
ОГЛЯДИ

УДК 616.37-0020-36.11:616.342-072.1-089

А.А. Васильев

ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА ПОСЛЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА БОЛЬШОМ СОСОЧКЕ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

Острый панкреатит, по единодушному признанию современных исследователей, является полиэтиологическим заболеванием. Среди ведущих этиологических факторов в развитии острого панкреатита (ОП), выделяют два главных: желчнокаменную болезнь (30-60%) и употребление алкоголя (25-65%). К другим этиологическим факторам острого панкреатита в различных регионах мира относят множество иных: медикаментозные, яды животных и насекомых, гиперлипидемию, травматические повреждения поджелудочной железы, инфекции, идиопатические, послеоперационные и другие.

В последние десятилетия отмечается обратная тенденция к снижению удельного веса так называемого идиопатического ОП, что связано, вероятнее всего, с улучшением качества обследования больных ОП и расширением понятия о билиарном ОП.

Эндоскопические хирургические вмешательства (ЭВ) на большом сосочке двенадцатиперстной кишки (БСДПК) в последние годы получили широкое распространение в плановой и в неотложной хирургии желчных путей. Показания к ним расширяются за счет роста количества больных с микрохоледохолитиазом, стенозирующим папиллитом, другой доброкачественной и злокачественной патологией БСДПК, за счет расширения показаний к эндоскопическим операциям на БСДПК и Вирсунговом протоке при хроническом панкреатите.

В группах больных ОП, анализируемых по этиологическому признаку, свое постоянное место (2-9% от общего числа больных) заняли пациенты с острым панкреатитом, возник-

шим после эндоскопических вмешательств на БСДПК. Первоначально эта категория больных в большинстве своем представлена пациентами с различными проявлениями или осложнениями желчнокаменной болезни, и только после ЭВ острый панкреатит у них развивается как в экспериментальной модели. По тяжести клинического течения, по осложнениям и летальности такой ОП не отличается от острого алкогольного [1, 5, 7]. В иностранной литературе ОП, возникший после ЭВ на БСДПК получил название «ERCP induced acute pancreatitis» (ERCP-AP).

Среди причин, ведущих к ERCP-AP исследователи выделили факторы механической травмы, химические, аллергические, гидростатические, инфекционные факторы, термическое повреждение самого БСДПК и терминальных отделов панкреатических и желчного протоков и т.п. Многообразие повреждающих факторов определило и разнонаправленные методы профилактики ОП при ЭВ.

Определение показаний и противопоказаний к тому или другому виду ЭВ, алгоритмизация механических манипуляций при каждом виде ЭВ, предоперационная, интраоперационная и послеоперационная профилактика ОП к желаемым результатам по снижению относительного количества ($7\pm 4\%$) больных с ERCP-AP за последние 10 лет не привели. Процентное количество больных с ERCP-AP остается стабильным.

Среди пациентов, которым показано то или другое ЭВ на БСДПК выделена группа риска развития ERCP-AP. Группа риска определена: молодым возрастом, женским полом, поздней дисфункцией сфинктера Одди,

рецидивующим ОП, непреднамеренным контрастированием Вирсунгова протока при планируемой холангиографии, панкреатической сфинктеротомий, баллонной дилатацией, тяжелой канюляцией с или без завершённой сфинктеротомии [6, 8-11, 25, 27]. Другими словами, ЭВ у молодых людей с большей вероятностью могут вызвать ERCP-AP. Однако ERCP-AP мы одинаково часто наблюдаем и в пожилом, и в старческом возрасте.

