

6. Brattor S., Bullok M. R., Raudall M. C. et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury // *J. Neurotrauma*. – 2007. – Vol. 24, № 1. – P. 1–106.
7. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *J. Chron. Dis.* – 1987. – Vol. 40. – P. 373–383.
8. Knaus W. A., Sun V., Nyston P. O. et al. Evaluation of definition for sepsis // *Chest*. – 1992. – Vol. 101. – P. 1656–1662.
9. Lu J., Mormaron A., Choi S. et al. Mortality from traumatic brain injury // *Acta Neurochir.* – 2007. – Vol. 95. – P. 281–285.
10. Marshal J. C., Cook D. J., Criston N. V. et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome // *Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 23. – P. 1638–1652.
11. Murry C. E., Jennings R. B., Reimer K. A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemia myocardium // *Circulation*. – 1986. – Vol. 74, № 5. – P. 1124–1136.
12. Tapuria N., Kumor Y., Habib M. M. et al. Remote ischemia preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury // *J. Surg Res.* – 2008. – Vol. 150, № 2. – P. 304–330.

References

1. Babayan E., Zel'man V.L., Polushin Yu.S et al. Brain protection from ischemia: state of the problem. *Anesteziol. i Reanimatol.*, 2005, no. 4, pp. 4-14. (In Russ.)
2. Likhvantsev V.V., Moroz V.V., Grebennikov O.A. et al. Ischemic and pharmacological preconditioning. *Obsch. Reanimatol.*, 2012, vol. 8, no. 1, pp. 40-48. (In Russ.)
3. Sergienko V.I., Bondareva I.B. *Matematicheskaya statistika v klinicheskikh issledovaniyakh*. [Mathematical statistics for clinical trials]. Moscow, GEOTRAR Meditsina Publ., 2000, 256 p.
4. Tsarenko S.V. *Neyroreanimatologiya. Intensivnaya terapiya cherepno-mozgovoy travmy*. [Neurological critical care. Intensive care for traumatic brain injury]. Moscow, OAO Izdatelstvo Meditsina Publ., 2005, 352 p.
5. Tseytlin A.M., Lubnin A.Yu., Zel'man V.L. Ischemic tolerance (pre-conditioning) of the brain. *Anesteziol. i Reanimatol.*, 2008, no. 2, pp. 41-46. (In Russ.)
6. Brattor S., Bullok M.R., Raudall M.C. et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*, 2007, vol. 24, no. 1, pp. 1-106.
7. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. et al. A new method of classifying prognostic co-morbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chron. Dis.*, 1987, vol. 40, pp. 373-383.
8. Knaus W.A., Sun V., Nyston P.O. et al. Evaluation of definition for sepsis. *Chest*, 1992, vol. 101, pp. 1656-1662.
9. Lu J., Mormaron A., Choi S. et al. Mortality from traumatic brain injury. *Acta Neurochir.*, 2007, vol. 95, pp. 281-285.
10. Marshal J.C., Cook D.J., Criston N.V. et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit. Care Med.*, 1995, vol. 23, pp. 1638-1652.
11. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemia myocardium. *Circulation*, 1986, vol. 74, no. 5, pp. 1124-1136.
12. Tapuria N., Kumor Y., Habib M.M. et al. Remote ischemia preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury. *J. Surg Res.*, 2008, vol. 150, no. 2, pp. 304-330.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСТ-ЭРХПГ-ПАНКРЕАТИТА

М. И. Туровец^{1,2}, Е. Н. Зюбина^{1,2}

COMPARATIVE ANALYSIS OF VARIOUS TECHNIQUES FOR PREVENTION OF THE POST-ERCP PANCREATITIS

M. I. Turovets^{1,2}, E. N. Zyubina^{1,2}

¹ФУВГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Волгоград

²Клиника № 1 ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Волгоград

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, RF

²Clinic no. 2, Volgograd State Medical University, Volgograd, RF

Цель: оптимизация применения методов профилактики острого послеоперационного панкреатита при эндоскопических транспапиллярных вмешательствах (ЭТПВ).

Материалы и методы. Проведено параллельное, неослепленное, рандомизированное исследование. В 1-ю группу включили больных ($n = 98$), у которых во время выполнения ЭТПВ применяли грудную эпидуральную анальгезию, во 2-ю группу – пациентов ($n = 97$), у которых использовали наркотический анальгетик (внутримышечно) и индометацин (per rectum).

Результаты. Показано, что у больных 1-й группы острый панкреатит был диагностирован статистически значимо реже, чем у пациентов 2-й группы (ОШ 0,22 [95%-ный ДИ, 0,06–0,83]). Если в 1-й группе острый панкреатит верифицирован у 3,1% (3/98) пациентов, то во 2-й группе – у 12,4% (12/97) больных.

При применении грудной эпидуральной анальгезии у больных с высоким риском развития пост-ЭРХПГ-панкреатита его частота снизилась с 23,3% (10/43) до 4,3% (2/46) наблюдений (ОШ 0,15 [95%-ный ДИ, 0,03–0,75]).

Заключение. Применение грудной эпидуральной анальгезии является эффективным и обоснованным методом профилактики у пациентов с высоким риском развития пост-ЭРХПГ-панкреатита. У пациентов с невысоким риском развития этого осложнения возможно применение индометацина (per rectum): грудная эпидуральная анальгезия нецелесообразна из-за инвазивности метода.

