

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-213-5-114-121>

## Профилактика острого постманипуляционного панкреатита

Фролов П. А.<sup>1</sup>, Короткевич А. Г.<sup>2,3</sup>, Павленко В. В.<sup>1,4</sup>, Пачгин И. В.<sup>1</sup>, Краснов К. А.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М. А. Подгорбунского», (ул. Н. Островского, д. 22, г. Кемерово, 650991, Россия)

<sup>2</sup> Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Минздрава России — филиал государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (пр. Строителей, д. 5, г. Новокузнецк, 654038, Россия)

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Новокузнецкая городская клиническая больница № 29 им. А. А. Луцкого», (пр. Советской Армии, д. 49, г. Новокузнецк, 654038, Россия)

<sup>4</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кемеровский государственный медицинский университет, (ул. Ворошилова 22а, г. Кемерово, 650056, Россия)

**Для цитирования:** Фролов П. А., Короткевич А. Г., Павленко В. В., Пачгин И. В., Краснов К. А. Профилактика острого постманипуляционного панкреатита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;213(5): 114–121. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-213-5-114-121

✉ Для переписки:

**Фролов**

**Павел**

**Александрович**

paфроlov@mail.ru

**Фролов Павел Александрович**, зав. отделением эндоскопии № 1

**Короткевич Алексей Григорьевич**, д.м.н., профессор кафедры хирургии, эндоскопии, урологии и детской хирургии; зав. отделением эндоскопии

**Павленко Владимир Вячеславович**, д.м.н., профессор, зав. кафедры госпитальной хирургии; зам. главного врача по науке

**Пачгин Игорь Вадимович**, к.м.н., главный врач

**Краснов Константин Аркадьевич**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии; зам. главного врача по трансплантологической помощи и органному донорству

### Резюме

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) — одна из наиболее информативных и часто востребованных методик для выявления и лечения патологии билиарного тракта, ее диагностическая ценность составляет 79–98%. Существенным недостатком метода являются побочные эффекты и различные осложнения (острый панкреатит, кровотечения, ретродуоденальная перфорация, холангит, острый холецистит и др.). Постманипуляционный панкреатит (ПМП) — распространенное и тяжелое осложнение внутрипросветных эндоскопических операций на большом дуоденальном сосочке, этиология его многофакторна, а патофизиология еще полностью не изучена.

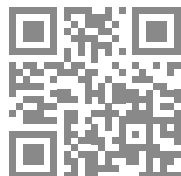
По данным многих рандомизированных, контролируемых исследований, частота развития постманипуляционного панкреатита составляет от 2,7 до 37%. Несмотря на все возможности современной медицины и внедрение новых методов, смертность при развитии ПМП остается на очень высоком уровне: она достигает 7–15%, а при развитии деструктивных форм — 40–70%. Проблемы профилактики постманипуляционного панкреатита до настоящего времени являются предметом дискуссий и множества исследований ведущих клиник во всем мире. В настоящей работе нами проведен обзор литературы за последнее десятилетие с использованием источников крупных медицинских библиотек Medline, eLibrary, PubMed.

В статье рассматриваются актуальные современные патогенетические механизмы и основные факторы риска развития ПМП, связанные как с особенностями пациента, так и с проводимой процедурой, техническими вариантами проведения ЭРХПГ. Также в статье представлены используемые в настоящее время и рекомендуемые большинством авторов методы медикаментозной профилактики ПМП и различные технические решения, связанные с этим осложнением. Таким образом, не вполне удовлетворительные результаты предложенных методов профилактики ПМП заставляют авторов заниматься поиском более безопасных и эффективных решений этой актуальной проблемы в настоящее время.

**Ключевые слова:** постманипуляционный панкреатит, профилактика панкреатита, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, эндоскопическая папиллосфинктеротомия

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: APZLOC





# Prevention of acute post-manipulation pancreatitis

P. A. Frolov<sup>1</sup>, A. G. Korotkevich<sup>2,3</sup>, K. A. Krasnov<sup>1,4</sup>, V. V. Pavlenko<sup>1,4</sup>, I. V. Pachgin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kuzbass Clinical Hospital of Emergency Medical Care named after M. A. Podgorbunsky, (22, N. Ostrovsky Str., Kemerovo, 650991, Russia)

<sup>2</sup> Novokuznetsk State Institute of Advanced Training of Doctors, (5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654038, Russia)

<sup>3</sup> Novokuznetsk City Clinical Hospital No. 29 named after A. A. Lutsik, (49, Sovetskaya Armiya Ave., Novokuznetsk, 654038, Russia)

<sup>4</sup> Kemerovo State Medical University, (22a, Voroshilova str., Kemerovo, 650056, Russia)

**For citation:** Frolov P. A., Korotkevich A. G., Krasnov K. A., Pavlenko V. V., Pachgin I. V. Prevention of acute post-manipulation pancreatitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;213(5): 114–121. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-213-5-114-121

✉ **Corresponding author:**

**Pavel A. Frolov**  
pafrolov@mail.ru

**Pavel A. Frolov**, Chief, Department of Endoscopy No. 1; ORCID: 0000–0001–9806–3023

**Alexey G. Korotkevich**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Surgery, Endoscopy, Urology and Pediatric Surgery; Chief, Endoscopy Department; ORCID: 0000–0002–6286–8193

**Konstantin A. Krasnov**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Surgery; Deputy the chief physician for transplantological care and organ donation; ORCID: 0000–0002–9262–3656

**Vladimir V. Pavlenko**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Hospital Surgery; Deputy the chief physician for science; ORCID: 0000–0001–9439–2049

