



Особенности стратегии фармакологической профилактики панкреатических осложнений после эндоскопической папиллосфинктеротомии по поводу холедохолитиаза

Стяжкина С.Н., Спиридовон Т.Р., Ельцов Т.О., Новикова Е.Д.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Коммунаров, д. 281, г. Ижевск, 426056, Удмуртская Республика, Россия)

Для цитирования: Стяжкина С.Н., Спиридовон Т.Р., Ельцов Т.О., Новикова Е.Д. Особенности стратегии фармакологической профилактики панкреатических осложнений после эндоскопической папиллосфинктеротомии по поводу холедохолитиаза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023; 218(10): 197–201. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-197-201

✉ Для переписки:
Спиридовон Стяжкина Светлана Николаевна, научный руководитель, д-р. мед. наук, профессор кафедры факультетской хирургии
Тимур Романович Спиридовон Тимур Романович, студент
myjunkdrawer@yandex.ru Ельцов Тимофей Олегович, студент
Новикова Екатерина Денисовна, студентка

Резюме

Самое частое осложнение эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) — острый панкреатит. Предполагают, что в основе этого осложнения лежит механическое, химическое, гидростатическое, ферментное и тепловое воздействия на протоки и паренхиму поджелудочной железы. По разным литературным данным, частота пост-ЭПСТ панкреатита (ПЭП) варьирует от 30 до 40%, а летальность составляет 2–10%. Целью исследования служило расширение информации об особенностях ранней диагностики и профилактики пост-ЭПСТ панкреатита на современном этапе. Для достижения поставленной цели проанализированы 559 историй болезни пациентов с диагностированной желчнокаменной болезнью, 319 из которых — проходившие ЭПСТ. В ходе исследования выявлено, что достоверными методами ранней диагностики считаем повышенный уровень отношения нейтрофилов к лимфоцитам более 4,96 ($p=0,001$), высокий уровень ЛДГ более 250 МЕ/мл ($p=0,01$), а также индекс С-реактивного к альбуминам более 0,180 ($p=0,001$). Также косвенными диагностическими маркерами ПЭП являются биохимические признаки холестаза и цитолиза гепатоцитов, а также гипергликемия в сочетании с глюкозурией. Наиболее эффективной стратегией профилактики ПЭП считаем включение интраоперационных инъекций краев папиллотомной раны Эпинефрином в сочетании с последующим приемом Соматостатина в комплексе с ректальным Диклофенаком и внутривенной гидратацией Реамберином.

Таким образом, можно сделать вывод, что несмотря на проводимые исследования и поиски эффективных алгоритмов профилактики и ранней диагностики ПЭП, их данные зачастую противоречат друг другу или просто не подтверждают свою эффективность. Проблема профилактики и диагностики ПЭП остается сложной и требует дальнейшего изучения. В современной литературе имеются расхождения, иногда существенные, что дает основания для разработки и исследования новых методов ранней диагностики и профилактики.

Ключевые слова: панкреатит, папиллосфинктеротомия, профилактика, диагностика

EDN: DESJER





<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-218-10-197-201>

Peculiarities of pharmacological prevention strategy of pancreatic complications after endoscopic papillosphincterotomy for choledocholithiasis

S.N. Styazhkina, T.R. Spiridonov, T.O. Eltsov, E.D. Novikova.

Izhevsk State Medical Academy, (281, Kommunarov St., Izhevsk, 426056, Udmurt Republic, Russia)

For citation: Styazhkina S.N., Spiridonov T.R., Eltsov T.O., Novikova E.D. Peculiarities of pharmacological prevention strategy of pancreatic complications after endoscopic papillosphincterotomy for choledocholithiasis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023; 218(10): 197–201. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-197-201

✉ Corresponding author: Styazhkina Svetlana, scientific supervisor, Doctor of Medicine, Professor of the Department of faculty surgery
Timur R. Spiridonov Spiridonov Timur, student
myjunkdrawer@yandex.ru Eltsov Timofey, student
Novikova Ekaterina, student

