 \pm 2,0	0,665	0,507

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ГБ – гипертоническая болезнь; ЯБЖ (ДПК) – язвенная болезнь желудка (двенадцатиперстной

кишки); СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХБП – хроническая болезнь почек.

На фоне применения методов прогнозирования и алгоритмов профилактики во время проведения проспективного этапа, по сравнению с пациентами ретроспективного этапа, наблюдалось достоверное снижение длительности госпитализации, как в стационаре (с $15,1 \pm 8,1$ до $10,6 \pm 3,4$ суток; $t = 5,488$, $p < 0,001$), так и в палатах интенсивной терапии (с $36,8 \pm 8,8$ до $13,2 \pm 2,3$ часов; $t = 2,853$, $p = 0,005$). У больных проспективного этапа также снизилась и летальность в 3,9 раза, с 3,5% (9/258) до 0,9% (1/108) случаев ($p = 0,292$), но, из-за небольшого объема выборки, это снижение было статистически незначимым.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Эндоскопические транспапиллярные вмешательства, как и другие интервенционные технологии, были сопряжены с риском развития различных периоперационных осложнений.

Во время проведения ЭТПВ при выполнении папиллотомии у 5 (1,4%) пациентов выявлена перфорация задней стенки ДПК, а у 29 (7,9%) больных – кровотечение, которое потребовало повторное проведение эндогемостаза (в 69,0% (20/29) случаев) или «открытого» хирургического вмешательства (в 31,0% (9/29) наблюдений). В различные сроки постманипуляционного периода у пациентов были диагностированы пост-ЭТПВ холангит (у 10 из 366 (2,7%)), миграция стента главного панкреатического протока (у 10 из 366 (2,7%)), ОПП (у 24 из 366 (6,6%)), ОРДС (у 10 из 366 (2,7%)) и СПОН (у 8 из 366 (2,2%)). Но наиболее часто ранний постманипуляционный период осложнялся развитием ОПМП (в 10,4% наблюдений), который в 100% случаев был диагностирован в первые сутки после ЭТПВ.

По сравнению с данными литературы - частота развития ОПМП колеблется от 3,5 до 14% и составляет более 50,0% от общего количества осложнений после ЭТПВ, кровотечение из области ЭПСТ или вирсунготомии 0,8-0,3%, перфорация стенки двенадцатиперстной кишки (ДПК) 0,8-0,6%, и острый холецистит 0,2-0,5%, холангит - менее 1%, проксимальная и дистальная миграция стентов [32,63,79]. При этом летальность по данным различных публикаций может составлять 0,4-0,5% [85,96,122].

К клинически значимым осложнениям мы относили те из них, которые увеличивали длительность госпитализации, включая палаты интенсивной терапии, и летальность. В итоге, к клинически значимым осложнениям мы отнесли ОПМП, пост-ЭТПВ холангит, кровотечение из зоны папиллотомии, перфорацию задней стенки двенадцатиперстной кишки, острое повреждение

почек, острый респираторный дистресс-синдром и синдром полиорганной недостаточности.

До настоящего времени среди отечественных и зарубежных исследователей нет единого мнения о влиянии возраста, пола, коморбидности, характера заболевания и объема ЭТПВ на вероятность развития ОПМП. Также, в доступной литературе мы не обнаружили модели, которая позволяла бы применить индивидуальный подход к профилактике этого осложнения.

По результатам проведения собственного исследования получены следующие данные.

Выявлена достоверная обратная корреляционная связь возраста ($r = -0,778$, $p < 0,001$) и пола ($r = -0,615$, $p = 0,028$) больных с частотой развития ОПМП. При увеличении возраста ранний постманипуляционный период реже осложнялся ОПМП. У больных до 44 лет ОПМП был диагностирован статистически значимо чаще, чем в группе пациентов от 44 до 59 лет и старше 60 лет (у 30,4% vs 14,5%, $p = 0,018$, и у 30,4% vs 3,1%, $p < 0,001$, соответственно). В группе больных возрастом от 44 до 59 лет также ОПМП в ранний послеоперационный период верифицировали достоверно чаще, чем в группе «более 60 лет», у 14,5% vs 3,1%, $p < 0,001$. По результатам обработки базы данных доказано, что у женщин частота развития ОПМП была значимо выше, чем у мужчин, в 12,4% vs 4,3% случаев, $p = 0,028$.

Также было доказано, что снижение частоты развития острого панкреатита после ЭТПВ было связано с наличием ИБС (с 14,4% до 5,1%, $p < 0,001$) и/или гипертонической болезни (с 21,3% до 4,9%, $p < 0,001$). Но, по нашему мнению, это было связано с тем, что данная сопутствующая патология встречается достоверно чаще у пациентов старше 60 лет, у которых, как было показано выше, риск ОПМП значимо ниже. При наличии у пациента хронического панкреатита, по сравнению с больными без этой хронической патологии, наблюдалось снижение частоты развития ОПМП с 12,3% до 2,7% ($p < 0,001$) наблюдений. Было определено статистически незначимое повышение риска ОПМП у больных с язвенной болезнью желудка и/или ДПК (с 9,8% до 20,0%), хронической обструктивной

болезнью легких (с 9,7% до 25,0%) и ожирением (с 8,7% до 14,9%). Снижение частоты развития ОПМП наблюдалось у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (с 10,8% до 7,7%), сахарным диабетом 2-го типа (с 11,0% до 7,1%), хронической болезнью почек (с 10,5% до 9,1%) и желтухой (с 13,0% до 7,7%), но это снижение было статистически незначимым.

На частоту развития ОПМП оказывали влияние и характер основного заболевания больных. У больных с калькулезным холециститом (КХ-группа) ранний послеоперационный период осложнялся ОПМП достоверно чаще, чем у пациентов с ПХЭС (в 14,8% vs 5,1% случаев, $p = 0,009$). При сравнении КХ-группы с ОГПБЗ-группой (14,8% vs к 5,9%, $p = 0,156$) и ПХЭС-группы с ОГПБЗ-группой (5,1% vs 5,9%, $p = 0,871$), это различие было статистически недостоверно.

Во время предоперационного обследования у 32,9 % больных с холедохолитиазом (ХЛ) был диагностирован и стеноз БДС. При сравнительном анализе ХЛ-группы и «ХЛ+Стеноз БДС»-группы определено достоверное увеличение частоты развития ОПМП при сочетании ХЛ и стеноза БДС (с 7,5% до 16,7% случаев, $p = 0,037$). У пациентов с изолированным стенозом БДС, по сравнению с больными ХЛ-группы, ОПМП осложнял ранний послеоперационный период почти в 2 раза чаще (в 13,7% vs 7,5% случаев), но, из-за небольшого объема выборки, это различие групп было статистически недостоверно ($p = 0,115$).

После проведения логистического регрессионного анализа была рассчитана модель риска развития ОПМП от пациентозависимых показателей больных. Определено, что стеноз БДС увеличивал шансы ОПМП в 2,6 раз. А наличие у пациента хронического панкреатита и увеличение возраста на 1 год уменьшали вероятность ОПМП в 3,7 раза и на 5,7%, соответственно.

Также было доказано влияние клинических факторов, в которые были включены результаты лабораторного мониторинга и характер эндоскопических транспапиллярных вмешательств, на риск развития ОПМП. До ЭТПВ у пациентов ОПМП-группы, по сравнению с группой больных без ОПМП, определялись более высокие показатели α -амилазы, ФНО- α и СРБ, но ниже уровни общего и прямого

билирубина и креатинина. При анализе суточной динамики было определено, что у больных ОПМП-группы медиана повышения уровней α -амилазы ($p < 0,001$), лейкоцитемии ($p < 0,001$), ФНО- α ($p < 0,001$) и СРБ ($p < 0,001$) было более значительным, но снижение уровня общего ($p = 0,039$) и прямого ($p = 0,038$) билирубина – менее значительным, чем в группе пациентов без ОПМП.

На частоту развития ОПМП оказывал влияние характер ЭТПВ и длительность его проведения. По результатам анализа выяснено, что выполнение эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) ($p = 0,618$), эндоскопической папиллотомии (ЭПТ) ($p = 0,765$), эндопротезирования холедоха (ЭПХ) ($p = 0,754$), литотрипсия (ЛТ) ($p = 0,250$) и литоэкстракции (ЛЭ) ($p = 0,927$) достоверно не влияло на частоту развития ОПМП. В то же время, дополнение ЭПСТ или ЭПТ баллонной гидродилатацией (БГД) ($p < 0,001$) и назобилиарное дренирование (НБД) ($p < 0,001$) статистически значимо повышали, а стентирование ГПП (СГПП) достоверно снижало ($p < 0,001$) частоту развития ОПМП. При сравнении типичной и атипичной папиллотомии доказано, что атипичный метод был сопряжен со статистически значимым увеличением частоты развития ОПМП, 18,6% против 8,8% – после типичной папиллотомии ($p = 0,010$). При сравнении групп пациентов, у которых были выполнены изолированная ЭПСТ или ЭПСТ с БГД, обнаружено статистически значимое увеличение частоты развития ОПМП у больных ЭПСТ+БГД-группы, 25,0% против 6,4% – в ЭПСТ-группе ($p < 0,001$).

Для снижения желчной гипертензии некоторым больным выполнялись внутреннее (ЭПХ) и наружное дренирование холедоха (НБД). Как показал сравнительный анализ, в НБД-группе, по сравнению с ЭПХ-группой, ранний постманипуляционный период достоверно чаще осложнялся ОПМП (40,0% vs 8,8% случаев, $p = 0,002$). В процессе статистического анализа доказано, что после использования CO_2 во время выполнения ЭТПВ, острый постманипуляционный панкреатит диагностировали достоверно реже, чем после выполнения инсuffляции воздухом, в 6,6% против 14,1% наблюдений ($p = 0,018$).

Выявлено также, что размеры конкрементов также имели статистически значимое значение. У пациентов, у которых были конкременты более 10 мм, по

сравнению с больными, в желчных протоках были обнаружены конкременты менее 10 мм, ОПМП осложнял ранний послеоперационный период достоверно чаще, в 17,4% против 3,6% случаев ($p = 0,001$).

Значимую корреляцию определили между риском развития ОПМП и длительностью ЭТПВ ($r = 0,307$, $p < 0,001$). В то же время, статистически значимой зависимости от величины папиллотомии ($p = 0,344$), от длины стента ГПП ($p = 0,819$) и от числа этапов ЭТПВ ($p = 0,083$) на риск ОПМП не выявлено.

При выполнении ЭТПВ применялись различные виды анестезиологических пособий: тотальная внутривенная анестезия (ТВВА), грудная эпидуральная анальгезия (ГЭА) и наркотический анальгетик (НА). Во всех случаях они дополнялись введением анксиолитическим средством. После применения ТВВА, ОПМП был диагностирован в 6,7%, после НА – в 14,0% и после ГЭА – 2,6% случаях. Доказано, что после применения ГЭА вероятность развития ОПМП достоверно ниже, чем после использования других анестезиологических пособий ($p = 0,010$).

После проведения логистического регрессионного анализа была рассчитана модель риска развития ОПМП от клинических показателей больных. Увеличение длительности выполнения ЭТПВ на 1 минуту приводило к повышению шанса ОПМП в 1,14 раз. На эти шансы достоверно влиял и уровни α -амилазы, общего билирубина, креатинина и ФНО- α в плазме крови до выполнения ЭТПВ. И если более высокие показатели α -амилазы на 1 ЕД/л и ФНО- α на 1 пг/мл увеличивали вероятность ОПМП на 3,1% и 17,0%, соответственно, то повышение общего билирубина на 1 мкмоль/л и креатинина на 1 мкмоль/л было сопряжено со снижением шансов этого осложнения на 1,2% и 2,5%, соответственно. Стентирование ГПП понижало шансы ОПМП в 3,3 раза, а применение CO_2 при инсуффляции – в 2,9 раза.

Была также выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь ОПМП с интраоперационными осложнениями – кровотечением из зоны папиллотомии ($r = 0,797$, $p < 0,001$) и перфорацией ДПК ($r = 0,571$, $p < 0,001$). У пациентов, у которых ЭТПВ осложнялось кровотечением из зоны папиллотомии,

ОПМП был диагностирован достоверно чаще, чем у больных без этого осложнения: в 72,4% против 5,0% случаев ($p < 0,001$). Перфорация ДПК также была сопряжена с повышением частоты развития ОПМП и была достоверно выше, чем у пациентов без этого осложнения (60,0% vs 9,7% случаев, $p < 0,001$).

