

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Нижегородская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ФИРSOBA ВИКТОРИЯ ГЛЕBOBHA

ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ
ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

Специальность: 14.01.17 – хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор В.В. Паршиков

Нижегород

2018

Оглавление

Список сокращений	5
Введение.....	6
Глава 1. Обзор литературы.....	16
1.1 Патогенез острого панкреатита	17
1.2 Классификация острого панкреатита.....	23
1.3 Прогнозирование тяжелого течения острого панкреатита	25
1.4 Стратегия использования антибактериальных препаратов при остром панкреатите	31
1.5 Хирургическое лечение больных острым панкреатитом.....	34
1.5.1 Хирургическое лечение больных острым панкреатитом в стерильную стадию.....	34
1.5.2 Хирургическое лечение больных острым панкреатитом в стадию инфицирования.....	39
Глава 2. Характеристика больных и методы исследования.....	44
2.1 Клиническая характеристика больных	44
2.2 Методы исследования.....	49
2.2.1 Оценка жалоб, результатов первичного клинического исследования, определение органной дисфункции и органной недостаточности	49
2.2.2 Ультразвуковое исследование	49
2.2.3 Фиброгастродуоденоскопия.....	51
2.2.4 Компьютерная и магнитно-резонансная томография	51
2.2.5 Инфракрасная локальная термография.....	51
2.2.6 Холангиография, фистулография.....	53

2.2.7 Лабораторные исследования.....	53
2.2.8 Исследование растворимых форм мембранных антигенов.....	54
2.2.9 Исследование твердой фазы биологических жидкостей	54
2.2.10 Микробиологические исследования	55
2.3 Методы лечения	58
2.3.1 Методика консервативного лечения острого панкреатита.....	58
2.3.2 Пункционное дренирование под УЗ-контролем.....	59
2.3.3 Лапароскопия.....	59
2.3.4 Эндоскопическая ретроградная папиллосфинктеротомия	59
2.3.5 Мини-доступы	60
2.3.6 Лапаротомия	60
2.4 Дизайн исследования.....	61
2.5 Статистическая обработка данных исследования	61
Глава 3. Результаты собственных исследований: определение степени тяжести острого панкреатита.....	63
3.1 Критерии тяжести острого панкреатита при первичном осмотре	63
3.2 Диагностика тяжести острого панкреатита в течение госпитализации	83
3.2.1 Оценка динамики органной недостаточности	83
3.2.2 Исследование структуры сыворотки крови методом клиновидной дегидратации.....	84
3.2.3 Диагностика панкреатогенных скоплений, содержащих жидкостной компонент.....	98
3.2.4 Инфракрасная локальная термография.....	104
Глава 4. Иммунологические особенности течения тяжелого острого панкреатита, их значение для прогноза	110

Глава 5. Хирургическое лечение больных острым панкреатитом.....	117
5.1 Операции в стерильную стадию.....	117
5.1.1 Операции при остром билиарном панкреатите	117
5.1.2 Лапаротомии, выполненные у больных с прогрессирующим органной недостаточности, несмотря на проводимое консервативное лечение.....	123
5.1.3 Операции при ферментативном перитоните.....	124
5.1.4 Лапаротомии в связи с ошибочным диагнозом другой неотложной хирургической патологии органов брюшной полости.....	126
5.1.5 Лечение локальных осложнений острого панкреатита.....	130
5.2 Лечение больных острым панкреатитом в стадию инфицирования	145
5.2.1 Операции при гнойном перитоните	146
5.2.2 Операции при инфицировании острых некротических скоплений	147
5.2.3 Особенности течения инфицированного некроза после хирургических вмешательств в стерильную стадию	153
5.2.4 Операции при инфицированном отграниченном некрозе	157
5.2.5 Характеристика микроорганизмов-возбудителей инфицированного некроза у больных, оперированных первично в стадию инфицирования	160
Глава 6. Лечение больных острым панкреатитом с постнекротическими псевдокистами поджелудочной железы вследствие перенесенных ранее приступов	170
Заключение	188
Выводы	212
Практические рекомендации.....	214
Список использованной литературы.....	216

Список сокращений

АКС – абдоминальный компартмент-синдром

БСДПК – большой сосочек двенадцатиперстной кишки

ИКР – интерквартильный размах 25-75%

ИЛ – интерлейкин

КТ – компьютерная томография

МР – магнитно-резонансный

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПП – нераспространенный парапанкреатит

ОП – острый панкреатит

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ПЖ – поджелудочная железа

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПОН – полиорганная недостаточность

РНК – рибонуклеиновая кислота

РПП – распространенный парапанкреатит

СРБ - С-реактивный белок

СЖК – панкреатогенные скопления, содержащие жидкостной компонент

ТНФ- α – фактор некроза опухоли α

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЗ-контроль – ультразвуковой контроль

ЦВД – центральное венозное давление

ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия

CI – доверительный интервал

Ht – гематокрит

NF- κ B – нуклеарный фактор транскрипции

OR – отношение шансов

Введение

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности. Острый панкреатит (ОП) занимает одно из первых мест в структуре ургентной хирургической абдоминальной патологии [18; 221]. Несмотря на достигнутые успехи в лечении, летальность при тяжелой форме заболевания остается высокой, достигая 35-40% [9; 173].

Имеющиеся данные о механизмах патогенеза ОП основаны большей частью на экспериментальных моделях и не подтверждены в клинических условиях [103; 52; 228; 216; 275; 276]. Исследования в клинике немногочисленны [7]. Изучаются растворимые формы мембранных антигенов, участвующих на разных этапах иммунного ответа, однако их значение в патогенезе ОП исследовано только для некоторых видов этих белков, преимущественно для растворимой формы CD95 и CD54 [256; 206; 333]. В этой связи требуется продолжение научных работ по изучению механизмов клеточной гибели и воспалительного ответа на молекулярном уровне.

Клинические проявления ОП (выраженные боли в животе, многократная рвота, шок, перитонит) обуславливают необходимость дифференциального диагноза с другими хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, требующими экстренного оперативного лечения (мезентериальный тромбоз, перфоративная язва желудка, двенадцатиперстной кишки). Ультразвуковое исследование (УЗИ) является скрининговым методом диагностики многих неотложных заболеваний органов брюшной полости, его эффективность при ОП отражена в многочисленных работах [68; 24; 47; 92; 93; 113], однако эхоскопические критерии дифференциального диагноза ОП с мезентериальным тромбозом, перфоративной язвой в ранние сроки четко не определены. Рутинные биохимические показатели сыворотки крови не позволяют оценить выраженность нарушений гомеостаза в целом и поэтому не всегда отражают тяжесть ОП. Такую информацию предоставляет исследование структуры сыворотки крови, основанное на переводе ее в твердую фазу и наблюдении полученной пленки (фации) с

помощью оптического микроскопа (метод клиновидной дегидратации). Фундаментальные работы по изучению структуропостроения твердой фазы сыворотки крови были проведены Л.В. Савиной, В.Н. Шабалиным, С.Н. Шатохиной [91; 108; 109]. Высокая информативность метода в диагностике различных заболеваний была подтверждена в трудах С.А. Краевого и соавт. [35], Л.М. Обуховой [57], Ю.П. Потехиной [94]. Возможности метода клиновидной дегидратации в определении тяжести ОП и контроле эффективности лечения не изучены.

Известно, что присоединение панкреатической инфекции значительно ухудшает прогноз заболевания, увеличивает летальность. Ранняя диагностика инфицирования возможна при тонкоигольной аспирации из зон некрозов [163; 204], но доля ложноотрицательных результатов может достигать 25% [160]. Исследование уровня сывороточного прокальцитонина обладает высокой чувствительностью и специфичностью [310; 180; 270; 112], но не везде доступно из-за высокой стоимости. Применение компьютерной томографии (КТ) связано с лучевой нагрузкой, вызванной необходимостью повторных исследований в ходе наблюдения за больным. Имеются данные об использовании метода локальной инфракрасной термометрии для диагностики воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области [20], оценки течения послеоперационного периода при пластике брюшной стенки по поводу грыж [45], однако в целях диагностики гнойных осложнений у больных ОП этот метод не изучен.

Согласно национальным рекомендациям по лечению ОП [54] и международным практическим руководствам [218; 327; 132], а также данным литературы [61; 82; 89; 65; 285] хирургическое лечение показано, главным образом, при наличии инфицирования. В то же время, исследования Т.Г. Дюжевой и соавт. в 2009-2016 гг. [23; 33; 49] позволили определить показания к ранним дренирующим вмешательствам при стерильном панкреонекрозе на основании выделения КТ-критериев глубины поперечного некроза поджелудочной железы (ПЖ) и наличия дистально расположенной жизнеспособной паренхимы, что создает условия для повреждения протоковой системы и формирования

внутреннего панкреатического свища. Необходимость дренирования в стерильную стадию дискутируется в отдельных зарубежных публикациях [172; 115; 279].

По-прежнему остаются спорными вопросы об оперативном доступе, а также этапном лечении ОП. Эффективность миниинвазивных вмешательств (пункционное дренирование, открытый мини-доступ) по сравнению с традиционной лапаротомией доказана в работах Э.И. Гальперина, Т.Г. Дюжевой [100; 49], В.Г. Ившина [27], Ю.В. Кулезневой [105], С.В. Михайлусова [51], М.И. Прудкова [79], Н.С. van Santvoort [255], но сравнение результатов лечения затруднено, так как используются разные критерии тяжести заболевания и термины для обозначения панкреатогенных скоплений, содержащих жидкостной компонент (СЖК). Показания к миниинвазивным вмешательствам требуют уточнения в зависимости от типа скоплений, выраженности парапанкреатита, наличия инфицирования.

Среди больных, госпитализированных с ОП, существует категория пациентов, у которых болевой синдром не связан с некрозом ПЖ, а обусловлен деструкцией стенки псевдокисты, сформированной ранее, на фоне острого приступа. Характер лечения таких пациентов отличается от плановых вмешательств при хроническом панкреатите, разработке которых посвящены многочисленные исследования [34; 104; 80; 226; 280], что требует проведения отдельного анализа и разработки хирургической тактики.

Таким образом, многие аспекты патогенеза, диагностики и лечения ОП нуждаются в дальнейшем исследовании и представляют актуальную проблему хирургии.

Цель исследования. Улучшить результаты лечения больных ОП путем оптимизации комплекса мероприятий по своевременной диагностике, прогнозированию тяжелого течения и хирургической тактики.

Задачи исследования.

1. Разработать критерии дифференциальной диагностики ОП с другими urgentными хирургическими заболеваниями по данным УЗИ.

2. Изучить возможность использования метода клиновидной дегидратации сыворотки крови, сывороточного уровня суммарных растворимых фракций мембранных антигенов CD95, CD25, CD54 и CD38 для определения тяжести заболевания и эффективности лечения.
3. Оптимизировать показания к пункционно-дренирующим вмешательствам у больных интерстициальным и некротическим ОП в стерильную фазу и при инфицировании, оценить их эффективность в качестве этапного и окончательного метода лечения. Определить место открытых операций (мини-доступ, лапаротомия) в лечении больных ОП.
4. Изучить диагностическую ценность инфракрасной термографии брюшной стенки для выявления гнойных осложнений некротического ОП.
5. Выявить особенности течения ОП у больных с постнекротическими псевдокистами ПЖ и разработать дифференцированный подход к лечению данной категории пациентов.

Научная новизна.

Установлены основные и дополнительные ультразвуковые критерии дифференциальной диагностики ОП.

Доказана и научно обоснована связь формирования мелкой сети трещин и выраженной гиперпигментации в периферической зоне, кристаллических структур в виде дендритов, ветвящихся под углом 60° или 90° , при исследовании сыворотки крови методом клиновидной дегидратации с развитием тяжелой формы заболевания. На основании результатов исследования разработан и применен "Способ определения тяжести острого панкреатита". Получен патент РФ на изобретение №2453841 от 24.09.2010. Впервые установлено значение структурных изменений твердой фазы сыворотки крови для прогноза течения ОП. Предложен и внедрен "Способ прогнозирования исхода острого панкреатита". Получен патент РФ на изобретение № 2442984 от 08.10.2010.

Впервые проведено детальное исследование суммарных растворимых фракций мембранных антигенов CD95, CD25, CD54 и CD38 (sCD95, sCD25, sCD54

и sCD38) в разные сроки заболевания при интерстициальном и некротическом ОП, у больных с формированием СЖК при некротическом ОП, при инфицировании некроза. Доказано участие данных растворимых иммунорегуляторных белков в развитии органной недостаточности при тяжелом ОП.

Установлено, что пациенты с острыми перипанкреатическими жидкостными скоплениями и панкреатической псевдокистой нуждаются преимущественно в проведении консервативных мероприятий. Разработан и внедрен алгоритм применения миниинвазивных способов лечения СЖК в стерильную и инфицированную стадии ОП.