**Igor V. Pachgin**, Cand. of Sci. (Med.), chief physician; ORCID: 0000–0003–2216–1545

## Summary

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is one of the most informative and often in-demand methods for the detection and treatment of pathology of the biliary tract, its diagnostic value is 79–98%. A significant disadvantage of the method are side effects and various complications (acute pancreatitis, bleeding, retroduodenal perforation, cholangitis, acute cholecystitis, etc.). Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis (PEP) is a common and severe complication of intraluminal endoscopic operations on the large duodenal papilla, its etiology is multifactorial, and the pathophysiology has not yet been fully studied. According to many randomized, controlled studies, the incidence of PEP ranges from 2.7 to 37%. Despite all the possibilities of modern medicine and the introduction of new methods, mortality with the development of PEP remains at a very high level: it reaches 7–15%, and with the development of destructive forms — 40–70%. The problems of prevention of PEP are still the subject of discussions and numerous studies by leading clinics around the world. In this paper, we conducted a review of the literature over the past decade using the sources of major medical libraries Medline, eLibrary, PubMed. The article discusses current modern pathogenetic mechanisms and the main risk factors for the development of PEP, related to both the characteristics of the patient and the procedure being performed, technical options for performing ERCP. The article also presents currently used and recommended by most authors methods of drug prevention of PEP and various technical solutions related to this complication. Thus, the not entirely satisfactory results of the proposed methods of prevention of PEP force the authors to search for safer and more effective solutions to this urgent problem at the present time.

**Keywords:** postmanipulation pancreatitis, prevention of pancreatitis, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, endoscopic papillosphincterotomy

**Conflict of interest.** The Authors declare no conflict of interest.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) – одна из наиболее информативных и часто востребованных методик для выявления и лечения патологии билиарного тракта [1]. Диагностическая ценность ЭРХПГ в диагностике органической патологии желчных протоков составляет 79–98% [2]. Существенными недостатками метода являются побочные эффекты и различные осложнения (острый панкреатит, кровотечения, ретродуоденальная перфорация, острый холецистит, холангит и др.) [3]. Как правило, самое большое число осложнений связано

с выполнением эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) [4]. Постманипуляционный панкреатит (ПМП) (пост-ЭРХПГ панкреатит, ЭРХПГ-индуцированный панкреатит) – это остро протекающее воспаление поджелудочной железы (ПЖЖ), чаще всего возникающее после проведения диагностических или лечебных эндоскопических манипуляций, в основе которого лежит ферментная аутоагрессия, с последующим формированием дистрофии железы, возможностью присоединения вторичной гнойной инфекции и развития некроза [5]. По данным многих рандомизированных,

контролируемых исследований, частота развития постманипуляционного панкреатита достигает 2,7–37% [6]. Наиболее высокая частота ПМП отмечается, по данным литературы, в Северной Америке (13,0%), низкая – в Европе (8,4%), средняя – в странах Азии (9,9%) [7]. Смертность при развитии ПМП, несмотря на все возможности современной медицины, остается на очень высоком уровне: она достигает 7–15%, а при развитии деструктивных форм – 40–70% [8]. На сегодняшний день проблемы профилактики постманипуляционного панкреатита являются предметом дискуссий и множества исследований ведущих клиник всего мира. При проведенном нами обзоре литературы с использованием источников крупных медицинских библиотек Medline, eLibrary, PubMed установили, что за последний год опубликовано более 200 научных работ отечественных и зарубежных авторов, посвященных проблеме профилактики ПМП. За последние 50 лет в мире предложено более 30 способов профилактики этой патологии, из которых большую часть составляют медикаментозные [9]. Не вполне удовлетворительные результаты предложенных методов профилактики ПМП заставляют авторов заниматься поиском более безопасных и эффективных решений этой актуальной проблемы в настоящее время.

По данным некоторых руководств, бессимптомное повышение уровня панкреатической амилазы в крови определяется у 25–75% пациентов после ЭРХПГ, но данное клиническое состояние осложнением не считается [10]. Также следует отметить, что стандартизированных временных промежутков исследования крови с целью изучения уровня ферментов поджелудочной железы после ЭРХПГ в настоящее время не существует [11]. При бессимптомной гиперاميлаземии на фоне отсутствия клинических проявлений острого панкреатита (характерной боли в животе, тошноты, рвоты, тахикардии, пареза кишечника и т.д.), в первые 24–48 ч после вмешательства в лабораторных показателях крови и/или мочи отмечается повышение ее уровня в два и более раза с последующим снижением до нормальных показателей [12]. По мнению большинства авторов, это состояние объясняется отеком зоны большого дуоденального сосочка и физиологическими особенностями пациентов, а потому относится к варианту неосложненного течения послеоперационного периода [13, 14]. Но в целом, разделение реакции поджелудочной железы на транзиторную гиперاميлаземию и легкий панкреатит до сих пор остается очень спорным вопросом. Следует отметить, что болевой абдоминальный синдром, развивающийся после проведения ЭРХПГ, не всегда протекает под маской ПМП. Bretthauer M. и соавт. объясняют появление болевого синдрома инсуффляцией воздуха во время выполнения процедуры; и в то же время продемонстрировано уменьшение абдоминальных болей при использовании углекислого газа (вместо воздуха) в процессе выполнения вмешательства [15]. В настоящее время нет единой патогенетической концепции ПМП, что вызывает трудности в обоснованном использовании приемов профилактики и собственно диагностики этого осложнения.

Авторами рассматриваются несколько основных механизмов развития ПМП: гидростатический, термический, химический, ферментативный, аллергический, инфекционный, механический [16].