Среди физико-механических повреждающих факторов общими для всех ЭВ есть преимущественное использование монопорярных папиллотомов. При ЭВ, когда один из инструментов (папиллотом) является активным электродом, вторым «активным» электродом является сам пациент. Экспериментальные модели ОП доказали ключевую роль Ca^{2+} , как основного внутриклеточного медиатора панкреатической секреции. Повреждение клеточной мембраны ацинарной клетки (АК) церулеином (синтетический аналог холецистокинина) вызывает мощный приток внеклеточных ионов, Ca^{2+} которые инициируют внутриклеточные процессы активации трипсиногена при участии катепсина В лизосомной гидролазы с последующей гибелью АК. Имеются указания, что и другие факторы (гипоксия, липидные нарушения, лекарственные препараты с антихолестеразным эффектом) также способны вызывать развитие ОП в результате нарушения обмена Ca^{2+} [26]. Панкреатический секрет имеет рН 7,5-9,0 и является идеальным проводником для электрического тока. Возможно, сам переменный ток сложной конфигурации и вызывает первичное повреждение мембраны АК и диссоциацию всего ионного внутри- и внеклеточного пейзажа. Тогда становится понятной малая эффективность различных медикаментозных методов профилактики ERCP-AP. В литературе имеются единичные сообщения об использовании биполярного инструментария для ЭПСТ [2, 19]. Промышленного выпуска такого инструментария нет. Нет и значимых клинических исследований, подтверждающих меньший травматизм биполярного инструментария при ЭПСТ.

Медикаментозная профилактика ERCP-AP. Интенсификация методов медикаментозной профилактики ОП к существенному снижению числа больных с ERCP-AP не приво-

дит. Имеется множество сообщений о профилактической эффективности или неэффективности целого ряда лекарственных препаратов (см.табл.).

Применение блокаторов кальциевых каналов с целью профилактики ОП после ЭПСТ было изучено рандомизированными, многоцентровыми, двойными, плацебо-контролируемыми исследованиями. Механизм действия блокаторов кальциевых каналов основан на том, что они не вступают в какой-либо антагонизм с ионами кальция и не блокируют их, но влияют на их модуляцию, увеличивая или уменьшая продолжительность разных фаз состояния (фаза 0 – закрытые каналы, N1 и N2 – открытые каналы), и изменяя, таким образом, кальциевый ток. Профилактическое влияние нифедипина и его аналогов на ERCP-AP не доказано. Блокаторы кальциевых каналов или селективные антагонисты кальция – это группа препаратов, которые первоначально предназначались для лечения стенокардии.

В последние годы разработаны блокаторы кальциевых каналов нового поколения. Среди них заслуживают внимания препараты длительного (до 24 часов) и сверхдлительного действия – их антигипертензивный эффект продолжается более 24-36 часов (амлодипин). Однако, их возможное профилактическое влияние на ERCP-AP пока не изучено.

Профилактический эффект ацетилцистеина, как структурного антигипоксанта так же был отвергнут. Его применение с профилактической целью было прогнозировано возможным антиоксидантным действием на некоторые токсины, участвующие в патогенезе ОП.

Ulinastatine – ингибитор трипсина, полученный из мочи человека. Профилактического влияния на ERCP-AP не показал [28].

Противовоспалительное действие нитроглицерина при различных путях его введения так же не подтвердилось масштабными исследованиями [29-32].

Результаты множественных исследований, посвященных профилактическому влиянию октреотида на ERCP-AP неоднозначны. Математическое REM и FEM моделирование 3818 случаев, отобранных из 17 исследований показало эффективность октреотида при болюсном введении в больших дозах или при

Таблица.

Варианты медикаментозной профилактики ERCP-AP

Препарат, путь введения	Автор, год исследования	Частота ERCP-AP, %	Частота ERCP-AP при плацебо-контроле, %	Результат
Nifedipin	Sand J. et al., 1993. Finland	4	2	Отрицат.
N-acetylcysteine Внутривенно 70 mg/kg	Katsinelos P. et al., 2005. Greece	10,8	12,1	Отрицат.
Ulinastatine	Yoo J.W. et al., 2008. Korea	5,6	6,7	Отрицат.
Gliceril trinitrate	Sudhindran S. et al., 2001. UK	7	17	Сомнит.
(Nitroglycerine Gliceril dinitrate Isosorbide)	Bang U.C. et al., 2009. Denmark	1	7	Сомнит.
Сублингвально	Beachant M. et al., 2008. France	25	15	Отрицат.
Внутривенно	Kaffes A.J. et al., 2006. Australia	7,7	7,4	Отрицат
Трансдермалью				
Somatostatine (Octreotide)	Omata F. et al., 2010. Japan			Возможно, если...*
Octreotide	Bay Y. et al., 2008. China	7	5,5	Отрицат.
Octreotide	Thompols K. et al., 2006. Greece	20	9	Отрицат.
Somatostatine	Lee K.T. et al., 2008, Korea	7,8	12,6	Положит.
Gabexat или Somatostatine?	Andriuli A. et al. 2007, Italy	7,3	5,3	Отрицат. **
Recombinant human interleukin-10 8 mcg	Sherman S. et al., 2009, USA, IN	15	14	Отрицат.
Recombinant human interleukin-10 20 mcg		22		
Semapimod Ингибитор митоген-активирующей киназы INN или CNI-1493	Van Westerloo D.J. et al. 2008, Netherlands	14,9	9,1	Отрицат., но перспективно
Epinephrine saline (орошение) Adrenaline	Nakaji K. et al. 2009, Japan	0		Положит.