Также, на основе полученных результатов был предложен дополнительный метод дифференциальной диагностики ОПМП и транзиторной гиперацидности.

Риск развития ОПМП зависел от множества факторов: пола и возраста больных, характера основного заболевания и коморбидного фона, исходных лабораторных показателей и характера ЭТПВ. Это предполагало и различный подход к вопросу профилактики этого осложнения.

К методам профилактики ОПМП, как было показано в главе 3, можно было отнести:

1. снижение длительности ЭТПВ;
2. типичную папиллотомию;
3. использование для инсуффляции CO_2 ;
4. стентирование ГПП;
5. выполнение грудной эпидуральной анальгезии (ГЭА).

Статистически значимое снижение частоты развития ОПМП наблюдалось при сравнении групп больных, у которых выполнялась типичная папиллотомию (8,2% vs 18,6% – при атипичной папиллотомии; $p = 0,010$), для инсуффляции использовали CO_2 (6,6% vs 14,1% – после инсуффляции воздуха; $p = 0,018$). Также, ОПМП достоверно реже осложнял послеоперационный период после стентирования ГПП (4,2% vs 19,3% – при отказе от стентирования ГПП; $p < 0,001$) и при применении ГЭА (2,6% vs 12,5% – при отказе от ГЭА; $p = 0,011$). Такой же профилактический эффект был получен при комбинации ГЭА и п/к введения раствора октреотида 300 мкг (0,0% vs 11,6%; $p = 0,027$).

Для определения скорректированного отношения шансов этих методов профилактики был проведен логистический регрессионный анализ. Выполнение папиллотомии типичным способом и стентирование ГПП снижали вероятность

ОПМП в 4,1 раза и в 4,9 раза, соответственно. В свою очередь, после применения ГЭА в качестве метода анестезии ЭТПВ, шансы ОПМП снижались в 4,8 раза.

Был проведен сравнительный анализ применения доказанных эффективных методов профилактики у пациентов со значимыми факторами риска развития ОПМП.

Выполнение папиллотомии типичным способом и стентирование ГПП снижали вероятность ОПМП у больных до 44 лет в 4,6 раза и в 3,1 раза, соответственно. В свою очередь, после применения ГЭА в качестве метода анестезии ЭТПВ, шансы ОПМП снижались в 2,0 раза. У больных от 44 до 59 лет применение типичной папиллотомии, стентирования ГПП и ГЭА достоверно снижали частоту развития ОПМП с 44,4% до 2,3% ($p < 0,001$), с 24,6% до 6,0% ($p = 0,003$) и с 17,6% до 0,0% ($p = 0,033$) случаев, соответственно. Использование CO_2 для инсуффляции при выполнении ЭТПВ у данной группы больных также статистически значимо снижало риск этого осложнения (с 23,3% до 2,0% случаев; $p = 0,001$). У больных старше 60 лет применение стентирования ГПП достоверно снижало частоту развития ОПМП с 8,3% до 0,0% ($p = 0,001$). Использование CO_2 для инсуффляции и ГЭА при выполнении ЭТПВ у данной группы больных снижало риск этого осложнения с 4,4% до 1,9% ($p = 0,300$) и с 4,0% до 0,0% ($p = 0,168$), соответственно, но это снижение было статистически незначимым.

У женщин применение типичной папиллотомии, стентирования ГПП и ГЭА достоверно снижали частоту развития ОПМП (с 38,1% до 7,8% ($p < 0,001$), с 24,1% до 4,8% ($p < 0,001$) и с 14,4% до 3,8% ($p = 0,037$) случаев, соответственно). Использование у женщин CO_2 для инсуффляции при выполнении ЭТПВ также статистически значимо снижало риск этого осложнения (с 17,8% до 7,2% случаев; $p = 0,008$).

У больных с калькулезным холециститом риск развития ОПМП зависел от причины нарушения желчеоттока. При холедохолитиазе частота развития ОПМП была значимо ниже (7,1% vs 19,3% случаев; $p = 0,009$), а при сочетании холедохолитиаза со стенозом БДС (25,0% vs 10,6% случаев; $p = 0,010$) – достоверно выше, чем у всех пациентов КХ-группы. При стенозе БДС у больных

данной категории повышение частоты развития ОПМП было статистически недостоверно (20,8% vs 11,5% случаев; $p = 0,089$).

У больных калькулезным холециститом с холедохолитиазом выполнение папиллотомии типичным методом, по сравнению с атипичной папиллотомией, сопровождалось значимым снижением частоты развития ОПМП с 28,6% до 3,5% ($p = 0,001$). После стентирования ГПП зафиксировано значимое снижение частоты развития ОПМП с 19,4% до 0,0% ($p = 0,001$) и не документировано ни одного случая развития ОПМП, так же, как и после выполнения ГЭА ($p = 0,142$).

У больных калькулезным холециститом со стенозом БДС выполнение папиллотомии типичным методом, по сравнению с атипичной папиллотомией, и использование CO_2 для инсуффляции при выполнении ЭТПВ сопровождалось значимым снижением частоты развития ОПМП с 80,0% до 7,0% ($p < 0,001$) и с 34,6% до 7,4% случаев ($p = 0,015$).

У больных калькулезным холециститом, холедохолитиазом и стенозом БДС стентирование ГПП сопровождалось достоверным снижением частоты развития ОПМП (14,3% vs 40,0% случаев; $\chi^2 = 4,114$, $p = 0,043$). После использования ГЭА не было ни одного случая ОПМП, но, из-за небольшого объема выборки, это снижение с 30,0% до 0,0% было статистически незначимым ($p = 0,074$).

У больных с ПХЭС при холедохолитиазе частота развития ОПМП была несколько выше (8,3% vs 2,9% случаев; $p = 0,183$), а при стенозе БДС (4,8% vs 5,3% случаев; $p = 0,906$) – незначительно ниже, чем у всех пациентов ПХЭС-группы. При сочетании холедохолитиаза со стенозом БДС у больных с ПХЭС не зафиксировано ни одного случая ОПМП. У больных с ПХЭС типичная папиллотомия сопровождалась достоверным снижением частоты развития ОПМП (с 25,0% до 3,6% случаев; $p = 0,008$). Значимое снижение риска ОПМП наблюдалось также после стентирования ГПП (0,0% vs 14,3% случаев; $p = 0,001$). После использования ГЭА также не было ни одного случая ОПМП, но, из-за небольшого объема выборки, это снижение с 6,5% до 0,0% было статистически незначимым ($p = 0,181$).

У пациентов с опухолью ГПДЗ острый панкреатит диагностировали реже, чем у больных с иным характером основной патологии (3,9% vs 11,4% случаев), но это отличие было статистически незначимым ($p = 0,103$). У больных с ОГПДЗ после стентирования ГПП или использования ГЭА не было ни одного случая ОПМП, но, из-за небольшого объема выборки, это снижение с 5,9% ($p = 0,308$) и с 4,9% ($p = 0,476$) случаев у больных без применения этих методов профилактики, было статистически незначимым.

Далее был проведен анализ эффективности доказанных методов профилактики ОПМП у пациентов с наиболее частым коморбидным фоном – механической желтухой и ожирением.

У больных с механической желтухой достоверное снижение частоты развития ОПМП наблюдалось после стентирования ГПП и ГЭА, с 11,9% до 4,1% ($p = 0,048$) и с 10,7% до 0,0% ($\chi^2 = 5,905$, $p = 0,015$) случаев, соответственно. Выполнение типичной папиллотомии и инсуффляция CO_2 у больных данной категории сопровождалась снижением частоты развития ОПМП с 8,1% до 7,6% ($p = 0,915$) и с 9,4% до 5,8% ($p = 0,368$), соответственно, но это снижение было статистически недостоверным. После проведения логистического регрессионного анализа выяснили, что выполнение папиллотомии типичным способом снижало вероятность ОПМП у больных с механической желтухой на 8,9%, а использование для инсуффляция CO_2 и стентирование ГПП – в 1,8 раза и в 3,9 раза, соответственно.

У больных с ожирением использование каждого из предложенных методов профилактики показало значимое снижение частоты развития ОПМП ($p < 0,05$). Выполнение типичной папиллотомии и инсуффляция CO_2 у больных данной категории сопровождалась снижением частоты развития ОПМП с 37,5% до 10,7% ($p = 0,006$) и с 22,6% до 2,6% ($p = 0,006$). Такое же снижение мы наблюдали после стентирования ГПП и ГЭА (с 26,1% до 5,5% ($p = 0,004$) и с 19,5% до 0,0% ($p = 0,019$) случаев, соответственно). После проведения логистического регрессионного анализа выяснили, что у пациентов с ожирением выполнение папиллотомии типичным способом снижало вероятность ОПМП в 1,3 раза,

стентирования ГПП – в 6,1 раза, а использование для инсуффляция CO₂ – в 5,4 раза.

На основе полученных результатов, с использованием классификационного статистического метода «дерево решений» была определена тактика профилактики ОПМП у пациентов с калькулезным холециститом, ПХЭС и опухолями ГПБЗ, у больных с ожирением и с механической желтухой. Специфичность и чувствительность данных моделей были более 70,0%.

После окончания ретроспективного этапа исследования на основе полученных результатов были разработаны модели индивидуального прогнозирования ОПМП и алгоритмы профилактики у пациентов до и после выполнения ЭТПВ. Для создания алгоритмов профилактики ОПМП до и после выполнения ЭТПВ использовался классификационный критерий – деревья решений (метод построения – CHAID). Уровень значимости корректировался с использованием поправки Бонферрони.

При прогнозировании ОПМП до ЭТПВ выяснено, что при повышении уровней α -амилазы на 1 ЕД/л и ФНО- α на 1 пг/мл, вероятность ОПМП возрастала на 1,9% и на 14,8%, соответственно. При наличии у больного ожирения, калькулезного холецистита и стеноза БДС также наблюдалось увеличение шанса развития ОПМП в 1,7 раза, в 2,2 раза и в 1,9 раза, соответственно. В то же время, увеличение возраста на 1 год и уровня общего билирубина на 1 мкмоль/л снижало вероятность этого осложнения на 5,1% и на 0,3%, соответственно. Мужской пол, наличие у пациента механической желтухи и хронического панкреатита также снижали шансы ОПМП в 2,7 раза, в 2,8 раза и в 1,4 раза, соответственно. Специфичность, чувствительность и эффективность модели составили 87,1%, 81,8% и 86,4%, соответственно.

С учетом расчетного риска ОПМП до ЭТПВ, был разработан алгоритм профилактики острого постманипуляционного панкреатита во время выполнения эндоскопического транспапиллярного вмешательства. У пациентов с расчетным риском до 2,8% не было необходимости использовать интервенционные способы профилактики (стентирования ГПП и ГЭА). У больных с расчетным риском от

2,9% до 12,5% для эффективной профилактики ОПМП необходимо было выполнять стентирование ГПП. У пациентов с высоким расчетным риском (более 12,5%) наибольшее снижение частоты развития ОПМП наблюдалось после выполнения папиллотомии типичным способом на фоне применения ГЭА. Специфичность и чувствительность алгоритма составили 95,1% и 91,3%, соответственно.

При прогнозировании ОПМП после ЭТПВ доказано, что при повышении уровней α -амилазы на 1 ЕД/л вероятность ОПМП возрастала на 3,9%. При наличии у больного стеноза БДС и после НБД также наблюдалось увеличение шанса развития ОПМП в 2,4 раза и в 1,6 раза, соответственно. В то же время, увеличение возраста на 1 год снижало вероятность этого осложнения на 5,5%. Мужской пол, стентирование ГПП, выполнение папиллотомии типичным методом и использование для инсуффляции CO_2 также снижали шансы ОПМП в 3,2 раза, в 3,1 раза, в 2,7 раза и в 2,0 раза, соответственно. Специфичность, чувствительность и эффективность модели составили 93,8%, 97,0% и 94,2%, соответственно.