В течение последних трех десятилетий изучаются факторы риска развития ПМП, которые связаны с персональными особенностями пациентов: женский пол, подозрение на дисфункцию сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы (сфинктера Одди), наличие ПМП в анамнезе или отсутствие хронического панкреатита, ожирение, возраст моложе 60 лет, отсутствие расширения общего желчного протока, нормальный уровень билирубина крови (на период выполнения ЭРХПГ), а также факторы, связанные с проводимой процедурой: сложная и длительная канюляция большого сосочка двенадцатиперстной кишки (ДПК), атипичная эндоскопическая папиллотомия, баллонная дилатация неизмененного сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы, проведение эндоскопической папиллотомии в режиме коагуляции, введение контрастного вещества в проток ПЖЖ, рассечение сфинктера устья протока ПЖЖ, рассечение малого сосочка ДПК [17]. Некоторые авторы считают, что причиной ПМП после интервенций на большом дуоденальном сосочке может быть повышение давления в протоках ПЖЖ при ЭРХПГ или вследствие нарушения оттока секрета из-за отека или травмы устья протока, что провоцирует повреждение ацинарных клеток железы, с развитием провоспалительного каскада с системным высвобождением цитокинов [18]. Поэтому принимаемые профилактические мероприятия должны быть направлены на один или несколько факторов, которые способны вызвать осложнения. К ним относятся предупреждение затруднения оттока из главного панкреатического протока, профилактика воспаления, уменьшение панкреатической секреции и спазма сфинктера Одди [19]. По данным M. L. Freeman частота развития ПМП может зависеть от количества инъекций контраста в проток ПЖЖ [20]. Этими же авторами отмечено, что у 2,5% пациентов ПМП развивается после ЭРХПГ в случае, если введения контраста в панкреатический проток не произошло, у 7,1% пациентов при однократной инъекции контраста, в случае двукратного контрастирования протока у 10,5%, у 11,0% пациентов после трехкратного контрастирования протока и у 8,2% – при 4 и более инъекциях контраста. Существует мнение, что частота развития ПМП также может быть связана со степенью контрастирования протока ПЖЖ [21]. По данным Cheon Y. K. и соавт., полученным в результате обследования 14331 пациентов, заполнение контрастом панкреатического протока до уровня головки, тела и хвоста ПЖЖ приводило к развитию ПМП в 3,6%, 4,5% и 8,6% случаев соответственно; а при отсутствии контрастирования панкреатического протока развитие ПМП отмечено в 0,8% случаев [22]. Однако, среди авторов нет единого мнения о прямой связи развития ПМП с видом контрастного вещества, применяемого для холедохо- и вирсунгографии во время ЭРХПГ; в частности, это относится к необходимости разведения раствора используемого контраста, а также

количества и скорости его введения для профилактики ПМП [23]. Некоторые авторы склоняются к мнению, что применение ионных контрастных веществ является фактором химической агрессии, вызывающей ПМП [24]. По данным других авторов, использование высокоосмолярных контрастных препаратов не приводит к значимому сокращению частоты развития ПМП [25]. По причине высокой стоимости этих препаратов, не рекомендуется их рутинное применение при ЭРХПГ. В то же время, в клинических рекомендациях ASGE требует использовать наиболее низкий объем контрастного вещества, насколько это возможно в каждом конкретном случае [9]. Одной из ведущих причин развития ПМП, по мнению многих авторов, является механическое воздействие на зону БДС и травматизация протоковых систем, что обычно связано длительной неэффективной попыткой канюляции, сопровождающейся выраженным отеком тканей, проведением инструментальной ревизии инструментом (катетером, папиллотомом, корзиной Dormia). Профилактикой в этом случае может служить ограничение количества (до 5 попыток) и продолжительности канюляции (до 5–10 минут). Одним из решений проблемы трудной канюляции стало использование вспомогательных гидрофильных проводников. В работе Michoroulos и соавт. отмечена 95% частота успешных канюляций общего желчного протока при проведении ЭРХПГ с использованием гидрофильного проводника; ПМП регистрировался в 2,3% случаев [26]. Cheung и соавт., при исследовании результатов 2132 перенесших ЭРХПГ пациентов, выявили значительное уменьшение частоты ПМП (3,2%) в случае использования проводника при канюляции общего желчного протока, по сравнению с группой пациентов, у которых такая методика не применялась (8,7%) [27]. Но по данным Shin SH и соавт., в проведенном проспективном нерандомизированном исследовании отмечается более высокий уровень ПМП в связи с катетеризацией протоков с помощью проводника при ЭРХПГ [28]. Напротив, некоторые авторы в больших рандомизированных исследованиях высоко оценили роль гибких проводников для профилактики послеоперационных осложнений, особенно ПМП после ЭРХПГ и папиллотомии [29]. По результатам исследования Бебуришвили А. Г. с соавт., непосредственные результаты проведения ЭРХПГ по проводнику и без него демонстрируют статистически значимое уменьшение уровня послеоперационных осложнений при выполнении папиллотомии по струне-проводнику с 8,1 до 1,2% [30]. Но, несмотря на хорошие результаты, данная методика требует более скрупулезного изучения, так как не были проведены исследования в группах пациентов с высоким риском развития ПМП.