Summary

The most frequent complication of endoscopic papillosphincterotomy (EPST) is acute pancreatitis. This complication is supposed to be based on mechanical, chemical, hydrostatic, enzymatic and thermal impact on pancreatic ducts and parenchyma. According to different literature data, the incidence of post-EPST pancreatitis (PEP) varies from 30 to 40%, and the mortality rate is 2–10%. The aim of the investigation was to expand information about peculiarities of early diagnostics and prevention of post-EST pancreatitis at the present stage. To reach the set goal we analyzed 559 case histories of patients with diagnosed cholelithiasis, 319 of them underwent EPST. During the study it was found out, that elevated neutrophils/lymphocytes ratio over 4,96 ($p=0,001$), high LDH level over 250 IU/ml ($p=0,01$), as well as G-reactive to albumin index over 0,180 ($p=0,001$) are reliable markers of early diagnosis. Also, indirect diagnostic markers of PEP are biochemical signs of cholestasis and cytology of hepatocytes, as well as hyperglycemia combined with glucosuria. We consider the inclusion of intraoperative injections of papillotomy wound margins with Epinephrine in combination with subsequent Somatostatin administration in combination with rectal Diclofenac and intravenous hydration with Reamberin to be the most effective strategy for PEP prevention. Thus, we can conclude that despite the ongoing research and the search for effective algorithms for the prevention and early diagnosis of PEP, their data often contradict each other or simply do not confirm their effectiveness. The problem of prevention and diagnosis of PEP remains complex and requires further study. There are discrepancies, sometimes significant ones, in the current literature, which provides grounds for the development and research of new methods of early diagnosis and prevention.

Keywords: pancreatitis, papillosphincterotomy, prevention, diagnosis

Введение

Эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) является одной из самых сложных эндоскопических процедур [1]. Зарегистрированная частота специфических осложнений ЭПСТ составляет от 15 до 40%, в зависимости от сложности процедуры, основного диагноза и сопутствующих заболеваний пациента [1–2]. Острый панкреатит остается наиболее распространенным и серьезным осложнением после ЭПСТ с частотой от 29,3 до 42,7% среди всех осложнений в большинстве проспективных серий, что приводит к значительной заболеваемости и иногда смертности [3]. Пост-ЭПСТ панкреатит (ПЭП) определяется как острый панкреатит, развившийся *de novo* [4]. Механизмы, приводящие к ПЭП, сложны и не до конца изучены. Считается, что ПЭП не имеет единого патогенеза, а является многофакторным, включающим сочетание химических, гидростатических, ферментативных, механических,

микробиологических и термических факторов [7–8]. Таким образом лечение данного заболевания остается сложной задачей.

Что касается диагностики ПЭП, то руководство ESGE 2020 года по нежелательным явлениям, связанным с ЭПСТ, определяет ПЭП как состояние, которое связано с новой или усиливающейся болью в животе в сочетании с повышением панкреатических ферментов, что продлевает плановую госпитализацию или требует госпитализации после ЭПСТ [9].

Однако, дискомфорт в животе является обычным явлением после ЭПСТ, который также характерен для ПЭП и других внепанкреатических осложнений, например, для преходящего вздутия живота после процедуры, перфораций, холангита и неустранимой обструкции желчевыводящих путей. А повышение панкреатических ферментов в свою очередь характерно уже для выраженной стадии процесса,

который зачастую уже необратим. Таким образом, дифференцировать клиническую картину панкреатита на ранних стадиях его развития остается сложной задачей. На сегодняшний день не существует установленного подхода к диагностике, что и определяет актуальность настоящего исследования.

Основное внимание в данном исследовании уделяется текущим данным о потенциальных вариантах

лабораторной диагностики пост-ЭПСТ панкреатита на ранних стадиях, а также стратегии его профилактики.

Цель исследования: расширение информации об особенностях ранней диагностики и профилактики пост-ЭПСТ панкреатита на современном этапе, оценить перспективы дальнейшего развития новых методов лечения данного заболевания.

Материалы и методы

В исследование было включено 559 историй болезни пациентов с диагнозами К80.4 — камни желчного протока с холециститом и К80.5 — камни желчного протока без холангита или холецистита, 319 из которых — проходившие эндоскопическую папиллосфинктеротомию на базе хирургического отделения БУЗ «1 РКБ МЗ УР» г. Ижевск в период с 2019 по 2022 год. Из них терапию по поводу панкреатических осложнений получали 89,4% (285 пациентов). Доля больных с острым пост-ЭПСТ панкреатитом составила 48,4% (138) и панкреонекрозом — 7,7%

(22). Также в ходе исследования был проведен анализ материалов 64 источников литературы за 2015–2022 гг., а также данные Интернет-ресурсов (pubmed.gov, ncbi.nlm.nih.gov, nccn.org, scholar.google.com и др.), включая отечественные и зарубежные статьи. Освещены современные стандарты диагностики и профилактики пост-ЭПСТ панкреатита, а также представлены исследования, направленные на поиск новых эффективных методов раннего выявления и борьбы с представленной нозологией.

