

## ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕАКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА, ВОЗНИКАЮЩЕГО ПОСЛЕ ЭНДСКОПИЧЕСКОЙ РЕТРОГРАДНОЙ ХОЛАНГИОПАНКРЕАТОГРАФИИ (ЭРХПГ)

Е. В. Мороз, В. Н. Ардашев, М. П. Манцеров, К. В. Дзюба, В. А. Цырик

Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко, Москва

### Reactive Pancreatitis Following Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: Diagnosis, Prevention and Treatment

Ye. V. Moroz, V. N. Ardashev, M. P. Mantserov, K. V. Dzyuba, V. A. Tsyrik

N.N. Burdenko Main Military Hospital, Moscow

*Цель исследования:* изучение факторов риска развития, особенностей клинико-лабораторных и функциональных проявлений, течения, профилактики и лечения, исхода, РП после ЭРХПГ. *Характеристика клинических наблюдений и методы:* исследуемую группу составили 207 больных (156 муж. и 51 жен., ср. возраст  $54,5 \pm 12,7$  лет) находившихся на лечении в ГКГ им. Н. Н. Бурденко и прошедшие ЭРХПГ с/без ПСТ. После ЭРХПГ в динамике оценивали состояние больных, наличие и характер субъективных и объективных симптомов и лабораторных показателей (амилаза крови, диастаза мочи, лейкоцитоз). *Результаты:* РП после ЭРХПГ развился у 58 больных (28,0%), причем тяжелое течение панкреатита отмечалось у 4,3%. Не было случаев панкреонекроза и летальных исходов. РП достоверно чаще возникал у женщин, лиц моложе 50 лет, больных ХП и ЖКБ, при патологии БДС (дуоденальный папиллит, стриктура холедоха), холедохолитиазе, при отсутствии расширения ОЖП. РП реже возникал у больных только при проведении адекватной или комбинированной ПСТ. РП характеризовался острым течением с появлением выраженного болевого синдрома, изменения самочувствия, лихорадкой, гиперамилаземией и лейкоцитозом в первые 1–2 дня после ЭРХПГ, отсроченным повышением диастазы мочи. Всем больным непосредственно после ЭРХПГ для профилактики РП назначали комбинацию октреотида и ингибитора протеаз. Косвенно эффективность профилактики подтверждается отсутствием развития панкреонекроза и летальных исходов. Для лечения РП использовали комбинацию антисекреторных препаратов, ингибиторов протеаз (контрикал, ингитрил) и антибактериальных препаратов (цефалоспорины, фторхинолоны), ИПП, на фоне голодания, назначения анальгетиков и спазмолитиков и активной инфузионной терапии. РП всех случаях протекал доброкачественно и заканчивался выздоровлением пациентов через 5–14 дней от начала терапии. *Заключение:* ЭРХПГ – серьезная эндоскопическая операция, характеризующаяся высоким риском опасных осложнений (прежде всего РП). Перед проведением ЭРХПГ необходимо оценить факторы риска развития РП. Все пациенты, проходящие ЭРХПГ, нуждаются в комплексной профилактике РП, включающей эндоскопические и медикаментозные методы и интенсивном наблюдении. При развитии РП наиболее эффективным является ранняя комплексная терапия, включающая антисекреторные препараты, ингибиторы протеаз, антибиотикотерапию, обезболивание, инфузионную терапию, голодание.

*Objective:* to study the risk factors, clinical, laboratory, and functional manifestations, course, prevention, treatment, and outcome of reactive pancreatitis (RP) following endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Subjects and methods:* A study group comprised 207 patients (156 males and 51 females; mean age,  $54.5 \pm 12.7$  years) treated at the N. N. Burdenko Main Military Hospital and undergone ERCP with and without papillosphincterotomy (PST). The patients' status, the presence and pattern of subjective and objective symptoms and laboratory parameters (blood amylase, urinary diastase, leukocytosis) were dynamically estimated after ERCP. *Results:* 58 (28.0%) patients developed post-ERCP RP, the severe course of pancreatitis being observed in 4.3%. There were no cases of pancreatic necrosis or fatal outcomes. RP was significantly more common in females, persons under 50 years of age, patients with chronic pancreatitis, cholelithiasis, or major duodenal papillary abnormalities (duodenal papillitis, choledochal stricture), choledocholithiasis, in the absence of the dilated common bile duct. RP less frequently occurred in patients only when adequate or combined PST had been performed. RP was characterized by an acute course, with a significant pain syndrome occurring, by altered health status, fever, hyperamylasemia, and leukocytosis within the first-second days following ERCP, and delayed urinary diastase elevation. Just after ERCP, all the patients were given a combination of octreotide and a protease inhibitor to prevent RP. The efficiency of prevention was directly confirmed by the fact that there were no cases of pancreatic necrosis and fatal outcomes. To treat RP, the authors gave a combination of antisecretory agents, protease inhibitors (contrycal, ingitrit), antibacterial drugs (cephalosporins, fluoroquinolones), and proton pump inhibitors during starvation, in the use of analgesics and spasmolytics, and during active infusion therapy. In all cases RP was benign and ended with the patients recovery 5–14 days after initiation of the therapy. *Conclusion:* ERCP is a serious endoscopic operation characterized by a high risk of life-threatening complications (first of all RP). Before ERCP, the risk factors of RP should be assessed. All patients to undergo ERCP need a complex RP prevention including endoscopy, drugs, and intensive monitoring. In evolving RP, early multimodality therapy comprising antisecretory drugs, protease inhibitors, antibiotic therapy, analgesia, infusion therapy, and starvation.