Обосновано выполнение миниинвазивного дренирования острого некротического скопления (пункционного или через мини-доступ при визуализации крупных формирующихся секвестров) в стерильную стадию у пациентов с формированием внутреннего панкреатического свища.

Доказано, что в стадию инфицирования в сроки до 4 недель от начала заболевания показано миниинвазивное дренирование острых некротических скоплений, выполнение лапаротомии с этой целью необходимо только у отдельных пациентов с глубоким расположением острого некротического скопления в корне брыжейки тонкой кишки или ретродуоденальной зоне. В результате исследования доказано, что при отграниченном некрозе как в стерильную стадию при стойком болевом синдроме, так при инфицировании дренирование целесообразно осуществлять сразу через внебрюшинный мини-доступ, пункционное дренирование неэффективно.

Метод инфракрасной локальной термографии брюшной стенки впервые применен для динамического контроля течения некротического ОП и определения инфицирования некроза. Установлено, что чувствительность, специфичность, общая точность, положительная и отрицательная прогностическая ценность метода в диагностике гнойных осложнений некротического ОП составляют 75%, 88%, 87%, 50% и 96% соответственно. Разработан и внедрен "Способ диагностики осложнений при остром панкреатите", основанный на определении температурной

разности в пределах инфильтрата и по отношению к точке сравнения. Получен патент РФ на изобретение №2441576 от 07.04.2010.

Установлены особенности течения заболевания при остром приступе у больных с постнекротическими псевдокистами ПЖ. Показано, что осложнения псевдокист (перфорация, кровотечение), а не ОП, являются определяющими в клинической картине заболевания и выборе тактики лечения.

Практическая значимость.

Выделены ультразвуковые критерии, на основании которых возможно проведение дифференциальной диагностики ОП с неотложными хирургическими заболеваниями брюшной полости, развитие которых также сопровождается интенсивным болевым синдромом, возникновением шока, выраженной эндогенной интоксикации, перитонита.

Внедрен новый метод диагностики с использованием клиновидной дегидратации сыворотки крови, позволяющий не только определять тяжесть и прогнозировать исход ОП, но и осуществлять динамический контроль за эффективностью проводимого лечения.

Сывороточный уровень sCD95, sCD25, sCD54 и sCD38 является дополнительным лабораторным критерием оценки тяжести заболевания, который может быть использован при принятии решения о пролонгированном нахождении больного в отделении интенсивной терапии.

Полученные данные об эффективности консервативного и хирургического лечения у больных с различными типами СЖК согласно новой классификации локальных осложнений ОП позволяют выделить следующие категории пациентов:

1. Со стабильными размерами стерильных острых некротических скоплений, которым показано проведение консервативных мероприятий.
2. С быстрым увеличением объема острого некротического скопления в стерильную стадию или нагноением, которым показано выполнение пункционного

дренирования или дренирования через мини-доступ (при визуализации крупных формирующихся секвестров в содержимом).

3. Со стерильным (при наличии стойкого болевого синдрома) и инфицированным отграниченным некрозом, когда показано внебрюшинное дренирование через мини-доступ.

Установлено, что выполнение лапаротомии оправдано только у больных с глубоким расположением инфицированного острого некротического скопления, когда невозможно дренировать миниинвазивным путем.

Доказана роль инфракрасной термографии брюшной стенки в комплексной диагностике гнойных осложнений некротического ОП.

Выявленные особенности течения ОП у больных с постнекротическими псевдокистами ПЖ определяют необходимость тщательного обследования этой категории пациентов с целью обнаружения перфорации псевдокисты, кровотечения в ее просвет, нагноения и выбора минимального объема лечения, необходимого для ликвидации осложнения.

Положения, выносимые на защиту.

1. Проведение ультразвукового исследования с определением количества выпота в брюшной полости, сроков его появления, характера кровотока в чревном стволе, верхней брыжеечной артерии, левостороннего плеврального выпота, признаков пареза тонкой и поперечно-ободочной кишки позволяет осуществлять дифференциальную диагностику ОП, перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, мезентериального тромбоза.
2. Для прогнозирования течения ОП и контроля за эффективностью его лечения целесообразно использовать клиновидную дегидратацию сыворотки больного. Растворимые формы мембранных антигенов участвуют в развитии тяжелой формы заболевания за счет влияния на механизмы провоспалительного ответа и противовоспалительного ответа.

3. Больным с острыми некротическими скоплениями при быстром увеличении их объема с стерильную стадию и при инфицировании показано миниинвазивное дренирование. Частота регресса скоплений и летальность при выполнении пункционного дренирования и открытых операций через мини-доступ сравнима. Для больных с отграниченным некрозом независимо от наличия нагноения наибольшей эффективностью обладают открытые дренирующие вмешательства из мини-доступа.
4. Применение инфракрасной термографии брюшной стенки позволяет ежедневно проводить мониторинг и своевременно диагностировать развитие гнойных осложнений некротического ОП.
5. ОП у больных с постнекротическими псевдокистами ПЖ приводит к развитию перфорации, кровотечения в просвет кисты у 11% пациентов, нагноению – у 17%, механической желтухи – у 7%. Такие больные требуют этапного лечения: выполнение вначале вмешательства, направленного на ликвидацию осложнения, а затем – на коррекцию имеющейся патологии протоковой системы и паренхимы ПЖ.

Внедрение результатов исследования. Полученные в процессе выполнения диссертационной работы результаты внедрены в лечебно-диагностический процесс хирургического отделения и отделения анестезиологии и реанимации государственного бюджетного учреждения здравоохранения нижегородской области «Городская больница №35» г. Нижнего Новгорода. Основные положения работы внедрены в преподавание на кафедре госпитальной хирургии им. Б.А. Королева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Нижегородская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Специальность, которой соответствует диссертация. Областью исследования является изучение актуальных проблем прогнозирования, дифференциального диагноза и хирургического лечения больных острым панкреатитом, что соответствует содержанию пунктов 1, 2, 3, 4 паспорта специальности 14.01.17 – хирургия.

Связь диссертационной работы с научными программами. Тема диссертации утверждена на заседании проблемной комиссии по хирургии ГОУ ВПО НижГМА Росздрава «Хирургические болезни, оперативная хирургия и топографическая анатомия, детская хирургия, урология, глазные болезни, анестезиология и реаниматология», протокол №43 от 16.11.2009. Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной темы НИР Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, номер государственной регистрации темы 01201158963.

Личный вклад автора в исследование. Автор лично участвовал в планировании объема консервативных мероприятий больным ОП, выполнял пункционное дренирование СЖК под ультразвуковым контролем, открытые операции с секвестрэктомией, вмешательства при перитоните, билиарной патологии, наблюдал пациентов после выписки из стационара. Автор осуществлял УЗИ брюшной и плевральных полостей, исследование сыворотки крови методом клиновидной дегидратации, забор образцов крови для определения уровня растворимых форм мембранных антигенов, биопсию ПЖ, инфракрасную локальную термографию брюшной стенки. Вся полученная информация систематизирована и статистически обработана лично автором.

Апробация работы. Основное содержание и результаты работы доложены и обсуждены на межрегиональных научно-практических конференциях хирургов "Актуальные вопросы хирургии, травматологии и интенсивной терапии" (Саранск, 2010, 2011), "От патриархов гнойной хирургии до хирургов XXI века" (Нижний Новгород, 2017), XVII международном конгрессе хирургов-гепатологов стран СНГ (Уфа, 2010), областной гастроэнтерологической конференции (Нижний Новгород, 2010), XVIII международном конгрессе хирургов-гепатологов стран СНГ, посвященном памяти академика В.Д. Федорова (Москва, 2011), XIX международном конгрессе хирургов-гепатологов стран СНГ (Иркутск, 2012), всероссийской конференции общих хирургов (Красноярск, 2012), научно-практической конференции с международным участием "Успенские чтения"

(Тверь, 2012), областных конференциях регионального отделения Российского общества хирургов (Горбатов, 2012; Нижний Новгород, 2013; Нижний Новгород, 2016), XX международном конгрессе хирургов-гепатологов стран СНГ (Донецк, 2013), Пленуме правления ассоциации хирургов-гепатологов (Тюмень, 2014), областной научно-практической конференции, посвященной 120-летию со дня рождения проф. Е.Л. Березова (Нижний Новгород, 2015), первом съезде хирургов Приволжского федерального округа (Нижний Новгород, 2016).

Публикации. По теме работы опубликовано 86 печатных работ: в рецензируемых научных изданиях – 21 (в том числе патентов РФ на изобретение – 3), в других специализированных журналах и изданиях – 65.

Глава 1. Обзор литературы

Острый панкреатит – одно из самых распространенных хирургических заболеваний брюшной полости. Несмотря на внедрение новых подходов к интенсивной терапии, применение высокотехнологичных методик миниинвазивных оперативных вмешательств, летальность при тяжелой некротической форме заболевания остается высокой. Важное значение имеет частое развитие локальных осложнений ОП, требующих длительного пребывания пациентов в стационаре и значительных затрат на лечение. По данным литературы, формирование некроза ПЖ происходит в течение первых-вторых суток болезни, именно в это время терапевтическое воздействие максимально эффективно, что определяет необходимость наиболее раннего выделения больных с тяжелым ОП для проведения комплекса интенсивной терапии [98; 17; 327]. На момент поступления, клинические данные, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования не всегда позволяют судить о тяжести течения заболевания, с другой стороны, – врач ограничен по времени в использовании информативных оценочных шкал (APACHE II, SAPS, MODS, SOFA, Glasgow, J. Ranson и др.) и других, более сложных и дорогостоящих методов обследования для принятия решения о госпитализации пациента в отделение интенсивной терапии [67; 307]. Ранние патогенетические механизмы ОП до сегодняшнего дня раскрыты ограниченно [6; 243; 275]. Это не позволяет разработать лекарственные препараты, воздействующие на молекулярном уровне и способствующие разрыву цепочки воспалительных реакций, приводящих к развитию осложнений.

Вопросы хирургической тактики остаются во-многом спорными, в частности – ввиду применения различной терминологии в обозначении СЖК, что затрудняет сравнение эффективности методов лечения [231]. В России и других странах разработаны протоколы ведения больных при данной патологии. Тем не менее, существуют противоположные подходы к лечению ОП [36; 191].

Существующие взгляды на этиопатогенез, патоморфологию и патофизиологию ОП, классификацию, раннюю диагностику тяжелой формы,

стратегию консервативного лечения, выбор оптимальных сроков и объема оперативного вмешательства представлены ниже.

1.1 Патогенез острого панкреатита

На IX Всероссийском съезде хирургов ОП был определен как острое асептическое воспаление ПЖ, в основе которого лежат процессы аутоферментативного некробиоза, некроза и эндогенного инфицирования с вовлечением в процесс окружающего забрюшинного пространства, брюшной полости и органов систем внебрюшной локализации [31]. Согласно симпозиуму в Атланте (1992) – это острый воспалительный процесс ПЖ в который могут также вовлекаться перипанкреатические ткани и/или другие органы и системы [142]. Большинство патофизиологов, морфологов, клиницистов придерживаются ферментативной теории развития ОП [287], ведущее значение в которой отводится ферментной аутоагрессии. Уже давно известны многочисленные факторы, которые могут привести к развитию данного заболевания. На органном уровне действие их приводит к возникновению двух или более патологических механизмов, ведущих к деструкции панкреатоцитов, повреждению эпителия в области дуктоацинарных соединений и парадоксальному выбросу панкреатических ферментов в межуточную ткань и кровеносное русло. Разрушение клеточных мембран приводит к активации калликреин-кининовой, плазминовой, тромбиновой систем и процесс выходит за границы местного [98]. Один из таких механизмов – панкреатическая гиперсекреция, вызванная чрезмерной пищевой нагрузкой, приемом алкоголя, некоторыми медикаментами. Другой часто реализуемый патогенетический путь – возникновение протоковой гипертензии, связанной с нарушением оттока на уровне большого сосочка двенадцатиперстной кишки: камни, спазм папиллы или органический стеноз, анатомические особенности строения протоковой системы, дуоденальные дивертикулы, повышение внутридуоденального давления [1; 158; 117; 198]. ОП может развиваться также в результате ишемии ПЖ, носящей как локальный характер, так и при системных сосудистых заболеваниях, шоках различного генеза, явиться следствием закрытой или проникающей травмы