Ключевые слова: эндоскопическое транспапиллярное вмешательство, грудная эпидуральная анальгезия, профилактика пост-ЭРХПГ-панкреатита.

Goal: optimization of methods for prevention of acute post-surgery pancreatitis in endoscopic trans-papilliferous operations.

Materials and methods. Parallel non-blind randomized trial has been performed. The 1st group included patients ($n = 98$) who had chest epidural analgesia while performing ERCP, and the 2nd group of patients ($n = 97$) had narcotic analgesics (intramuscular) and indomethacin (per rectum).

Results. It has been found that in the 1st group the acute pancreatitis was statistically significant less diagnosed compared to the patients from the 2nd group (ES 0.22 [CI 95%, 0.06-0.83]). The acute pancreatitis was verified in 3.1% (3/98) of patients in the 1st group, and in 12.4% (12/97) of patients in the second group.

When chest epidural analgesia was used for the patients with the high risk of post ERCP pancreatitis, its frequency decreased from 23.3% (10/43) to 4.3% (2/46) of cases. (ES 0.15 [CI 95%, 0.03-0.75]).

Conclusion. The use of chest epidural analgesia is the effective and proved preventive tool for the patients with the high risk of development of post ERCP pancreatitis. Indomethacin (per rectum) can be used for the patients with the low risk of this complication: the chest epidural analgesia is not recommended due to the invasiveness of this technique.

Key words: endoscopic trans-papilliferous surgery, chest epidural analgesia, prevention of post ERCP pancreatitis.

Использование эндоскопических транспапиллярных вмешательств (ЭТПВ) с целью коррекции синдрома желчной гипертензии позволило значительно улучшить результаты лечения больных с холедохолитиазом, со стенозом большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК), злокачественными и доброкачественными новообразованиями дуоденопанкреатобилиарной зоны.

Вместе с тем ЭТПВ являются сложными вмешательствами с непредсказуемыми последствиями. В периоперационный период возможно развитие тяжёлых, а иногда и летальных осложнений, таких как острый послеоперационный панкреатит (ОПП), массивное кровотечение из зоны папиллотомии, перфорация задней стенки двенадцатиперстной кишки с последующим развитием гнойно-септических осложнений [1–13]. Но, без сомнений, по частоте развития и тяжести последствий на первое место следует поставить ОПП [11–29].

По данным многих исследователей, частота развития пост-ЭРХПГ-панкреатита находится в пределах 1–40% наблюдений и зависит от множества факторов: характера заболевания, вида эндоскопического вмешательства, возраста больного [3]. Например, молодой возраст, дисфункция сфинктера Одди, применение при ЭТПВ баллонной гидродилатации, отсутствие желтухи являются факторами, увеличивающими риск развития ОПП [3, 5, 8, 10–16]. Но большинство исследователей это осложнение регистрируют у 4–8% больных, из которых у 10% пациентов верифицируют панкреонекроз [1, 3, 5, 7–29]. До настоящего времени летальность при пост-ЭРХПГ-панкреатите составляла 3–10%, а при развитии инфицирован-

ного панкреонекроза может достигать 25–80% [1, 2, 5, 8, 11].

С 2009 г. в клинике факультетской хирургии Волгоградского государственного медицинского университета с целью профилактики ОПП при проведении ЭТПВ применяют грудную эпидуральную анальгезию (ГЭА), что позволило снизить частоту развития этого осложнения в 5–7 раз от исходного уровня [2]. Но, безусловно, этот довольно инвазивный метод профилактики оправдан не у всех больных.

В последние годы появились положительные отклики зарубежных исследователей об эффективности использования для профилактики ОПП при ЭТПВ нестероидных противовоспалительных препаратов – диклофенака или индометацина [13, 30]. В больших рандомизированных исследованиях доказано, что ректальное применение этих лекарственных средств статистически значимо снижает риск развития пост-ЭРХПГ-панкреатита. На наш взгляд, этот неинвазивный метод мог бы быть хорошей альтернативой ГЭА.

В связи с этим решено провести сравнительный анализ эффективности применения этих двух методов профилактики ОПП при ЭТПВ.

Материалы и методы

Проведено параллельное, неослепленное, рандомизированное исследование, которое было одобрено Волгоградским региональным этическим комитетом. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение данного эксперимента.

С мая 2013 г. по сентябрь 2014 г. проведено 223 ЭТПВ. Все пациенты находились на стационарном лечении. У 13 (4,9%) пациентов эндоскопическое вмешательство проведено с диагностической целью (исключены из исследования). У 9 из 223 (4%) больных перед вмешательством диагностированы признаки острого панкреатита (исключены из исследования). Один пациент отказался от участия в исследовании. Таким образом, в исследование включены 200 больных.

До формирования базы данных определены дизайн исследования, критерии включения и исключения.

Критерии включения: 1) выполнено лечебное ЭТПВ; 2) до ЭТПВ у пациента не было клинических признаков острого панкреатита.

Критерий исключения: во время выполнения ЭТПВ диагностировано осложнение (ретродуоденальная перфорация, массивное кровотечение, отрыв корзины Дормиа), потребовавшее проведения срочного хирургического вмешательства.

Все ЭТПВ выполнены одной и той же эндоскопической бригадой с постоянной нагрузкой (6–9 манипуляций в неделю). Все анестезиологические пособия выполнены одной и той же анестезиологической бригадой.