Точная диагностика заболеваний желчного пузыря (ЖП), желчных протоков и поджелудочной железы (ПЖ), от которой зависит выбор адекватной и эффективной терапии, является актуальной задачей современной гастроэнтерологии. Среди диагностических исследований, применяемых для изучения состояния органов пищеварительной системы, важнейшее значение принадлежит ЭРХПГ, которая позволяет с высокой точностью визуализировать локализацию и характер поражения протоковой системы, что делает этот метод незаменимым для диагностики опухолей, стриктур и конкрементов большого дуоденального сосочка (БДС), ЖП и Вирсунгова протока. Помимо диагностической ценности, ЭРХПГ и эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ПСТ) приобретают все большее значение как метод лечения желчекаменной болезни (ЖКБ), остро и хронического панкреатита, патологии БДС [1–4].

К сожалению, проведение ЭРХПГ в ряде случаев приводит к развитию опасных осложнений, наиболее частым из которых является реактивный панкреатит (РП), возникающий по различным данным у 1–40% больных [5], в ряде случаев заканчивающийся панкреонекрозом, длительным лечением, инвалидизацией и даже летальным исходом [6,7].

Целью настоящего исследования являлось изучение факторов риска развития, особенностей клинико-лабораторных и функциональных проявлений, течения, профилактики и лечения, исхода РП после ЭРХПГ.

### Характеристика клинических наблюдений и методы обследования

Основную исследуемую группу составили 207 больных (156 мужчин и 51 женщина, средний возраст  $54,5 \pm 12,7$  лет) находившихся на лечении в гастроэнтерологических отделениях ГВКГ им. Н.Н. Бурденко за период с 2001 по 2005 гг. Критерием отбора больных явился факт проведения ЭРХПГ с или без ПСТ в связи с наличием общих показаний для проведения данной эндоскопической операции.

Большинство больных имели в анамнезе заболевания гепатобилиарной системы: Хронический панкреатит (ХП) — 45%, Желчно-каменная болезнь — 51%, Язвенная болезнь — 15,5% больных.

Контрольная группа (54 больных, из них 44 мужчин, 10 женщин в возрасте  $49,1 \pm 18,2$ ) была предназначена для сопоставления клинико-лабораторных и инструментальных признаков РП и обострения ХП. Основная и контрольная группа не различались по полу и возрасту больных.

Выявляли субъективные симптомы (абдоминальные боли, симптомы, связанные с нарушением функции кишечника), тяжесть которых оценивали как «выраженные» (активно предъявляемые пациентом), «умеренно выраженные» (пациент предъявлял жалобы только при целенаправленном расспросе), «отсутствие» (пациент дает отрицательный ответ на целенаправленный вопрос).

При объективном осмотре выявляли: вздутие живота, участие его в акте дыхания, болезненность при пальпации, симптомы раздражения брюшины. При аускультации опре-

деляли наличие и выраженность перистальтических шумов кишечника.

Всем больным основной группы проводили ЭРХПГ с/без ПСТ по стандартной методике с использованием эндоскопа GF-Q30 «OLYMPUS» и соответствующего набора для катетеризации и контрастирования, электрохирургического комплекса PSD «OLYMPUS». Контрастирование проводили теплыми стерильными растворами «Омнипак» или «Ультравист». При наличии показаний проводили ПСТ (55,1% от общего числа ЭРХПГ): по стандартной методике канюляционным способом (ст-ПСТ) — у 27,2%, атипичными методами (ат-ПСТ: супрапапиллярная неканюляционная холедоходуоденостомия, папиллосфинктеротомия) — у 31,6%, а так же комбинированным способом, путем поэтапного использования атипичного и канюляционных способов (к-ПСТ) — у 41,2%.

Оценивали динамику количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, динамику сывороточной амилазы и амилазы (диастазы) мочи.

Статистический анализ результатов проводили с использованием статистической программы SPSS 10.0. Средние значения количественных признаков представлены в виде  $M \pm \sigma$ . Достоверность различий при сравнении количественных параметров оценивалась с помощью Т-теста Стьюдента, оценка различий ранговых переменных с использованием критерия  $\chi^2$  и точного теста Фишера.

### Результаты и обсуждение

РП, диагностированный на основании типичной клинической картины (абдоминального болевого синдрома) и характерных лабораторных показателей (повышения амилазы крови/диастазы мочи) развился после ЭРХПГ у 58 из 207 больных (28,0%). При этом тяжелое течение РП с выраженным болевым синдромом и длительностью более 5 суток, ослаблением перистальтики кишечника вплоть до развития пареза кишечника, более чем трёхкратным повышением уровня амилазы крови, лихорадкой, повышением температуры тела до  $38^\circ\text{C}$  и выше, выраженным лейкоцитозом (10 и более тысяч) с палочкоядерным сдвигом, отмечалось у 9 больных, т. е. у 4,3% от общего числа больных, прошедших ЭРХПГ и 15,5% от числа больных с РП. Мы не наблюдали пациентов, у которых РП после ЭРХПГ протекал с развитием панкреонекроза или выраженной эндогенной интоксикацией с наличием признаков полиорганной недостаточности или панкреатогенного эндотоксического шока, а так же случаев летального исхода.