брюшной полости, интраоперационного воздействия [158]. Отдельного внимания заслуживают факторы, оказывающие прямое повреждающее воздействие на панкреатоциты. Это вирусы эпидемического паротита, Коксаки, аденовирусы, сальмонеллы, иерсинии, геликобактер, аскариды, а также некоторые виды медикаментов и химических веществ [76]. Различные патологические механизмы приводят к фактически однотипному повреждению клеток железы [67]. Однако, что происходит на субклеточном уровне, какие процессы ответственны за развитие тяжелой формы ОП, внеорганных осложнений остается недостаточно изученным. Очевидно внутриклеточная активация протеолитических, а затем по каскадному механизму и других ферментов (эластазы, фосфолипазы A_2) приводит к выбросу преобладающих цитокинов – интерлейкина- 1β (ИЛ- 1β), ИЛ-6, ИЛ-8, фактора активации тромбоцитов, фактора некроза опухоли - α (ТНФ- α), некоторые из которых через систему рецептор-взаимодействующих протеинкиназ вызывают активацию нуклеарного фактора $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) [197; 161]. Данная субстанция является ядерным фактором транскрипции, ответственным за синтез провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также за апоптоз. Было показано, что подавление активации NF- $\kappa\beta$ значительно уменьшает геморрагии, отек, нейтрофильную инфильтрацию ПЖ, снижает гистопатологический счет и альтеративные изменения в легких путем снижения секреции медиаторов воспаления [264; 249]. Для ОП характерна панкреатическая инфильтрация лейкоцитами, которые играют активную роль в патофизиологии этого заболевания. Матричная металлопротеиназа-9 нейтрофилов вызывает разрыв базальной мембраны эндотелия капилляров ПЖ, легких, печени, почек, надпочечников с последующим выходом компонентов крови в интерстиций, является медиатором миграции нейтрофилов в различные органы и их адгезии [233; 187]. Была установлена и защитная роль лейкоцитарной инфильтрации [309; 216]. В ходе исследования внутрипанкреатической миграции, экстравазации лейкоцитов и микроперфузии на различных моделях отека и некротического ОП было выявлено, что первоначальным событием активации нейтрофилов является окклюзия панкреатических капилляров за счет данных клеток, которая

предшествует их трансвенулярной экстравазации. Ингибирование внутрипросветной аккумуляции лейкоцитов ведёт к развитию массивных капиллярных геморрагий и трансформации легкого ОП в летальный геморрагический некроз. Таким образом, внутрипросветная миграция и аккумуляция лейкоцитов представляет потенциально жизнеспасающий механизм гемостаза при ОП и зависит от экспрессии определенных генов. Клетки мононуклеарно-фагоцитарной системы в ответ на стимуляцию провоспалительными медиаторами переходят в активированное состояние, характеризующееся избыточной продукцией активных форм кислорода. Указанные формы кислорода (особенно гидроксильный радикал) инициируют перекисное окисление липидов (ПОЛ), ведущее к повреждению биологических мембран, потере мембранного потенциала митохондриями, истощению запасов аденозинтрифосфорной кислоты и некрозу клетки, а также нарушению гемокоагуляционных связей, развитию сладж-синдрома и формированию микротромбов в сосудах [42]. Активность ферментных и неферментных систем, стабилизирующих перекисное окисление, обрывающих его на стадии образования первичных нестойких соединений, зависит в том числе и от генетического фактора [107; 103]. Установлено, что гибель клеток при ОП происходит как в результате некроза, так и вследствие регулируемых механизмов клеточной смерти – апоптоза и некроптоза. Некроз и некроптоз сопровождаются нарушением целостности клеточных мембран, выходом компонентов клетки в межклеточное пространство, что вызывает развитие воспалительной реакции. Напротив, апоптоз характеризуется отсутствием воспаления [227; 246]. На экспериментальных моделях ОП было показано, что при тяжелой форме заболевания гибель клеток происходит преимущественно через некроз и некроптоз, преобладанию апоптоза соответствует менее агрессивное течение заболевания [275; 146; 209]. Исследования роли механизмов клеточной гибели при ОП в клинических условиях единичны, что не позволяет утверждать наличие описанных выше закономерностей у человека [227]. В развитии ОП важную роль играет нарушение обмена ионов кальция, являющихся основными интрацеллюлярными медиаторами

панкреатической секреции [144]. Повреждение ацинарных мембран вызывает мощный приток внеклеточных ионов кальция, которые инициируют внутриклеточные процессы с активацией трипсиногена. Чрезмерная стимуляция ПЖ ведет к значительному и стойкому повышению концентрации указанного вида ионов в секреторном полюсе. Повышенное внутрипротоковое давление посредством неизученного до настоящего времени механизма препятствует вытеснению последних из апикальной области в ацинарную полость, затрудняя снижение их концентрации. Предполагается, что аналогичным образом ведут к развитию ОП гипоксия, липидные нарушения, лекарственные вещества с антихолинэстеразным эффектом. Значение ионов кальция в патогенезе ОП доказано в целом ряде исследований [157; 212; 143]. Имеются данные об участии мелатонина в патогенезе ОП. Мелатонин – биогенный амин, оказывает стимулирующее действие на экзокринную секрецию ПЖ, участвует в модуляции процессов апоптоза, обладает антиоксидантной способностью [282; 234; 189].

Значительную роль в развитии тяжелого ОП имеет вовлечение в воспалительный процесс забрюшинной клетчатки [196; 194; 258; 127; 148]. Возникновение парапанкреатита приводит к выработке в жировой ткани насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, а также адипокинов. Ненасыщенные жирные кислоты, воздействуя на механизмы транскрипции, способствуют повышенной экспрессии провоспалительных медиаторов в ацинарных клетках, усиливая воспаление [120; 121; 319; 168]. Было отмечено, что при ОП повышается концентрация ряда адипокинов, например, адипонектина, резистина, лептина, висфатина, но только высокий уровень резистина коррелирует с развитием тяжелого ОП [321; 307]. Однако, следует ли рассматривать это повышение в рамках противовоспалительного ответа или эти биологические вещества наоборот усиливают воспаление, пока остается предметом дискуссий [125; 190].

Развитие и течение острых хирургических заболеваний во многом зависят от состояния систем, поддерживающих гомеостаз. Среди них важная роль принадлежит иммунной системе. Одной из её главных эффекторных функций с позиций общей физиологии и патологии является воспаление. Исход заболевания

во многом зависит от адекватности воспалительной реакции [30]. Некоторые исследователи [70] ввели понятие «норма патологии» с целью оценки реакции иммунной системы. По данным этих авторов адекватный иммунный ответ характеризуется умеренным лейкоцитозом, двух-трёх кратным увеличением спонтанного НСТ-теста, нормальными или умеренно сниженными показателями клеточного и гуморального звеньев иммунитета. В нескольких недавних исследованиях была подчеркнута роль генетического полиморфизма в предрасположенности к тому или иному варианту иммунного ответа и тяжелому клиническому течению ОП [153; 103; 202].

Участие растворимых форм мембранных антигенов в иммунном ответе при ОП изучено ограниченно. Растворимые формы мембранных антигенов участвуют на разных этапах иммунного ответа, развитие которого может меняться при нарушении их равновесного содержания в межклеточном пространстве и биологических жидкостях. В связи с этим указанные белки рассматривают в настоящее время как эндогенные иммунорегуляторные молекулы, входящие в состав глобальной иммунологической сети [55]. Изменение уровня растворимых форм мембранных антигенов в сыворотке крови может свидетельствовать о вовлечении конкретных патогенетических путей, связанных с реализацией различных типов гибели клеток при ОП и возникновением органной дисфункции. Растворимые формы мембранных антигенов выполняют роли межклеточных коммуникаторов, связываясь с лигандами мембранных гомологов на поверхности клеток. При этом в клетку может передаваться молекулярный сигнал, изменяющий ее функциональное состояние. Взаимодействие растворимого антигена с мембранным партнером может привести к активации или подавлению функции клетки вплоть до инициации ее гибели путем апоптоза. Связывание растворимой формы антигена с лигандом мембранного гомолога блокирует взаимодействие двух клеток. Это препятствует передаче сигнала от клетки к клетке и приводит к супрессии иммунного ответа [55]. Растворимые формы цитокиновых рецепторов связывают в межклеточном пространстве цитокины, блокируя их функцию и регулируя концентрацию свободных цитокинов в биологических жидкостях. Fas

(CD95) является трансмембранным протеином-рецептором, при связывании с которым соответствующего лиганда (FasL) запускается процесс апоптоза. Известно, что растворимая форма Fas (sCD95) ингибирует Fas-опосредованный механизм этого типа клеточной смерти [208; 171]. Нарушение апоптоза в органах и тканях рассматривается как один из факторов, влияющих на развитие органной недостаточности [291]. Подавлению апоптоза в ПЖ отводят важную роль в патогенезе тяжелого ОП. Другой патогенетический аспект связан с участием нейтрофилов. Срыв нормального апоптоза нейтрофилов приводит к удлинению срока их жизни и, следовательно, пролонгированному повреждающему действию за счет продукции ими активных форм кислорода, эластазы и других протеолитических ферментов [329; 245; 220; 278]. Кроме того, цитокины, вырабатываемые нейтрофилами, через ряд биохимических реакций снижают активность белка p53 и прерывают апоптоз в местах аккумуляции лейкоцитов в ПЖ на стадии действия каспазы-2 [209]. CD54 (интрацеллюлярная молекула адгезии-1, ICAM-1) является мембранным гликопротеином. В физиологических условиях он экспрессируется в основном на поверхности альвеолярных клеток, а также на низком уровне – на эндотелиальных и эпителиальных клетках. Взаимодействие CD54 с соответствующими лигандами (lymphocyte function-associated antigen-1, macrophage antigen-1 и др.) приводит к аккумуляции полиморфно-ядерных лейкоцитов, их адгезии к эндотелиальным клеткам, миграции через эндотелий сосудов в ткани [131]. В ранее проведенных исследованиях была показана важная роль этого белка в патогенезе тяжелого ОП, связанного с развитием легочного повреждения. В частности, была обнаружена повышенная экспрессия CD54 в ПЖ и легких [299; 332]. Уровень растворимой формы CD54 было предложено использовать в качестве предиктора тяжелого ОП [195; 256; 333]. CD25 является мембранным антигеном Т-регуляторных клеток (Treg-клеток), α -субъединицей рецептора к интерлейкину-2 (IL-2R α). Его растворимая форма (sCD25) связывает интерлейкин-2, продуцируемый Т-лимфоцитами, и таким образом участвует в подавлении воспаления [55]. Мембранный антиген CD38 обнаруживается на поверхности многих клеток иммунной системы, включая CD4+, CD8+ лимфоциты,

В-лимфоциты, натуральные клетки-киллеры, моноциты, а также на панкреатических β - клетках. Этот протеин участвует в передаче сигнала внутрь клетки, процессах клеточной адгезии, катализирует синтез циклической АДФ-рибозы (переносчика ионов кальция) [224]. Растворимая форма (sCD38) блокирует межклеточные адгезивные взаимодействия, опосредованные мембранным белком [55]. Данных об исследованиях растворимых форм мембранных антигенов CD25 и CD38 при ОП в доступной литературе не найдено.

Имеющиеся знания о механизмах патогенеза ОП в определённой степени позволяют понять, почему при схожей выраженности начальных клинических и лабораторных признаков течение заболевания может варьировать от быстрого купирования всех проявлений до массивного некроза ПЖ с развитием тяжёлой полиорганной недостаточности (ПОН). Большое количество данных указывают на роль генетического фактора. С одной стороны, это предопределяет тяжёлое течение болезни для конкретного больного и вселяет пессимизм в плане возможности влияния на данный фактор. С другой стороны, определяет перспективы разработки лекарственных средств, блокирующих реакции воспаления на ранних стадиях, в том числе и на уровне ингибирования ядерного фактора транскрипции, синтеза провоспалительных медиаторов.