Все обследуемые разделены на две группы (по 100 пациентов). В 1-ю группу включили больных, у которых во время выполнения ЭРХПГ-применяли ГЭА, во 2-ю группу включили пациентов, у которых использовали наркотический анальгетик и индометацин.

Перед манипуляцией в качестве премедикации пациентам 1-й группы внутримышечно вводили растворы атропина сульфат 0,5–1 мг и мидазолам 5 мг. Пункцию и катетеризацию эпидурального пространства проводили по стандартной методике на уровне VII–VIII грудных позвонков. За 20 мин до выполнения ЭРХПГ-в эпидуральное пространство вводили раствор ропивакаина 0,5% – 10 мл.

У пациентов 2-й группы перед ЭТПВ применяли методику, включающую атропина сульфат 0,5–1 мг, мидазолам 5 мг, промедол 2% – 1 мл (внутримышечно) и свечу индометацина 100 мг (per rectum).

В 1-й группе из исследования исключены два пациента из-за неудачных попыток катетеризации эпидурального пространства (1 случай) и ретродуоденальной перфорации (1 случай). Во 2-й группе из исследования исключены 3 больных: из-за массивного кровотечения (1 случай), ретродуоденальной перфорации (1 случай) и отрыва корзины Дормиа (1 случай), что потребовало выполнения хирургических вмешательств.

В итоге проанализировали результаты лечения 195 больных (98 больных 1-й группы и 97 пациентов 2-й группы).

Все больные после ЭТПВ поступали в палату интенсивной терапии. Пациентам 1-й группы про-

водили продлённую эпидуральную анальгезию (ропивакаин 0,2% – 5 мл/ч). У больных контрольной группы применяли ненаркотические анальгетики (кетопрофен 3% – 1 мл, каждые 8 ч). Все больные получали инфузионную терапию (кристаллоиды, 10–15 мл/кг).

Распределение пациентов групп исследования по демографическим данным, характеру заболевания и видам эндоскопических вмешательств представлено в табл. 1.

Диагноз ОПП устанавливали на основании клинической картины (характерная боль в животе, тошнота, рвота, гастростаз, тахикардия и т. д.), лабораторных показателей (гиперамилаземия, лейкоцитоз), а также данных ультрасонографии и КТ-исследования.

Признаками стеноза БСДК считали расширение общего желчного протока (более 8 мм) при отсутствии камней и опухолей холедоха и/или поджелудочной железы, а также многократные неудачные попытки канюляции общего желчного протока (более 5 попыток).

Исследуемые показатели (демографические данные, характер заболевания, результаты лабораторного или инструментального исследования, исход и т. д.) вносили в базу данных в течение 10 сут после вмешательства.

Статистический анализ данных проводили с применением параметрических (ОШ) и непараметрических критериев (χ^2). Группы были разделены на подгруппы с учетом возраста, пола, характера заболевания, тяжести сопутствующей патологии у пациентов, видов ЭТПВ. Для каждой из подгрупп был рассчитан статистический показатель «отношение шансов» (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (95%-ный ДИ). Статистически значимым различием групп (подгрупп) исследования считали значения $p \leq 0,05$ или в случае, когда 95%-ный ДИ не включал 1. Статистическую обработку данных выполняли с применением набора статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA).

Результаты

Демографические данные пациентов представлены в табл. 1. Средний возраст больных составил в 1-й группе $61,4 \pm 1,3$ года, во 2-й группе – $60,9 \pm 1,2$ года. Статистически значимых различий по числу женщин и пациентов молодого (до 60 лет) и более пожилого возраста (старше 60 лет) не выявлено (OR 0,94 [95%-ный ДИ 0,53–1,66], OR 1,06 [95%-ный ДИ 0,60–1,88] соответственно).

Группы исследования не отличались и по другим показателям. В обеих группах было соразмерное число пациентов с опухолями гепатопанкреатобилиарной зоны (33,7% [33/98] против 33,0% [32/97] случаев, ОШ 1,03) и с желтухой (38,8% [38/98] против 38,1% [37/97] наблюдений, ОШ 1,03),

Таблица 1

Распределение пациентов групп исследования по демографическим данным, тяжести сопутствующей патологии, характеру заболевания и видам эндоскопических вмешательств

Показатель	Количество, <i>n</i> (%)		ОШ, 95%-ный ДИ
	1-я группа, <i>n</i> = 98	2-я группа, <i>n</i> = 97	
Возраст			
18–40 лет	9 (9,2)	8 (8,2)	1,13 (0,41–3,08)
41–60 лет	38 (38,8)	40 (41,2)	0,90 (0,51–1,61)
61–80 лет	39 (39,8)	36 (37,1)	1,12 (0,62–2,00)
> 80 лет	12 (12,2)	13 (13,5)	0,90 (0,39–2,11)
Пол			
Женщины	59 (60,2)	61 (62,9)	0,89 (0,50–1,60)
Характер заболевания			
Желтуха	38 (38,8)	37 (38,1)	1,03 (0,57–1,84)
Холедохолитиаз	36 (36,7)	37 (38,1)	0,94 (0,52–1,69)
Стеноз БСДК	12 (12,2)	11 (11,3)	1,09 (0,45–2,63)
Холедохолитиаз и стеноз БСДК	14 (14,3)	15 (15,5)	0,91 (0,41–2,02)
Опухоль	33 (33,7)	32 (33,0)	1,03 (0,56–1,88)
Вирсунколитиаз	3 (3,1)	2 (2,1)	1,50 (0,24–9,37)
Коморбидность (ASA)			
IV	9 (9,2)	8 (8,2)	1,13 (0,41–3,08)
III	21 (21,4)	22 (22,7)	0,93 (0,47–1,84)
I и II	68 (69,4)	67 (69,1)	1,01 (0,55–1,88)
Виды вмешательства			
Эндоскопическая папиллосфинктеротомия	81 (82,7)	79 (81,4)	1,09 (0,52–2,27)
Баллонная дилатация	18 (18,4)	20 (20,6)	0,87 (0,42–1,77)
Литоэкстракция	50 (51,0)	52 (53,6)	0,90 (0,51–1,59)
Эндопротезирование холедоха	31 (31,6)	28 (28,9)	1,14 (0,61–2,12)
Литотрипсия	9 (9,2)	10 (10,3)	0,88 (0,34–2,29)
Стентирование главного панкреатического протока	19 (19,4)	22 (22,7)	0,82 (0,41–1,65)
Назобилиарное дренирование	8 (8,2)	7 (7,2)	1,14 (0,39–3,32)