#### Факторы риска развития реактивного панкреатита.

*Пол пациентов.* РП после проведения ЭРХПГ развился у 20 из 51 женщин (39,2%) и у 38 из 156 мужчин (24,3%) ( $p < 0,05$ ). Анализ не выявил в подгруппе лиц женского пола факторов, которые могли повлиять на данное отличие: средний возраст статистически не различался ( $p = 0,102$ ), женщины реже курили и принимали алкоголь ( $p < 0,001$ ), ХП у женщин отмечался достоверно реже, чем у мужчин ( $p < 0,05$ ), достоверной разницы в частоте ЖКБ выявлено не было ( $p = 0,217$ ). Таким образом, женский пол оказался

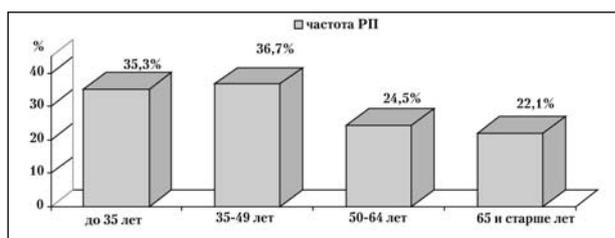


Рис. 1. Частота развития РП в различных возрастных группах.

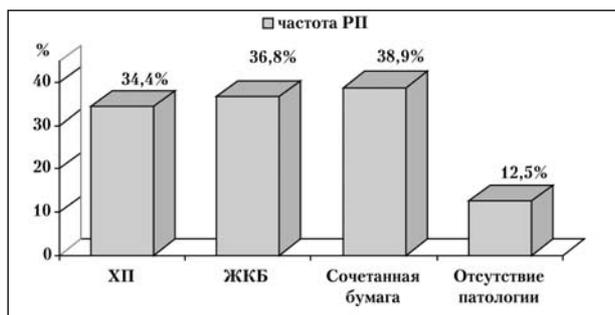


Рис. 2. Развитие РП в зависимости от наличия заболеваний органов гепатобилиарной системы.

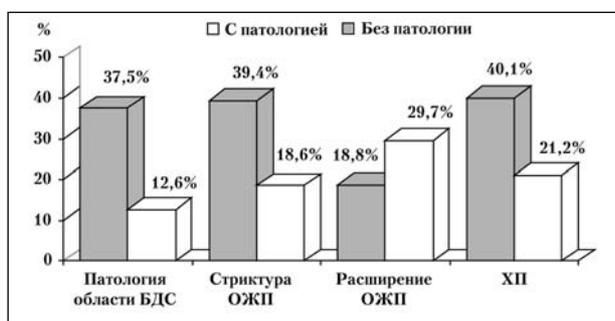


Рис. 3. Зависимость частоты РП от изменений области БДС.

значимым и самостоятельным признаком, способствующим развитию РП после ЭРХПГ.

*Зависимость частоты РП от возраста пациентов.* Средний возраст больных, у которых после проведения ЭРХПГ развился реактивный панкреатит, составил  $41,3 \pm 17,6$ , у тех больных, у которых не отмечалось развития данного осложнения —  $59,3 \pm 16,1$  ( $p=0,041$ ).

Зависимость развития РП в 4-х возрастных группах представлена на рис. 1

Как видно на рис. 1, возраст являлся значимым фактором, влияющим на развитие РП: у больных до 50 лет частота РП превышала 35%, 50 лет и старше — менее 25%, при этом 6 из 9 (66,7%) случаев тяжелого течения РП отмечались у больных в возрасте до 50 лет.

*Зависимость развития РП от исходных изменений гепатобилиарной системы.* Частота развития реактивного панкреатита у пациентов с различными изменениями гепатобилиарной системы представлена на рис. 2. Наличие в анамнезе ХП, ЖКБ или сочетанных изменений увеличивало риск развития РП ( $p<0,05$ ). В 6 из 9 случаев тяже-

лого течения РП отмечали у больных с холедохолитиазом. Наиболее низкая частота РП была у больных без изменений гепатопанкреатодуоденальной зоны — 12,5%.

*Патологические изменения в области фатеральной зоны.* При проведении ЭРХПГ у 52,2% больных был выявлен дуоденальный папилломатозный папиллит, у 45,4% — стриктура терминального отдела общего желчного протока (ОЖП), у 15,4% — расширение ОЖП (от 9 до 21 мм, в среднем  $14,4 \pm 6,7$  мм), у 33,3% — холедохолитиаз, у 8,2% — укороченный интрамуральный отдел, у 6,3% — парафатеральный дивертикул и у 1,4% — вирсунголитиаз. Зависимость частоты РП от изменений фатеральной области представлена на рис. 3.

Как видно на рис. 3, наличие стриктуры ОЖП и холедохолитиаз ассоциировались со значительным повышением риска развития РП ( $p<0,001$ ). Наличие изолированного расширения ОЖП не влияло на частоту РП, напротив, это осложнение чаще возникало у тех больных, у которых холедох был не расширен. Так, средний размер холедоха у больных с РП составил  $8,2 \pm 2,9$  мм, без РП —  $12,1 \pm 3,4$  мм ( $p=0,037$ ).

*Влияние ПСТ.* Частота РП оказалась ниже у больных после проведения ЭРХПГ с ПСТ, по сравнению с теми, кому ПСТ не проводились (22,8% и 34,4%, соответственно,  $p=0,021$ ). Однако снижение частоты РП отмечали лишь при проведении ат-ПСТ или к-ПСТ (19,3%), при проведении стандартной ПСТ это осложнение возникало существенно чаще — у 32,3% ( $p=0,0307$ ). Развитие РП при контрастировании Вирсунгова протока выявили у 11 из 13 больных (84,6%).

**Клинико-лабораторные проявления РП и обострения ХП.**

Основным субъективным проявлением РП был выраженный абдоминальный болевой синдром. Он развивался остро — у большинства больных в течение первых часов после ЭРХПГ и в ближайшие 2 суток боли расценивались как «выраженные», у остальных — как «умеренно выраженные». В дальнейшем на фоне терапии число больных с выраженными или умеренно выраженными болями быстро сокращалось.