Термическое воздействие при проведении ЭПСТ, по данным литературы, является также существенным фактором развития ПМП, вероятной причиной этого считают термическое поражение ткани ПЖЖ под действием монополярной коагуляции, неадекватное ориентирование режущей струны папиллотомы и неправильный ход рассечения тканей при папиллотомии (на 1–3 часа условного циферблата в поле зрения эндоскопа вместо

10–12 часов), а также проведение надсекающей папиллотомии (pre-cut) торцевым папиллотомом [31]. Рекомендуемым ESGE методом профилактики считают использование смешанного режима коагуляции или режим резания. Но по результатам исследования Verma D. с соавт., применяемый режим тока при ЭПСТ на частоту развития ПМП не влияет [32]. Некоторой альтернативой ЭПСТ стала баллонная гидродилатация большого сосочка двенадцатиперстной кишки. На сегодняшний день имеется две точки зрения: в США баллонная гидродилатация папиллы из-за высокого риска панкреатита применяется редко, а в Азии и в Европе эта методика используется все чаще [33]. Пока отсутствует среди авторов единое мнение по показаниям и методике выполнения баллонной дилатации. Наиболее спорными моментами являются вид дилатации (гидравлическая или пневматическая), диаметр дилатационного баллона, давление в нем, оптимальная экспозиция и кратность процедуры. По мнению авторов, при баллонной дилатации значительно реже, возникают кровотечения, однако метод сопровождается значительным, по сравнению с ЭПСТ, риском развития ПМП и неприменим при рубцовых изменениях папиллы, так как в течение ближайшего времени после вмешательства рецидивирует клиника заболевания. Развитие ПМП также связывают с литоэкстракцией из протоков [34]. С целью извлечения конкрементов используются корзинчатые и баллонные экстракторы, которые оказывают механическое давление на прилежащие ткани [35, 36], в том числе и ПЖЖ. Несколько патофизиологических механизмов вовлечены в ПМП, включая гипоперфузию микрососудов поджелудочной железы, ишемическое повреждение и активацию энзимогенов из-за ацидемии. В девяти рандомизированных исследованиях оценивали агрессивное внутривенное введение жидкости во время и после процедуры для снижения частоты и тяжести панкреатита после ЭРХПГ. Раствор лактата Рингера был выбран на основе предыдущих исследований, показывающих связь с благоприятными биомаркерами воспаления и за его способность ослаблять ацидемию [37].

По мнению некоторых исследователей, причиной наиболее частого развития ПМП у пациентов молодого возраста является отсутствие атрофии ПЖЖ, присущей пожилым пациентам [38]. По такой же причине и в связи со снижением ферментной активности, частота развития ПМП у пациентов с хроническим панкреатитом ниже [17]. Несколько определенных факторов риска ПМП, связанных с пациентом, такие как женский пол, подозрение на дисфункцию сфинктера Одди и ранее перенесенный панкреатит, подтверждены двумя недавними систематическими обзорами (32 381 и 54 889 пациентов, 12 и 28 исследований) [39]. Оба исследования продемонстрировали, что предшествующий ПМП является независимым фактором риска (ОШ 2,90 и 3,23, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,87–4,48). Следует отметить, что более молодой возраст не мог быть подтвержден как фактор риска в одном из недавних систематических обзоров [40]. Однако в более свежем проспективном исследовании (996 пациентов) возраст

менее 35 лет был независимым фактором риска ПМП (ОШ 0,035) [41]. Что касается определенных, связанных с процедурой факторов риска ПМП, затрудненная канюляция и панкреатическая инъеция были подтверждены в вышеупомянутом метаанализе, в котором изучались эти факторы. ЭПСТ, включая эндоскопическую сфинктеротомию желчевыводящих путей и поджелудочной железы, была определена как фактор риска в обоих метаанализах. Эндоскопическая сфинктеротомия поджелудочной железы также была независимым фактором риска в популяционном исследовании 381 288 пациентов. Новые данные подтвердили, что результативность сфинктеротомии с предварительным разрезом (pre-cut) зависит от времени: оба метаанализа показали, что сфинктеротомия с предварительным разрезом связана с двукратным увеличением риска ПМП, в то время как два дополнительных метаанализа (999 и 523 пациентов, 7 и 5 РКИ) показали, что у пациентов с затрудненным доступом желчных путей раннее предварительное рассечение связано с более низким риском ПМП по сравнению с постоянными попытками канюляции, особенно когда процедура выполняется квалифицированными эндоскопистами (относительный риск [ОР] 0,43 и 0,29) [42]. Что касается объема, метаанализ (13 исследований, 59 437 пациентов) показал, что осложнения были менее частыми, когда ЭРХПГ выполнялись эндоскопистами большого опыта (ОШ 0,7, 95% ДИ 0,5–0,8), но не в центрах большого объема; только три исследования сообщили конкретно о ПМП (8289 процедур); не было никакой связи между опытом врача-эндоскописта (от <25 до <156 / год) и ПМП [43]. Более недавнее многоцентровое исследование (1191 пациент) выявило менее опытных эндоскопистов (<200 процедур ЭРХПГ) в качестве независимого фактора риска ПМП (ОШ 1,63, 95% ДИ 1,05–2,53) [44]. При использовании контаминированного микробной флорой эндоскопа запускается инфекционный механизм развития ПМП, поэтому некоторые авторы рекомендуют антибиотикопрофилактику этого осложнения [45].