1.2 Классификация острого панкреатита

Многообразие этиологических факторов развития острого воспалительного процесса в ПЖ, клинических и морфологических проявлений заболевания явилось причиной создания многочисленных классификаций ОП. Основной проблемой явилось нечеткость определения терминов, особенно при характеристике гнойных форм, степени тяжести, что затрудняло формирование однородных групп при клинических испытаниях методов лечения. Спорные вопросы определения клинико-морфологических вариантов заболевания, его осложнений, тяжести патологического процесса обсуждались на нескольких интернациональных согласительных конференциях. Наиболее широко используемая международная классификация ОП была принята в Атланте в 1992 году [142]. На IX Всероссийском

съезде хирургов была подчеркнута целесообразность использования международной классификации, принятой в Атланте с некоторыми изменениями [31]. Дальнейшее изучение патофизиологии ОП, органной недостаточности, исходов заболевания, а также усовершенствование методов лучевой визуализации выявило недостатки классификации Атланты, что привело к ее пересмотру. Результатом совместной работы хирургов, гастроэнтерологов, реаниматологов, специалистов лучевой диагностики стала стратификация ОП по тяжести на три группы: легкий, средней тяжести, тяжелый. В основу разделения было положено наличие или отсутствие следующих факторов, а также их сочетание – органная недостаточность и ее преходящий или стойкий характер, местные и системные осложнения [123]. К легкой степени тяжести были отнесены случаи заболевания при отсутствии органной недостаточности, местных и системных осложнений, к средней – наличие транзиторной органной недостаточности (органная недостаточность, которая разрешается в течение не более 48 часов) и местных или системных осложнений, к тяжелой – наличие стойкой органной недостаточности (органная недостаточность, сохраняющаяся более 48 часов) вне зависимости от развития местных или системных осложнений. К местным осложнениям были отнесены четыре типа СЖК, а также компрессия выходного отдела желудка, тромбоз воротной или селезеночной вены, некроз стенки толстой кишки. Системные осложнения были определены как обострение имевшейся ранее сопутствующей сердечно-сосудистой, легочной или иной патологии. Острое перипанкреатическое жидкостное скопление и панкреатическая псевдокиста развиваются как осложнения интерстициального ОП, представлены только жидкостным компонентом, ограничены либо фасциальными структурами брюшинного пространства (острое перипанкреатическое скопление, наблюдается в сроки до 4 недель от начала заболевания), либо стенкой из реактивной ткани (панкреатическая псевдокиста, наблюдается в сроки позднее 4 недель от начала заболевания) и не распространяются интрапанкреатически. Острое некротическое скопление и отграниченный некроз формируются вследствие некротического ОП, содержат кроме жидкости детрит, могут

локализоваться как экстрапанкреатически, так и интрапанкреатически, не имеют стенки в сроки до 4 недель от начала заболевания (острое некротическое скопление) с ее последующим образованием (отграниченный некроз, формируется позднее 4 недель от начала заболевания). Другая группа ученых предложила учитывать не только фактор персистирования органной недостаточности, но и статус инфицированности панкреатического / перипанкреатического некроза с выделением категории крайне тяжелого (критического) ОП [261; 253; 147].

1.3 Прогнозирование тяжелого течения острого панкреатита

Прогнозирование тяжелого течения ОП на момент поступления больного в стационар приводит к достоверному снижению летальности вследствие своевременного проведения комплексной интенсивной терапии [13; 248; 85; 18]. Идентифицировать тяжёлые варианты развития заболевания возможно по клиническим данным, используя маркеры повреждения ПЖ и характеристики воспалительного ответа организма. Пожилой возраст может быть связан с более тяжёлым течением ОП, что объясняется увеличением количества сопутствующей патологии, а также повышенной склонностью к тромбозам [130]. Ожирение – другой фактор риска неблагоприятного течения болезни [225; 219; 155]. Влияния этиологии на течение и исход ОП выявлено не было, в то же время при идиопатическом ОП отмечается более высокая смертность [126; 116]. Пол больного не имеет никакого значения для прогноза [222]. Функциональная недостаточность одного или нескольких органов, имеющая место при поступлении больного, является важным прогностическим фактором тяжелого ОП, что нашло отражение в пересмотренной международной классификации заболевания. Большое значение в увеличении показателей смертности имеет прогрессирование от моноорганной недостаточности к полиорганной [123]. Проведёнными исследованиями было показано, что оценка тяжести по клиническим критериям (шок, одышка, олигоанурия, психоневротический синдром, повышенная кровоточивость, лихорадка) имеет чувствительность 54,7%, специфичность 93% и положительную прогностическую ценность 77,1%. Частота панкреатической

энцефалопатии по данным различных авторов составляет 6,6-35% [251; 277; 145]. При учёте данных осмотра (кожные знаки, наличие инфильтрата) чувствительность составляет 69,3%, специфичность – 79,5%, а положительная прогностическая ценность – 77,1% [167]. Многофакторные оценочные шкалы, такие как APACHE II, Ranson, Imrie, SOFA, Glasgow, японская шкала и др. обладают сравнимой и высокой точностью в прогнозировании тяжести ОП. Преимуществом шкалы APACHE II является возможность использования в течение первых 24 часов и далее. Высокобалльный счёт по данной шкале коррелирует с высокими показателями смертности [266; 323], однако в первые сутки заболевания её применение с целью оценки тяжести ОП имеет ограничения. Шкала APACHE II в указанный временной интервал имеет положительную прогнозирующую ценность только 43% и отрицательную прогнозирующую ценность 86% для тяжёлого ОП, также низка её диагностическая ценность в дифференцировании интерстициальной и некротической форм [306]. Увеличение балльной оценки по шкале APACHE-II в течение первых 48 часов позволяет предположить развитие тяжёлого ОП, тогда как при уменьшении показателей вероятнее легкое течение заболевания [137]. Шкала Ranson в течение многих лет используется с целью определения тяжести ОП. Однако для полной оценки необходимо 48 часов, что ограничивает применение данной шкалы при поступлении. Кроме того, проведённый мета-анализ 110 сообщений о клиническом использовании шкалы Ranson показал её слабую прогностическую ценность в отношении ОП, сравнимую с клиническим суждением врача [167]. В международной классификации ОП для определения органной недостаточности рекомендуется использовать модифицированную шкалу Маршалла, достоинством которой является достаточная простота, возможность применения практически во всех клиниках, надёжность и объективность в стратификации заболевания по тяжести [244; 123]. Существуют и более простые шкалы: BISAP (The Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis), prognostic factor score, PANC 3 score. Подсчёт показателей в указанных выше оценочных системах, наличие каждого из которых обозначается за 1, позволяет

выделить при поступлении наиболее тяжёлых больных, что сравнимо по эффективности с многофакторными шкалами [323; 308; 328; 96].

С целью идентификации тяжёлой формы ОП используется целый ряд биохимических, серологических показателей. Традиционно определяют уровень α – амилазы и панкреатической липазы в плазме крови. Однако в исследованиях было показано, что уровень указанных ферментов не коррелирует с тяжестью ОП [263; 162; 98; 29; 137]. Среди самых простых и доступных показателей заслуживает внимания гематокрит (Ht). В патогенезе заболевания трансудация внутрисосудистой жидкости под воздействием воспалительных медиаторов играет важную роль. Сокращение внутрисосудистого объёма, которое может быть обнаружено по увеличению уровня Ht, приводит к уменьшению перфузии ПЖ и усугублению некротических изменений. С этой точки зрения использование Ht представляется логически обоснованным. Уровень Ht на момент поступления $\geq 44\%$ и неудача его снижения в течение первых суток ассоциировано с развитием некротического ОП и органной недостаточности [129]. Однако по сообщениям других авторов большее значение имеет отсутствие гемоконцентрации при поступлении, что делает диагноз панкреонекроза маловероятным – отрицательная прогностическая ценность составляет 96% [222; 200].

Учитывая то, что патогенез заболевания прямо связан с цитокиновой реакцией организма, предложено определять концентрации провоспалительных и противовоспалительных медиаторов. Повышение уровней и того и другого типов цитокинов происходит рано и сохраняется в течение нескольких дней в системной циркуляции. Высокие концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, TNF- α указывают на тяжёлое течение ОП, хотя и не могут являться предикторами летального исхода у конкретного пациента [205; 268; 292; 213]. Среди маркеров воспаления при тяжелом ОП отмечено повышение уровней эластазы гранулоцитов, пептида активации трипсиногена, панкреатической фосфолипазы A2, трипсиногена 2 и комплекса трипсин 2- α 1 антитрипсин, сывороточного амилоида A, продуктов протеолиза α 2-макроглобулина, С-реактивного белка (СРБ), неоптерина, внутриклеточной молекулы адгезии-1, активности

металлопротеиназы-2, металлопротеиназы-9, сериновой протеиназы [292; 312; 333; 185]. Следует отметить, что в рутинной практике используется только определение СРБ, остальные из вышеперечисленных серологических маркеров требуют сложного лабораторного оборудования и не нашли широкого клинического применения. Пиковая концентрация СРБ достигается спустя 48 часов от начала заболевания и поэтому с целью ранней диагностики данный показатель может использоваться ограниченно. Уровень СРБ в плазме больший, чем 150 мг/л в пределах первых 72 часов болезни, коррелирует с присутствием некроза с чувствительностью и специфичностью >80% [86; 137]. В целом, в первые сутки развития ОП в плане диагностики тяжёлой формы заболевания наиболее информативно исследование азота мочевины крови, креатинина, гематокрита, металлопротеиназы-9, сывороточного амилоида А, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, трипсиногена 2 и трипсин 2- α 1 антитрипсина. Широкое распространение в клинике с целью оценки эндогенной интоксикации, выраженность которой определяет тяжесть ОП, получило измерение молекул средней массы (МСМ). Последние представляют собой продукты протеолиза в поврежденных тканях с молекулярной массой 500-5000 Да, гетерогенные по химическому составу и включающие пептиды, гликопептиды, нуклеопептиды, эндорфины, аминоксахара, полиамины, многоатомные спирты и пр. Существует прямая корреляция между уровнем МСМ и объёмом некротического поражения ПЖ. Показатель информативен после 3-х суток болезни, требует исследования в динамике и в силу этого более применим для прогнозирования осложненного течения некротического ОП, а не для первичной оценки тяжести процесса [68].

Использование кристаллографических методик в диагностике ОП и оценке его тяжести основано на анализе изменений структуры твердой фазы сыворотки крови. Ранее в работах Л.В. Савиной были исследованы особенности кристаллоскопических структур сыворотки крови у больных ОП, установлено их соответствие основным метаболическим изменениям – гиперAMILаземии, гипертрипсинемии, гиперлипаземии, гиперсеротонинемии, гипергистаминемии, гипериммуноглобулинемиям М и G. Согласно данным авторов, выявление

различных типов кристаллических структур сыворотки крови может служить методом визуальной диагностики метаболических расстройств при ОП, но значение их для оценки тяжести заболевания не было определено [44]. Также было установлено, что изменение характера кристаллизации содержимого СЖК отражает развитие инфицирования некроза [95].

Лучевые методы обследования играют важную роль в оценке тяжести ОП и прогнозировании течения заболевания. Среди них ведущее место принадлежит компьютерной томографии (КТ) с внутривенным болюсным контрастированием, которая позволяет верифицировать некроз и определить его объем, что имеет первостепенную важность не только для прогнозирования течения болезни, но и для планирования возможного объема оперативного вмешательства в последующем [68; 136]. В силу того, что формирование некроза происходит в течение 1-3 суток заболевания, наиболее характерные и значимые изменения определяются при КТ спустя трое суток от начала приступа. В эти сроки информативность данного метода достигает 85-90% [78]. Разработанный E.J. Balthasar и соавт. на основании данных КТ индекс тяжести применяется при прогнозировании течения заболевания, при этом у пациентов с высоким индексом вероятность возникновения осложнений составляет 92%, а летального исхода – 17%, в то время как при низком – 2% и 0% соответственно [136]. Расчёт указанного индекса базируется на определении объема девитализированных областей в ПЖ, количества СЖК и газа в их содержимом. Однако имеются работы, где подчёркивается значение не только объема некроза, но его глубины и расположения по отношению к сохранной паренхиме. Так при глубоких поперечных некрозах, чаще всего в головке, перешейке или теле, с нарушением целостности панкреатического протока и наличии жизнеспособной ткани ПЖ дистальнее создаются условия для развития внутреннего панкреатического свища. Функционирование внутреннего панкреатического свища способствует распространению воспалительного процесса по забрюшинной клетчатке, формированию СЖК значительного объема, что в подавляющем количестве наблюдений требует хирургического лечения [71; 166]. Данные КТ могут быть

неоднозначными в отношении определения характера парапанкреатических изменений – некроз или СЖК – ввиду нередко плохо развитой сосудистой сети жировой клетчатки [257]. Кроме того, использование КТ с контрастированием ограничено у больных с почечной недостаточностью.

В последние годы все большее применение находит МРТ. МРТ обладает сравнимой с КТ точностью в верификации некроза и прогнозировании тяжелого течения ОП, а согласно результатам отдельных исследований – даже превосходит КТ с контрастированием по перечисленным выше показателям в раннюю фазу заболевания [152; 181]. Исследование, в отличие от КТ, не сопровождается радиационной нагрузкой, выполнимо у пациентов, не переносящих йодсодержащие контрастные вещества. МРТ информативнее в диагностике нарушения целостности панкреатического протока, камней холедоха, а также таких поздних осложнений панкреонекроза, как кровотечения из формирующихся псевдокист [140].

УЗИ является простой в исполнении, доступной, высокоинформативной неинвазивной диагностической методикой. Традиционная трансабдоминальная сонография отличается высокой чувствительностью в выявлении признаков ОП и относительно низкой специфичностью в дифференцировании его отёчной и деструктивной форм [284; 24; 68]. В тоже время, выявление левостороннего гидроторакса при УЗИ обладает диагностической специфичностью 98,9% в отношении некротического ОП [15; 308]. Это определяет использование сонографии как вспомогательного метода верификации диагноза ОП и прогнозирования течения, высоко информативного в выявлении признаков острой обструкции желчевыводящих протоков при билиарном ОП, а также при проведении дифференциального диагноза с другими неотложными хирургическими заболеваниями брюшной полости [75]. УЗИ с контрастным усилением сравнима с КТ в верификации некроза и прогнозировании клинического течения некротического ОП [154]. Эндоскопическое УЗИ имеет большое значение в этиологической диагностике при неустановленной причине ОП [274; 325; 237].