С учетом расчетного риска ОПМП после ЭТПВ, был разработан алгоритм профилактики острого постманипуляционного панкреатита. У пациентов с расчетным риском до 5,6% не было необходимости использовать медикаментозные методы профилактики. У больных с расчетным риском от 5,6% до 42,7% для эффективной профилактики ОПМП необходимо было назначить раствор октреотида 300 мкг 3 раза в сутки. Пациенты с очень высоким расчетным риском (более 42,7%) нуждались в переводе в ПИТ для проведения продленной ГЭА. Специфичность и чувствительность алгоритма составили 96,3% и 92,2%, соответственно.

Наиболее значимым клиническим результатом применения предложенных методов прогнозирования и алгоритмов профилактики мы считали достоверное снижение длительности госпитализации в стационаре и в ПИТ, а также – летальности у больных проспективного этапа исследования.

На фоне применения методов прогнозирования и алгоритмов профилактики во время проведения проспективного этапа, по сравнению с пациентами ретроспективного этапа исследования, наблюдалось достоверное снижение длительности госпитализации, как в стационаре (с $15,1 \pm 8,1$ до $10,6 \pm 3,4$ суток; $t = 5,488$, $p < 0,001$), так и в палатах интенсивной терапии (с $36,8 \pm 8,8$ до $13,2 \pm 2,3$ часов; $t = 2,853$, $p = 0,005$). У больных проспективного этапа также снизилась и летальность в 3,9 раза, с 3,5% (9/258) до 0,9% (1/108) случаев ($p = 0,292$), но, из-за небольшого объема выборки, это снижение было статистически недостоверным.

Но данное исследование имело определенные ограничения. Во-первых, оно выполнено в одном регионе и, во-вторых, не применялась рандомизация. Поэтому, для подтверждения полученных результатов и повышения уровня доказательности, необходимо выполнение большого рандомизированного многоцентрового исследования.

ВЫВОДЫ

1. Изучены пациентозависимые и клинические показатели больных, которым были выполнены эндоскопические транспапиллярные вмешательства. Таким образом, из перечня пациентозависимых показателей проанализированы - средний возраст пациентов, который составил $60,6 \pm 14,9$ лет, при этом больных трудоспособного возраста было 46,5%. У женщин эндоскопические транспапиллярные вмешательства выполнялись чаще, чем у мужчин (74,9% против 25,1% больных). Осложненный коморбидный фон выявлен у 329 (89,9%) больных. Из клинических показателей - холедохолитиаз и стеноз большого дуоденального сосочка были диагностированы у 219 (59,8%) и у 167 (45,6%) пациентов, соответственно, из которых у 72 (19,7%) пациентов было сочетание этих патологических состояний. Опухоли гепатопанкреатобилиарной зоны выявлены у 51 (13,9%) больного.
2. Проведен анализ частоты развития клинически значимых периоперационных осложнений ЭТПВ, которыми явились: острый постманипуляционный панкреатит был диагностирован у 10,4% больных, пост-ЭТПВ холангит – у 2,7%, кровотечение из зоны папиллотомии – у 7,9%, перфорацию задней стенки двенадцатиперстной кишки – у 1,4%, острое повреждение почек – у 6,6%, острый респираторный дистресс-синдром – у 2,7% и синдром полиорганной недостаточности – у 2,2% пациентов.
3. Выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь острого постманипуляционного панкреатита с кровотечением из зоны папиллотомии ($r = 0,797$, $p < 0,001$) и перфорацией двенадцатиперстной кишки ($r = 0,571$, $p < 0,001$). Острый постманипуляционный панкреатит был диагностирован достоверно чаще после кровотечения из зоны папиллотомии (в 72,4% (21/29) vs 5,0% (17/337), $p < 0,001$) или перфорации двенадцатиперстной кишки (в 60,0% (3/5) vs 9,7% (35/361), $p < 0,001$).
4. Статистически значимыми предикторами острого постманипуляционного панкреатита были женский пол ($p = 0,028$), возраст до 44 лет ($p < 0,001$),

сочетание холедохолитиаза со стенозом большого дуоденального сосочка ($p = 0,037$), выполнение баллонной гидродилатации ($p < 0,001$) или назобилиарного дренирования ($p < 0,001$), длительность эндоскопического транспапиллярного вмешательства более 60 минут ($p < 0,001$).

5. Эффективными методами профилактики были стентирование главного панкреатического протока ($p < 0,001$), выполнение папиллотомии типичным способом ($p = 0,010$) и использование углекислого газа для инсуффляции ($p = 0,018$), при применении которых частота развития острого постманипуляционного панкреатита снизилась с 19,3% (29/150) до 4,2% (9/216), с 18,6% (13/70) до 8,2% (24/292) и с 14,1% (26/184) до 6,6% (12/182) случаев, соответственно.
6. Разработаны статистически значимые модели индивидуального прогнозирования и алгоритмы профилактики острого постманипуляционного панкреатита с целью улучшения результатов лечения пациентов при ЭТПВ. Их применение позволило сократить длительность госпитализации, как в стационаре (с $15,1 \pm 8,1$ до $10,6 \pm 3,4$ суток, $p < 0,001$), так и в палатах интенсивной терапии (с $36,8 \pm 8,8$ до $13,2 \pm 2,3$ часов, $p = 0,005$), и снизить летальность (с 3,5% (9/258) до 0,9% (1/108) случаев, $p = 0,170$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. До выполнения эндоскопического транспапиллярного вмешательства с помощью предложенной модели рекомендовано определить индивидуальный риск развития острого постманипуляционного панкреатита.
2. У пациентов с расчетным риском до 12,5% (до ЭТПВ) для профилактики острого постманипуляционного панкреатита рекомендовано выполнение папиллотомии типичным способом, использование углекислого газа для инсуффляции и назначение свечи диклофенака (100 мг per rectum) или раствора октреотида (300 мкг).
3. У пациентов с расчетным риском более 12,5% (до ЭТПВ) для профилактики острого постманипуляционного панкреатита рекомендовано выполнить стентирование главного панкреатического протока. Для обезболивания желательно использовать грудную эпидуральную анальгезию. Для медикаментозной профилактики – раствор октреотида (300 мкг).
4. После выполнения эндоскопического транспапиллярного вмешательства с помощью предложенной модели также рекомендовано определить индивидуальный риск развития острого постманипуляционного панкреатита.
5. Пациентам с расчетным риском до 12,2% (после ЭТПВ) в условиях хирургического отделения рекомендовано назначение раствора октреотида (300 мкг 3 раза в сутки).
6. Пациентов с расчетным риском более 12,2% (после ЭТПВ) рекомендовано переводить в палату интенсивной терапии для проведения продленной грудной эпидуральной анальгезии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза;
- АСТ – аспаратаминотрансфераза;
- АЧТВ – активированное частичное протромбиновое время;
- БГД – баллонная гидродилатация;
- БДС – большой дуоденальный сосочек;
- ГБ – гипертоническая болезнь;
- ГПДЗ – гепатопанкреатодуоденальная зона;
- ГПП – главный панкреатический проток;
- ГЭА – грудная эпидуральная анестезия/анальгезия;
- ДПК – двенадцатиперстная кишка;
- ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение;
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
- ИБС – ишемическая болезнь сердца;
- ИМТ – индекс массы тела;
- ЛТ – литотрипсия;
- ЛЭ – литоэкстракция;
- НА – наркотический анальгетик;
- НБД – назобилиарное дренирование;
- ОГПДЗ – опухоль гепатопанкреатодуоденальной зоны;
- ОЖП – общий желчный проток;
- ОПЛ – острое повреждение легких;
- ОПМП – острый постманипуляционный панкреатит;
- ОПП – острое повреждение почек;
- ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром;
- ПД – парафатериальный дивертикул;
- ПИКС – постинфарктный кардиосклероз;
- ПИТ – палата интенсивной терапии;
- ПТИ – протромбиновый индекс;

ПХЭС – постхолецистэктомический синдром;
СГПП – стентирование главного панкреатического протока;
СД – сахарный диабет 2 типа;
СКР – сбалансированный кристаллоидный раствор;
СКФ – скорость клубочковой фильтрации;
СПОН – синдром полиорганной недостаточности;
СРБ – С-реактивный белок;
ССВО – синдром системного воспалительного ответа;
ССО – сердечно-сосудистое осложнение;
ТВВА – тотальная внутривенная анестезия;
ТГА – транзиторная гиперамилаземия;
ФГДС – фиброгастродуоденоскопия;
ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа;
ХБП – хроническая болезнь почек;
ХЛ – холедохолитиаз;
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких;
ЭОЖП – эндопротезирование общего желчного протока;
ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия;
ЭПТ – эндоскопическая папиллотомия;
ЭПХ – эндопротезирование холедоха;
ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография;
ЭТПВ – эндоскопическое транспапиллярное вмешательство.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балалыкин А. С. Эндоскопическая папиллотомия // Вестник хирургии им. Грекова. 1980. № 8. С. 132–138.
2. Благовидов Д. Ф. Метод бескровной эндоскопической папиллосфинктеротомии в лечении резидуальных камней и стеноза фатерова сосочка/ Д. Ф. Благовидов [и др.] // Актуальные вопросы гастроэнтерологии и сердечно-сосудистой хирургии: материалы II научно-практической конференции. Таллинн, 1976. С. 216–218.
3. Барбадо Мамедова П.А., Гращенко С.А., Войновский А.Е. Эндоскопическое лечение крупного холангиолитиаза // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2022. Т. 17. № 4. С. 131-135.
4. Белозеров В.А., Григорьев Н.Н., Прокопов В.А., Белозерова Д.Е. Эндоскопическая ультрасонография и транспапиллярные вмешательства у пациентов с парапапиллярными дивертикулами // РМЖ Медицинское обозрение. 2023. №7(5). С.258–263. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-3.
5. Биктагиров Ю.И., Штейнер М.Л., Корымасов Е.А., Кривощеков Е.П., Рахимов Б.М. Эндоскопическое транспапиллярное протезирование гепатикохоледоха при механической желтухе опухолевого генеза // Вестник медицинского института «Реавиз». 2020. № 2. С. 57–61.
6. Биктагиров Ю.И., Кривощеков Е.П., Штейнер М.Л. и др. Малоинвазивные эндоскопические транспапиллярные вмешательства у пациентов с холедохолитиазом // Врач. 2021. Т. 32. № 10. – С. 47-49.
7. Биктагиров Ю.И., Штейнер М.Л., Корымасов Е.А. и др. Эндоскопическое транспапиллярное протезирование гепатикохоледоха при механической желтухе опухолевого генеза // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. – 2020. – № 2 (44). – С. 57-61.
8. Бондарев Г.А., Саакян А.Р., Кунаков Д.В. Роль эндоскопической папиллосфинктеротомии в лечении заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной зоны // Innova. 2023. Т. 9. № 2. С.63-69.

9. Будзинский С.А., Шаповальянц С.Г., Воробьева Е.А. и др. Успешное эндоскопическое лечение гигантского множественного холедохолитиаза с применением пероральной транспапиллярной холангиоскопии и внутрипротоковой контактной литотрипсии // *Анналы хирургической гепатологии*. 2023. Т. 28. № 1. С. 109-115.
10. Будзинский А.А., Быков М.И., Будзинский С.А., Федоров Е.Д. 50 лет проведения эндоскопических лечебных транспапиллярных вмешательств - эпоха в развитии панкреатобилиарной хирургии // *Клиническая эндоскопия*. 2023. Т.65. №4. С.6-19.
11. Будзинский С.А., Шаповальянц С.Г., Федоров Е.Д. и др. Первый опыт применения суперимпульсного волоконного тулиевого лазера для контактного разрушения камней общего желчного и главного панкреатического протока // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021. Т. 31. № 2. С. 54-64.
12. Буриев И.М., Гращенко С.А., Журавлева Л.В. и др. Стентирование протока поджелудочной железы в профилактике и комплексном лечении острого панкреатита // *Анналы хирургической гепатологии*. 2022. Т. 27. № 2. С. 65-72.
13. Веденин Ю.И., Зюбина Е.Н., Мандриков В.В., Туровец М.И., Ногина А.А., Михайличенко Г.В. Стентирование главного панкреатического протока в профилактике острого постманипуляционного панкреатита при эндоскопических транспапиллярных вмешательствах // *Эндоскопическая хирургия*. 2022. – Т. 28, № 3. – С. 32-36. DOI: 10.17116/endoskop20222803132
14. Генердукаев Л.Л., Благовестнов Д.А., Тетерин Ю.С., Ярцев П.А. Первый опыт эндоскопического лечения больных с крупным холедохолитиазом путем контактной литотрипсии // *Эндоскопическая хирургия*. 2023. Т. 29. № 2. С. 51-55.
15. Дибиров М.Д., Хачатрян Н.Н., Магомедалиев А.М. и др. Профилактика и лечение парапанкреатита / М. Д. Дибиров, Н. Н. Хачатрян, А. М. Магомедалиев [и др.] // *Инфекции в хирургии*. 2022. Т. 20, № 1-2. С. 28-32.