При любом провоцирующем факторе начальное повреждение ПЖЖ в конце концов приводит к преждевременной активизации протеолитических энзимов и её аутолизу, с высвобождением различных воспалительных цитокинов, с последующей клинической манифестацией ПМП; его развитие в ответ на альтерацию отмечается, как правило, в течение 2–12 часов после ЭРХПГ. Соответственно, проводимые профилактические мероприятия фокусируются на одном или нескольких механизмах, которые включают в себя предупреждение нарушения оттока из панкреатического протока, уменьшение спазма сфинктера Одди, прерывание воспаления и снижение панкреатической секреции [46]. Во многих исследованиях изучались профилактические эффекты использования различных групп медицинских препаратов [47]. Применяемые препараты для фармакологической профилактики ПМП условно можно разделить на следующие группы: 1. Лекарственные препараты, влияющие на снижение тонуса сфинктера Одди (лидокаин, ботулотоксин, нифедипин,

нитроглицерин). 2. Антибактериальные препараты применяются с целью профилактики ПМП с позиции купирования вторичного инфицирования. 3. Противовоспалительные средства: ацетилцистеин, аллопуринол, глюкокортикостероиды, N-тромбоцитаактивирующий фактор, интерлейкин-10, ингибиторы протеаз, гепарин, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). 4. Антисекреторные препараты: соматостатин и его аналоги, ингибиторы протонной помпы. Широко применяемые соматостатин и октреотид блокируют экзокринную функцию ПЖЖ, а также регулируют цитокиновый каскад и оказывают цитопротекторное воздействие на клетки ПЖЖ. Многими исследователями изучалась эффективность применения октреотида для предупреждения развития ПМП, однако получены противоречивые результаты [48]. Так, если в метаанализе Andriulli et al. (2000) показано, что соматостатин снижает риск ОПМП с коэффициентом преимущества 0,38 по сравнению с группой контроля, то в обновленном метаанализе Andriulli et al. (2007), который включал девять исследований, сообщалось, что не выявлено значительного влияния октреотида на развитие ОПМП (7,3% в контроле, 5,3% основной группы; ОШ = 0,73; 95% ДИ: 0,540–1,006), независимо от продолжительности инфузии (менее 6 или 12 и более часов) [49].

Европейским (ESGE, 2014), Американским (ASGE, 2017) обществами желудочно-кишечной эндоскопии рекомендовано проводить всем пациентам без противопоказаний ректальное введение 100 мг диклофенака или индометацина непосредственно перед или после ЭРХПГ. Несомненно, некоторые опасения вызывает возможность развития побочных эффектов от применения НПВП – прежде всего, связанных с отрицательным влиянием на органы желудочно-кишечного тракта этих препаратов, даже их однократный прием может приводить к опасным последствиям, таким, как кровотечение или перфорация язвы. По мнению многих авторов, считается, что однократное употребление НПВП является самым дешевым и удобным (в сравнении с другими методами профилактики) способом предупреждения развития ПМП. [25, 50] Добавление антиоксидантов не оказывает положительного влияния на частоту ПМП. В качестве антиоксидантов использовались селенит, β-каротин и пентоксифиллин (каждый в одном исследовании), N-ацетилцистеин (НАС) в трех исследованиях и аллопуринол в шести исследованиях [51]. По мнению отечественных авторов, грудная эпидуральная анестезия (нейроаксиальная блокада) является эффективным методом профилактики развития ПМП, в исследовании продемонстрировано снижение частоты его развития с 12,4 до 3,1% наблюдений [52]. Но у данной методики имеются определенные недостатки: необходимость привлечения врача, владеющего методикой проведения анестезии; инвазивность метода (несмотря на его безопасность); некоторое ограничение в применении у пациентов с коагулопатиями (например, при печеночной недостаточности); применения только у госпитализированных пациентов. При обзоре зарубежных научных публикаций выяснилось, что

грудная эпидуральная анестезия при профилактике ПМП упоминается в единичных клинических исследованиях.

По данным литературы, стентирование вирсунгова протока является относительно новым подходом к профилактике ПМП [53]. ESGE рекомендует профилактическое стентирование поджелудочной железы у отдельных пациентов с высоким риском ПМП (непреднамеренное введение проводочного проводника/контрастирование протока поджелудочной железы, канюляция с двойным проводником). Для профилактического стентирования поджелудочной железы предлагают использовать короткий панкреатический стент 5-Fr без внутреннего фланца, но имеющий фланец или косичку со стороны ДПК; проходимость стента из протока поджелудочной железы следует оценить в течение 5–10 дней после установки, а оставшиеся стенты следует удалить эндоскопически [37]. Однако, по мнению некоторых авторов, установка панкреатического стента может вызывать обструкцию протока ПЖЖ, кровотечение, инфицирование и сопровождаться самопроизвольным отхождением дренажа [54]. В некоторых случаях установка панкреатического стента заканчивается неудачей (например, при наличии тонкого и/или извилистого протока), что повышает риск развития ПМП. В связи с этим представляют интерес результаты исследования M. L. Freeman и соавт.: после проведения 225 манипуляций развился ПМП у двух из трёх пациентов (66,7%), у которых была неудачная установка стента, в то время как при успешной постановке панкреатического стента ПМП наблюдался у 32 из 222 пациентов (14,4%) [20]. При длительном использовании пластиковых стентов возможна их закупорка, что является определенным недостатком.

Два метаанализа оценивали эффективность агрессивной и стандартной внутривенной гидратации лактатным раствором Рингера для предотвращения ПМП; они включали 3–7 РКИ [55]. Общее количество жидкости, используемой для агрессивной гидратации, составляло 35–45 мл/кг за 8–10 часов в зависимости от протокола. Единственное РКИ, в котором оценивали внутривенное введение нитроглицерина, было преждевременно прекращено из-за опасной частоты осложнений (гипотонии и головной боли) [56].

Эндоскопическая ультрасонография (ЭУЗИ) в настоящее время не является всемирной стандартной диагностической процедурой на ранних стадиях острого билиарного панкреатита, но было

показано, что она точна, безопасна и экономична при диагностике обструкции желчных путей по сравнению с магнитно-резонансной холангиопанкреатографией и ЭРХПГ и, следовательно, в предотвращении ненужной ЭРХПГ и связанных с ней осложнений [57]. Ранняя ЭУЗИ при острой патологии панкреатобилиарной зоны позволяет, при необходимости, провести немедленное эндоскопическое лечение и значительно сэкономить на ненужных оперативных процедурах, что снижает возможные сопутствующие осложнения [58]. Никаких новых данных о роли внутривисцерального УЗИ или синергетическом эффекте факторов риска ПМП не поступало. Поскольку многомерный анализ показал, что факторы риска ПМП независимы, считается, что они обладают кумулятивным эффектом.