На современном этапе существует весьма внушительный арсенал диагностических средств и методик, позволяющий выделить пациентов с тяжелым течением ОП. В большинстве случаев их информативность максимальна к исходу вторых суток заболевания, в то время как эффективность терапевтического воздействия с целью прерывания патологического процесса наивысшая в первые-вторые сутки [98; 17; 67]. Таким образом, проблема ранней диагностики тяжелой формы ОП не может считаться решенной.

1.4 Стратегия использования антибактериальных препаратов при остром панкреатите

Смертность от инфицированного панкреонекроза в 2-3 раза выше, чем при стерильном процессе [138; 330; 223]. Решение проблемы профилактики инфицирования логически подразумевает назначение антибактериальных препаратов [273]. В ряде рандомизированных исследований по профилактическому применению антибиотиков при некротическом ОП не было обнаружено статистически значимого снижения смертности, частоты развития инфицированного некроза, инфекционных осложнений внепанкреатической локализации. Также не было выявлено влияния на потребность в оперативном лечении и возникновение микозов [269; 271; 179; 272; 217; 305]. В каждую работу было включено небольшое количество пациентов (не более 114), лишь некоторые из проведенных исследований были двойными слепыми плацебо-контролируемыми. В одном мета-анализе было показано, тем не менее, что эффективность профилактического назначения антибиотиков варьирует между различными группами препаратов, и применение имипенема приводит к снижению частоты панкреатической инфекции [326]. В практическом руководстве международной ассоциации панкреатологов (IAP) и американской панкреатологической ассоциации (APA) по ведению больных ОП, созданным на основе принципов доказательной медицины, внутривенное введение антибиотиков с целью профилактики инфекционных осложнений некротического ОП не рекомендовано (сила рекомендации – 1, уровень доказательности – В) [327]. В

пересмотренном японском руководстве по ведению больных ОП на основании результатов мета-анализа 14 рандомизированных контролируемых исследований, проведенного с учетом назначения антибиотиков не позднее 72 часов от начала заболевания, рекомендовано раннее профилактическое применение антибактериальных препаратов у пациентов с тяжелым некротическим ОП, что снижает летальность и частоту инфицирования (сила рекомендации – 2, уровень доказательности – В) [186; 285]. Большинство авторов все же рассматривают в качестве единственного рационального показания к назначению антибиотиков подтверждение панкреатической инфекции [295; 159; 305]. В то же время прогнозирование и диагностика инфицированного панкреонекроза представляют определенные трудности. Распространенные формы некротического ОП практически всегда инфицируются, причем у некоторых больных уже на первой неделе заболевания [174; 262; 19]. Это связано с развитием системной воспалительной реакции и последующим компенсаторным противовоспалительным ответом, который вызывает супрессию иммунной системы и способствует инфицированию некроза [165]. Наряду с клиническим ухудшением состояния больного (нарастание интоксикации, ПОН, стойкая лихорадка) опорными лабораторными критериями служат: повышение в плазме крови уровней СРБ > 60-80 мг/л, прокальцитонина >1,8 нг/мл, значительное увеличение концентраций ИЛ-6, ИЛ-8 [68; 184; 164; 310]. Однако количественное определение указанных серологических маркеров, за исключением СРБ, не является широкодоступным. Наибольшей чувствительностью и специфичностью (до 90%) обладает тонкоигольная аспирационная биопсия под УЗ- или КТ-наведением, хотя ввиду инвазивности процедуры она сама по себе может привести к инфицированию [41; 204]. Существуют также данные, что тонкоигольная аспирация может давать до 25% ложноотрицательных результатов [160]. С целью диагностики инфицирования некроза информативна КТ, выполнение которой позволяет обнаружить газ в содержимом СЖК [230]. В большинстве клиник России и зарубежных стран используется раннее назначение антибиотиков при панкреонекрозе, что связано как с трудностью своевременной дифференциальной диагностики стерильной и

инфицированной форм, так и с наличием многолетнего опыта, указывающего на возможность только консервативного лечения некротического ОП. Большую роль играет также высокий риск развития пневмонии у данной категории тяжелых больных, а также другие ситуации (например, холангит при билиарном ОП), требующие применения антибактериальных средств [87]. Среди назначаемых препаратов предпочтение отдается антибиотикам широкого спектра действия, обладающих достаточной пенетрацией в ткань ПЖ – карбапенемам, цефалоспорином III-IV поколений в сочетании с антианаэробными препаратами, цефоперазону-сульбактаму, фторхинолонам последних поколений (левофлоксацин в сочетании с антианаэробными препаратами, моксифлоксацин) [90; 88; 53; 56]. Дальнейшее изменение антибактериальной терапии проводится согласно результатам бактериологических посевов из зоны некроза или исследования гемокультуры. Необходимо также учитывать, что длительное применение антибиотиков ведет к смене флоры с преимущественно грамотрицательной на грамположительную, в том числе к появлению метициллин-резистентных штаммов [58]. Еще одна важная проблема при лечении больных тяжелым ОП – грибковая инфекция, которая выявляется у 9-30% больных на фоне пролонгированного использования антибиотиков [134; 288]. Увеличение количества осложнений и летальности при присоединении кандидоза, крайне трудная эрадикация грибков из плохо перфузируемой, частично некротизированной ткани ПЖ при уже наступившей колонизации, а также возможность продолжить консервативное лечение при включении антифунгальных препаратов в схему терапии и отсрочить таким образом время хирургического вмешательства служат обоснованием для проведения антифунгальной профилактики [317]. К настоящему времени не проведено рандомизированных исследований, посвященных роли профилактики грибковой инфекции при некротическом ОП [242]. Однако имеются работы, оценивающие вероятность развития кандидоза у тяжелых хирургических больных. К группе высокого риска, нуждающейся в назначении противогрибковых препаратов, относят пациентов, у которых имеется в комбинации сахарный диабет, наличие центрального венозного катетера, полное парентеральное питание,

применение антибиотиков широкого спектра [322; 192]. Некоторые исследователи полагают, что для оценки вероятности развития кандидозной инфекции у больных тяжелым ОП необходимо использовать индекс колонизации кандидами, его высокая отрицательная прогностическая ценность (91%) позволяет воздержаться от профилактического использования антифунгальных препаратов у пациентов со значениями индекса $< 0,5$ [267].

1.5 Хирургическое лечение больных острым панкреатитом

Вопросы хирургической тактики остаются ключевыми и во многом спорными, даже принимая во внимание успехи интенсивной терапии ОП. Общемировая тенденция в лечении ОП состоит в преимущественно консервативном подходе в стерильную стадию заболевания, в выполнении оперативных вмешательств при наступлении инфицирования, предпочтительно в сроки, когда формируется отграничение некротических очагов (после 4 недель от начала заболевания) [331; 285; 89; 327]. Тем не; менее, у ряда больных показания к хирургическому лечению возникают еще в стерильную стадию, а характер вмешательств и показания к ним при инфицированном некрозе значительно варьируют в различных клиниках.

1.5.1 Хирургическое лечение больных острым панкреатитом в стерильную стадию

Развитие **ферментативного перитонита** ряд исследователей рассматривает в качестве показания к выполнению лапароскопии. Удаление выпота путем лапароскопической санации способствует снижению интоксикации [10; 32; 106]. Однако аналогичный эффект достигается и при лапароцентезе, который может быть выполнен под местной анестезией непосредственно в отделении интенсивной терапии. Преимуществами лапароцентеза под УЗ-контролем является возможность выполнения его в кратчайшие сроки при необходимости дифференциального диагноза с другой ургентной патологией брюшной полости, при этом исключается отрицательное влияние изменений гемодинамики, внутрибрюшного давления, газообмена в легких, вызванных карбоксиперитонеумом [11]. У больных с

сомнительным диагнозом ОП и наличием симптомов перитонита показано осуществление лапароскопии с диагностической и лечебной целью [21]. Остаются дискуссионными вопросы о сроках пребывания дренажей в брюшной полости, необходимости дренирования сальниковой сумки и абдоминализации ПЖ, а также влиянии ранней лапароскопии и указанных выше факторов на вероятность инфицирования очагов некроза [149; 135; 39]. М.И. Прудков и соавт. [74] считают целесообразным лапароскопию дополнять фенестрацией париетальной брюшины у больных с явлениями панкреатогенного шока при безуспешности его лечения консервативными методами в течение 6-8 часов. В международных практических рекомендациях по ведению больных ОП лапароскопия как метод лечения в стерильную стадию заболевания не рассматривается [132; 327; 285].

При **билиарном ОП** показания к хирургическому вмешательству в стерильную стадию возникают при холангите, ущемленном камне большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДПК), деструктивном холецистите. Роль ранней эндоскопической ретроградной панкреатикохолангиографии и папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) при билиарном ОП изучалась в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях и мета-анализах, которыми установлено, что ранняя ЭПСТ при тяжелом билиарном ОП и отсутствии обструктивной желтухи и холангита не ведет к уменьшению системного и локального воспаления, при холангите и острой билиарной обструкции выполнение ее показано не позднее 24 часов от постановки диагноза [2; 182; 318]. Аналогичного мнения придерживается и Багненко С.Ф. и соавт. [62], рассматривая только ущемление камня в БСДПК как показание к ЭПСТ в раннюю фазу болезни. Другие авторы считают, что ЭПСТ должна быть выполнена максимально рано при любых признаках желчной гипертензии у больных ОП с ПОН [315; 21]. В ходе мета-анализа 11 рандомизированных исследований в 2015 году было продемонстрировано значимое уменьшение количества осложнений, но не летальности у больных тяжелым ОП при осуществлении ранней ЭПСТ [236].

Показания к хирургическому лечению **абдоминального компартмент-синдрома (АКС)**, который чаще всего развивается в раннюю фазу заболевания,

являются предметом дискуссий. АКС был определен как нарастание ПОН, вызванное повышением внутрибрюшного давления свыше 20 мм рт. ст. [281; 254]. Механизм патогенеза АКС при ОП связан с массивным интерстициальным отеком тканей, снижением податливости легких, уменьшением венозного возврата к сердцу, асцитом, парезом кишечника, что в совокупности ведет к значительному ухудшению микроциркуляции и органной недостаточности. Частота АКС при некротическом ОП составляет от 10 до 60% [215; 118]. По различным данным, внутрибрюшное давление выше 20-30 мм рт. ст. приводит к развитию АКС, а острое повреждение почек с исходом в олигурию возникает при гораздо меньших значениях [8; 286]. Предрасполагающими факторами считают высокообъемную инфузионную терапию, искусственную вентиляцию легких с повышением внутригрудного давления, ацидоз [77; 240]. Показания к хирургической декомпрессии при тяжелом ОП и АКС четко не обозначены, в том числе не установлено пороговое значение внутрибрюшного давления, требующее обязательного оперативного лечения. Неизвестно также насколько велико влияние интраабдоминальной гипертензии на прогрессирование ПОН, так как генез ее имеет множество причин, однако имеется положительная корреляция между уровнем внутрибрюшной гипертензии и показателями шкалы APACHE-II [316; 176; 22; 23; 81; 19]. Так, Mentula P. et al. [300] считают, что при повышении внутрибрюшного давления более 25 мм рт. ст. в раннюю фазу заболевания показано декомпрессионное хирургическое вмешательство. Другие авторы указывают значения более 12 мм рт. ст. при наличии признаков органной дисфункции [119]. Снижение давления в брюшной полости может быть достигнуто выполнением срединной, поперечной двухподреберной лапаростомии, а также подкожной фасциотомии белой линии живота или переднего листка влагалища прямой мышцы [111]. При лапаростомии осуществляется дренирование зон некроза ПЖ и забрюшинной клетчатки. В результате данной операции внутрибрюшное давление снижается, хотя часто остается выше пороговых 12 мм рт. ст. [118]. К ее недостаткам относится возникающее у 100% больных инфицирование некроза, высокая частота развития свищей желудочно-кишечного

тракта, кровотечений. Фасциотомия практически лишена недостатков «открытого» живота, однако не всегда позволяет добиться требуемого снижения давления. Описан пока небольшой опыт таких операций при АКС у пациентов с тяжелым ОП [297]. Учитывая вышесказанное, представляется весьма трудным выделение пациентов из этой крайне тяжелой категории больных, выживаемость которых будет выше при использовании хирургической декомпрессии [176]. Поэтому начинать лечение АКС у больных ОП следует с максимально интенсивных консервативных мероприятий, включая коррекцию положительного жидкостного баланса с использованием постоянной гемофильтрации, назогастральную декомпрессию, седацию, продленную эпидуральную анестезию, нервно-мышечную блокаду, а также выполнение лапароцентеза [238; 5; 300]. Вопрос о выполнении хирургической декомпрессии путем лапаростомии (бисубкостальной или срединной), подкожной фасциотомии белой линии живота следует рассматривать у больных с органной недостаточностью и повышением внутрибрюшного давления свыше 25 мм рт. ст. (Рекомендации Международной Ассоциации Панкреатологов и Американской Ассоциации Панкреатологов) или 20 мм рт. ст. (японское практическое руководство по ведению больных ОП 2015 года) при безуспешности консервативных мероприятий, при этом салниковая сумка и забрюшинное пространство не должны вскрываться с целью минимизации риска инфицирования некроза [327; 285].