У больных с обострением ХП болевой синдром был менее выраженным, а развитие его характеризовалось постепенным нарастанием болей в течение нескольких дней. Лишь у 8 из 54 больных (14,8%) появление выраженных болей отмечали в 1-е сутки от момента развития обострения, а максимальное число больных, имевших выраженные или умеренно выраженные боли, было отмечено к 5-м суткам (42 больных, 79,5%) (рис. 4). Различия в частоте других субъективных симптомов у больных с реактивным панкреатитом и обострением ХП представлено на рис. 5.

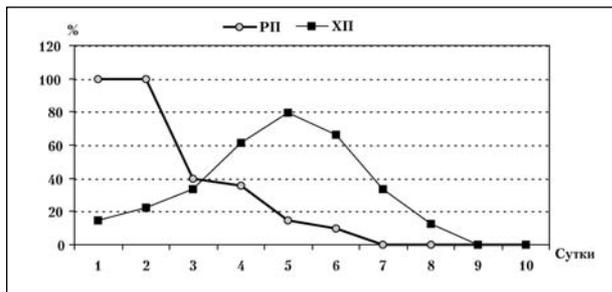


Рис. 4. Динамика абдоминального болевого синдрома у больных с РП и обострением ХП (число больных, испытывавших боль).

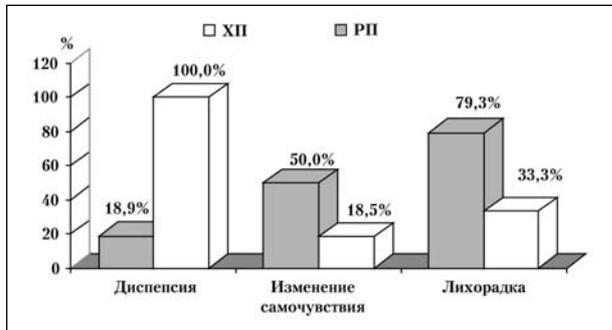


Рис. 5. Частота развития диспепсического синдрома, изменения общего самочувствия и наличия лихорадки у больных с РП и обострением ХП.

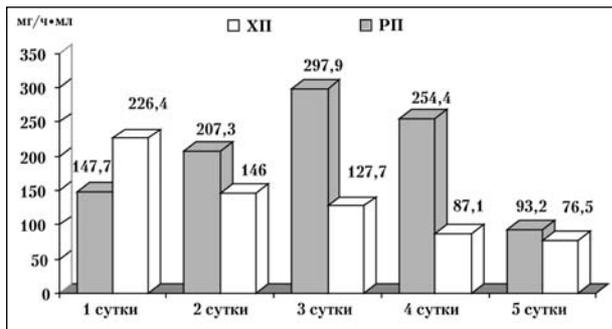


Рис. 6. Динамика уровня амилазы крови у больных с РП и обострением ХП.

У больных с РП значительно чаще наблюдались ухудшение общего самочувствия, слабость, анорексия, лихорадка, задержка стула. В то время как у больных с обострением ХП, послабления стула или диарея были распространенными симптомами.

Средний уровень амилазы крови в первые сутки у больных с РП был ниже по сравнению с больными с обострением ХП, однако достоверность различия была невелика ( $p=0,09$ ). В последующие 3 суток уровень гиперамилаземии при РП существенно повышался и ее средний уровень превышал ( $p<0,05$ ) средний уровень у больных с обострением ХП (рис. 6). В то же время высокий уровень амилазы крови у больных с обострением ХП в последующие сутки быстро снижался и достигал нормальных значений к 4-м суткам.

Аналогичная картина наблюдалась в отношении диастазы мочи. В 1-й день наблюдения ее

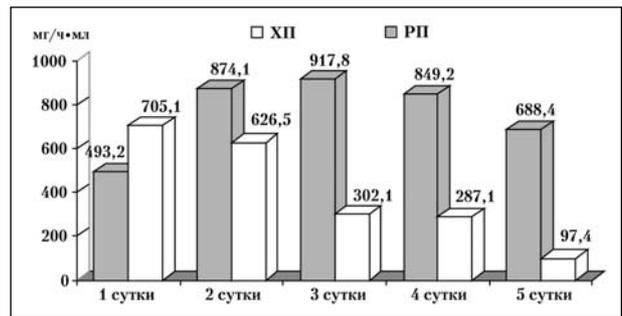


Рис. 7. Динамика уровня диастазы мочи у больных с РП и обострением ХП.

средний уровень при РП так же был ниже, чем при обострении ХП, но не существенно ( $p=0,076$ ). В последующие дни средние значения этого показателя значительно повышались (рис. 7) при РП, причем на 3-и сутки они различались более чем в 3 раза ( $p<0,001$ ), в то время как при обострении ХП – прогрессивно снижались.

Увеличение числа лейкоцитов периферической крови наблюдали у 17 (24,6%) больных с РП. Наиболее высокие значения лейкоцитоза были отмечены у больных с тяжелым течением РП (до 20,3 тыс./мкл). Следует отметить, что наличие лейкоцитоза было взаимосвязано с наличием лихорадки: число лейкоцитов у больных с фебрильной лихорадкой составило  $12,9\pm 4,7$  тыс., у больных с нормотермией или субфебрильной лихорадкой –  $8,9\pm 5,2$  тыс. ( $p=0,038$ ). Среди больных с обострением ХП лейкоцитоз отмечался у единичных больных, причем подъем не превышал 12 тыс./мкл.