Результаты

В ходе работы было выявлено, что проведение инъекций с имбибицией краев папиллотомной раны Эпинефрином снижала риск развития пост-ЭПСТ панкреатита (ПЭП), по сравнению с отсутствием лечения (5,8 против 16,4%; ОШ 0,62; 95% ДИ 0,49–0,76), что делает его наиболее эффективным препаратом для монопрофилактики ПЭП.

НПВС ингибируют несколько медиаторов воспалительного каскада, которые, как считается, играют роль в патогенезе острого панкреатита (т.е. простагландини и фосфолипаза А2) [10]. НПВС, принимаемые ректально, являются препаратами первой линии фармакологической профилактики, поскольку они приводят к снижению риска развития пост-ЭПСТ панкреатита [11]. Противопоказаниями к применению ректальных НПВС являются беременность на сроке ≥ 30 недель, кожные заболевания в анамнезе, такие как синдром Стивена-Джонсона, или аллергия на НПВС [12–14]. При анализе, включавшем 254 пациента, которым проводилась ЭПСТ, у пациентов, получавших ректально НПВС с целью профилактики панкреатита, частота его развития после ЭПСТ была ниже по сравнению с отсутствием лечения (6,8 против 12,9%). Причем прием НПВС перед ЭПСТ был связан с более низким риском пост-ЭПСТ панкреатита. В исследовании, включавшем 126 пациентов, которым проводилась ЭПСТ, Диклофенак назначался либо до операции в плановом порядке, либо после нее. Так, риск развития ПЭП был ниже при назначении НПВС до процедуры по сравнению с его назначением после (6 против 22%, ОШ 0,71; 95% ДИ 0,44–0,825).

Эффективным альтернативным Эпинефрину методом профилактики пост-ЭПСТ панкреатита являются антисекреторные препараты, однако возможные побочные эффекты, такие как повышение уровней печеночных ферментов, ограничивают их применение. Анализ данных 120 клинических

случаев показал, что Соматостатин, который по сравнению с Октреотидом приводит к релаксации сфинктера Одди и снижению внутрипротокового давления, снизил риск развития ПЭП по сравнению с Октреотидом (отношение шансов 0,47, 95% ДИ 0,28–0,78). Причем Соматостатин в сочетании с ректальными НПВС могут принести больше пользы, чем монотерапия НПВС, на что указывают данные истории болезни 68 пациентов, перенесших ЭПСТ, которым были назначены суппозитории Диклофенака вместе с Соматостатином, причем такая терапия привела к снижению риска развития ПЭП по сравнению с приемом одного лишь Диклофенака (9,3 против 31,7%; ОШ 0,55; 95% ДИ 0,38–0,81).

Также включение в терапию большого объема (также называемого в некоторых исследованиях «агрессивным») внутривенной гидратации лактированным раствором Рингера было эффективно для снижения риска пост-ЭПСТ панкреатита. Однако применение этой стратегии ограничено, поскольку некоторые пациенты могут подвергаться повышенному риску перегрузки жидкостью (например, пациенты с заболеваниями сердца или почек). Однако при анализе 147 историй болезни пациентов, перенесших ЭРХПГ, внутривенная гидратация большого объема Реамберином привела к резкому уменьшению выраженности эндогенной интоксикации и снижению риска развития пост-ЭПСТ панкреатита по сравнению с гидратацией лактатом Рингера стандартного объема (6,8 против 32,9%; ОШ 0,47; 95% ДИ 0,52–0,87).

При анализе 135 историй болезни на предмет взаимодействия с другими лекарственными средствами было выявлено, что комплексная профилактика, включавшая интраоперационные инъекции Эпинефрина в сочетании с ректальными НПВП, Соматостатином и внутривенной гидратацией Реамберином, являлась наиболее эффективной и приводила к снижению риска развития

ПЭП по сравнению с монотерапией Диклофенаком (9 против 20,5%; ОШ 0,52; 95% ДИ 0,54–0,72).