Развитие **локальных осложнений ОП** (панкреатогенных скоплений, содержащих жидкостной компонент) требует от врача принятия тактического решения – продолжить консервативное лечение или оперировать. Согласно пересмотренной международной классификации ОП выделены четыре типа СЖК, два из которых развиваются в сроки до 4 недель от начала заболевания (острое перипанкреатическое жидкостное скопление и острое некротическое скопление), другие два – позднее 4 недель (панкреатическая псевдокиста и отграниченный некроз) [123]. В значительной части исследований указывается, что в стерильную стадию больные с СЖК должны преимущественно вестись консервативно. В более ранних практических рекомендациях, основанных на критериях Атланты (1992),

показанием к дренированию СЖК в стерильную стадию было наличие симптомов в виде сохраняющейся боли, особенно после приема пищи, желтухи за счет компрессии дистальной части холедоха или стеноза выходного отдела желудка, что обычно наблюдается спустя 3 недели от начала заболевания, уже на стадии организации некроза [137]. В современном практическом руководстве международной ассоциации панкреатологов и американской ассоциации панкреатологов к описанным выше показаниям добавлено наличие у больного синдрома нарушения целостности панкреатического протока в сочетании со стойкими болями или симптомами компрессии соседних органов, рекомендуемые при этом сроки дренирования – 4-8 недель от начала заболевания, что соответствует уже формированию отграниченного некроза [123]. Однако, существуют работы, в которых показана необходимость раннего выявления некротического повреждения протока ПЖ. У пациентов с глубокими поперечными некрозами ПЖ и сохранением жизнеспособной паренхимы за некрозом существует угроза возникновения внутреннего панкреатического свища и РПП. Выполнение миниинвазивного дренирования или эндоскопической реканализации панкреатического протока до наступления инфицирования способствует снижению летальности у таких больных [33; 250]. Необходимость дренирования острых некротических скоплений в стерильную стадию у больных с формированием внутреннего панкреатического свища отражена в резолюции XX международного конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ [83].

По мнению E. Zerem [331], в результате массивного некроза ПЖ и забрюшинной клетчатки значительные по объему СЖК, формирующие РПП, даже при отсутствии инфицирования являются источником цитокинов и биологически активных веществ, которые способствуют развитию и прогрессированию органной недостаточности. В этой связи, удаление токсичных медиаторов из стерильных СЖК может уменьшить выраженность системной воспалительной реакции при тяжелом ОП [331].

Ранее некоторые авторы рассматривали **прогрессирование ПОН** в течение первой недели заболевания как показание к хирургическому лечению в объеме

лапаротомии, абдоминализации ПЖ, дренировании сальниковой сумки [204; 72; 247; 303; 69]. Однако, выполнение лапаротомии в эти сроки связано с увеличением летальности и числа осложнений [110; 72; 301; 199; 114; 89]. В настоящее время операции, выполняемые в стерильную стадию в связи с неэффективностью консервативного лечения и прогрессированием ПОН, практически повсеместно оставлены [203; 64; 331].

1.5.2 Хирургическое лечение больных острым панкреатитом в стадию инфицирования

Развитие инфицирования и гнойных осложнений составляет основную часть показаний к хирургическому лечению больных ОП. Необходимо отметить, что ранее большинство исследователей рассматривали необходимость операции при инфицировании, подтвержденном результатами тонкоигольной аспирации или данными КТ [141]. Впоследствии в ряде работ, а также практических рекомендациях стала подчеркиваться первостепенная важность клинического ухудшения состояния больного в виде нарастания болей, сохранения лихорадки, воспалительных изменений в анализе крови, нарастания органной дисфункции, несмотря на проводимое лечение. Таким образом, показание к хирургическому вмешательству стало определяться не только как верифицированный инфицированный некроз, но и как наличие клинических признаков его развития [160; 327; 285]. Кроме того, существует точка зрения о возможности продолжения консервативного лечения даже при обнаружении микроорганизмов в очагах некрозов с использованием целевой антибактериальной терапии согласно полученному спектру чувствительности [304; 180; 311; 331]. Это позволяет осуществить секвестрэктомию в более поздние сроки (позднее 4 недель от начала заболевания), когда ее выполнение технически проще, меньше риск кровотечений, ниже показатели летальности [133; 235].

Существуют различные подходы к дренированию инфицированного некроза [169]. Лапаротомия (поперечная бисубкостальная или верхне-срединная) предоставляет широкий доступ к очагам некроза для выполнения секвестрэктомии.

Операция может быть завершена формированием бурсостомы или широкой бурсоретроперитонеостомы для последующих этапных секвестрэктоми [68; 89; 97; 39; 19; 302], установкой дренажей типа Пенроуза или двухпросветных дренажей для осуществления лаважа в послеоперационном периоде с ушиванием брюшной полости. Использование методики «открытого» живота сопровождается относительно высокой частотой свищей желудочно-кишечного тракта, аррозивных кровотечений и инцизионных грыж [68; 169]. Сроки выполнения санационных релапаротомий зависят от распространенности деструктивного процесса, темпов секвестрации. Буткевич А.Ц. и соавт. [68] рекомендуют интервал в 4-6 суток, так как в более короткий промежуток отсутствует существенная динамика местного статуса. Использование закрытого постоянного проточно-промывного дренирования даже в наиболее тяжелой группе пациентов со средним баллом по шкале APACHE II более 17 соответствует наименьшей летальности, но требует большего числа релапаротомий [252]. Хорошие результаты закрытого дренирования могут быть достигнуты при применении многофункциональных широкопросветных дренажей с рабочим каналом для видео-ассистированных секвестрэктоми [4]. Травматичность лапаротомии и возникновение осложнений способствовало разработке и внедрению методов миниинвазивного дренирования инфицированного некроза, к которым относятся чрескожное пункционное дренирование под УЗ- или КТ-контролем, открытое дренирование и секвестрэктомия из мини-доступа, эндоскопические трансмуральные доступы, внебрюшинная видео-ассистированная секвестрэктомия.

Чрескожное пункционное дренирование инфицированных СЖК сопровождается наименьшей операционной травмой и может быть осуществлено под местной анестезией. Согласно результатам исследований и данным систематических обзоров, эффективность чрескожного пункционного дренирования как окончательного метода хирургического лечения достигает 49%-56,2% у больных с инфицированным некрозом [43; 177; 63; 38; 255]. Дренажи, устанавливаемые пункционным путем, характеризуются относительно небольшим диаметром (12Ch-14Ch), что обуславливает нередко их обтурацию некротическими

массаи и, как следствие, необходимость повторных вмешательств [89; 48; 331]. Эта проблема может быть решена при использовании специальных дилататоров и инструментов для чрескожной секвестрэктомии [27]. У значительной доли пациентов пункционное дренирование инфицированных СЖК позволяет стабилизировать состояние и отсрочить открытое вмешательство, которое может быть выполнено уже при отграничении очагов некроза [3; 51; 105]. С другой стороны, неадекватное функционирование дренажей может приводить к прогрессированию гнойных осложнений [60]. Определение оптимальных показаний для данного вида лечения с учетом характера жидкостного скопления, объема панкреатического некроза и распространенности парапанкреатита требует дальнейшего изучения.

Дренирование инфицированного некроза из открытого внебрюшинного мини-доступа (люмботомия, разрез по Пирогову в подвздошной области) характеризуется малой травматичностью, отсутствием контакта со свободной брюшной полостью, при этом существует возможность сразу удалить свободно лежащие секвестры, установить дренажи более крупного диаметра, чем при пункционном дренировании, последующие санации проводить также внебрюшинно [100]. К внебрюшинным мини-доступам относятся и небольшие параректальные или трансректальные разрезы, выполняемые в проекции гнойника в сроки, когда уже имеется отграничение очагов некроза (позднее 4 недель) [79].

Эндоскопическая секвестрэктомия выполняется по методике NOTES (natural orifices endoscopic surgery) при формировании отграниченного некроза в непосредственной близости от просвета желудка или двенадцатиперстной кишки, т.е. преимущественно при центральном типе парапанкреатита. Перед вмешательством осуществляется эндоскопическое УЗИ для точной локализации гнойно-некротической полости и определения безопасной точки дренирования, пунктируется задняя стенка желудка, с помощью дилататоров формируется канал для секвестрэктомии. Для лаважа и дренирования используются катетеры 7 Ch-10 Ch типа «pigtail» [313; 314]. Результаты исследований демонстрируют, что эндоскопическое дренирование является эффективным методом лечения

инфицированного некроза и сопровождается меньшим числом осложнений, чем открытые хирургические вмешательства [314; 320; 296]. Тем не менее, количество анализируемых больных было небольшое, для уточнения роли эндоскопических методов необходимо проведение мультицентровых рандомизированных исследований [169].

Видео-ассистированная секвестрэктомия выполняется путем лапароскопического или забрюшинного доступа и осуществляется чаще всего в качестве второго этапа при неэффективности чрескожного пункционного дренирования [79; 283; 324]. Забрюшинная видео-ассистированная секвестрэктомия также используется в комбинации с эндоскопической секвестрэктомией при сочетании центрального парапанкреатита с поражением забрюшинной клетчатки по левому или правому типу [150; 151].

Большинство исследователей единодушны во мнении, что секвестрэктомия должна осуществляться преимущественно тупым образом, путем вакуумирования, гидропрепаровки, с использованием ультразвуковой кавитации [69; 4; 59].

Данные систематических обзоров литературы свидетельствуют об отсутствии значимых преимуществ при использовании одного вида миниинвазивного лечения инфицированного некроза по сравнению с другими. Каждая методика имеет свои показания и ограничения в применении, кроме того результаты зависят от освоения технологии в конкретном лечебном учреждении [151].

В настоящее время существуют различные подходы к использованию открытых и миниинвазивных методов хирургического лечения инфицированного некроза. При «step-up» подходе на первом этапе выполняется чрескожное пункционное дренирование под УЗ- или КТ-контролем, при неэффективности которого далее осуществляются миниинвазивные хирургические вмешательства (забрюшинная видео-ассистированная секвестрэктомия или эндоскопическая секвестрэктомия), а открытые операции применяются в качестве резервного последнего этапа. При «step-down» подходе первоначально выполняется открытая

операция, а миниинвазивные методики – для последующего лечения [133; 331; 298; 294]. Сравнение указанных подходов к лечению в мультицентровом рандомизированном исследовании «PANTER» (Pancreatitis, Necrosectomy versus step-up approach) показало, что осуществление «step-up» подхода сопровождается меньшим числом осложнений и летальностью у больных некротическим ОП [255]. Однако данные систематического обзора 2016 года по данной проблеме не позволяют однозначно говорить о преимуществе «step-up» подхода, что обусловлено отчасти низкими показателями летальности при открытых вмешательствах при выполнении их в высокоспециализированных центрах [160; 214].

Таким образом, единый унифицированный метод хирургического лечения больных с инфицированным некрозом не определен. Использование новых классификационных критериев ОП [123] позволит более четко стратифицировать пациентов, уточнить показания и оптимизировать сроки применения той или иной методики в рамках существующих подходов.

Обзор литературных данных, посвященных ОП, свидетельствует о большом количестве нерешенных вопросов, касающихся патогенеза, ранней диагностики и прогнозирования развития тяжелой формы заболевания, стратегии применения антибактериальных препаратов, хирургического лечения больных со стерильным некрозом и в стадию инфицирования, что диктует необходимость продолжения научных исследований в этой области.

Глава 2. Характеристика больных и методы исследования

Работа выполнена на кафедре госпитальной хирургии им. Б.А. Королева Нижегородской государственной медицинской академии и основана на результатах анализа различных аспектов диагностики и лечения пациентов с ОП и его осложнениями, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ НО «Городская больница №35» г. Нижнего Новгорода в 2002 – 2015 г

2.1 Клиническая характеристика больных

В исследование включено 314 клинических наблюдений ОП у больных, находившихся на лечении в ГБУЗ НО «Городская больница №35» г. Нижнего Новгорода с 2002 по 2015 г. Пациентов с интерстициальным ОП было 71, с некротическим ОП – 189. В 54 наблюдениях диагностированы постнекротические псевдокисты ПЖ, сформированные вследствие перенесенных ранее приступов ОП.