#### Профилактика и лечение реактивного панкреатита.

Всем больным после ЭРХПГ в течение 1 суток проводили медикаментозную профилактику развития РП: октреотид п/к в дозе 100 мкг и ингибиторы протеаз (контрикал 10 мг или ингитрил 15 мг 3 раза в день в/в). С этой целью, а так же для активного мониторинга, больных переводили в отделение интенсивной терапии (ОИТ). В случае развития РП лечение больных проводили в ОИТ до купирования острых проявлений заболевания ( $7,2\pm 3,4$  дней), а затем переводили для продолжения лечения в гастроэнтерологическое отделение.

Лечение РП основывалось на применении антисекреторных и антиферментных препаратов. Всем больным с первых суток от начала заболевания назначали октреотид (сандостатин) п/к в разовой дозе 100 мкг 3–4 раза в сутки в зависимости от тяжести состояния пациента, выраженности абдоминального болевого синдрома и динамики лабораторных показателей (средняя суточная доза 200 мкг) в течении 1–5 дней.

Все больные получали до 5 дней ингибиторы протеаз: контрикал (10–30 мг до 4-х раз в сутки) или ингитрил (15–45 мг до 4-х раз в сутки), причем дозу и длительность приема определяли ин-

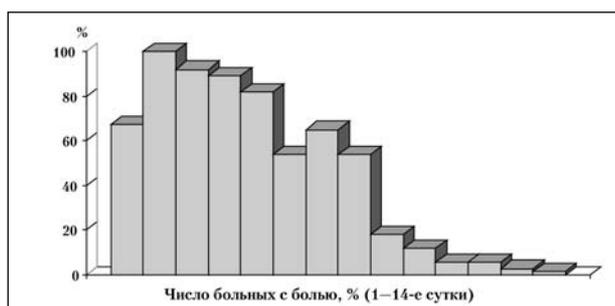


Рис. 8. Динамика болевого синдрома (% от общего числа больных с реактивным панкреатитом, испытывающих абдоминальные боли).

дивидуально, исходя, прежде всего, из выраженности гиперамилаземии.

В качестве дополнительной антисекреторной терапии, направленной на подавление внешней секреторной функции ПЖ и профилактики симптоматического гастродуоденального изъязвления, назначали ингибитор протонной помпы (ИПП) — омепразол 40 мг/сут или рабепразол 20–40 мг/сут. Около половины больных РП в качестве антисекреторной терапии получали так же 5-фторурацил (5-ФУ) в дозе от 500 до 1000 мг в/в капельно в течение 1–5 дней.

Антибактериальную терапию проводили всем больным, использовали преимущественно цефалоспорины или фторхинолоны. Антибиотики применяли не менее 5 дней (от 5 до 10 дней в зависимости от клинической ситуации).

Инфузионную терапию с учетом вида дизгидрии проводили всем больным для детоксикации и коррекции белковых и водно-электролитных нарушений. Объем инфузии определяли индивидуально в зависимости от выраженности заболевания, с учетом объективных симптомов. Наиболее часто для коррекции водно-электролитных нарушений использовали 5 и 10% растворы глюкозы с  $K^+$ , или полиионные растворы, содержащие  $K^+$  и  $Mg^{++}$ .

В качестве симптоматической терапии больные получали анальгетики: НПВП (метамизол, кеторолак), реже опиоидные анальгетики (в основном, трамадол) в/в и в/м. Всем пациентам так же назначались спазмолитические препараты и М — холиноблокаторы, комплексные ферментные препараты, содержащие липазу и протеазу в средне- и высоких терапевтических дозах. Назначали голодную диету, длительность которой зависела от сохранения субъективных симптомов и динамики лабораторных показателей.

#### Оценка эффективности профилактики и лечения РП после ЭРХПГ.

Несмотря на активную комплексную медикаментозную профилактику, РП все же развился у 58 больных из 207, которым была проведена ЭРХПГ с/без ПСТ. Проводимая терапия позволила добиться купирования основных клинических проявлений РП у всех больных к 3–14-м суткам от на-

чала лечения. Так, к третьему дню от начала терапии у всех больных с РП отмечалось существенное снижение выраженности болевого синдрома — ни у кого из них к этому сроку не оставалось необходимости в использовании опиоидных анальгетиков, а к 5-м суткам отпала необходимость в использовании НПВП.

Динамика снижения болевого синдрома по дням представлена на рис. 8. К 8-м суткам от начала РП болевой синдром был купирован у подавляющего большинства больных (82%). После 10-х суток абдоминальные боли сохранялись лишь у 5% больных, причем их выраженность, по субъективной оценке пациентов, была минимальной.

На фоне терапии и прекращения болевого синдрома улучшалось общее самочувствие больных, исчезала общая слабость, стабилизировалось АД, купировалась тахикардия через 1–2 дня от начала заболевания, лихорадка исчезала у больных с РП к 10-м суткам. На 3–7-е сутки от начала болевого синдрома у пациентов с тяжелым течением РП отмечалось разрешение пареза кишечника с восстановлением самостоятельного стула. У остальных пациентов, у которых развитие РП сопровождалось ослаблением кишечной перистальтики, данный симптом купировался ко 2–3-му дню от начала терапии.

Диспепсический синдром сохранялся существенно дольше. Чувство тяжести, анорексия и тошнота отмечалась у 13 больных даже на 14 день после проведения ЭРХПГ (22,4%).

Полученные нами данные свидетельствуют, что острый реактивный панкреатит является наиболее частым и серьезным осложнением, возникающим после проведения эндоскопических манипуляций на области БДС. Эта патология развилась более чем у каждого четвертого больного после проведения ЭРХПГ (28,0%).