16. Дронов А.И., Насташенко И.Л., Ковальская И.А. и др. Эндобилиарное стентирование при билиарной обструкции, осложненной холангитом // Хирургия. Восточная Европа. 2020. Т. 9. № 4. С. 344-350.
17. Дынько В.Ю., Мамишев А.К., Габриэль С.А., Кулагин В.В., Грицай А.Д. Эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов при транспапиллярных вмешательствах: одноцентровое когортное исследование. Анналы хирургической гепатологии. 2024. 29 (4). С. 115–121.
18. Дюжева Т.Г., Мудряк Д.Л., Семененко И.А. и др. Влияние конфигурации некроза поджелудочной железы на течение наружных панкреатических свищей после острого панкреатита // Анналы хирургической гепатологии. 2023. Т. 28. № 2. С. 70-78.
19. Ефременков А. М., Соколов Ю. Ю., Солодинина Е. Н., Киргизов И. В., Зыкин А. П., Фомичева Н. В., С.А. Коровин, Попов М. А. (2024). Эндоскопическое лечение хронического панкреатита у детей. *PEDIATRICS*, 2, 193-197.
20. Жданов А.В., Корымасов Е.А., Андросов А.Н. и др. Стентирование желчных протоков по методике "рандеву" в лечении пациентов с механической желтухой опухолевой этиологии // Эндоскопическая хирургия. 2021. Т. 27. № 2. С. 17-26.
21. Жданов А.В., Солоницын Е.Г., Корымасов Е.А. Опыт внедрения эндоскопической ультрасонографии в повседневную клиническую практику в хирургическом стационаре // Эндоскопическая хирургия. 2020. Т. 26. № 5. С. 24-32.
22. Жданов А. В., Барилко Е. В., Корымасов Е. А. Стентирование главного панкреатического протока при остром постманипуляционном панкреатите // Эндоскопическая хирургия. 2020. Т. 26. №. 6. С. 36-40.
23. Качмазова А.В., Тетерин Ю.С., Тигиев Л.Р. и др. Эндоскопическое лечение пациентов с механической желтухой при опухоли Клацкина // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2023. № 4. С. 55-60.
24. Корымасов Е.А., Жданов А.В., Хорошилов М.Ю. Тактика лечения острого панкреатита с молниеносным течением после эндоскопической

- ретроградной холангиопанкреатографии // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. 2020. № 2 (44). С. 27-31.
25. Корымасов Е.А., Хорошилов М.Ю. "Молниеносный" острый панкреатит: диагностика, прогнозирование, лечение // Анналы хирургической гепатологии. 2021. №26 (2). С.50–60.
26. Леоненко С.Н., Воронов А.Н., Капитанова Л.Э. и др. Профилактика осложнений эндоскопических транспапиллярных вмешательств // Таврический медико-биологический вестник. 2022. Т. 25. № 3. С. 231-234.
27. Логинов Е.В., Дарвин В.В. Стентирование панкреатического протока у пациентов с панкреонекрозом / Вестник СурГУ. Медицина. 2024. № 17(1). С.26-33. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-1-3>
28. Май С.А., Короткевич А.Г., Савостьянов И.В. Первая оценка влияния возможных способов профилактики панкреатита при эндоскопических транспапиллярных вмешательствах на уровень амилаземии // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2021. Т. 24. № 2 (77). С. 74-79.
29. Мерзликин Н.В., Комкова Т.Б., Цхай В.Ф. и др. Роль эндоскопического дренирования в лечении механических желтух различной этиологии на фоне хронического описторхоза // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2022. Т. 25. № 4(83). С. 98-108.
30. Мусинов И.М., Чикин А.Е., Кольцов В.А., Апэрече Б.С. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия с баллонной дилатацией в лечении пациентов с холедохолитиазом и парапапиллярным дивертикулом (баллонная дилатация при холедохолитиазе) // Скорая медицинская помощь. 2021. Т. 22. № 2. – С. 50-54.
31. Орловский Ю.Н., Глыздов А.П., Сятковский А.Р. и др. Отдаленные осложнения после проксимальной резекции поджелудочной железы при хроническом панкреатите // Хирургия. Восточная Европа. 2022. Т. 11. № 4. С. 503-512.
32. Парфенов И.П., Дибиров М.Д., Примасюк О.П. и др. Критический анализ десятилетнего опыта применения эндоскопических транспапиллярных

- вмешательств в ургентном хирургическом стационаре // Клиническая медицина. 2021. Т. 99. № 7-8. С. 457-464.
33. Репин М.В., Трушников Д.В., Лобанов Д.А. Успешное излечение осложненного хронического панкреатита эндоскопическим транспапиллярным стентированием главного панкреатического протока // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. № 8 (180). С. 98-102.
34. Ромашенко П.Н., Феклюнин А.А., Майстренко Н.А. и др. Транспапиллярные эндоскопические операции: предикторы осложнений и профилактика их развития // Эндоскопическая хирургия. 2021. Т. 27. № 1. С. 40-48.
35. Садовникова Е.Ю., Климов А.Е., Иванов В.А. и др. Стентирование главного панкреатического протока как профилактика развития острого постманипуляционного панкреатита при эндоскопических операциях по поводу доброкачественных заболеваний органов билиопанкреатодуоденальной области. Обзор литературы // Хирург. 2023. № 1-2. С. 6-12.
36. Сайфутдинов И.М., Красильников Д.М., Славин Л.Е. и др. Выбор оптимального варианта эндоскопического лечения пациентов с холедохолитиазом // Вестник современной клинической медицины. 2021. Т. 14. № 6. С. 58-67.
37. Самарцев В. А. и др. Мини-инвазивные операции при механической желтухе: прогнозирование осложнений и летальности //Пермский медицинский журнал. 2025. Т. 42. №. 2. С. 54-62.
38. Сафоев М.И., Демко А.Е., Ульянов Ю.Н. и др. Техника выполнения эндоскопической санации желчных протоков при трудной канюляции БДС // Журнал Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе. 2021. № 3 (4). С. 37-44.
39. Свиридова Т. И. и др. Стентовые технологии в гепатопанкреатобилиарной хирургии. // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. НИ Пирогова. 2022. Т. 17. №. 4 Часть 1.

40. Солоднина Е.Н., Соколов Ю.Ю., Ефременков А.М. и др. Эндоскопические вмешательства при пороках развития и заболеваниях поджелудочной железы у детей // Детская хирургия. 2022. Т. 26. № 6. С. 314-320.
41. Стяжкина С. Н., Спиридонов Т. Р., Ельцов Т. О., Новикова Е. Д. Особенности стратегии фармакологической профилактики панкреатических осложнений после эндоскопической папиллосфинктеротомии по поводу холедохолитиаза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023. № 218(10). С. 197–201.
42. Тетерин Ю.С., Благовестнов Д.А., Генердукаев Л.Л., Ярцев П.А. Профилактика острого панкреатита у пациентов со сложной канюляцией после транспапиллярных вмешательств // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2021. № 1. С. 11-18.
43. Тетерин Ю.С., Тигиев Л.Р., Ярцев П.А. и др. Тактика лечения механической желтухи у пациентов с новообразованиями большого сосочка двенадцатиперстной кишки // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2021. № 7. С. 49-56.
44. Тетерин Ю.С., Ярцев П.А., Рогаль М.Л. и др. Диагностика и лечение доброкачественных новообразований большого сосочка двенадцатиперстной кишки // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020. № 11. С. 32-36.
45. Туровец М.И., Попов А.С., Экстрем А.В., Стрельцова А.М., Воронцов О.Ф. Интегральный способ прогнозирования риска панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022. Т. 19, № 2. С. 48-55. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-48-55
46. Уханов А.П., Захаров Д.В., Жилин С.А. и др. Современные мини-инвазивные технологии лечения холецистохоледохолитиаза // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2023. № 3. С. 33-40.
47. Феклюнин А.А., Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Омран В.С. Профилактика осложнений транспапиллярных эндоскопических

- вмешательств // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 23. № 3. С. 141-147.
48. Фролов П.А., Короткевич А.Г., Май С.А. и др. Оценка влияния двойной постбульбарной блокады (ПББ) на скорость регресса гиперамилаземии при остром билиарном панкреатите // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022. № 5 (201). С. 86-91.
49. Фролов П. А., Короткевич А. Г., Павленко В. В., Пачгин И. В., Краснов К. А. Актуальные вопросы профилактики острого постманипуляционного панкреатита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022. № 204(8). С. 141–149.
50. Хаджибаев Ф.А., Ризаев К.С., Хашимов М.А. и др. Лечебно-диагностические возможности эндоскопических ретроградных эндобилиарных вмешательств при механической желтухе опухолевого генеза // Вестник экстренной медицины. 2020. Т. 13. № 6. С. 34-41.
51. Хакимов М. Ш. и др. Значение степеней сложности ретроградных вмешательств в лечении механической желтухи доброкачественного генеза // Вестник экстренной медицины. 2023. Т. 16. №. 4. С. 17-22.
52. Шабунин А.В., Тавобилов М.М., Карпов А.А., Озерова Д.С. Протокол лечения больных с осложненной формой желчнокаменной болезни в хирургической клинике Боткинской больницы // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2022. № 6. С. 11-17.
53. Шабунин А.В., Тавобилов М.М., Лебедев С.С., Карпов А.А. Механизмы окклюзии билиарных стентов и возможные способы ее профилактики // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020. № 5. С. 70-75.
54. Шаповальянц С.Г., Будзинский С.А., Бордилов М.В. и др. Перемены в тактике ведения больных с ретродуоденальными перфорациями после транспапиллярных вмешательств // Анналы хирургической гепатологии. – 2021. Т. 26. № 3. С. 23-33.

55. Шаповальянц С.Г., Габриэль С.А., Дынько В.Ю. и др. Острый постманипуляционный панкреатит: диагностика, факторы риска, способы профилактики // Эндоскопическая хирургия. 2020. Т. 26. № 4. С. 49-53.
56. Шаповальянц С.Г., Габриэль С.А., Дынько В.Ю. и др. Острый постманипуляционный панкреатит: диагностика, факторы риска, способы профилактики // Эндоскопическая хирургия. 2020. Т. 26. № 4. С. 49-53.
57. Шаповальянц С.Г., Паньков А.Г., Будзинский С.А., Эрнazarов Э.Э. Место транспапиллярных эндоскопических вмешательств при остром холецистите, осложненном патологией желчных протоков // Анналы хирургической гепатологии. 2020. Т. 25. № 3. С. 48-54.
58. Шевченко Е.Г., Аль-Канани Э.С., Ярош А.Л. и др. Эндоскопически не удалимые камни общего желчного протока: пути решения проблемы // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2022. № 12. С. 56-60.
59. Юричев И.Н., Тимофеев М.Е., Малихова О.А., Савосин Р.С. Возможности пероральной транспапиллярной холангиоскопии в онкологической практике // Современная онкология. 2020. Т. 22. № 1. С. 40-45.
60. Abbas A, Sethi S, Vidyarthi G, Taunk P. Predictors of postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, analysis of more than half a million procedures performed nationwide over the last 15 years. *JGH Open*. 2020 Apr 17;4(4):736-742. doi: 10.1002/jgh3.12341. PMID: 32782964; PMCID: PMC7411627.
61. Aghajanpoor Pasha M, Eslami P, Dooghaie Moghadam A, Moazzami B, Shojaee S, Almasi F, Tavakolikia N, Norouzinia M, Radinnia E, Sadeghi A. The synergistic impact of NSAIDs and aggressive hydration therapy on the rate of post-ERCP pancreatitis in high -risk and low -risk patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2020 Winter;13(Suppl1): S81-S88.
62. Ahmad W, Okam NA, Torrilus C, Rana D, Khatun MK, Jahan N. Pharmacological Prevention of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: Where Do We Stand Now? *Cureus*. 2020; 12(8): e10115. doi: 10.7759/cureus.10115