Разделение на интерстициальный и некротический ОП у 36 больных проведено на основании результатов КТ или МРТ с внутривенным контрастированием, у 138 больных – на основании интраоперационных данных, у 21 больного – на основании протоколов аутопсий (не оперированные умершие больные), у 47 больных – на основании особенностей ультразвуковой картины при формировании СЖК (неоднородное содержимое скоплений). У 72 больных диагноз интерстициального или некротического ОП поставлен только на основании динамического наблюдения, при этом к интерстициальной форме отнесены все наблюдения регресса клинических и лабораторных симптомов ОП в течение первой недели заболевания, к некротической форме – случаи, когда имела место и фаза ферментной токсемии, и реактивная фаза, что сопровождалось сохранением сдвига лейкоцитарной формулы влево (более 6% палочко-ядерных форм лейкоцитов) в течение не менее 10 дней.

Среди больных мужчин было 226, женщин – 88. Медиана возраста составила 45 лет, интерквартильный размах 25-75% (ИКР) – 35-57 лет (мужчины – 43 года, ИКР – 34-54 года, женщины – 55 лет, ИКР – 42-67 лет) (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Распределение больных по полу и возрасту

Пол	Возраст, лет					
	до 25	25-44	45-59	60-74	75-89	более 90
Мужчины	13	110	70	23	10	0
Женщины	2	25	26	24	10	1
Всего	15	135	96	47	20	1

Соотношение больных разных клинических групп по возрасту представлено на рисунке 2.1. Во всех группах преобладали пациенты трудоспособного возраста.

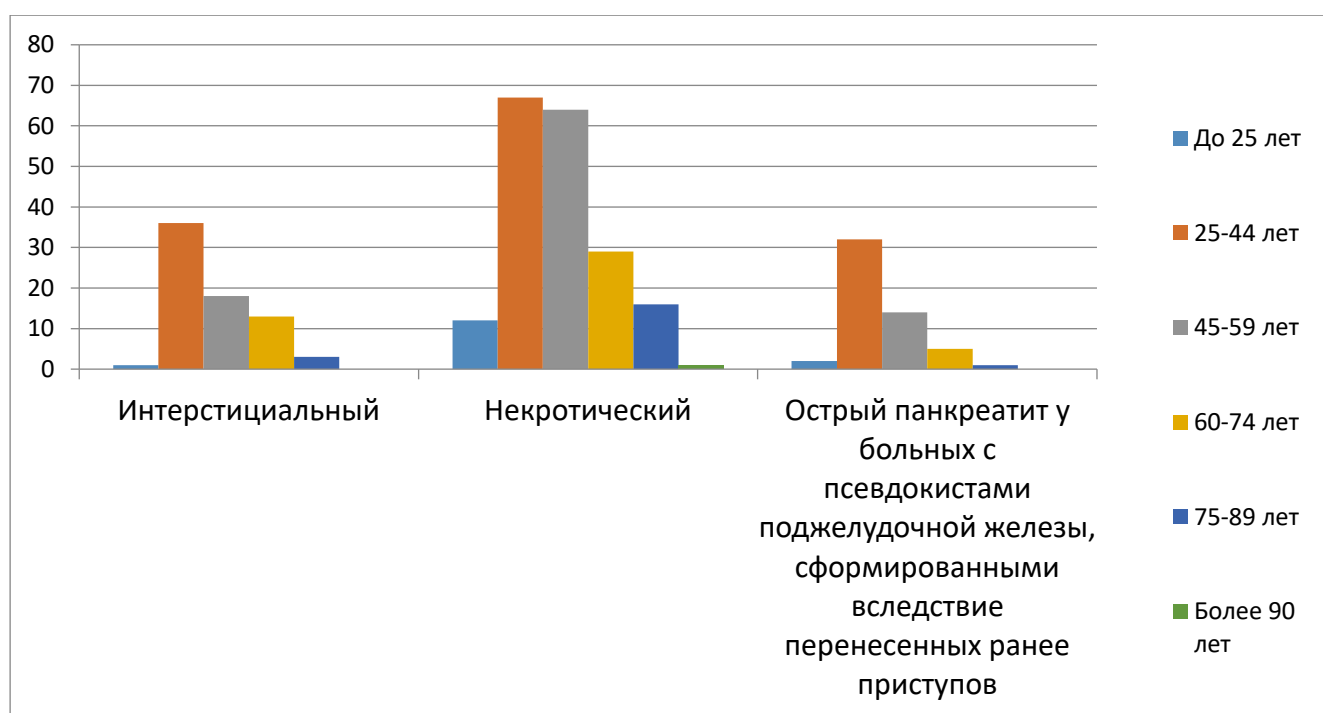


Рисунок 2.1 – Соотношение больных по возрасту в разных клинических группах

Медиана длительности пребывания в стационаре при интерстициальном ОП составила 10 дней (ИКР – 8-15 дней), при некротическом – 23 дня (ИКР – 12-37 дней), в группе больных с наличием постнекротических псевдокист – 21 день (ИКР – 14-33 дня).

Стратификацию по тяжести ОП проводили при поступлении, далее – по наличию преходящей или стойкой органной недостаточности после 48 часов интенсивной терапии, направленной на ее купирование, а также по развитию локальных или системных осложнений. Наличие органной недостаточности

устанавливали на основании критериев модифицированной шкалы Маршалла [123]. Определение 2 баллов или более при оценке каждой из систем (дыхательной, сердечно-сосудистой, почечной) считали органной недостаточностью. Разделение по тяжести органной недостаточности (по количеству баллов свыше 2) не проводили. Легкий ОП устанавливали на основании отсутствия органной недостаточности, локальных или системных осложнений. ОП средней тяжести определяли при наличии у больного органной недостаточности, которая регрессировала не позднее 48 часов от начала терапии или при выявлении локальных или системных осложнений заболевания. К тяжелому ОП относили наблюдения, когда органная недостаточность сохранялась более 48 часов вне зависимости от наличия локальных или системных осложнений. Окончательное распределение пациентов по тяжести соответственно пересмотренной классификации Атланты [123] представлено в таблице 2.2. Согласно этой классификации, выделяли фазы течения ОП – раннюю (в течение 1 недели от начала болезни) и позднюю (после первой недели).

Таблица 2.2 – Распределение пациентов по тяжести ОП в клинических группах

Клиническая группа	Легкий	Средней тяжести	Тяжелый	Всего
Интерстициальный ОП	53 (75%)	18 (25%)	-	71 (100%)
Некротический ОП	-	113 (60%)	76 (40%)	189 (100%)
ОП у больных с постнекротическими псевдокистами ПЖ	43 (80%)	11 (20%)	-	54 (100%)
Всего	96 (31%)	142 (45%)	76 (24%)	314 (100%)

У 137 больных начало заболевания было связано со злоупотреблением алкоголем, у 53 – с погрешностью в диете. Желчнокаменная болезнь была у 69 человек. У 3 пациентов пожилого и старческого возраста интраоперационно и на аутопсии были выявлены выраженные атеросклеротические изменения ветвей чревного ствола, верхней брыжеечной артерии с признаками тромбоза, что позволяло предположить сосудистый генез некротического ОП. Гипертриглицеридемия (триглицериды сыворотки крови более 1000 мг/дл) при отсутствии других возможных этиологических факторов была у 1 больного

молодого возраста с декомпенсированным сахарным диабетом. Послеоперационный ОП (гастрэктомия по поводу низкодифференцированного рака желудка) имел место у 1 больной. В 50 наблюдениях установить причину заболевания не удалось. Соотношение причин ОП в разных клинических группах представлено на рисунке 2.2.

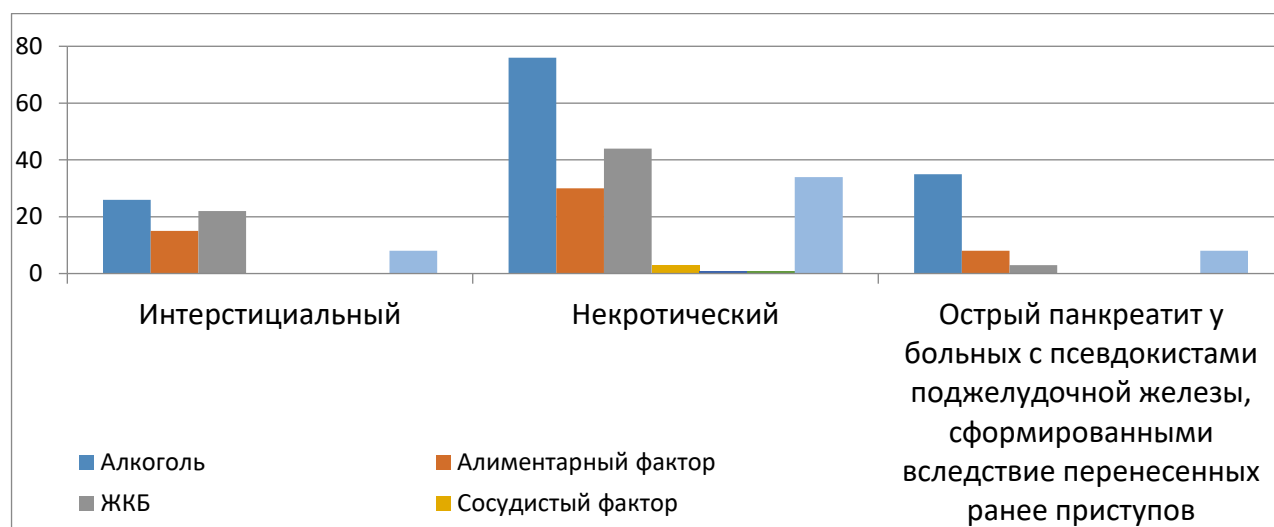


Рисунок 2.2 – Соотношение больных по причинам ОП в разных клинических группах

Алкоголь был ведущим этиологическим фактором во всех группах. Желчнокаменная болезнь занимала 2-е место, за исключением группы пациентов с ОП и наличием псевдокист, где приступ развивался на фоне уже имеющихся морфофункциональных изменений в ПЖ и чаще был связан с алиментарными причинами.

122 человека были госпитализированы с первым приступом ОП. Один и более приступов ранее были у 178 пациентов. У 39 больных уточнить анамнез не представлялось возможным в результате ретроспективного характера анализа (21) или ввиду тяжести состояния пациента (18). Соотношение больных по характеру приступов (первый приступ, наличие приступов ОП в анамнезе) в разных группах представлено на рисунке 2.3.

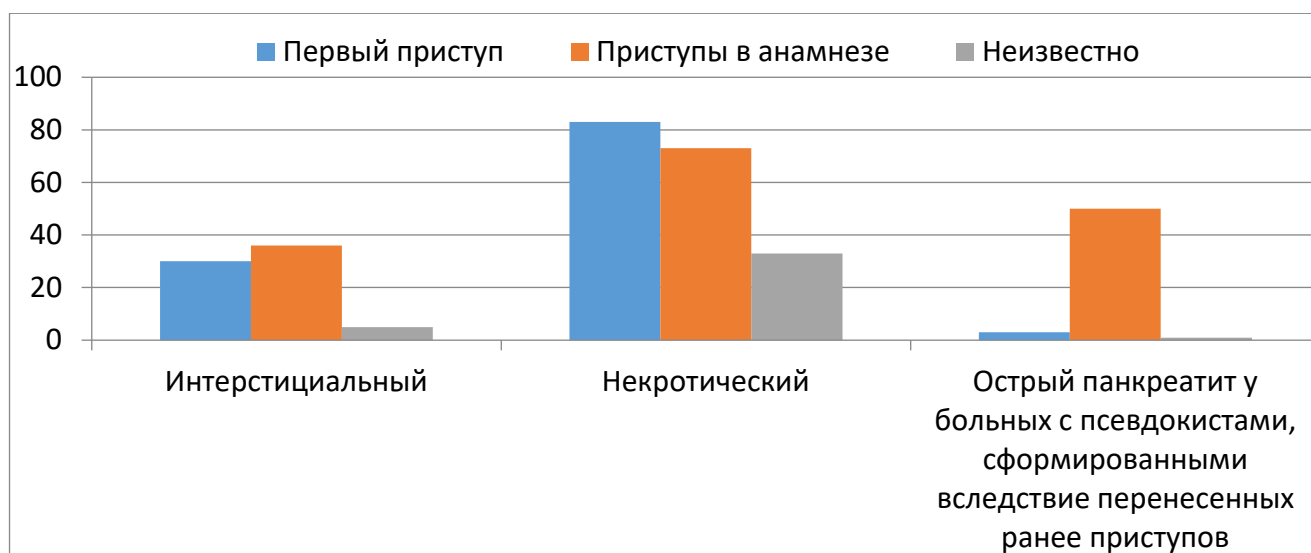


Рисунок 2.3 – Соотношение больных по характеру приступов в разных группах

В течение первых 24 часов от начала заболевания было госпитализировано 133 человека, в интервале 1-3 суток – 68, свыше 3 суток – 66 больных. В 47 наблюдениях давность заболевания уточнить не представлялось возможным (рисунок 2.4).