Острое воспаление представляет собой как этиологический фактор в развитии ферментативного дисбаланса в поджелудочной железе, так и реактивный процесс на ЭПСТ. Однако прогностическая важность диагностики ПЭП методом определения индекса нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) применима к широкому спектру диагностики — от клинически ранних случаев до поздних, имеющих право только на радикальное хирургическое лечение. Параметры NLR были предложены в качестве маркеров воспалительных процессов в поджелудочной железе. Таким образом, при исследовании лабораторных данных 166 случаев заболевания ПЭП, была обнаружена корреляция у пациентов прошедших ЭПСТ, $NLR \geq 4,96$ ($p < 0,001$) с дальнейшим развитием панкреатита.

В то же время ЛДГ является ключевым ферментом аэробного гликолиза и в физиологических условиях его концентрация в сыворотке крови составляет 120–250 МЕ/мл и повышается у пациентов с опухолями, заболеваниями печени или кардиопатией. В исследовании из 166 пациентов с развившимся пост-ЭПСТ панкреатитом выведена корреляция между высоким уровнем ЛДГ (>250 МЕ/мл) и объемом очага воспаления, так как уровень ЛДГ служит косвенным маркером цитолиза, что напрямую связано со стадией панкреатита. Однако 13 случаях корреляция отсутствовала. В 7 случаях высокий уровень ЛДГ был обнаружен при пост-ЭПСТ холангите. Таким образом уровень ЛДГ положительно коррелирует со стадией воспалительного процесса, что подтверждает пост-ЭПСТ панкреатит у пациентов с достоверностью данных 95% и ($p < 0,1$).

Также было выяснено, что в 129 случаях соотношение С реактивный белок/альбумины (CRP/alb) коррелирует с развитием пост-ЭПСТ панкреатита, причем $CRP/alb > 0,180$ указывают на наличие изолированного очага воспаления в головке поджелудочной железы, что подтверждается данными УЗИ органов брюшной полости в виде очага гиперемии и отека в соответствующем органе как основных УЗ-признаков воспаления. В 16 случаях корреляция между локализацией первичного очага воспаления отсутствовала. В 13 случаях корреляция отсутствует

полностью. Исходя из этого, CRP/alb можно использовать в качестве прогностического маркера с достоверностью данных 94% ($p < 0,001$).

Анализ 148 клинических ситуаций пост-ЭПСТ панкреатита с преимущественной локализацией в головке поджелудочной железы демонстрирует частую манифестацию панкреатита механической желтухой и гипергликемией. Желтуха возникает в 22–43% случаев и развивается вследствие нарастания давления, застоя желчи в желчных капиллярах и их разрыва, откуда желчь уходит в кровоток по принципу обратного всасывания. Развитие механической желтухи приводит к возникновению холестатического гепатита с выраженным цитолизом и холестазом, что обуславливает снижение белково-синтетической функции печени.

Показателями холестаза были:

- 1) Общий билирубин — превышение в 11 раз (20,8–185 мкмоль/л);
 - 2) Прямой — превышение в 30 раз в (9,7–476,8 мкмоль/л);
 - 3) Щелочная фосфатаза (ЩФ) — превышение в 11 раз (187–1443 ЕД/л);
 - 4) Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) — превышение в 15 раз (76–825 ЕД/л);
- и цитолиза гепатоцитов:
- 1) Аспартатаминотрансфераза (АСТ) — превышение в 10 раз (61,5–389,5 ЕД/л);
 - 2) Аланинаминотрансфераза (АЛТ) — превышение в 10 раз (57–329,8 ЕД/л).

У 38% больных диффузным ПЭП наблюдается гипергликемия, превышающей норму в 1,5 раза, и глюкозурия, развиваются признаки острой эндокринной панкреатической недостаточности. Похожие результаты были опубликованы в исследованиях Liao, Tou et al. [10], в которых было определено, что воспалительная инфильтрация и отек провоцирует стрессовый анаэробный гликолиз, требующий большое количество метаболитов и дающий сравнительно меньшее количество энергии. Для компенсации затрат клеткам требуется большее количество глюкозы, что вызывает функциональный дисбаланс в клетках островковых долей поджелудочной железы, что может косвенно вызывать системную гипергликемию.