с холедохолитиазом (36,7% [36/98] против 38,1% [37/97] случаев, ОШ 0,94) и со стенозом БСДК (12,2% [12/98] против 11,3% [11/97] наблюдений, ОШ 1,09).

Сопутствующие заболевания выявлены у 58,2% (57/98) больных 1-й группы и у 61,9% (60/97) пациентов 2-й группы (ОШ 0,85 [95%-ный ДИ 0,48–1,53]). По числу больных с выраженной сопутствующей патологией (ASA IV) группы исследования также не различались (ОШ 1,13 [95%-ный ДИ 0,41–3,08]). У большинства пациентов данной категории диагностировано заболевание сердечно-сосудистой системы (у 84,2% [48/57] больных 1-й группы и у 85,0% [51/60] пациентов 2-й группы).

По другим переменным группы исследования также не различались. Исходя из вышесказанного, группы исследования представляли пациенты со схожими исходными показателями, и это не могло повлиять на значимость полученных результатов.

В зависимости от характера заболевания применяли различные виды ЭТПВ. Группы исследова-

ния не различались и по этому показателю. В обеих группах одинаково часто применяли эндоскопическую папиллосфинктеротомию (в 82,7% против 81,4% наблюдений (ОШ 1,09 [95%-ный ДИ 0,52–2,27])) и баллонную дилатацию (в 18,4% против 20,6% случаев; ОШ 0,87 [95%-ный ДИ 0,42–1,77]), литоэкстракцию (в 51% против 53,6% наблюдений; ОШ 0,90 [95%-ный ДИ 0,51–1,59]) и литотрипсию (в 9,2% против 10,3% случаев; ОШ 0,88 [95%-ный ДИ 0,34–2,29]), эндопротезирование холедоха (31,6% против 28,9% наблюдений; ОШ 1,14 [95%-ный ДИ 0,39–3,32]) и стентирование главного панкреатического протока (19,4% против 22,7% случаев; ОШ 0,82 [95%-ный ДИ 0,41–1,65]).

За время проведения данного исследования у больных обеих групп исследования диагностированы 15 (7,7% [15/195]) случаев развития ОПП. В 80,0% (12/15) наблюдений данное осложнение зарегистрировано у пациентов 2-й группы (табл. 2). Таким образом, частота развития ОПП в 1-й группе составила 3,1% (3/98), а во 2-й группе – 12,4%

Таблица 2

Частота развития острого послеоперационного панкреатита у пациентов групп исследования

Группа	ОПП, <i>n</i> (% от числа пациентов)	Тяжесть пост-ЭРХПГ панкреатита, <i>n</i> (% от числа пациентов)			Умерли, <i>n</i> (%)
		лёгкий	средней тяжести	тяжёлый	
1-я группа, <i>n</i> = 98	3 (3,1)	2 (2,1)	1 (1,0)	0 (0)	0 (0)
2-я группа, <i>n</i> = 97	12 (12,4)	7 (7,2)	4 (4,2)	1 (1,0)	1 (1,0)
ОШ, 95%-ный ДИ	0,22 (0,06–0,83)*	0,27 (0,05–1,35)	0,24 (0,03–2,24)	–	–

Примечание: * – статистически значимое различие ($p < 0,01$).

(12/97) наблюдений, что является статистически значимым различием групп исследования (ОШ 0,22 [95%-ный ДИ 0,06–0,83]).

Абсолютное большинство случаев пост-ЭРХПГ-панкреатита у пациентов 1-й и 2-й групп протекало в легкой форме (66,7% [2/3] и 58,3% [7/12] наблюдений соответственно), и их клинические проявления удавалось купировать в течение 3 сут. Одному из 3 (33,3%) пациентов 1-й группы и 4 из 12 (33,3%) пациентов 2-й группы потребовалось продолжить противопанкреатическую терапию до 7 сут. Учитывая клиническую картину, данные лабораторных

и инструментальных исследований, в 1-й группе у одного больного диагностирован панкреонекроз. Симптомы панкреонекроза у данного пациента развивались стремительно и характеризовались тотальным поражением поджелудочной железы, осложнённым развитием полиорганной недостаточности, что привело к летальному исходу.