63. Akshintala VS, Kanthasamy K, Bhullar FA, Sperna Weiland CJ, Kamal A, Kochar B, Gurakar M, Ngamruengphong S, Kumbhari V, Brewer-Gutierrez OI, Kalloo AN, Khashab MA, van Geenen EM, Singh VK. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: an updated systematic review and meta-analysis of 145 randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc.* 2023 Jul;98(1):1-6.e12. doi: 10.1016/j.gie.2023.03.023.
64. Altunpak B, Aydin H, Cebi F, Seyit H, Kones O, Akarsu C, Kabuli H, Gumusoglu A, Karabulut M. Post-ERCP Pancreatitis Risk Factors: Is Post-Sphincterotomy Bleeding Another Risk Factor? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2023 Dec 6. doi: 10.1097/SLE.0000000000001251.
65. ASGE STANDARDS OF PRACTICE COMMITTEE; Buxbaum JL, Freeman M, Amateau SK, Chalhoub JM, Chowdhury A, Coelho-Prabhu N, Das R, Desai M, Elhanafi SE, Forbes N, Fujii-Lau LL, Kohli DR, Kwon RS, Machicado JD, Marya NB, Pawa S, Ruan WH, Sadik J, Sheth SG, Thiruvengadam NR, Thosani NC, Zhou S, Qumseya BJ; (ASGE Standards of Practice Committee Chair). American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on post-ERCP pancreatitis prevention strategies: methodology and review of evidence. *Gastrointest Endosc.* 2023 Feb;97(2):163-183.e40. doi: 10.1016/j.gie.2022.09.011.
66. Azuma, S., Kurita, A., Yoshimura, K. *et al.* Effect of ice water injection toward the duodenal papilla for preventing post-ERCP pancreatitis: study protocol for a multicenter, single-blinded, randomized controlled trial (EUTOPIA study). *BMC Gastroenterol* **22**, 382 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02462-z>
67. Bhatt H. Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: An Updated Review of Current Preventive Strategies. *Clin Exp Gastroenterol.* 2021 Feb 2; 14:27-32. doi: 10.2147/CEG.S276361.
68. Boicean A, Birlutiu V, Ichim C, Todor SB, Hasegan A, Bacila C, Solomon A, Cristian A, Dura H. Predictors of Post-ERCP Pancreatitis (P.E.P.) in Choledochal Lithiasis Extraction. *J Pers Med.* 2023 Sep 5;13(9):1356. doi: 10.3390/jpm13091356.

69. Borrelli de Andreis F, Mascagni P, Schepis T, Attili F, Tringali A, Costamagna G, Boškoski I. Prevention of post-ERCP pancreatitis: current strategies and novel perspectives. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023; 16: 17562848231155984. doi: 10.1177/17562848231155984
70. Cahyadi O, Tehami N, de-Madaria E, Siau K. Post-ERCP Pancreatitis: Prevention, Diagnosis and Management. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Sep 12;58(9):1261. doi: 10.3390/medicina58091261.
71. Chen Z, Fu H, Fang J, Yang J, Zhu X, Cheng B, Ding T. Preventive and therapeutic significance of octreotide combined with lansoprazole on post-ERCP pancreatitis and its effect on serum amylase, inflammatory factors and immune function. *Exp Ther Med*. 2021 Mar;21(3):251. doi: 10.3892/etm.2021.9682.
72. Chi, Jy., Ma, Ly., Zou, Jc. et al. Risk factors of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with biliary tract diseases. *BMC Surg* 23, 62 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12893-023-01953-4>
73. Chiriac S, Sfarti CV, Stanciu C, Cojocariu C, Zenovia S, Nastasa R, Trifan A. The Relation between Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis and Different Cannulation Techniques: The Experience of a High-Volume Center from North-Eastern Romania. *Life (Basel)*. 2023 Jun 19;13(6):1410. doi: 10.3390/life13061410.
74. Chiu YJ, Chen SC, Kang YN, Hou SK, Chao CC, Chang CC. Efficacy of gabexate mesilate in preventing post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Formos Med Assoc*. 2021 Apr;120(4):1090-1099. doi: 10.1016/j.jfma.2020.10.034.
75. Choi JH, Lee SH, Kim JS, Park N, Lee MH, Lee MW, Cho IR, Paik WH, Ryu JK, Kim YT. Combinatorial Effect of Prophylactic Interventions for Post-ERCP Pancreatitis among Patients with Risk Factors: A Network Meta-Analysis. *Gut Liver*. 2023 Sep 15;17(5):814-824. doi: 10.5009/gnl220268.
76. Chou CK, Lee KC, Luo JC, Chen TS, Perng CL, Huang YH, Lin HC, Hou MC. Endoscopic papillary balloon dilatation less than three minutes for biliary stone

- removal increases the risk of post-ERCP pancreatitis. *PLoS One*. 2020 May 26;15(5):e0233388. doi: 10.1371/journal.pone.0233388.
77. Classen M, Demling L. Endoskopische Sphinkterotomie der Papilla Vateri und Steinextraktion aus dem Ductus choledochus [Endoscopic sphincterotomy of the papilla of Vater and extraction of stones from the choledochal duct (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1974 Mar 15;99(11):496-7. German. doi: 10.1055/s-0028-1107790. PMID: 4835515.
 78. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc*. 1991 May-Jun;37(3):383-93. doi: 10.1016/s0016-5107(91)70740-2. PMID: 2070995.
 79. Devani K, Radadiya D, Brahmabhatt B. Pancreatic stent is the best tool to prevent post-ERCP pancreatitis in high-risk patients: Is the result from recent network meta-analysis valid? *Endosc Int Open*. 2020 Jun;8(6):E722-E723. doi: 10.1055/a-1135-8883
 80. Devière J. Post-ERCP pancreatitis: still a major issue despite all efforts. *Endoscopy*. 2021 Apr;53(4):367-368. doi: 10.1055/a-1369-9031
 81. Dietrich CF, Bekkali NL, Burmeister S, Dong Y, Everett SM, Hocke M, Ignee A, On W, Hebbar S, Oppong K, Sun S, Jenssen C, Braden B. Controversies in ERCP: Technical aspects. *Endosc Ultrasound*. 2022 Jan-Feb;11(1):27-37. doi: 10.4103/EUS-D-21-00102
 82. Dietrich CF, Bekkali NL, Burmeister S, Dong Y, Everett SM, Hocke M, Ignee A, On W, Hebbar S, Oppong K, Sun S, Jenssen C, Braden B. Controversies in ERCP: Indications and preparation. *Endosc Ultrasound*. 2022 May-Jun;11(3):186-200. doi: 10.4103/EUS-D-21-00106
 83. Du F, Zhang Y, Yang X, Zhang L, Yuan W, Fan H, Ren L. Efficacy of Combined Management with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Prevention of Pancreatitis After Endoscopic Retrograde Cholangiography: a Bayesian Network Meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2022; 26(9): 1982-1997. doi: 10.1007/s11605-022-05352-7

84. Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, Papanikolaou IS, Tringali A, Vanbiervliet G, Beyna T, Dinis-Ribeiro M, Hritz I, Mariani A, Paspatis G, Radaelli F, Lakhtakia S, Veitch AM, van Hooft JE. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2020 Feb;52(2):127-149. doi: 10.1055/a-1075-4080
85. Easler JJ, Fogel EL. Prevention of post-ERCP pancreatitis: the search continues. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 May;6(5):336-337. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00063-7
86. Ergin E, Oruç N, Ersöz G, Tekeşin O, Özütemiz Ö. Prognosis and risk factors of ERCP pancreatitis in elderly. *Sci Rep*. 2021 Aug 5;11(1):15930. doi: 10.1038/s41598-021-95484-8. Erratum in: *Sci Rep*. 2021 Sep 1;11(1):17769
87. García-Cano J, de la Santa Belda E, Domper F. Use a biodegradable stent in ERCP and it will never be forgotten. *Rev Esp Enferm Dig*. 2022 Sep;114(9):513-515. doi: 10.17235/reed.2022.8926/2022
88. García-Cano J, Viñuelas Chicano M. The best plastic pancreatic stent to prevent post-ERCP pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020 Nov;112(11):887-888. doi: 10.17235/reed.2020.6955/2020
89. Ghalehnoei H, Hormati A, Mohammad Alizadeh AH, Ahmadpour S, Abedi SH. Patient-related post-ERCP pancreatitis (PEP) risk factors between two groups of patients: Prophylactic pancreatic stent and rectal indomethacin. *Caspian J Intern Med*. 2022 Fall;13(4):728-734. doi: 10.22088/cjim.13.4.728
90. Goetz M, Andersen P, Bergman J, Frei N, Schmidt A, Kähler G, Martus P, Dechêne A. ERCP in babies: Low risk of post-ERCP pancreatitis - results from a multicentre survey. *United European Gastroenterol J*. 2020 Feb;8(1):77-80. doi: 10.1177/2050640619874187
91. Goyal H, Sachdeva S, Sherazi SAA, Gupta S, Perisetti A, Ali A, Chandan S, Tharian B, Sharma N, Thosani N. Early prediction of post-ERCP pancreatitis by post-procedure amylase and lipase levels: A systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2022 Jul 15;10(7):E952-E970. doi: 10.1055/a-1793-9508

92. Guo JY, Zhu JH, Pan J, Wang YC, Qian YY, Hu LH, He CH, Zou WB. Increased severity of complications after therapeutic ERCP in geriatric patients with chronic pancreatitis: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Jul 8;101(27): e29753. doi: 10.1097/MD.00000000000029753
93. Hadi YB, Naqvi SF, Abdelqader A, Kupec J, Nasr J. Reduced risk of post ERCP pancreatitis in statin users. *BMC Gastroenterol*. 2020 Apr 23;20(1):125. doi: 10.1186/s12876-020-01264-5
94. Issak A, Elangovan A, Ferguson RD, Waghray N, Sandhu DS. Underutilization of prophylactic rectal indomethacin and pancreatic duct stent for prevention of post-ERCP Pancreatitis. *Endosc Int Open*. 2021 Jul;9(7): E979-E985. doi: 10.1055/a-1460-7776
95. Jaszczuk K, Lipiński M, Rydzewska G. Methods for prevention of acute post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Prz Gastroenterol*. 2020;15(2):98-102. doi: 10.5114/pg.2020.95555
96. Jiang F, Zhang J, Hu Z. Risk factors for pancreatitis occurrence after gallstone treatment using endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Afr Health Sci*. 2023 Jun;23(2):231-238. doi: 10.4314/ahs.v23i2.26
97. Johnson KD, Perisetti A, Tharian B, Thandassery R, Jamidar P, Goyal H, Inamdar S. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-Related Complications and Their Management Strategies: A "Scoping" Literature Review. *Dig Dis Sci*. 2020; 65(2): 361-375. doi: 10.1007/s10620-019-05970-3
98. Kang X, Guo X, Chen Z, Zhou Z, Luo H, Lu Y, Lou L, Guo X, Pan Y. The Incidence and Severity of Post-ERCP Pancreatitis in Patients Receiving Standard Administration of NSAIDs: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2022; 26(11): 2380-2389. doi: 10.1007/s11605-022-05399-6
99. Kawai, K., Akasaka, Y., Murakami, K., Tada, M., Kohli, Y. and Nakajima, M. (1974) Endoscopic Sphincterotomy of the Ampulla of Vater. *Gastrointestinal Endoscopy*, 20, 148-151.[http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107\(74\)73914-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107(74)73914-1)