Примечание: *, ** – подробные пояснения в тексте

длительном (12 часовом непрерывном) введении препарата [18].

Габексат мезилат, торговое название FOY, ингибитор протеаз, снижает тонус сфинктера Одди. Его генерик Panabate (Sanofi-aventis, Италия). Широко представлен в Японии и в странах Индокитая. Достоверного профилактического эффекта на ERCP-AP не имеет.

Его ближайший аналог нафамостат мезилат (торговое название Futhan) – обладает

тормозным влиянием на активацию панкреатических проферментов, ингибирует активность протеаз – в 100 раз активнее габексата. Его генерик Nafamostat Meek.

Сравнительная оценка профилактического влияния габексата и октреотида была проведена A.Andriully с соавторами. Представленный метаанализ, объединивший 16 исследований по сандостатину и 9 исследований по применению габексата доказал неэффективность

как короткой (6 часовой), так и продленной (12 часовой) инфузии сандостатина при купировании панкреатической боли и гиперамилаземии. Обнадежили и потребовали дальнейшего исследования болюсные инъекции сандостатина с целью профилактики ERCP-AP [4].

Рекомбинантный человеческий интерлейкин 10. Надежды, возлагаемые на препарат, возможно, обладающий патогенетическим, профилактическим действием, пока не оправдались. Исследования проведены в Indiana University Medical Center, USA. Препарат вводился в дозировках 8 и 20 мкг на 1 кг массы тела в двух рандомизированных группах больных с высокой степенью риска послеоперационного ОП. Третья группа больных плацебо-контролируемая. Исследование включило 1173 пациента. Острый панкреатит развился реже всего в группе плацебо [22].

Samarimod ингибитор митоген-активирующей киназы (INN или CNI-1493) с целью возможной профилактики ОП был изучен van Westerloo D.J. и соавторами. Препарат обладает противовоспалительным, антицитокиновым, иммуномодулирующим, антивирусным и антибактериальным свойствами. Казалось бы, влияет на все патогенетические звенья ОП. Однако, профилактический эффект препарата не подтвердился. В то же время доказана его эффективность в лечении развившегося панкреатита [24].

Интересными и перспективными выглядят исследования, посвященные профилактике ERCP-AP, когда показанием к профилактике во время самого исследования явилась тяжелая канюляция или контрастирование Вирсунгова протока. Профилактика осуществлялась ирригацией внутрь БСДПК раствора адреналина (Epiphergrine saline). Ни у одной из 114 молодых женщин, после панкреатографии при такой профилактике ОП не развился.

Технические аспекты профилактики ERCP-AP. Проведенные ранее исследования подтверждают достоверное снижение числа ERCP-AP, когда ЭРПГ завершается временным стентированием Вирсунгова протока [8, 9, 16, 21].

Число ERCP-AP достоверно ниже, когда ЭВ завершается назобилиарным дренированием при трудной канюляции БСДПК, при завершении трудной канюляции предваритель-

ным рассечением [17], выполнением ЭВ по методике параллельного проводника или по проводнику [14-15] и т. п.

Влияние осмолярности контрастного вещества на развитие ERCP-AP не доказано [12].