Несмотря на широкий спектр рекомендаций для профилактики осложнений при ЭРХПГ, по разным причинам практические специалисты не всегда ими пользуются. Демонстрировались результаты работы британских ученых, которые провели анонимный опрос 373 практических специалистов, выполнявших ЭРХПГ в своей практике. Только треть респондентов (34,6%) использовали НПВП для профилактики ПМП при проведении транспиллярных вмешательств. Остальными медикаментозными методами профилактики ПМП были: применение антибиотиков (20,6%), инфузионной терапии (13,2%) и октреотида (1,6%). Примерно половина опрошенных врачей (52,5%) в качестве профилактики ПМП устанавливали панкреатические стенты [59].

Нерешенные вопросы профилактики ПМП заставляют врачей различных специальностей (хирургов, анестезиологов-реаниматологов, гастроэнтерологов, специалистов инструментальной и лабораторной диагностики) продолжать поиск наиболее простых и эффективных методов, направленных на снижение частоты развития осложнений, сокращение сроков лечения и летальности у пациентов с билиарной патологией. Несмотря на достаточно широкий арсенал используемых средств, проблема профилактики ПМП остается достаточно сложной, требующей дальнейшей разработки, исследований и внедрений новых препаратов или методик для максимально возможного снижения частоты осложнений. Авторами данного сообщения разработан новый способ эндоскопической профилактики постманипуляционного панкреатита, первичные результаты которого будут представлены позже.

## Литература | References

1. Cotton P.B., Garrow D.A., Gallagher J., Romagnuolo J. Risk factors for complications after ERCP: A multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc.* 2009 Jul;70(1):80–88. doi: 10.1016/j.gie.2008.10.039.
2. Klimova N.V., Ilkanich A. Ya., Darwin V. V. et al. Radiation methods of examination in the diagnosis of the causes of mechanical jaundice of opisthorchiasis genesis. *Vestnik rentgenologii i radiologii.* 2020;101(1):39–46. (in Russ.) doi: 10.20862/0042–4676–2020–101–1–39–46.
3. Tonolini M., Pagani A., Bianco R. Cross-sectional imaging of common and unusual complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Insights Imaging.* 2015 Jun;6(3):323–38. doi: 10.1007/s13244–015–0393–1.

Климова Н. В., Ильканич А. Я., Дарвин В. В. и соавт. Лучевые методы обследования в диагностике причин механической желтухи описторхозного генеза. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2020;101(1):39–46. doi: 10.20862/0042–4676–2020–101–1–39–46.