100. Khrais A, Ali A, Choi C, Verma S. Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) Subcapsular Hepatic Hematoma. *Cureus*. 2022 Nov 20;14(11):e31691. doi: 10.7759/cureus.31691
101. Kim JS, Lee SH, Park N, Huh G, Chun JW, Choi JH, Cho IR, Paik WH, Ryu JK, Kim YT. The effect of nafamostat mesilate infusion after ERCP for post-ERCP pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2022 May 31;22(1):271. doi: 10.1186/s12876-022-02345-3
102. Kohli K, Samant H, Khan K, Pandit S, Morgan K, Cvek U, Kilgore P, Trutschl M, Mijalis E, Jordan P, Morris J, Boktor M, Alexander JS. Risk Stratification in Post-ERCP Pancreatitis: How Do Procedures, Patient Characteristics and Clinical Indicators Influence Outcomes? *Pathophysiology*. 2021 Feb 20;28(1):76-85. doi: 10.3390/pathophysiology28010007
103. Köseoğlu H, Solakoğlu T, Başaran M, Özer Sarı S, Tahtacı M, Yaman S, Selvi E, Ersoy O. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: it depends on the ERCP indication. *Acta Gastroenterol Belg*. 2020 Oct-Dec;83(4):598-602
104. Lee SH, Lee TY, Cheon YK. The Neutrophil-Lymphocyte Ratio as an Early Predictive Marker of the Severity of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Dec 22;58(1):13. doi: 10.3390/medicina58010013
105. Leshchenko A.S., Al-Kanani E., Krivchikova A.P. et al. New tactic for the treatment of choledocholithiasis. *International Research Journal*. 2023. № 1 (127).
106. Liu KJ, Hu Y, Guo SB. Effect of rectal indomethacin on prevention of pancreatitis after ERCP for choledocholithiasis: a prospective randomized clinical trial. *Rev Esp Enferm Dig*. 2023 Nov 20. doi: 10.17235/reed.2023.9899/2023
107. Lou L, Wang X, Zhang Y, Luo H, Ren G, Zhang L, Liang S, Kang X, Shi X, Chen L, Lv Y, Wang X, Pan Y. Prolonged cannulation time is an independent risk factor for moderate-to-severe post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis: a large cohort study. *Ann Transl Med*. 2023 Mar 15;11(5):188. doi: 10.21037/atm-22-4697

108. Lv ZH, Kou DQ, Guo SB. Three-hour post-ERCP amylase level: a useful indicator for early prediction of post-ERCP pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2020 Apr 20;20(1):118. doi: 10.1186/s12876-020-01254-7
109. Maieron, A., Duller, C., Püspök, A. et al. SASE, Success and Adverse event Score in Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: a Novel Grading System. *BMC Gastroenterol* 23, 314 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02942-w>
110. Mansour-Ghanaei F, Joukar F, Khalesi AA, Naghipour M, Sepehrimanesh M, Mojtahedi K, Yeganeh S, Saedi HS, Asl SF. Naproxen, isosorbide dinitrate and co-administration cannot prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: Randomized controlled trial. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2020 Aug 31;24(3):259-268. doi: 10.14701/ahbps.2020.24.3.259
111. Márta K, Gede N, Szakács Z, Solymár M, Hegyi PJ, Tél B, Erőss B, Vincze Á, Arvanitakis M, Boškoski I, Bruno MJ, Hegyi P. Combined use of indomethacin and hydration is the best conservative approach for post-ERCP pancreatitis prevention: A network meta-analysis. *Pancreatology.* 2021 Oct;21(7):1247-1255. doi: 10.1016/j.pan.2021.07.005
112. Martinez NS, Inamdar S, Firoozan SN, Izzard S, Lee C, Benias PC, Trindade AJ, Sejpal DV. Evaluation of post-ERCP pancreatitis after biliary stenting with self-expandable metal stents vs. plastic stents in benign and malignant obstructions. *Endosc Int Open.* 2021 Jun;9(6):E888-E894. doi: 10.1055/a-1388-6964
113. Mukai S, Takeyama Y, Itoi T, Ikeura T, Irisawa A, Iwasaki E, Katanuma A, Kitamura K, Takenaka M, Hirota M, Mayumi T, Morizane T, Yasuda I, Ryozaawa S, Masamune A. Clinical Practice Guidelines for post-ERCP pancreatitis 2023. *Dig Endosc.* 2025 Jun;37(6):573-587. doi: 10.1111/den.15004. Epub 2025 Mar 25. PMID: 40132896.
114. Navari Y, Bagheri A, Chinnappan J, Khine S, Marcus H, Bachuwa G. Retroperitoneal Hematoma: A Sequela of Acute Hemorrhagic Pancreatitis Post Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2023 Jul 4;10(8):003975. doi: 10.12890/2023_003975

115. Njei B, McCarty TR, Muniraj T, Sharma P, Jamidar PA, Aslanian HR, Varadarajulu S, Navaneethan U. Comparative effectiveness of pharmacologic and endoscopic interventions for prevention of post-ERCP pancreatitis: a network meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2020 Jan;8(1):E29-E40. doi: 10.1055/a-1005-6366
116. Obeidat AE, Mahfouz R, Monti G, Kozai L, Darweesh M, Mansour MM, Alqam A, Hernandez D. Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: What We Already Know. *Cureus*. 2022 Jan 31;14(1):e21773. doi: 10.7759/cureus.21773
117. Oh HC, Easler JJ, El Hajj II, Watkins J, Fogel EL, McHenry L, Sherman S, Kang H, Lehman GA. Effect of calcineurin inhibitor on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in patients with liver transplantation: a propensity-matched cohort study. *Korean J Intern Med*. 2020 Nov;35(6):1364-1370. doi: 10.3904/kjim.2019.444
118. Ojo AS. Pancreatic Duct Variations and the Risk of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis. *Cureus*. 2020 Sep 14;12(9):e10445. doi: 10.7759/cureus.10445
119. Op den Winkel M, Schirra J, Schulz C, De Toni EN, Steib CJ, Anz D, Mayerle J. Biliary Cannulation in Endoscopic Retrograde Cholangiography: How to Tackle the Difficult Papilla. *Dig Dis*. 2022; 40(1): 85-96. doi: 10.1159/000515692
120. Palomera-Tejeda E, Shah MP, Attar BM, Shah H, Sharma B, Oleas R, Kotwal V, Gandhi S, Mutneja HR. Pharmacological and Endoscopic Interventions for Prophylaxis of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis. *Gastroenterology Res*. 2023 Jun;16(3):149-156. doi: 10.14740/gr1620
121. Park TY, Oh HC, Fogel EL, Lehman GA. Prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis with rectal non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Korean J Intern Med*. 2020; 35(3): 535-543. doi: 10.3904/kjim.2020.069

122. Parras Castañera E, Rodríguez López P, Álvarez A, Muñoz Núñez F, Geijo Martínez F, Velasco Guardado A. Predictive factors for post-ERCP bleeding. Influence of direct oral anticoagulants. *Rev Esp Enferm Dig.* 2021 Aug;113(8):591-596. doi: 10.17235/reed.2020.7547/2020
123. Parvin S, Islam MS, Majumdar TK, Azam MG, Islam MS, Begum MR, Hossain MA, Imam I, Ahmed F. Post-ERCP pancreatitis: Frequency and risk stratification from four tertiary care referral hospitals in South East Asia. *Medicine (Baltimore).* 2022 Aug 26;101(34):e30216. doi: 10.1097/MD.00000000000030271
124. Patel R, Bertran-Rodriguez C, Kumar A, Brady P, Gomez-Esquivel R, Changela K, Niknam N, Taunk P. Efficacy of aggressive hydration with normal saline versus lactated Ringer's solution for the prevention of post-ERCP pancreatitis in high-risk patients: a randomized controlled trial. *Endosc Int Open.* 2022 Jul 15;10(7):E933-E939. doi: 10.1055/a-1834-6568
125. Pun A, Dhungana A, Neupane D. Ringer's Lactate Hydration and Incidence of Post ERCP Pancreatitis: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2020 Sep 27;58(229):645-649. doi: 10.31729/jnma.5435
126. Rao B H, Vincent PK, Nair P, Koshy AK, Venu RP. Preventive effect of tacrolimus on patients with post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Clin Endosc.* 2022 Sep;55(5):665-673. doi: 10.5946/ce.2021.265
127. Saito H, Kadono Y, Shono T, Kamikawa K, Urata A, Nasu J, Uehara M, Matsushita I, Kakuma T, Tada S. Post-endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis after Conservative Treatment for Symptomatic Bile Duct Stones. *JMA J.* 2023 Apr 14;6(2):156-164. doi: 10.31662/jmaj.2022-0165
128. Shimamura T, Miyahara K, Takamori A, Hidaka H, Ito Y, Fujimoto S, Takedomi H, Tsuruoka N, Sakata Y, Eguchi Y, Node K, Noda T, Fujimoto K. Risk Factors for Post-Endoscopic Retrograde Pancreatography Pancreatitis: A Retrospective Chart Review in a Regional Hospital in Japan. *Digestion.* 2020;101(5):557-562. doi: 10.1159/000501309

129. Sperna Weiland CJ, Engels MML, Poen AC, Bhalla A, Venneman NG, van Hooft JE, Bruno MJ, Verdonk RC, Fockens P, Drenth JPH, van Geenen EJM; Dutch Pancreatitis Study Group. Increased Use of Prophylactic Measures in Preventing Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2021 Dec;66(12):4457-4466. doi: 10.1007/s10620-020-06796-0
130. Sperna Weiland CJ, Smeets XJNM, Verdonk RC, Poen AC, Bhalla A, Venneman NG, Kievit W, Timmerhuis HC, Umans DS, van Hooft JE, Besselink MG, van Santvoort HC, Fockens P, Bruno MJ, Drenth JPH, van Geenen EJM; Dutch Pancreatitis Study Group. Optimal timing of rectal diclofenac in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Endosc Int Open*. 2022 Mar 14;10(3):E246-E253. doi: 10.1055/a-1675-2108
131. Syrén EL, Sandblom G, Enochsson L, Eklund A, Isaksson B, Österberg J, Eriksson S. Outcome of ERCP related to case-volume. *Surg Endosc*. 2022 Jul;36(7):5339-5347. doi: 10.1007/s00464-021-08915-y
132. Talukdar R, Kamal A, Akshintala VS, Goud R, Lakhtakia S, Ramchandani MK, Tandan M, Rao GV, Nabi Z, Gupta R, Kalapala R, Basha J, Reddy M, Rai VK, Goenka MK, Sinha S, Kochhar R, Elmunzer BJ, Khashab MA, Kalloo AN, Singh VK, Reddy DN. Fluid type and volume reduce risk of post-ERCP pancreatitis and length of hospital stay in high-risk patients: a secondary analysis of the INDIEH trial. *Endosc Int Open*. 2020 Jul;8(7):E834-E839. doi: 10.1055/a-1149-1359
133. Tamura T, Ogura T, Takenaka M, Tanioka K, Itonaga M, Yamao K, Kamata K, Hirono S, Okada KI, Imanishi M, Higuchi K, Yamaue H, Kitano M. Endoscopic sphincterotomy to prevent post-ERCP pancreatitis in patients with biliary neoplasms: a multicenter retrospective cohort study. *Endosc Int Open*. 2020 Apr;8(4):E513-E522. doi: 10.1055/a-1107-2629
134. Tarar ZI, Farooq U, Gandhi M, Saleem S, Daglilar E. Safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in cirrhosis compared to non-cirrhosis and effect of Child-Pugh score on post-ERCP complications: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endosc*. 2023 Sep;56(5):578-589. doi: 10.5946/ce.2023.027

135. Thiruvengadam NR, Kochman ML. Emerging Therapies to Prevent Post-ERCP Pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020 Nov 13;22(12):59. doi: 10.1007/s11894-020-00796-w
136. Tomishima K, Ishii S, Fujisawa T, Yatagai N, Kabemura D, Sato S, Amano N, Murata A, Tsuzura H, Sato S, Matsumoto K, Shimada Y, Genda T, Nagahara A, Isayama H. Does restricting fluid volume impact post-ERCP pancreatitis in patient with heart disease? *Saudi J Gastroenterol.* 2021 Nov-Dec;27(6):355-360. doi: 10.4103/sjg.sjg_693_20
137. Tomoda T, Kato H, Miyamoto K, Matsumi A, Ueta E, Fujii Y, Saragai Y, Yamazaki T, Uchida D, Matsumoto K, Horiguchi S, Tsutsumi K, Okada H. Efficacy of low dose rectal diclofenac for preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: Propensity score-matched analysis. *Dig Endosc.* 2021 May;33(4):656-662. doi: 10.1111/den.13828
138. Toussaint E, Dumonceau JM. Should we incorporate topical epinephrine in the ESGE guideline on prevention of post-ERCP pancreatitis? *Endosc Int Open.* 2020 Aug;8(8):E1068-E1069. doi: 10.1055/a-1196-1458
139. Turovets M., Popov A., Mandrikov V., Vedenin Yu., Ekstrem A. Prevention of post-ERCP pancreatitis in high-risk patients. *Archiv EuroMedica.* 2021. 11(2). 72-77.
140. Turovets M., Popov A., Mandrikov V., Vedenin Yu., Ekstrem A. Thoracic epidural analgesia for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized study of 491 cases. *Archiv EuroMedica.* 2020. 10(1). 69-75.
141. Vila JJ, Arrubla Gamboa A, Jusué V, Estremera-Arévalo F, González de la Higuerra B, Carrascosa Gil J, Rodríguez Mendiluce I, Hervás N, Prieto C, Gómez Alonso M, Fernández-Urién I, Ibáñez Beroiz B. The volume of ERCP per endoscopist is associated with a higher technical success and a lower post-ERCP pancreatitis rate. A prospective analysis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2023 Jul;115(7):368-373. doi: 10.17235/reed.2022.9056/2022
142. Weissman S, Ahmed M, Baniqued MR, Ehrlich D, Tabibian JH. Best practices for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis.