Логичным представляется создать такие условия, когда сама АК станет невосприимчивой к электро- или другому физическому (термическому, гидростатическому и пр.) воздействию при ЭВ на БСДПК. К такому заключению подводят сообщения.

Требует дальнейшего изучения профилактическое влияние продленной эпидуральной анестезии у пациентов группы высокого операционного риска

Выводы

1. Универсального эффективного способа профилактики острого панкреатита после эндоскопических вмешательств на БСДПК в настоящее время не существует.

2. При различных способах медикаментозной профилактики в различных медицинских центрах процент ERCP-AP остается примерно равным. Возможно, неудачи ЭВ связаны в большей степени с особенностями эндоскопического оборудования и технологией проведения ЭВ на БСДПК.

3. Профилактика ОП при ЭВ на БСДПК складывается из профилактических мероприятий технической направленности, методов контроля за развитием ОП, интенсивной терапией ОП и периоперационной медикаментозной профилактикой ОП.

4. Перспективными и требующими дальнейшего изучения являются способы профилактики ОП основанные на: разработке новых эндоскопических инструментов; проведении ЭВ на БСДПК у больных группы высокого операционного риска под продленной эпидуральной анестезией; поиске новых медикаментозных средств, влияющих на начальные звенья патогенеза острого панкреатита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Манцеров М.П. Реактивный панкреатит после эндоскопических манипуляций на большом дуоденальном сосочке / М.П. Манцеров, Е.В. Мороз // Рос. журн. Гастроэнтерол., Гепатол., Колопроктол. – 2007. – Т. XVII, № 3. – С. 14-23.
2. Стрельников Е.В. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия с лапароскопическим пособием, как способ профилактики осложнений миниинвазивных вмешательств / Е.В. Стрельников, С.Н. Куприянов, В.П. Кочуков // Эндоскопическая хирургия. – 2006. – № 2. – С. 133.