Частота развития пост-ЭРХПГ-панкреатита в подгруппах исследования, отличных по полу, возрасту, характеру заболевания, тяжести сопутствующей патологии и видам вмешательства, показана в табл. 3.

Таблица 3

Частота развития ОПП в подгруппах исследования

Показатель	ОПП/число пациентов, <i>n</i> (%)		ОШ, 95%-ный ДИ
	1-я группа, <i>n</i> = 98	2-я группа, <i>n</i> = 97	
Возраст			
18–40 лет	1/9 (11,1)	2/8 (25,0)	0,38 (0,03–5,46)
41–60 лет	1/38 (2,6)	6/40 (15,0)	0,15 (0,02–1,40)
61–80 лет	1/39 (2,6)	3/36 (8,3)	0,29 (0,03–3,06)
> 80 лет	0/12 (0,0)	1/13 (7,7)	–
Пол			
Женщины	3/59 (5,1)	9/61 (14,8)	0,31 (0,08–1,24)
Мужчины	0/39 (0,0)	3/36 (8,3)	–
Характер заболевания			
Желтуха	1/38 (2,6)	4/37 (10,8)	0,22 (0,02–2,20)
Холедохолитиаз	1/36 (2,8)	4/37 (10,8)	0,24 (0,02–2,32)
Стеноз БСДК	0/12 (0,0)	1/11 (9,1)	–
Холедохолитиаз и стеноз БСДК	1/14 (7,1)	4/15 (26,7)	0,21 (0,02–2,29)
Опухоль	1/33 (3,0)	3/32 (9,4)	0,30 (0,03–3,22)
Вирсунколитиаз	0/3 (0)	0/2 (0)	–
Коморбидность (ASA)			
IV	0/9 (0,0)	1/8 (12,5)	–
III	1/21 (4,8)	3/22 (13,6)	0,30 (0,03–3,31)
I и II	2/68 (2,9)	8/67 (11,9)	0,22 (0,04–1,13)
Виды вмешательства			
Эндоскопическая папиллосфинктеротомия	2/81 (2,5)	10/79 (12,7)	0,17 (0,04–0,85)*
Баллонная дилатация	1/18 (5,6)	5/20 (25,0)	0,18 (0,02–1,77)
Литоэкстракция	2/50 (4,0)	8/52 (15,4)	0,23 (0,04–1,18)
Эндопротезирование холедоха	1/31 (3,2)	4/28 (14,3)	0,20 (0,02–2,00)
Литотрипсия	1/9 (11,1)	3/10 (30,0)	0,29 (0,02–3,67)
Стентирование главного панкреатического протока	0/19 (0)	2/22 (9,1)	–
Назобилиарное дренирование	1/8 (12,5)	2/7 (28,6)	0,36 (0,02–5,40)
Итого	3/98 (3,1)	12/97 (12,4)	0,22 (0,06–0,83)*

Примечание: * – отличие статистически значимо

Статистически значимое снижение частоты развития ОПП при применении ГЭА выявлено у больных до 60 лет (ОШ 0,18 [95%-ный ДИ 0,04–0,93]) и при применении эндоскопической папиллосфинктеротомии (ОШ 0,17 [95%-ный ДИ 0,04–0,85]).

Значительное (но статистически незначимое) снижение частоты развития ОПП при применении ГЭА выявлено у больных всех подгрупп исследования: у женщин (ОШ 0,31 [95%-ный ДИ 0,08–1,24]), у пациентов с желтухой (ОШ 0,22 [95% ДИ 0,02–2,20]) и без неё (ОШ 0,22 [95% ДИ 0,04–1,14]), у больных с холедохолитиазом и стенозом БСДК (ОШ 0,21 [95%-ный ДИ 0,02–2,29]) и у пациентов с изолированным холедохолитиазом (ОШ 0,24 [95%-ный ДИ 0,02–2,32]), после баллонной дилатации (ОШ 0,18 [95%-ный ДИ 0,02–1,77]), литоэкстракции (ОШ 0,23 [95%-ный ДИ 0,04–1,18]) и назобилиарного дренирования (ОШ 0,36 [95%-ный ДИ 0,02–5,40]) и т. д.

В некоторых подгруппах у пациентов 1-й группы не было ни одного случая развития пост-ЭРХПГ-панкреатита, а именно: у пациентов старше 80 лет, у мужчин, у больных со стенозом БСДК, с калькулезным панкреатитом, с выраженной сопутствующей патологией (ASA IV), после стентирования главного панкреатического протока. Летальных исходов у пациентов 1-й группы не было.

Чаще ранний послеоперационный период сопровождался развитием ОПП у женщин (в 10% [12/120] наблюдений), у молодых (до 60 лет) пациентов (в 10,5% [10/95] случаев) и у пациентов с холедохолитиазом (в 17,2% [5/29] наблюдений). По полученным данным, эти факторы повышали риск развития пост-ЭРХПГ-панкреатита, а обследуемые, у которых сочетались два фактора риска и более, были отнесены к пациентам с высоким риском развития ОПП [2, 14, 28]. В 1-й группе выявлено 46,9% (46/98), а во 2-й группе – 44,3% (43/97) больных данной категории. В табл. 4 представлены данные о частоте развития пост-ЭРХПГ-панкреатита у пациентов с высоким риском развития этого осложнения.

Как показано в табл. 4, при применении ГЭА у больных с высоким риском развития ОПП его частота снизилась с 23,3% (10/43) до 4,3% (2/46) наблюдений (ОШ 0,15 [95%-ный ДИ 0,03–0,75]).