- World J Gastrointest Endosc. 2021 Jun 16;13(6):161-169. doi: 10.4253/wjge.v13.i6.161
143. Wong V, Ali H, Amer K, Ahlawat S. A Rare Case of a Sickle Cell Patient With Post Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) Pancreatitis and Pseudoaneurysm Formation: An Association Worth Exploring. *Cureus*. 2022 Jan 31;14(1):e21780. doi: 10.7759/cureus.21780
144. Wu CCH, Lim SJM, Khor CJL. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related complications: risk stratification, prevention, and management. *Clin Endosc*. 2023; 56(4): 433-445. doi: 10.5946/ce.2023.013
145. Yamashita Y, Ashida R, Kitano M. Imaging of Fibrosis in Chronic Pancreatitis. *Front Physiol*. 2022 Jan 10; 12:800516. doi: 10.3389/fphys.2021.800516
146. Yang H, Yang Z, Hong J. Post-ERCP pancreatitis occurs more frequently in self-expandable metallic stents than multiple plastic stents on benign biliary strictures: a meta-analysis. *Ann Med*. 2022 Dec; 54(1):2439-2449. doi: 10.1080/07853890.2022.2105395
147. Yang KH, Zeng JQ, Ding S, Zhang TA, Wang WY, Zhang JY, Wang L, Xiao J, Gong B, Deng ZH. Efficacy and safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in recurrent pancreatitis of pediatric asparaginase-associated pancreatitis. *World J Gastrointest Endosc*. 2023 Oct 16; 15(10):614-622. doi: 10.4253/wjge. v15.i10.614
148. Yao, W., Wang, G., Wang, Q. et al. Stenting of the pancreatic duct in the early phase of acute pancreatitis: a retrospective study. *BMC Gastroenterol* 22, 414 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02494-5>
149. Yılmaz H, Koçyiğit B. Predictors of postendoscopic retrograde cholangiopancreatography associated cholangitis: a retrospective cohort study. *Turk J Med Sci*. 2022 Feb; 52(1):105-112. doi: 10.3906/sag-2109-84
150. Yu T, Yue YQ, Chen J, Ren HB, Ji R, Cheng BQ. Endoscopic papillary large balloon dilation with or without sphincterotomy for large bile duct stones removal: Short-term and long-term outcomes. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2020

Aug; 19(4):404-406. doi: 10.1016/j.hbpd.2020.04.001. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32386851.

151. Zeng JQ, Zhang TA, Yang KH, Wang WY, Zhang JY, Hu YB, Xiao J, Gu ZJ, Gong B, Deng ZH. External use of mirabilite to prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in children: A multicenter randomized controlled trial. *World J Gastrointest Surg.* 2023 Apr 27; 15(4):712-722. doi: 10.4240/wjgs. v15.i4.712

СПИСОК ИЛЛЮСТАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Наименование	Название иллюстративного материала	стр.
Рисунок 2.1	Диаграмма распределения пациентов.....	35
Таблица 2.1	Структура основного заболевания пациентов общей выборки.....	36
Таблица 2.2	Пациентозависимые переменные пациентов, включенных в исследование.....	37
Таблица 2.3	Медианы исходных лабораторных и интегральных показателей пациентов общей выборки.....	38
Таблица 2.4	Характер эндоскопических транспапиллярных вмешательств у пациентов общей выборки.....	39
Рисунок 2.2	Макрофото некоторых компонентов ЭТПВ: А. Результат «атипичной» ЭПСТ; Б. «Типичная» ЭПСТ; В. Литоэкстракция; Г. Стентирование главного панкреатического протока	39
Таблица 2.5	Анестезиологическое обеспечение ЭТПВ у пациентов общей выборки.....	40
Рисунок 2.3	Рентгенография некоторых этапов ЭТПВ: А. Ревизия холедоха корзиной Дормиа; Б. Ревизия холедоха баллоном-экстрактором; В. РХПГ: множественный холедохолитиаз; Г. Назобилиарное.....	41
Рисунок 2.4	Расходный материал: А. Корзина для литотрипсии/литоэкстракции; Б. Струнный сфинктеротом; В. Баллон для билиарной дилатации; Г. Билиарные стенты дренирование.....	48
Таблица 3.1	Характер и частота развития периоперационных осложнений.....	49
Таблица 3.2	Сравнительный анализ летальности, длительности госпитализации в стационаре и в палатах интенсивной терапии (ПИТ) у больных с периоперационными осложнениями.....	50
Рисунок 3.1	Отношение уровня (через 24 часа после ЭТПВ к исходным показателям) лейкоцитемии, α -амилазы, С-реактивного белка и ФНО- α у пациентов с ОПМП и ТГА ($p < 0,05$)	52
Таблица 3.3	Модель верификации транзиторной гиперамилаземии (ТГА) у больных после ЭТПВ.....	53
Рисунок 3.2	ROC-кривые связи расчетной вероятности и реальной частотой развития ТГА.....	50
Таблица 3.4	Статистически значимая связь частоты развития ОПМП с возрастом и полом пациентов.....	51
Рисунок 3.3	Частота развития ОПМП в зависимости от возраста.....	54
Рисунок 3.4	Частота развития ОПМП в зависимости от пола больных.....	54
Таблица 3.5	Статистически значимая связь частоты развития ОПМП с коморбидными заболеваниями больных.....	55
Таблица 3.6	Статистически значимая связь частоты развития ОПМП с компонентами основного заболевания пациентов.....	56
Рисунок 3.5	Частота развития ОПМП в зависимости от компонентов основного заболевания больных (КХ – калькулезный холецистит; ПХЭС – постхолецистэктомический синдром; ГПБЗ – гепатопанкреатобилиарная зона; ХЛ – холедохолитиаз; БДС – большой дуоденальный сосочек)	56

Таблица 3.7	Зависимость риска развития ОПМП от пациентозависимых показателей больных.....	57
Таблица 3.8	Сравнительный анализ лабораторных показателей больных с ОПМП и без этого осложнения (до ЭТПВ и через 24 часа)	59
Рисунок 3.6	Отношение уровня (через 24 часа после ЭТПВ к исходным показателям) лейкоцитемии, α -амилазы, общего и прямого билирубина, С-реактивного белка и ФНО- α у пациентов с ОПМП и без него.....	60
Таблица 3.9	Влияние компонентов ЭТПВ на частоту развития ОПМП.....	61
Рисунок 3.7	Результаты литоэкстракции у больного К. Макрофото	64
Рисунок 3.8	Длительность ($M \pm SD$) выполнения ЭТПВ у пациентов с ОПМП и без него.....	67
Рисунок 3.9	Частота развития ОПМП в зависимости от количества этапов ЭТПВ.....	71
Таблица 3.10	Зависимость риска развития ОПМП от клинических переменных.....	72
Таблица 3.11	Зависимость риска кровотечения из зоны папиллотомии и перфорации ДПК от клинических и пациентозависимых переменных.....	74
Таблица 3.12	Корреляционная связь ОПМП с острым повреждением почек (ОПП), острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и синдромом полиорганной недостаточности (СПОН).....	75
Таблица 3.13	Зависимость риска развития пост-ЭТПВ холангита от клинических переменных.....	76
Рисунок 3.10	Частота развития ОПМП, в зависимости от применяемых медикаментозных методов профилактики.....	76
Рисунок 4.1	Анализ эффективности профилактики ОПМП у пациентов общей выборки.....	78
Таблица 4.1	Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики.....	79
Рисунок 4.2	Анализ эффективности профилактики ОПМП у больных до 44 лет.....	83
Таблица 4.2	Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у больных до 44 лет.....	84
Рисунок 4.3	Анализ эффективности профилактики ОПМП у больных от 45 до 59 лет.....	85
Таблица 4.3	Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у больных 45-59 лет.....	85
Рисунок 4.4	Анализ эффективности профилактики ОПМП у больных старше 60 лет.....	86
Таблица 4.4	Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у больных старше 60 лет.....	87
Рисунок 4.5	Сравнительный анализ эффективности профилактики ОПМП в зависимости от пола больных.....	88
Таблица 4.5	Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у женщин.....	89
Таблица 4.6	Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у мужчин.....	90
Рисунок 4.6	Частота развития ОПМП в зависимости от характера основного заболевания (КХ калькулезный холецистит; ХЛ – холедохолитиаз; ОГПДЗ – опухоль гепатопанкреатодуоденальной зоны)	91

Рисунок 4.7	Анализ эффективности профилактики ОПМП у больных с калькулезным холециститом и холедохолитиазом.....	92
Таблица 4.7	Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у пациентов с калькулезным холециститом, холедохолитиазом.....	93
Рисунок 4.8	Анализ эффективности профилактики ОПМП у больных с калькулезным холециститом, стенозом БДС.....	94
Таблица 4.8	Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у пациентов с калькулезным холециститом, стенозом БДС.....	95
Рисунок 4.9	Анализ эффективности профилактики ОПМП у больных с калькулезным холециститом, холедохолитиазом и стенозом БДС.....	96
Таблица 4.9	Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у пациентов с калькулезным холециститом, стенозом БДС.....	97
Рисунок 4.10	Тактика профилактики ОПМП у пациентов с калькулезным холециститом.....	98
Рисунок 4.11	Анализ эффективности профилактики ОПМП у больных с постхолецистэктомическим синдромом.....	99
Таблица 4.10	Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом	100
Рисунок 4.12	Тактика профилактики ОПМП у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом.....	101
Рисунок 4.13	Анализ эффективности профилактики ОПМП у больных с опухолью гепатопанкреатодуоденальной зоны.....	102
Рисунок 4.14	Тактика профилактики ОПМП у пациентов с опухолью гепатопанкреатодуоденальной зоны.....	103
Рисунок 4.15	Сравнительный анализ эффективности профилактики ОПМП у больных с механической желтухой и без нее.....	104
Таблица 4.11	Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у пациентов с механической желтухой.....	105
Таблица 4.12	Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у пациентов без механической желтухи.....	106
Рисунок 4.16	Тактика профилактики ОПМП у пациентов с механической желтухой.....	107
Рисунок 4.17	Сравнительный анализ эффективности профилактики ОПМП у больных с ожирением и без него.....	108
Таблица 4.13	Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у пациентов без ожирения	109
Таблица 4.14	Зависимость вероятности развития ОПМП от методов профилактики у пациентов с ожирением.....	110
Рисунок 4.18	Тактика профилактики ОПМП у пациентов с ожирением	111
Таблица 5.1	Модель прогнозирования индивидуального риска острого постманипуляционного панкреатита до ЭТПВ.....	114
Рисунок 5.1	ROC-кривая связи расчетного риска до ЭТПВ и реальной частотой развития острого постманипуляционного панкреатита....	115
Рисунок 5.2	Алгоритм профилактики острого постманипуляционного панкреатита во время выполнения ЭТПВ.....	116
Таблица 5.2	Характеристика терминальных узлов дерева решений.....	117
Таблица 5.3	Модель прогнозирования риска острого постманипуляционного	

Рисунок 5.3	панкреатита после ЭТПВ.....	118
Таблица 5.4	ROC кривая связи расчетного (после ЭТПВ) и реальной частоты развития острого постманипуляционного панкреатита.....	120
Рисунок 5.4	Характеристика терминальных узлов дерева решений.....	121
Таблица 5.5	Алгоритм профилактики острого постманипуляционного панкреатита после эндоскопического транспапиллярного вмешательства.....	122
	Сравнительный анализ данных пациентов ретроспективного и проспективного этапов исследования.....	126

ПРИЛОЖЕНИЯ

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач

ГУЗ «ГКБ СМП № 25»,

Волгоград.