3. Early ductal decompression versus conservative management for gallstone pancreatitis with ampullary obstruction: a prospective randomized clinical trial / J.M. Acosta, N. Katkhouda, K.A. Debian [et al.] // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 243. – P. 33-40.
4. Prophylactic administration of somatostatin or gabexate does not prevent pancreatitis after ERCP: an updated meta-analysis / A. Andriulli, G. Leandro, T. Federici [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2007. – Vol. 65. – P. 624.
5. Cotton P.B. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11 497 procedures over 12 years. / P.B. Cotton, D.A. Garrow, J. Gallagher [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2009. – Vol. 70. – P. 80.
6. Cherian J.V. ERCP in acute pancreatitis / J.V. Cherian, J.V. Selvaraj, R. Natrayan [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2007. – Vol. 6, № 3. – P. 225-238.
7. Christensen M. Complications of ERCP: a prospective study. / M. Christensen, P. Matzen, S. Schulze [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2004. – Vol. 60. – P. 721.
8. Does a pancreatic duct stent prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective randomized study. / A. Fazel, A. Quadri, M.F. Catalano [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2003. – Vol. 57. – P. 291-294.
9. Sphincter of Oddi dysfunction: pancreaticobiliary sphincterotomy with pancreatic stent placement has a lower rate of pancreatitis than biliary sphincterotomy alone. / E.L. Fogel, D. Eversman, P. Jamidar [et al.] // *Endoscopy* – 2002. – Vol. 34. – P. 280-285.
10. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. / M.L. Freeman, J.A. DiSario, D.B. Nelson [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2001. – Vol. 54. – P. 425.
11. Freeman M.L. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. / M.L. Freeman, N.M. Guda // *Gastrointest. Endosc.* – 2004. – Vol. 59. – P. 845-864.
12. Role of osmolality of contrast media in the development of post-ERCP pancreatitis: a metaanalysis. / S. George, A.A. Kulkarni, G. Stevens [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2004. – Vol. 49. – P. 503.
13. Kerr S.E. Death after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: findings at autopsy. / S.E. Kerr, M. Kahaleh, R.D. LeGallo [et al.] // *Hum. Pathol.* – 2010. – Vol. 41. – P. 1138.
14. Evaluation of guide wire cannulation technique in elderly patients with choledocholithiasis. / G. Kouklakis, A. Gatopoulou, N. Lirantzopoulos [et al.] // *J. Gastrointest. Liver Dis.* – 2009. – Vol. 18. – P. 185.
15. Can wire-guided cannulation prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective randomized trial. / T.H. Lee, do H. Park, J.Y. Park [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2009. – Vol. 69. – P. 444.
16. Pancreatic duct stent therapy for «smoldering» pancreatitis / M.J. Levy, J.E. Geenen, M.F. Catalano [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2000. – Vol. 51. – P. A203.
17. Macintosh D.G. Endoscopic sphincterotomy by using pre-cut electrosurgical current and the risk of post-ERCP pancreatitis: a prospective randomized trial. / D.G. Macintosh, J. Love, N.S. Abraham // *Gastrointest. Endosc.* – 2004. – Vol. 60. – P. 551.
18. Meta-analysis: somatostatin or its long-acting analogue, octreotide, for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. / F. Omata, G. Deshpande, Y. Tokuda [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 45. – P. 885.
19. Pasricha P. Current news about sphincterotomy-induced pancreatitis: does electrocautery setting make a difference? / P. Pasricha // *Gastroenterology.* – 1998. – Vol. 115. – P. 1024.
20. Ratani R.S. Electrophysical factors influencing endoscopic sphincterotomy / R.S. Ratani, T.N. Mills, C.C. Ainley [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 1999. – Vol. 49. – P. 43.
21. Pancreatic duct leaks: results of endoscopic management. / R. Rerknimitr, S. Sherman, E.L. Fogel [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2000. – Vol. 51. – P. A139.
22. Efficacy of recombinant human interleukin-10 in prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in subjects with increased risk. / S. Sherman, C.L. Cheng, G. Costamagna [et al.] // *Pancreas.* – 2009. – Vol. 38. – P. 267.
23. Pancreatic stenting prevents pancreatitis after biliary sphincterotomy in patients with sphincter of Oddi dysfunction / P.R. Tarnasky, Y.Y. Palesch, J.T. Cunningham [et al.] // *Gastroenterology.* – 1998. – Vol. 115. – P. 1518-1524.
24. Pre-ERCP infusion of semapimod, a mitogen-activated protein kinases inhibitor, lowers post-ERCP hyperamylasemia but not pancreatitis incidence. / D.J. van Westerlo, E.A. Rauws, D. Hommes [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2008. – Vol. 68. – P. 246.
25. Risk factors for ERCP-related complications: a prospective multicenter study / P. Wang, Z.S. Li, F. Liu [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 31.
26. Ward J.B. The roll of acinar cell ioised cytosolic calium in acute pancreatits. / J.B. Ward, O.H. Petcren, R. Sutton // *Acute pancreatits (Novel Concepts in Biology and Therapy).* – 1999. – P. 35-45.
27. Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study / E.J. Williams, S. Taylor, P. Fairclough [et al.] // *Endoscopy.* – 2007. – Vol. 39. – P. 793.
28. Preventive effects of ulinastatin on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. / J.W. Yoo, J.K. Ryu, S.H. Lee [et al.] // *Pancreas.* – 2008. – Vol. 37. – P. 366.
29. Sudhindran S. Prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of glyceryl trinitrate in endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced pancreatitis. / S. Sudhindran, E. Bromwich, P.R. Edwards // *Br. J. Surg.* – 2001. – Vol. 88. – P. 1178.
30. Bang U.C. Meta-analysis: Nitroglycerin for prevention of post-ERCP pancreatitis. / U.C. Bang, C. Nojgaard, P.K. Andersen [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 29. – P. 1078.
31. Intravenous nitroglycerin for prevention of pancreatitis after therapeutic endoscopic retrograde cholangiography: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. / M. Beauchant, P. Ingrand, J.M. Favriel [et al.] // *Endoscopy.* – 2008. – Vol. 40. – P. 631.
32. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of transdermal glyceryl trinitrate in ERCP: effects on technical success and post-ERCP pancreatitis. / A.J. Kaffes, M.J. Bourke, S. Ding [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2006. – Vol. 64. – P. 351.