4. Committee ASoP, Anderson M. A., Fisher L. et al. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2012 Mar;75(3):467–73. doi: 10.1016/j.gie.2011.07.010.
5. Adarsh M. Thaker, Jeffrey D. Mosko, Tyler M. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2015 Feb;3(1):32–40. doi: 10.1093/gastro/gou083.
6. Ang T.L. Mitigating the risk of post-ERCP pancreatitis: Science and clinical practice. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020 May;35(5):703–704. doi: 10.1111/jgh.15038.
7. Elmunzer B.J. Reducing the risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Dig Endosc.* 2017 Nov;29(7):749–757. doi: 10.1111/den.12908.
8. Kochar B., Akshintala V.S., Afghani E. et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc.* 2015 Jan;81(1):143–149.e9. doi: 10.1016/j.gie.2014.06.045.
9. Dumonceau J.M., Kapral C., Aabakken L. et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2020 Feb;52(1):127–149. doi: 10.1055/a-1075–4080.
10. Lerch M.M. Classifying an unpredictable disease: the revised Atlanta classification of acute pancreatitis. *Gut.* 2013 Jan;62(1):2–3. doi: 10.1136/gutjnl-2012–303724.
11. Arata S., Takada T., Hirata K. et al. Post-ERCP pancreatitis. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2010;17(1):70–78. doi: 10.1007/s00534–009–0220–5.
12. Testoni P.A., Bagnolo F. Pain at 24 hours associated with amylase levels greater than 5 times the upper normal limit as the most reliable indicator of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2001 Jan;53(1):33–9. doi: 10.1067/mge.2001.111390.
13. Palevskaya S.A., Korotkevich A.G. Endoscopy of the gastrointestinal tract. 2nd edition, revised and expanded. Moscow, 2018. 752 p. (in Russ.)  
Палевская С. А., Короткевич А. Г. Эндоскопия желудочно-кишечного тракта. 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва, 2018. 752 с.
14. Tryliskyy Y., Bryce G. J. Post-ERCP pancreatitis: Pathophysiology, early identification and risk stratification. *Adv Clin Exp Med.* 2018 Jan;27(1):149–154. doi: 10.17219/acem/66773.
15. Bretthauer M., Seip B., Aasen S. et al. Carbon dioxide insufflation for more comfortable endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized, controlled, double-blind trial. *Endoscopy.* 2007 Jan;39(1):58–64. doi: 10.1055/s-2006–945036.
16. Shapovalyants S.G., Gabriel S. A., Dynko V. Yu. et al. Acute postmanipulatory pancreatitis: diagnosis, risk factors, methods of prevention. *Endoscopic surgery.* 2020;26(4):49–53. (in Russ.) doi: 10.17116/endoskop20202604149.  
Шаповальянц С. Г., Габриэль С. А., Дынько В. Ю. и соавт. Острый постманипуляционный панкреатит: диагностика, факторы риска, способы профилактики. Эндоскопическая хирургия. 2020;26(4):49–53. doi: 10.17116/endoskop20202604149.
17. Lin Y., Liu X., Cao D. Q., Tang J. H., Wen J. J., Li T. F., Liu P. F., Xia T. S. Analysis of risk factors and prevention strategies of post-ERCP pancreatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017 Nov;21(22):5185–5190. doi: 10.26355/eur-rev\_201711\_13838.
18. Vadalà di Prampero S. F., Faleschini G., Panic N., Bulajic M. Endoscopic and pharmacological treatment for prophylaxis against postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis and systematic review. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016 Dec;28(12):1415–1424. doi: 10.1097/MEG.0000000000000734.
19. Krylova E.A., Aleynik D. V. Efficacy of octreotide (Octraide) for the prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Medical Alphabet.* 2020;(30):30–36. (in Russ.) doi: 10.33667/2078–5631–2020–30–30–36.  
Крылова Е. А., Алейник Д. В. Эффективность применения октреотида (Октрайда) для профилактики панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии. Медицинский алфавит. 2020;(30):30–36. doi: 10.33667/2078–5631–2020–30–30–36.
20. Freeman ML. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: avoidance and management. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2012 Jul;22(3):567–86. doi: 10.1016/j.giec.2012.05.001.
21. Aziz A. M. A., Lehman G. A. Pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *World J. Gastroenterol.* 2007 May 21;13(19):2655–2668. doi: 10.3748/wjg.v13.i19.2655.
22. Cheon Y. K., Cho K. B., Watkins J. L. et al. Frequency and severity of post-ERCP pancreatitis correlated with extent of pancreatic ductal opacification. *Gastrointest. Endosc.* 2007 Mar;65(3):385–93. doi: 10.1016/j.gie.2006.10.021.
23. Parekh P.J., Majithia R., Sikka S. K., Baron T. H. The “Scope” of Post-ERCP Pancreatitis. *Mayo Clin Proc.* 2017 Mar;92(3):434–448. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.10.028.
24. Ökmen H., Gürbulak B., Düzköylü Y. et al. The effect of post-contrast washing on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Int J Clin Exp Med.* 2016;9(8):15868–15875.
25. Ogura T., Imoto A., Okuda A. et al. Can Iodixanol Prevent Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis? A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Dig Dis.* 2019;37(3):255–261. doi: 10.1159/000496349.
26. Michopoulos S., Stamatis G., Manthos G. et al. Randomized trial comparing the tip of the hydrophilic guide wire for successful deep cannulation of the common bile duct. *Gastrointest. Endosc.* 2005 Apr;61(5):AB213. doi: 10.1016/S0016–5107(05)01186–7.
27. 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 Dec;70(6):1211–1219. doi: 10.1016/j.gie.2009.08.007.
28. Shin S.H., So H., Cho S. et al. The number of wire placement in the pancreatic duct and metal biliary stent as risk factors for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jul;35(7):1201–1207. doi: 10.1111/jgh.14957.
29. Tse F., Yuan Y., Moayyedi P. et al. Double-guidewire technique in difficult biliary cannulation for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy.* 2017 Jan;49(1):15–26. doi: 10.1055/s-0042–119035.
30. Beburishvili A.G., Popov A. S., Turovets M. I. et al. Prevention of postoperative pancreatitis in endoscopic transpapillary interventions: textbook. Volgograd. 2019. 68 p. (in Russ.)  
Бебуришвили А. Г., Попов А. С., Туровец М. И. и соавт. Профилактика послеоперационного панкреатита при эндоскопических транспапиллярных вмешательствах: учебное пособие. Волгоград. 2019. 68 с.
31. Yang J.H., Li W., Si X. K. et al. Efficacy and Safety of Therapeutic ERCP in the Elderly: A Single Center Experience. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2018 Apr;28(2): e44–e48. doi: 10.1097/SLE.0000000000000499.
32. Verma D., Kapadia A., Eisen G. M., Adler D. G. EUS vs MRCP for detection of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2006 Aug;64(2):248–54. doi: 10.1016/j.gie.2005.12.038.
33. Simmons D.T., Petersen B. T. et al. Risk of pancreatitis following endoscopically placed large-bore plastic biliary stents with and without biliary sphincterotomy for management of postoperative bile leaks. *Surg Endosc.* 2008 Jun;22(6):1459–63. doi: 10.1007/s00464–007–9643–8.