М.В. Королева
_____ 2025 года**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**

Предмет внедрения: алгоритмы профилактики острого постманипуляционного панкреатита.

Кем предложен: заведующим кафедрой хирургических болезней №1 Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, д.м.н., доцентом Ю.И. Ведениным.

Источник информации: результаты исследования, проведенного на кафедре хирургических болезней №1 Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Где и кем внедрено: ГУЗ «ГКБ СМП № 25» г. Волгограда, заведующей эндоскопическим отделением, Г.В. Михайличенко.

Цель внедрения: улучшение результатов эндоскопических транспапиллярных вмешательств.

Ответственный за внедрение: аспирант кафедры хирургических болезней №1 Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России Г.В. Михайличенко.

Результаты внедрения. Материалы, предоставленные кафедрой хирургических болезней №1 Института НМФО ВолгГМУ, позволили снизить частоту развития острого панкреатита после эндоскопических транспапиллярных вмешательств.

Эффективность внедрения: применение представленных алгоритмов профилактики позволило сократить частоту развития острого панкреатита после эндоскопических транспапиллярных вмешательств, что привело к значительному снижению длительности госпитализации и затрат стационара на лечение больных данной категории.

Заведующий кафедрой
хирургических болезней №1
Института НМФО ФГБОУ
ВО ВолгГМУ Минздрава России,
д.м.н., доцент

Ю.И. Веденин



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: модели прогнозирования риска развития острого постманипуляционного панкреатита.

Кем предложен: заведующим кафедрой хирургических болезней №1 Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, д.м.н., доцентом Ю.И. Ведениным.

Источник информации: результаты исследования, проведенного на кафедре хирургических болезней №1 Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Где и кем внедрено: ГУЗ «ГКБ СМП № 25» г. Волгограда, заведующей эндоскопическим отделением, Г.В. Михайличенко.

Цель внедрения: улучшение результатов эндоскопических транспапиллярных вмешательств.

Ответственный за внедрение: аспирант кафедры хирургических болезней №1 Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России Г.В. Михайличенко.

Результаты внедрения. Материалы, предоставленные кафедрой хирургических болезней №1 Института НМФО ВолгГМУ, позволили снизить частоту развития острого панкреатита после эндоскопических транспапиллярных вмешательств.

Эффективность внедрения: применение представленных моделей прогнозирования позволило сократить частоту развития острого панкреатита после эндоскопических транспапиллярных вмешательств, что привело к значительному снижению длительности госпитализации и затрат стационара на лечение больных данной категории.

Заведующий кафедрой
хирургических болезней №1
Института НМФО ФГБОУ
ВО ВолгГМУ Минздрава России,
д.м.н., доцент

Ю.И. Веденин

«УТВЕРЖДАЮ»
 Главный врач Клиники №1
 ФГБОУ ВО ВолГМУ
 Минздрава России,



И.В. Марченко
 2025 года

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: модели прогнозирования риска развития острого постманипуляционного панкреатита.

Кем предложен: заведующим кафедрой хирургических болезней №1 Института НМФО ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, д.м.н., доцентом Ю.И. Ведениным.

Источник информации: результаты исследования, проведенного на кафедре хирургических болезней №1 Института НМФО ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России.

Где и кем внедрено: Клиника №1 ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, доцентом кафедры хирургических болезней №1, д.м.н. В.В. Мандриковым.

Цель внедрения: улучшение результатов эндоскопических транспапиллярных вмешательств.

Ответственный за внедрение: аспирант кафедры хирургических болезней №1 Института НМФО ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России Г.В. Михайличенко.

Результаты внедрения. Материалы, предоставленные кафедрой хирургических болезней №1 Института НМФО ВолГМУ, позволили снизить частоту развития острого панкреатита после эндоскопических транспапиллярных вмешательств.

Эффективность внедрения: применение представленных моделей прогнозирования позволило сократить частоту развития острого панкреатита после эндоскопических транспапиллярных вмешательств, что привело к значительному снижению длительности госпитализации и затрат стационара на лечение больных данной категории.

Заведующий кафедрой
 хирургических болезней №1
 Института НМФО ФГБОУ
 ВО ВолГМУ Минздрава России,
 д.м.н., доцент

Ю.И. Веденин

«УТВЕРЖДАЮ»
 Главный врач Клиники №1
 ФГБОУ ВО ВолгГМУ
 Минздрава России,



И.В. Марченко

 2025 года

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: алгоритмы профилактики развития острого постманипуляционного панкреатита.

Кем предложен: заведующим кафедрой хирургических болезней №1 Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, д.м.н., доцентом Ю.И. Ведениным.

Источник информации: результаты исследования, проведенного на кафедре хирургических болезней №1 Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Где и кем внедрено: Клиника № 1 ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, доцентом кафедры хирургических болезней №1, д.м.н. В.В. Мандриковым.

Цель внедрения: улучшение результатов эндоскопических транспапиллярных вмешательств.

Ответственный за внедрение: аспирант кафедры хирургических болезней №1 Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России Г.В. Михайличенко.

Результаты внедрения. Материалы, предоставленные кафедрой хирургических болезней №1 Института НМФО ВолгГМУ, позволили снизить частоту развития острого панкреатита после эндоскопических транспапиллярных вмешательств.

Эффективность внедрения: применение представленных алгоритмов профилактики позволило сократить частоту развития острого панкреатита после эндоскопических транспапиллярных вмешательств, что привело к значительному снижению длительности госпитализации и затрат стационара на лечение больных данной категории.

Заведующий кафедрой
 хирургических болезней №1
 Института НМФО ФГБОУ
 ВО ВолгГМУ Минздрава России,
 д.м.н., доцент

Ю.И. Веденин

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Стентирование главного панкреатического протока в профилактике острого постманипуляционного панкреатита при эндоскопических транспапиллярных вмешательствах / Ю. И. Веденин, Е. Н. Зюбина, В. В. Мандриков, М. И. Туровец, А. А. Ногина, Г. В. Михайличенко // *Эндоскопическая хирургия*. 2022. Т. 28. № 3. С. 32-36. (МБД Scopus, К 2)
2. Превентивное стентирование панкреатического протока во время транспапиллярных вмешательств как метод профилактики острого постманипуляционного панкреатита / Ю. И. Веденин, В. В. Мандриков, М. И. Туровец, Г. В. Михайличенко // III съезд хирургов ПФО, Нижний Новгород, 07 октября 2022 года. Нижний Новгород: Приволжский исследовательский медицинский университет, 2022. С. 43-44.
3. Интраоперационная профилактика острого постманипуляционного панкреатита при эндоскопических транспапиллярных вмешательствах у пациентов со стенозом большого дуоденального сосочка / Ю. И. Веденин, Е. Н. Зюбина, В. В. Мандриков, Г. В. Михайличенко // *Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского*. 2022. № 1. С. 10-11.
4. Веденин Ю. И., Мандриков В. В., Михайличенко Г. В. Этапность эндоскопических транспапиллярных вмешательств в лечении пациентов с механической желтухой // *Университетская клиника*. 2022. № S1. С. 141-142.
5. Михайличенко Г. В. Эндоскопические транспапиллярные вмешательства в лечении пациентов с механической желтухой / XXVII региональная конференция молодых учёных и исследователей Волгоградской области: сборник статей, Волгоград, 08 ноября 2022 года, Волгоградский государственный медицинский университет. // Волгоград. 2022. С. 140-142.
6. Михайличенко Г. В. Профилактика острого постманипуляционного панкреатита при выполнении транспапиллярных вмешательствах у пациентов с

билиарной гипертензией / Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: сборник статей, 80-я международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов, Волгоград, 27–29 апреля 2022 г. Волгоград Волгоградский государственный медицинский университет, 2023. – С. 226-227.

7. Прогнозирование развития острого постманипуляционного панкреатита при эндоскопических транспапиллярных вмешательствах у пациентов с анатомическими особенностями перипапиллярной зоны / Ю. И. Веденин, В. В. Мандриков, М. И. Туровец [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2023. Т. 20. № 1. С. 69-72.

8. Эндоскопические транспапиллярные вмешательства в диагностике и лечении осложненного холедохолитиаза / Ю. И. Веденин, В. В. Мандриков, Г. В. Михайличенко // Материалы XV съезда рож совместно с IX Конгрессом московских хирургов: Тезисы, Москва, 24–26 октября 2023 года // Москва: Российское общество хирургов, 2023. С. 68-69.

9. Превентивное стентирование панкреатического протока в комплексной профилактике острого постманипуляционного панкреатита после транспапиллярных вмешательств / Ю. И. Веденин, В. В. Мандриков, Г. В. Михайличенко // Материалы XV съезда рож совместно с IX Конгрессом московских хирургов: Тезисы, Москва, 24–26 октября 2023 года // Москва: Российское общество хирургов, 2023. С. 67.

10. Раннее стентирование главного панкреатического протока и риск системных осложнений алкогольно-алиментарного панкреонекроза / А. В. Экстрем, А. В. Лопушков, М. И. Туровец, Попов А.С., Г.В. Михайличенко, В.В. Мандриков, И.В. Михин // Современные проблемы науки и образования. 2024. № 2. С. 4. (Перечень ВАК, К 2).

11. Возможности эндоскопических транспапиллярных вмешательств в лечении синдрома механической желтухи у пациентов пожилого и старческого возраста /

Г. В. Михайличенко // Здоровое долголетие - 2024: Материалы региональной научно-практической конференции, Волгоград, 14 июня 2024 г. / Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2024. С. 79-83.

12. Возможности лечебных эндоскопических транспапиллярных вмешательств в лечении пациентов с синдромом механической желтухи / **Г. В. Михайличенко** // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Сборник статей 82-ой Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Волгоград, 26 апреля 2024 года. Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2024. С. 761-762.

13. **Предикторы острого панкреатита после эндоскопических транспапиллярных вмешательств / Ю.И. Веденин, М.И. Туровец, В.В. Мандриков, Г.В. Михайличенко // Эндоскопическая хирургия. 2025. Т 31. № 3. С. 21-26.**

14. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025622333 Российская Федерация. База данных результатов эндоскопических транспапиллярных вмешательств: № 2025620505: заявл. 20.02.2025: опубл. 28.05.2025 / Ю.И. Веденин, М.И. Туровец, В.В. Мандриков, Г.В. Михайличенко; заявитель ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.**

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



RU2025622333

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ РЕГИСТРАЦИЯ БАЗЫ ДАННЫХ, ОХРАНЯЕМОЙ
АВТОРСКИМИ ПРАВАМИ

Номер регистрации (свидетельства):
2025622333

Дата регистрации: 28.05.2025

Номер и дата поступления заявки:
2025620505 20.02.2025

Дата публикации и номер бюллетеня:
28.05.2025 Бюл. № 6

Контактные реквизиты:
Михайличенко Галина Васильевна,
89377357748, galinka_mihailic@mail.ru

Автор(ы):

Веденин Юрий Игоревич (RU),
Туровец Михаил Иванович (RU),
Мандриков Виктор Викторович (RU),
Михайличенко Галина Васильевна (RU)

Правообладатель(и):

Михайличенко Галина Васильевна (RU)

Название базы данных:

База данных результатов эндоскопических транспилярных вмешательств

Реферат:

База данных содержит информацию о клинико-демографических параметрах (пол, возраст, характер заболевания, тяжесть коморбидного фона и т.д.), о динамике лабораторных показателей, о частоте развития острого постманипуляционного панкреатита у пациентов после эндоскопических транспилярных вмешательств. Тип ЭВМ: IBM PC-совмест. ПК; ОС: Windows XP/Vista/7/8/10.

Вид и версия системы управления базой данных: Access

Объем базы данных: 47,1 МБ