Частота развития РП в нашем исследовании оказалась выше, чем представлено в большинстве литературных источников [8–10]. Это различие прежде всего связано с критериями диагностики этого осложнения и методом сбора информации. Зарубежные и отечественные данные по этому вопросу существенно отличаются — в частности, развитие РП описывается с частотой до 40% [5]. Следует отметить, что подавляющее большинство работ по этой теме являются ретроспективными, поэтому вполне возможно предположить, что в них не учитывались многие эпизоды развития легких форм панкреатита. Наше исследование носило характер проспективного, и мы учитывали развитие всех форм панкреатита, начиная от легкой, пользуясь для диагностики этого заболевания сочетанием наиболее важных диагностических критериев — абдоминального болевого синдрома и гиперамилаземии. Если оценивать частоту развития тяжелого РП, то она в нашем исследовании соста-

вила лишь 4,3% (у Freeman M. — 3,1%). С другой стороны, мы не наблюдали у наших больных развития деструктивных форм РП, которые описываются западными и отечественными авторами с частотой до 1%, и являются важнейшей причиной гибели больных после проведения ЭРХПГ. Несомненно, это связано с большим опытом, накопленным в ГВКГ в отношении профилактики этой тяжелой патологии, а так же ранней и комплексной медикаментозной профилактикой и лечением.

По нашим данным, развитие РП достоверно чаще отмечалось у лиц женского пола — 39,2%, по сравнению с 24,3% у мужчин. Это соответствует литературным данным — так, по результатам метаанализа Masci E., у женщин риск развития РП выше более чем в 2 раза [11]. По всей видимости, более высокий риск развития РП после ЭРХПГ у женщин связан с особенностями физиологии женского организма, поскольку мы не выявили дополнительных факторов, которые могли бы определить данное различие. Другим фактором риска оказался молодой возраст больных (РП развился у 36% лиц моложе 50 лет). По поводу влияния этого фактора на развитие РП единого мнения нет: так, Masci E. [11] не выделяет его в качестве фактора риска, у Loperfido S. [10] РП достоверно чаще возникал у больных пожилого возраста, а данные Бескосного А. А. [8] показали, напротив, существенно более высокую частоту этого осложнения у больных молодого возраста.

Важнейшим фактором риска развития РП оказалась патология гепатобилиарной системы. Это общепризнанный фактор [11, 12]. Важным подтверждением роли данной патологии в развитии РП явился тот факт, что это осложнение наиболее редко выявлялось у наших пациентов, не имевших исходно диагностированных заболеваний гепатобилиарной системы (12,5%). Значение исходной патологии гепатобилиарной системы достаточно очевидно. Поскольку центральным звеном патогенеза РП является катастрофическое повышение давления в системе Вирсунгова протока после ЭРХПГ, присутствие патологических изменений, способных затруднить отток панкреатического секрета (стриктура, конкременты, воспаление окружающей ткани и т. д.), закономерно увеличивает вероятность развития этого осложнения. Этим объясняется на первый взгляд парадоксальный факт достоверно более высокой частоты развития РП у больных с нормальными размерами ОЖП, показанный в нашем исследовании (Freeman M. так же выделяет этот признак как значимый фактор риска). Расширение ОЖП может являться компенсаторным процессом, снижающим внутрипротоковое давление при затруднении оттока секрета вследствие патологии гепатобилиарной системы [13]. Отсутствие компенсаторного расширения ОЖП приводит к более

значительному повышению внутрипротокового давления после ЭРХПГ и, следовательно, увеличивает риск развития РП.

Значение внутрипротоковой гипертензии в патогенезе РП доказывается так же существенно большей частотой развития РП, если в процессе проведения ЭРХПГ возникают технические сложности или совершаются ошибки — такие, как травма БДС (с последующим развитием отека, суживающего просвет ОЖП), введение избыточного количества контраста. Согласно данным мировой литературы, эти проблемы составляют отдельную и серьезную группу факторов риска развития РП [5, 14]. Поэтому проведение ПСТ, обеспечивающей улучшение дренажа протоковой системы после ЭРХПГ, является фактором, уменьшающим риск развития РП и может рассматриваться как важный элемент активной профилактики. По данным Akashi R. и сотр., РП после ЭРХПГ, в том случае, если проводилась ПСТ, протекает существенно легче и значительно реже сопровождается развитием панкреонекроза [15]. Действительно, по нашим данным РП реже возникал у больных, которым проводилась ПСТ, однако риск данного осложнения был существенно ниже только при проведении адекватной или комбинированной ПСТ. Наши данные показали, что правильный выбор метода ПСТ, особенно при наличии патологии гепатобилиарной системы и собственно области БДС, способно снизить частоту РП. По сути дела, адекватно проведенная ПСТ является по своему влиянию на дренажную функцию аналогом установки стента — меры, широко обсуждаемой в мировой литературе как одного из наиболее эффективных методов профилактики РП после ЭРХПГ [16, 17].

Анализ клинических и лабораторных показателей при РП в сравнении с обострением ХП, позволил выявить ряд особенностей. В отличие от обострения ХП, при котором абдоминальный болевой синдром нарастал постепенно и отличался умеренной выраженностью, при РП начало болезни было острым, с появлением типичных болей на 1–2-е сутки от момента проведения ЭРХПГ. При этом у большинства пациентов интенсивность боли оказалась достаточно высокой (требовалось проведение анальгетической терапии — опиоиды и/или НПВП). Абдоминальный болевой синдром был максимально выражен в первые 3 дня болезни, а к 7-м суткам на фоне проводимой терапии он купировался у большинства больных. При РП достоверно чаще отмечалось ухудшение общего самочувствия. Первые сутки заболевания у большинства больных РП протекали с ослаблением кишечной перистальтики, у части из них — с развитием клиники пареза кишечника. В то же время, диспепсические явления отмечались лишь у 18,9% больных. Напротив, при обострении ХП диспепсические явления отмечались у всех пациентов. По-