34. Williams E., Beckingham I., El Sayed G. et al. Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDs). *Gut*. 2017 May;66(5):765–782. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312317.
35. Korotkevich A. G. Some controversial and particular issues of gastrointestinal endoscopy. Balti: LAPLAMBERT Academic Publishing. 2017. 307 p. (in Russ.)  
Короткевич А. Г. Некоторые спорные и частные вопросы гастроинтестинальной эндоскопии. Balti: LAPLAMBERT Academic Publishing. 2017. 307 с.
36. Mofleh I. A. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors. *World J Gastroenterol*. 2008 Feb;14(5):675–84. doi: 10.3748/wjg.14.675.
37. Easler J.J., Fogel E.L. Prevention of post-ERCP pancreatitis: the search continues. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 May;6(5):336–337. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00063-7.
38. Han S.J., Lee T.H., Kang B.I. et al. Efficacy and Safety of Therapeutic Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in the Elderly Over 80 Years. *Dig Dis Sci*. 2016 Jul;61(7):2094–101. doi: 10.1007/s10620-016-4064-y.
39. Ding X., Zhang F., Wang Y. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Surgeon*. 2015 Aug;13(4):218–29. doi: 10.1016/j.surge.2014.11.005.
40. Chen J.-J., Wang X.-M., Liu X.-Q. et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a systematic review of clinical trials with a large sample size in the past 10 years. *Eur J Med Res*. 2014 May 15;19(1):26. doi: 10.1186/2047-783X-19-26.
41. El Nakeeb A., El Hanafy E., Salah T. et al. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: Risk factors and predictors of severity. *World J Gastrointest Endosc*. 2016 Nov 16;8(19):709–715. doi: 10.4253/wjge.v8.i19.709.
42. Tang Z., Yang Y., Yang Z. et al. Early precut sphincterotomy does not increase the risk of adverse events for patients with difficult biliary access: A systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(36):e12213. doi: 10.1097/MD.00000000000012213.
43. Keswani R.N., Qumseya B.J., O'Dwyer L.C. et al. Association between endoscopist and center endoscopic retrograde cholangiopancreatography volume with procedure success and adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Dec;15(12):1866–1875. e3. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.002.
44. Lee H., Cho C.-M., Heo J. et al. Impact of hospital volume and the experience of the endoscopist on adverse events related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective observational study. *Gut Liver*. 2020 Mar 15;14(2):257–264. doi: 10.5009/gnl18537.
45. Brand M., Bizos D., O'Farrell P. Jr. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Oct 6;(10):CD007345. doi: 10.1002/14651858.CD007345.pub2.
46. Klimov A.E., Petrova M.V., Sadovnikova E. Yu. et al. Causes of postmanipulatory pancreatitis (literature review). *Doctor. Ru*. 2016;10(127):58–60. (in Russ.)  
Климов А. Е., Петрова М. В., Садовникова Е. Ю. и соавт. Причины развития постманипуляционного панкреатита (обзор литературы). Доктор.Ру. 2016;10(127):58–60.
47. Lyu Y., Wang B., Cheng Y. et al. Comparative Efficacy of 9 Major Drugs for Postendoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Network Meta-Analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2019 Dec;29(6):426–432. doi: 10.1097/SLE.0000000000000707.
48. Martyntsov A.A., Nakhaev V.I., Kazaryan V.M., Orlov D.A. Is it advisable to prescribe octreotide as a means of drug prevention of acute pancreatitis after transpapillary interventions? *Emergency medical care. Journal named after N. V. Sklifosovsky*. 2012;3:41–43. (in Russ.)  
Мартынцов А. А., Нахаев В. И., Казарян В. М., Орлов Д. А. Целесообразно ли назначение октреотида в качестве средства медикаментозной профилактики острого панкреатита после транспапиллярных вмешательств? Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н. В. Склифосовского. 2012;3:41–43.
49. Andriulli A., Loperfido S., Napolitano G. et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol*. 2007 Aug;102(8):1781–8. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01279.x.
50. Kubiliun N.M., Adams M. A., Akshintala V.S. et al. Evaluation of Pharmacologic Prevention of Pancreatitis After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jul;13(7):1231–9; quiz e70–1. doi: 10.1016/j.cgh.2014.11.038.
51. Fuentes-Orozco C., Dávalos-Cobián C., García-Correa J. et al. Antioxidant drugs to prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: What does evidence suggest? *World J Gastroenterol*. 2015 Jun 7;21(21):6745–53. doi: 10.3748/wjg.v21.i21.6745.
52. Mandrikov V.V. Transpapillary endoscopic surgery of biliary and pancreatic hypertension (technical and tactical aspects). Diss... Doctor of Medical Sciences. Volgograd, 2016. 45 p. (in Russ.)  
Мандриков В. В. Транспапиллярная эндоскопическая хирургия билиарной и панкреатической гипертензии (технические и тактические аспекты): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.17. Волгоград, 2016. 45 с.
53. Balmadrid B., Kozarek R. Prevention and management of adverse events of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2013 Apr;23(2):385–403. doi: 10.1016/j.giec.2012.12.007.
54. Johnson K.D., Perisetti A., Tharian B. et al. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-Related Complications and Their Management Strategies: A “Scoping” Literature Review. *Dig Dis Sci*. 2020 Feb;65(2):361–375. doi: 10.1007/s10620-019-05970-3.
55. Wu D., Wan J., Xia L. et al. The efficiency of aggressive hydration with lactated Ringer solution for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2017 Sep;51(8):e68–e76. doi: 10.1097/MCG.0000000000000856.
56. Beauchant M., Ingrand P., Favriel J. et al. Intravenous nitroglycerin for prevention of pancreatitis after therapeutic endoscopic retrograde cholangiography: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Endoscopy*. 2008 Aug;40(8):631–6. doi: 10.1055/s-2008-1077362.
57. Popova M.A., Leontiev A.S., Korotkevich A.G. et al. Post-manipulation pancreatitis: the relevance of the problem, the complexity of diagnosis and unresolved problems. *Polytrauma*. 2018;(3):93–101. (in Russ.)  
Попова М. А., Леонтьев А. С., Короткевич А. Г., Мерзляков М. В., Шестак И. С. Постманипуляционный панкреатит: актуальность проблемы, сложности диагностики и нерешенные проблемы. Политравма. 2018;(3):93–101.
58. Anderloni A., Repici A. Role and timing of endoscopy in acute biliary pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2015 Oct 28;21(40):11205–8. doi: 10.3748/wjg.v21.i40.11205.
59. Moroz E.V., Sokolov A.A., Artemkin E.N. Use of non-steroid anti-inflammatory preparations for prevention of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2015;(2):115–121. (In Russ.)  
Мороз Е. В., Соколов А. А., Артемкин Э. Н. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов для профилактики острого панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2015;(2):115–121.