У пациентов с небольшим риском развития этого осложнения применение и ГЭА, и свеч индометацина как способов профилактики ОПП показало соразмерную эффективность. Статистически значимого различия в этих подгруппах исследования не выявлено (3,7% (2/54) наблюдений в НАИ-подгруппе против 1,9% (1/52) случаев в ГЭА-подгруппе; ОШ 0,51 [95%-ный ДИ 0,04–6,10]).

За время исследования не зафиксировано ни одного осложнения, связанного с пункцией и катеризацией эпидурального пространства.

Обсуждение

На протяжении всего времени использования лечебных ЭТПВ велись поиски методов профилактики развития ОПП. Проведено множество исследований для изучения профилактического эффекта применения различных групп медицинских препаратов (нитраты, сандостатин, гепарины и др.) [4, 6, 7, 13, 18, 19, 27].

С этой целью предлагались к применению различные эндоскопические тактики проведения эндоскопических вмешательств [9, 10, 13, 17, 21, 23, 29]. Но, несмотря на это, развитие пост-ЭРХПГ-панкреатита оставалось основной проблемой лечебных ЭТПВ.

В результате проведённого исследования получены достоверные данные об эффективности применения ГЭА с целью профилактики развития ОПП при ЭТПВ. Показано снижение частоты развития пост-ЭРХПГ-панкреатита с 12,4 до 3,1% наблюдений. В основной группе во всех случаях ОПП протекал в лёгкой и среднетяжёлой степени. Применение ГЭА помогает предотвратить развитие панкреонекроза и неблагоприятного исхода у больных, что значительно повышает безопасность проведения ЭТПВ у больных с высоким риском развития ОПП и тяжёлой сопутствующей патологией. Немаловажным фактом является и то, что применение ГЭА, как отмечали врачи-эндоскописты, создает более комфортные условия для их работы.

Все пациенты находились на стационарном лечении до окончания исследования, поэтому не было потерянных данных. Показатели вносили в базу данных в режиме реального времени.

Таблица 4

Частота пост-ЭРХПГ-панкреатита у пациентов с высоким риском его развития

Подгруппа	Частота ОПП, n, %	Тяжесть пост-ЭРХПГ-панкреатита (% от числа пациентов)		
		лёгкий	средней тяжести	тяжёлый
ГЭА-подгруппа, n = 46	2/46 (4,4)	1 (2,2)	1 (2,2)	–
НАИ-подгруппа, n = 43	10/43 (23,3)	6 (14,0)	3 (7,0)	1 (2,3)
ОШ (95%-ный ДИ)	0,15 (0,03–0,75)*	0,14 (0,02–1,24)	0,30 (0,03–3,11)	–

Примечание: * – статистически значимое различие ($p < 0,05$).

Безусловно, у данного метода профилактики есть и свои недостатки. К основным недостаткам мы относим: необходимость привлечения врача, владеющего методикой проведения ГЭА; инвазивность метода (несмотря на его безопасность); ограничение в применении у больных с коагулопатиями (например, у пациентов с печёночной недостаточностью); возможность применения только у госпитализированных больных.

Безусловно, не у всех пациентов при лечебных ЭТПВ есть необходимость применения ГЭА. Очевидно, что у больных с невысоким риском развития ОПП представляется достаточным применение менее инвазивной методики – свеч индометацина.

Выводы

1. При применении ГЭА риск развития ОПП при ЭТПВ статистически значимо ниже, чем при использовании индометацина (*per rectum*).

2. Применение ГЭА является эффективным и обоснованным методом профилактики у пациентов с высоким риском развития ОПП.

3. У пациентов с небольшим риском развития ОПП возможно применение индометацина (*per rectum*): применять ГЭА нецелесообразно из-за инвазивности метода.

В заключение хотелось бы отметить, что данное исследование не ставит под сомнение эффективность других методов профилактики, рекомендованных разными авторами, а только дополняет их. Как и прежде, необходим индивидуальный подход к каждому пациенту.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Волгоградский государственный медицинский университет
400079, г. Волгоград, ул. Никитина, д. 64.
Тел./факс: (8442) 42-05-79.

Туровец Михаил Иванович

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ ВолгГМУ, врач анестезиолог-реаниматолог Клиники № 1 ВолгГМУ.
E-mail: turovets_aro@mail.ru

Зюбина Елена Николаевна

доктор медицинских наук, профессор, главный врач Клиники № 1 ВолгГМУ, профессор кафедры факультетской хирургии с курсом эндоскопической хирургии ФУВ ВолгГМУ.
E-mail: 1karlson1@mail.ru