Выводы

Транспапиллярные вмешательства имеют ряд серьезных, а иногда и фатальных осложнений, в первую очередь таких как острый постманипуляционный панкреатит и панкреонекроз. Данные лабораторных исследований способны указать на наличие и стадию пост-ЭПСТ панкреатита. Однако следует учитывать, что получаемые данные являются относительными, так что они не могут заменить другие методы диагностики. Местное интраоперационное применение Эпинефрина и использование ректальных НПВП являются наиболее эффективными средствами первой линии для профилактики пост-ЭПСТ панкреатических осложнений. Причем в случаях, требующих отказ от применения Эпинефрина, альтернативным препаратом может послужить Соматостатин. Согласно результатам

нашего исследования терапией второй линии можно считать включение большого объема внутривенной гидратации Реамберином. Комбинация этих средств, которые действуют на различные этапы патогенеза пост-ЭПСТ панкреатита способна значительно снизить риск развития ПЭП. Полученные результаты подтверждают целесообразность применения лечебного алгоритма профилактики постпапилломатических осложнений при лечении холедохолитиаза. Необходимы дальнейшие исследования в этой области для определения эффективных стратегий ранней диагностики и профилактики пост-ЭПСТ панкреатических осложнений, чтобы лучше понять их распространность и естественную историю, включая вероятность прогрессирования их предвестников.

Литература | References

1. Ogura T., Imoto A., Okuda A., Fukunishi S., Higuchi K. Can Iodixanol Prevent Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis? A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Dig Dis.* 2019;37(3):255–261. doi: 10.1159/000496349.
2. Dumonceau J. M., Kapral C., Aabakken L. et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2020 Feb;52(2):127–149. doi: 10.1055/a-1075-4080.
3. Morales S. J., Sampath K., Gardner T. B. A Review of Prevention of Post-ERCP Pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2018 May;14(5):286–292. PMID: 29991936.
4. Chen J., Wan J. H., Wu D. Y., Shu W. Q., Xia L., Lu N. H. Assessing Quality of Precut Sphincterotomy in Patients With Difficult Biliary Access: An Updated Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol.* 2018 Aug;52(7):573–578. doi: 10.1097/MCG.0000000000001077.
5. Park C. H., Park S. W., Yang M. J., Moon S. H., Park D. H. Pre- and post-procedure risk prediction models for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Surg Endosc.* 2022 Mar;36(3):2052–2061. doi: 10.1007/s00464-021-08491-1.
6. Devière J. Post-ERCP pancreatitis: still a major issue despite all efforts. *Endoscopy.* 2021 Apr;53(4):367–368. doi: 10.1055/a-1369-9031.
7. Buxbaum J. L., Freeman M., Amateau S. K. et al; (ASGE Standards of Practice Committee Chair). American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on post-ERCP pancreatitis prevention strategies: summary and recommendations. *Gastrointest Endosc.* 2023 Feb;97(2):153–162. doi: 10.1016/j.gie.2022.10.005.
8. Padberg S., Tissen-Diabaté T., Dathe K. et al. Safety of diclofenac use during early pregnancy: A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol.* 2018 Apr;77:122–129. doi: 10.1016/j.reprotox.2018.02.007.
9. Liu L., Li C., Huang Y., Jin H. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Postoperative Pancreatitis Prevention: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2019 Oct;23(10):1991–2001. doi: 10.1007/s11605-018-3967-7.
10. Serrano J. P.R., de Moura D. T.H., Bernardo W. M. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus placebo for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open.* 2019 Apr;7(4): E477-E486. doi: 10.1055/a-0862-0215.
11. Tomoda T., Kato H., Ueki T. et al. Combination of Diclofenac and Sublingual Nitrates Is Superior to Diclofenac Alone in Preventing Pancreatitis After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Gastroenterology.* 2019 May;156(6):1753–1760.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.267.
12. Boškoski I., Costamagna G. How to Prevent Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2020 Jun;158(8):2037–2040. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.019.
13. Tse F., Liu J., Yuan Y., Moayyedi P., Leontiadis G. I. Guidewire-assisted cannulation of the common bile duct for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Mar 29;3(3): CD009662. doi: 10.1002/14651858.CD009662.pub3.
14. Li D. F., Yang M. F., Chang X., Wang N. N. et al. Endocut Versus Conventional Blended Electrosurgical Current for Endoscopic Biliary Sphincterotomy: A Meta-Analysis of Complications. *Dig Dis Sci.* 2019 Aug;64(8):2088–2094. doi: 10.1007/s10620-019-05513-w.