вышение амилазы крови при РП отмечалось в 1–2-и сутки, диастазы мочи и лейкоцитоза на 2–3-и сутки от начала заболевания. В дальнейшем на фоне лечения отмечалась тенденция к нормализации данных показателей, начиная с 3–4 дня, и нормализация их у подавляющего большинства пациентов к 5-м суткам от начала заболевания. При этом пик подъема уровня амилазы крови приходился у большинства больных с РП на 2 сутки, а диастазы мочи на 3–4 сутки. Высокий уровень диастазы мочи у большинства больных сохранялся дольше (на сутки), по сравнению с уровнем амилазы крови. При обострении ХП повышение показателей амилазы крови и диастазы мочи было существенно менее высоким, при этом (поскольку большинство из них поступали на 3–7 сутки от начала заболевания) одновременно отмечалось и повышение амилазы крови, и диастазы мочи. Лейкоцитоз у больных с обострением ХП отмечался редко и не достигал таких значений, как при РП.

Анализируя полученные данные, можно утверждать, что РП после ЭРХПГ протекает как острый панкреатит, возникший в результате воздействия явной этиологической причины (например, вследствие закупорки ОЖП конкрементом, или при алкогольной интоксикации) — с острым болевым синдромом, изменением самочувствия, быстрым подъемом амилазы крови и отсроченным подъемом диастазы мочи, лейкоцитозом с палочкоядерным сдвигом [1, 2].

Во всех случаях РП отличался доброкачественным течением и заканчивался выздоровлением (у ряда больных сохранялись умеренно выраженные диспепсические явления). Однако, по всей видимости, доброкачественное течение не является особенностью, присущей РП после ЭРХПГ, поскольку из данных литературы нам известно о возможности развития панкреонекроза и гибели пациентов от этого осложнения [5, 8–10]. Основные причины доброкачественного течения РП у наших больных — начало ранней и активной терапии (чего, к сожалению, почти никогда не бывает при остром панкреатите).

Все наши пациенты непосредственно после проведения ЭРХПГ получали медикаментозную профилактику РП — комбинацию октреотида и апротинина. Выбор данной схемы патогенетически обоснован — именно антисекреторные и антиферментные препараты оказывают воздействие на основные триггерные механизмы острого воспаления ткани ПЖ, известные для патогенеза РП [2]. Принципиально важным моментом профилактики РП явилось введение препаратов непосредственно после эндоскопической манипуляции, поскольку только в этом случае удается достичь максимальной эффективности октреотида, и особенно антиферментных препаратов, применение которых имеет важнейшее значение

именно в самом начале заболевания (для предотвращения «ферментативного взрыва») [17, 18].

Точно определить эффективность (в соответствии с требованиями «доказательной медицины») выбранного нами метода предупреждения РП мы не можем, поскольку мы не имеем контрольной группы из больных, не получавших профилактики. Проводить подобное исследование было бы неэтично и опасно, поскольку мы не можем исключить, что при отсутствии медикаментозной профилактики РП может закончиться летальным исходом. Тем не менее, мы не можем оценить эффективность профилактики как очень высокую, поскольку, несмотря на ее проведение, РП возник у 28% больных. В этом наши данные совпадают с литературными, представляющими крайне противоречивые результаты по использованию для профилактики постманипуляционного РП антисекреторных препаратов (соматостатина и октреотида), и антиферментных препаратов [17–21]. Однако следует отметить, что мы не наблюдали у наших пациентов после ЭРХПГ развития панкреонекроза, тяжелых системных проявлений (эндотоксиновый шок), а так же летальных исходов от панкреатических осложнений. Все это, несмотря на отсутствие соответствующего контроля, может косвенно подтверждать действенность выбранной схемы медикаментозной профилактики РП.

Эффективность проводимого нами лечения РП мы можем оценить как хорошую. Все случаи РП закончились выздоровлением, причем наиболее острый период заболевания, когда требовалось проведение интенсивной терапии и активного наблюдения в ОИТ, не превышал у подавляющего большинства больных 3-х дней. Тем не менее, мы имеем определенные ограничения в оценке эффективности терапии РП, поскольку мы не могли иметь (по указанным выше соображениям) контрольной группы.

Выбранная комплексная терапия, включающая октреотид, ингибиторы протеаз, профилактическую антибиотикотерапию, ИПП (омепразол или рабепразол), ферментные препараты и др., патогенетически оправдана. Кроме того, имеются серьезные доказательства, что эти препараты снижают риск развития опасных осложнений РП и улучшают прогноз заболевания [20, 22].

Использование 5-фторурацила у части наших больных является традиционной практикой лечения острого и обострения ХП, принятого в нашей стране [1, 2, 7]. Целесообразность его использования при РП подтверждается опытом китайских исследователей (Fan W. и сотр., 2004) [23].

Профилактическая антибиотикотерапия достаточно обоснована, поскольку инфекционные осложнения относятся к числу наиболее важных факторов, влияющих на прогноз панкреатита [7].

Это соответствует данным известного метаанализа Cochrane, посвященного оценке применения антибактериальных препаратов при остром панкреатите [24]. Действительно, среди наших больных мы не отмечаем случаев развития инфекционных осложнений, как со стороны органов гепатобилиарной системы, так и со стороны иных органов и систем (в частности, случаев тяжелых госпитальных пневмоний). Более того, применение антибиотиков представляется при РП патогенетически оправданным, поскольку бактериальная контаминация при ЭРХПГ относится к числу факторов, способных вызвать внутриацинарную активизацию протеолитических ферментов ПЖ, что является важнейшим звеном в патогенезе этого осложнения [5, 14].