Литература

1. Полушин Ю. С., Суховецкий А. В. и др. Острый послеоперационный панкреатит. – СПб: Фолиант, 2003. – 156 с.
2. Туровец М. И., Мандриков В. В. Роль регионарной анестезии в комплексной профилактике панкреатита после эндоскопических транспапиллярных вмешательств // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2013. – Т. 1, № 10. – С. 15–19.
3. Abdel Aziz A. M., Lehman G. A. Pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography // Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13. – P. 2655–2668.
4. Andriulli A., Clemente R., Solmi L. et al. Gabexate or somatostatin administration before ERCP in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis: a multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial // Gastrointest Endosc. – 2002. – Vol. 56. – P. 488–495.
5. Andriulli A., Loperfido S., Napolitano G. et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies // Am. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 102. – P. 1781–1788.
6. Bang U. C., Nojgaard C., Andersen P.K. et al. Meta-analysis: Nitroglycerin for prevention of post-ERCP pancreatitis // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 29. – P. 1078–1085.
7. Barkay O., Niv E., Santo E. et al. Low-dose heparin for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized placebo-controlled trial // Surg Endosc. – 2008. – Vol. 22. – P. 1971–1976.
8. Bilbao M. K., Dotter C. T., Lee T. G. et al. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). A study of 10,000 cases // Gastroenterology. – 1976. – Vol. 70. – P. 314–320.
9. Cennamo V., Fuccio L., Zagari R. M. et al. Can a wire-guided cannulation technique increase bile duct cannulation rate and prevent post-ERCP pancreatitis?: A meta-analysis of randomized controlled trials // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104. – P. 2343–2350.
10. Cheung J., Tsoi K. K., Quan W.-L. et al. Guidewire versus conventional contrast cannulation of the common bile duct for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis // Gastrointest. Endosc. – 2009. – Vol. 70. – P. 1211–1219.
11. Christensen M., Matzen P., Schulze S. et al. Complications of ERCP: a prospective study // Gastrointest. Endosc. – 2004. – Vol. 60. – P. 721–731.
12. Cotton P. B., Garrow D. A., Gallagher J. et al. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years // Gastrointest Endosc. – 2009. – Vol. 70. – P. 80–88.
13. Dumonceau J.-M., Andriulli A., Deviere J. et al. Guideline: Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis // Endoscopy. – 2010. – Vol. 42. – P. 503–515.
14. Freeman M. L., DiSario J. A., Nelson D. B. et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study // Gastrointest. Endosc. – 2001. – Vol. 54. – P. 425–434.
15. Friedland S., Soetikno R. M., Vandervoort J. et al. Bedside scoring system to predict the risk of developing pancreatitis following ERCP // Endoscopy. – 2002. – Vol. 34. – P. 483–488.
16. Garcia-Cano L. J., Gonzalez-Martin J. A., Morillas-Arino J. et al. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. A study in a small ERCP unit // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2004. – Vol. 96. – P. 163–173.
17. Herreros T. A., Calleja J. L., Díaz G. et al. Double-guidewire technique for difficult bile duct cannulation: a multicenter randomized, controlled trial // Gastrointest. Endosc. – 2009. – Vol. 70. – P. 700–709.
18. Lavy A., Karban A., Suissa A. et al. Natural beta-carotene for the prevention of post-ERCP pancreatitis // Pancreas. – 2004. – Vol. 29. – P. 45–50.
19. Lee K. T., Lee D. H., Yoo B. M. The prophylactic effect of somatostatin on post-therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis // Pancreas. – 2008. – Vol. 37. – P. 445–448.
20. Loperfido S., Angelini G., Benedetti G. et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study // Gastrointest. Endosc. – 1998. – Vol. 48. – P. 1–10.
21. Maeda S., Hayashi H., Hosokawa O. et al. Prospective randomized pilot trial of selective biliary cannulation using pancreatic guide-wire placement // Endoscopy. – 2003. – Vol. 35. – P. 721–724.
22. Mallery J. S., Baron T. H., Dominitz J. A. et al. Complications of ERCP // Gastrointest. Endosc. – 2003. – Vol. 57. – P. 633–638.
23. Maple J. T., Keswani R. N., Hovis R. M. et al. Carbon dioxide insufflation during ERCP for reduction of postprocedure pain: a randomized, double-blind, controlled trial // Gastrointest. Endosc. – 2009. – Vol. 70. – P. 278–283.

24. Masci E., Mariani A., Curioni S. et al. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a metaanalysis // *Endoscopy*. – 2003. – Vol. 35. – P. 830–834.
25. Masci E., Toti G., Mariani A. et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – P. 417–423.
26. Rabenstein T., Schneider H. T., Bulling D. et al. Analysis of the risk factors associated with endoscopic sphincterotomy techniques: preliminary results of a prospective study, with emphasis on the reduced risk of acute pancreatitis with low-dose anticoagulation treatment // *Endoscopy*. – 2000. – Vol. 32. – P. 10–19.
27. Shao L. M., Chen Q. Y., Chen M. Y. et al. Nitroglycerin in the prevention

of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis // *Dig. Dis. Sci.* – 2010. – Vol. 55. – P. 1–7.

28. Vandervoort J., Soetikno R. M., Tham T. C. K. et al. Risk factors for complications after performance of ERCP // *Gastrointest. Endosc.* – 2002. – Vol. 56. – P. 652–656.
29. Verma D., Kapadia A., Adler D. G. Pure versus mixed electrosurgical current for endoscopic biliary sphincterotomy: a meta-analysis of adverse outcomes // *Gastrointest. Endosc.* – 2007. – Vol. 66. – P. 283–290.
30. Wagh M. S., Sherman S. Indomethacin for post-ERCP pancreatitis prophylaxis: another attempt at the Holy Grail // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 984–986.