Назначение ИПП (омепразол или рабепразол) являлось составным компонентом комплексной терапии, направленной на подавление внешнесекреторной функции ПЖ. Кроме того, использование этих препаратов также преследовало целью уменьшение риска развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ. Известно, что развитие эрозивно-язвенных изменений является частой находкой у больных с острым панкреатитом или обострением ХП, с которой связано существенное повышение риска развития такого опасного осложнения, как желудочно-

кишечное кровотечение [1, 2]. Кроме того, у существенного числа больных (15%) отмечалось наличие язвенного анамнеза. С этой точки зрения, назначение ИПП было эффективным — ни у кого из больных исследуемой группы мы не наблюдали рецидивов язвенной болезни, развития симптоматических язв или желудочно-кишечных кровотечений.

Ферментные препараты при РП назначались в качестве дополнительного средства снижения внешнесекреторной активности ПЖ в остром периоде заболевания (исходя из теоретического принципа «отрицательной обратной связи»), а также для коррекции внешнесекреторной ферментативной недостаточности в период расширения диеты после прекращения голодания [1, 2]. Назначение спазмолитиков и анальгетиков являлось необходимой составной частью комплексной терапии РП и преследовало целью улучшение «качества жизни» больных в острый период заболевания [25].

Таким образом, используемый нами терапевтический комплекс оказался эффективным методом лечения РП, позволяющим не только избежать развития серьезных осложнений (прежде всего панкреонекроза), но и добиться купирования основных проявлений заболевания в короткие сроки.

#### Литература

1. Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии / Под ред. Калинина А. В., Хазанова А. И. 2. М.: Типография ГВГК им. Н. И. Бурденко; 2002. 208—298.
2. Маев И. В., Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А. Хронический панкреатит. М.: Медицина; 2005.
3. Манцеров М. П. Возможности ретроградной холангиопанкреатографии в диагностике и лечении патологии панкреатобилиарной системы и пути повышения ее эффективности: дис. ... канд. мед. наук. М. 2004.
4. Ayub K., Imada R., Slavin J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. Cochrane Database Syst. Rev. 2004; 4: CD003630.
5. Freeman L. Adverse outcomes of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Rev. Gastroenterol. Dis. 2002; 2: 147—168.
6. Murray W. Reducing the incidence and severity of post ERCP pancreatitis. Scand. J. Surg. 2005; 94: 112—116.
7. Савельев В. С., Филимонов М. И., Гельфанд Б. Р., Бурневич С. З. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения. Consilium-medicum. 2000; 6: 5—11.
8. Бескосный А. А., Сытко Н. П., Курсов П. П. и др. Постэндоскопический ретроградный панкреатохолангиографический панкреатит. www.smolensk.ru/user/sgma/kaphedr/gospchir/stat/1.htm
9. Christensen M., Matzen P., Schulze S., Rosenberg J. Complications of ERCP: a prospective study. Gastrointest Endosc. 2004; 60: 721—731.
10. Loperfido S., Angelini G., Benedetti G. et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. Gastrointest. Endosc. 1998; 7: 1—10.
11. Masci E., Mariani A., Curioni S., Testoni P. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. Endoscopy 2003; 35: 830—834.
12. Chen C., Sherman S., Watkins J. et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. Am. J. Gastroenterol. 2006; 101: 139—147.
13. Wilson M., Tweedle D., Martin D. Common bile diameter and complications of endoscopic sphincterotomy. Br. J. Surg. 1992; 79: 1346—1347.
14. Pezzilli R., Romboli E., Compara D., Corinaldesi R. Mechanisms involved in the onset of post-ERCP pancreatitis. JOP. J. Pancreas (online) 2002; 3: 162—168.
15. Akashi R., Kiyozumi T., Tanaka T. et al. Mechanism of pancreatitis caused by ERCP. Gastrointest. Endosc. 2002; 55: 50—54.
16. Freeman M. Role of Pancreatic Stents in Prevention of Post-ERCP Pancreatitis. JOP. J. Pancreas (Online) 2004; 5: 322—327.
17. Testoni P. Pharmacological Prevention of Post-ERCP Pancreatitis: The Facts and the Fiction. JOP. J. Pancreas (Online) 2004; 5: 171—178.
18. Testoni P. Preventing Post-ERCP Pancreatitis: Where are we? JOP. J. Pancreas (Online) 2003; 4: 22—32.
19. Andriulli A., Solmi L., Loperfido S. et al. Prophylaxis of ERCP-related pancreatitis: a randomized, controlled trial of somatostatin and gabexate mesylate. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2004; 2: 713—718.
20. Andriulli A., Leandro G., Niro G. et al. Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: a meta-analysis. Gastrointest. Endosc. 2000; 51: 1—7.
21. Testoni P., Bagnolo F., Andriulli A. et al. Octreotide 24-h prophylaxis in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis: results of a multicenter, randomized, controlled trial. Aliment Pharmacol. Ther. 2001; 15: 965—972.
22. Seta T., Noguchi Y., Shimada T. et al. Treatment of acute pancreatitis with protease inhibitors: a meta-analysis. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2004; 16: 1287—1293.
23. Fan W., Wang Q., Li Q. Preventive effect of 5-fluorouracil on post-ERCP pancreatitis. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2004; 29: 201—203.
24. Villatoro E., Larvin M., Bassi C. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. The Cochrane database of sys. rev. 2003; 4: CD002941.
25. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под ред. Ивашкина В. Т. М.: Литтера. 334—350.

Поступила 13.02.06