References

1. Polushin Y.U.S., Sukhovetskij A.V. *Ostry posleoperatsionny pankreatit*. [Acute post-surgery pancreatitis]. St. Petersburg, Foliant Publ., 2003, 156 p.
2. Turovets M.I., Mandrikov V.V. Role of regional anesthesia in the complex prevention of pancreatitis after endoscopic trans-papilliferous surgeries. *Vestnik Anesteziol. i Reanimatol.*, 2013, vol. 1, no. 10, pp. 15-19. (In Russ.)
3. Abdel Aziz A.M., Lehman G.A. Pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterol.*, 2007, vol. 13, pp. 2655-2668.
4. Andriulli A., Clemente R., Solmi L. et al. Gabexate or somatostatin administration before ERCP in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis: a multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Gastrointest Endosc.*, 2002, vol. 56, pp. 488-495.
5. Andriulli A., Loperfido S., Napolitano G. et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am. J. Gastroenterol.*, 2007, vol. 102, pp. 1781-1788.
6. Bang U.C., Nojgaard C., Andersen P.K. et al. Meta-analysis: Nitroglycerin for prevention of post-ERCP pancreatitis. *Aliment. Pharmacol., Ther.*, 2009, vol. 29, pp. 1078-1085.
7. Barkay O., Niv E., Santo E. et al. Low-dose heparin for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Surg Endosc.*, 2008, vol. 22, pp. 1971-1976.
8. Bilbao M.K., Dotter C.T., Lee T.G. et al. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). A study of 10,000 cases. *Gastroenterology*, 1976, vol. 70, pp. 314-320.
9. Cennamo V., Fuccio L., Zagari R.M. et al. Can a wire-guided cannulation technique increase bile duct cannulation rate and prevent post-ERCP pancreatitis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Gastroenterol.*, 2009, vol. 104, pp. 2343-2350.
10. Cheung J., Tsoi K.K., Quan W.L. et al. Guidewire versus conventional contrast cannulation of the common bile duct for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest. Endosc.*, 2009, vol. 70, pp. 1211-1219.
11. Christensen M., Matzen P., Schulze S. et al. Complications of ERCP: a prospective study. *Gastrointest. Endosc.*, 2004, vol. 60, pp. 721-731.
12. Cotton P.B., Garrow D.A., Gallagher J. et al. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc.*, 2009, vol. 70, pp. 80-88.
13. Dumonceau J.-M., Andriulli A., Deviere J. et al. Guideline: Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy*, 2010, vol. 42, pp. 503-515.
14. Freeman M.L., DiSario J.A., Nelson D.B. et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest. Endosc.*, 2001, vol. 54, pp. 425-434.
15. Friedland S., Soetikno R.M., Vandervoort J. et al. Bedside scoring system to predict the risk of developing pancreatitis following ERCP. *Endoscopy*, 2002, vol. 34, pp. 483-488.
16. Garcia-Cano L.J., Gonzalez-Martin J.A., Morillas-Arino J. et al. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. A study in a small ERCP unit. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 2004, vol. 96, pp. 163-173.
17. Herreros T.A., Calleja J.L., Diaz G. et al. Double-guidewire technique for difficult bile duct cannulation: a multicenter randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc.*, 2009, vol. 70, pp. 700-709.
18. Lavy A., Karban A., Suissa A. et al. Natural beta-carotene for the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Pancreas.*, 2004, vol. 29, pp. 45-50.
19. Lee K.T., Lee D.H., Yoo B.M. The prophylactic effect of somatostatin on post-therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas.*, 2008, vol. 37, pp. 445-448.
20. Loperfido S., Angelini G., Benedetti G. et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest. Endosc.*, 1998, vol. 48, pp. 1-10.
21. Maeda S., Hayashi H., Hosokawa O. et al. Prospective randomized pilot trial of selective biliary cannulation using pancreatic guide-wire placement. *Endoscopy*, 2003, vol. 35, pp. 721-724.
22. Mallery J.S., Baron T.H., Dominitz J.A. et al. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc.*, 2003, vol. 57, pp. 633-638.
23. Maple J.T., Keswani R.N., Hovis R.M. et al. Carbon dioxide insufflation during ERCP for reduction of postprocedure pain: a randomized, double-blind, controlled trial. *Gastrointest. Endosc.*, 2009, vol. 70, pp. 278-283.
24. Masci E., Mariani A., Curioni S. et al. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Endoscopy*, 2003, vol. 35, pp. 830-834.
25. Masci E., Toti G., Mariani A. et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am. J. Gastroenterol.*, 2001, vol. 96, pp. 417-423.
26. Rabenstein T., Schneider H.T., Bulling D. et al. Analysis of the risk factors associated with endoscopic sphincterotomy techniques: preliminary results of a prospective study, with emphasis on the reduced risk of acute pancreatitis with low-dose anticoagulation treatment. *Endoscopy*, 2000, vol. 32, pp. 10-19.
27. Shao L.M., Chen Q.Y., Chen M.Y. et al. Nitroglycerin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Dig. Dis. Sci.*, 2010, vol. 55, pp. 1-7.
28. Vandervoort J., Soetikno R.M., Tham T.C.K. et al. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest. Endosc.*, 2002, vol. 56, pp. 652-656.
29. Verma D., Kapadia A., Adler D.G. Pure versus mixed electrosurgical current for endoscopic biliary sphincterotomy: a meta-analysis of adverse outcomes. *Gastrointest. Endosc.*, 2007, vol. 66, pp. 283-290.
30. Wagh M.S., Sherman S. Indomethacin for post-ERCP pancreatitis prophylaxis: another attempt at the Holy Grail. *Am. J. Gastroenterol.*, 2007, vol. 102, pp. 984-986.