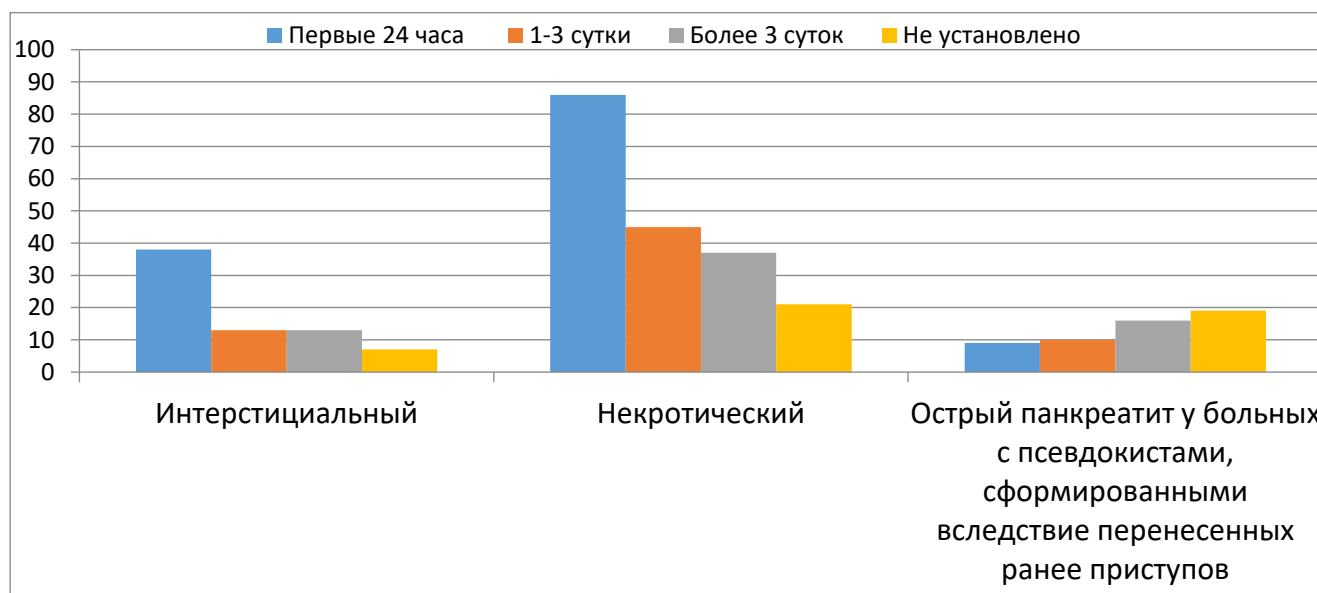


Рисунок 2.4 – Длительность заболевания до момента поступления больных в стационар в разных клинических группах

2.2 Методы исследования

2.2.1 Оценка жалоб, результатов первичного клинического исследования, определение органной дисфункции и органной недостаточности

Болевой синдром оценивали как сильный или умеренный на основании ретроспективного анализа записей дежурных врачей в истории болезни на момент поступления пациента. Кожные симптомы считали положительными при наличии фиолетовых пятен на лице и туловище, цианоза боковых поверхностей живота и вокруг пупка. К симптомам панкреатической энцефалопатии относили дезориентацию, возбуждение, галлюцинации, заторможенность, нарушения сознания [145].

При поступлении наличие органной дисфункции в отношении сердечно-сосудистой, почечной и дыхательной систем. Признаками сердечно-сосудистой дисфункции считали АДсист < 90 мм рт. ст., дыхательной – ЧД > 20 в минуту, цианоз; почечной – снижение диуреза менее 500 мл в сутки. Наличие органной недостаточности в течение госпитализации устанавливали согласно критериям модифицированной шкалы Маршалла [123].

2.2.2 Ультразвуковое исследование

УЗИ выполняли на аппаратах SONOACE PICO (Medison), ECO 7 (Medison), M7 (Mindray) при помощи конвексных датчиков для трансабдоминального сканирования С 3-7D, 2-6IC, С 5-2s с изменяемой частотой 3-7 МГц, 2-6 МГц, 2,5-5 МГц соответственно. УЗИ осуществляли в В-режиме, дополняли доплерографией сосудов гепатопанкреатодуоденальной зоны в режимах цветного картирования, импульсно-волнового и энергетического доплера. Исследование проводили всем пациентам при поступлении, ежедневно в раннюю фазу заболевания в группе больных с признаками тяжелого ОП с целью оценки динамики появления и нарастания выпота в брюшной и плевральной полостях, состояния желчевыводящей системы.

При первичном осмотре при УЗИ оценивали:

1. Прямые эхоскопические признаки ОП (диффузное увеличение размеров ПЖ, нечеткость контуров, снижение эхогенности, нарушение однородности структуры, изменение визуализации крупных сосудов (*v. portae, a. et v. mesenterica superior, a. et v. lienalis, a. gastroduodenalis*), появление анэхогенных участков в перипанкреатической зоне).

2. Эхо-симптомы, позволяющие косвенно судить о развитии выраженного воспаления в ПЖ (выпот в брюшной полости, левой плевральной полости, увеличенный тонкостенный желчный пузырь с уровнем эхогенной желчи в сочетании с дилатацией холедоха). Количество свободной жидкости оценивали как значительное при визуализации ее во всех отделах брюшной полости и наличии анэхогенного пространства между брюшной стенкой и петлями кишечника в боковых отделах брюшной полости 2 см и более.

3. Состояние желчевыводящей системы: наличие или отсутствие конкрементов, желчной гипертензии (с определением уровня блока желчных протоков).

4. Характер кровотока в *a. mesenterica superior* и *truncus coeliacus*, наличие пареза поперечно-ободочной кишки и тонкой кишки.

Выявление при УЗИ неоднородного содержимого жидкостного образования в брюшной полости или забрюшинном пространстве, формирующегося в течение заболевания, служило критерием для классификации данной жидкостной структуры как локального осложнения некротического ОП. Сонографию применяли для контроля динамики объема панкреатогенных СЖК, определения наличия отграничивающей стенки, а также в послеоперационном периоде с целью его мониторинга и выявления возможных осложнений, анализа эффективности пункционно-дренирующих вмешательств. Результаты сканирования фиксировали на жестком диске УЗИ-аппарата и включали в компьютерную базу данных протоколов осмотра.

2.2.3 Фиброгастродуоденоскопия

Фиброгастродуоденоскопию проводили с помощью фиброскопов с торцевой оптикой (модель Pentax EG 2790 K) и боковой оптикой (модель Olympus JF E). Больным с остро возникшей интенсивной болью в правом подреберье, желтухой, выявленными при УЗИ признаками билиарной гипертензии по дистальному типу фиброгастродуоденоскопию с осмотром большого сосочка двенадцатиперстной кишки на предмет ущемленного в нем камня и возможности эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) выполняли в первые часы от момента поступления в стационар, сразу после УЗИ. Для местной анестезии использовали 10% раствор лидокаина в виде аэрозоля. Видеозаписи исследований включали в компьютерную базу данных протоколов осмотра.

2.2.4 Компьютерная и магнитно-резонансная томография

Мультиспиральную компьютерную томографию проводили на аппаратах Aquilion 64 (Toshiba), SOMATOM Sensation 64 CARDIO (SIEMENS). Для верификации некроза, его локализации и глубины использовали внутривенное болюсное контрастирование («Омнипак»). Паранепанкреатит классифицировали как НПП – поражение клетчатки вокруг ПЖ выше брыжейки поперечной ободочной кишки и РПП – поражение клетчатки ниже брыжейки поперечной ободочной кишки по центральному, правому или левому типам, а также с сочетанием правого и левого типа [239].

Магнитно-резонансную томографию выполняли на аппаратах Magnetom Symphony Maestro Class 1.5 T, HITACHI APERTO. Для внутривенного контрастирования использовали Омнискан, Магневист.

2.2.5 Инфракрасная локальная термография

Исследование выполняли при панкреатическом инфильтрате с помощью серийно выпускающегося инфракрасного термометра СЕМ Thermodiagnosics. Измерения осуществляли в зоне инфильтрата путем прикладывания рабочей поверхности термометра к кожным покровам: в эпицентре – основная точка, в 5-8

других точках в его проекции. Точки сравнения – на 3 см выше середины паховой связки с обеих сторон. Термометрию проводили ежедневно в одно и то же время утром до приема пищи при комнатной температуре, в отсутствие потоков воздуха и вдали от источников тепла. В течение 10 минут непосредственно перед измерением зону обследования освобождали от одежды для термоадаптации. Результаты в виде температуры в градусах Цельсия обрабатывались с помощью компьютерной программы «Термоимидж» (Свидетельство государственной регистрации программы ЭВМ «Термоимидж» №2010612706 от 21.04.2010) с построением термограмм. При этом зоны с относительно высокой температурой окрашивались в красный и оранжевый цвета, со средней температурой – в желтый и зеленый, с относительно низкой температурой – в синий и фиолетовый (рисунок 2.2.5.1). Вычисляли следующие температурные показатели: $T_{\text{макс}}$ – максимальная температура в проекции инфильтрата, $T_{\text{сравн}}$ – температура в точке сравнения, ΔT – разница между максимальной температурой в проекции инфильтрата и температурой в точке сравнения ($\Delta T = T_{\text{макс}} - T_{\text{сравн}}$).

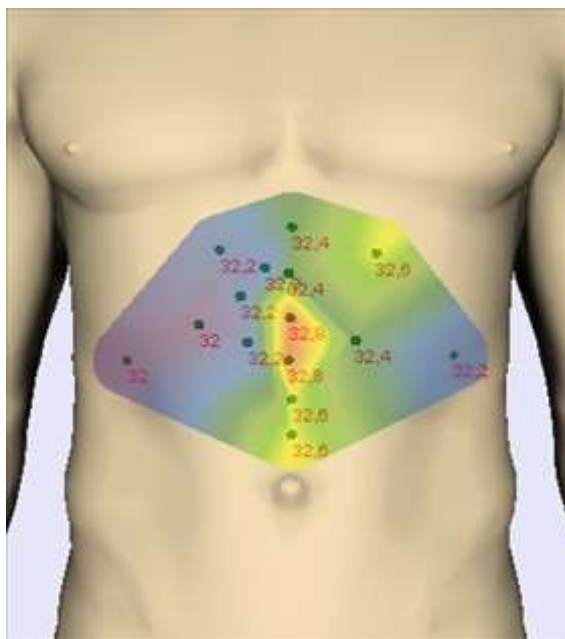


Рисунок 2.2.5.1 – Термограмма. Больной К., некротический ОП с формированием инфильтрата в эпигастральной области

2.2.6 Холаangiография, фистулография

Для выполнения холаangiографии (интраоперационной, ретроградной) и фистулографии использовали рентгеновские аппараты Медикс-Р-Амико (напряжение 70-75 кВ, сила тока 125 мА, экспозиция 0,32-0,5 секунд) и 9Л-5 (напряжение 60-70 кВ, экспозиция 1-1,5 мс). Контрастным веществом служил препарат «Урографин» 76% – 20 мл в разведении с 0,25% раствором новокаина в соотношении 2:1.

2.2.7 Лабораторные исследования

Изучали общепринятые показатели клинического анализа крови и следующие биохимические показатели:

1. Гематокрит – на автоматическом гематологическом анализаторе Micro CC-18.
2. Глюкоза – на автоматическом глюкометре Энзискан.
3. Билирубин – фотоколориметрически по Индрасику.
4. Аминотрансферазы – фотоколориметрически с использованием специальных буферных реагентов MEDICA.
5. Щелочная фосфатаза – кинетическим методом.
6. γ -глутамилтрансфераза – оптимизированным кинетическим методом.
7. α -амилаза сыворотки крови и мочи – оптимизированным энзиматическим кинетическим методом с помощью набора реагентов серии «Витал-FL-E».
8. Альбумин – унифицированным фотоколориметрическим методом.
9. Кальций – фотоколориметрическим методом с о-крезолфталеин-комплексом.
10. Триглицериды – энзиматическим фотоколориметрическим методом с помощью набора реагентов серии «Витал-Европа».
11. С-реактивный белок – количественное определение фотометрическим турбидиметрическим тестом с помощью CRP Reagent kit (HUMAN).

12. Прокальцитонин – полуколичественное определение в сыворотке крови иммунохроматографическим методом с помощью набора BRAHMS PCT®-Q (BRAHMS).

Показатели 3–11 определяли при помощи биохимического анализатора MEDICA EasyRA.

2.2.8 Исследование растворимых форм мембранных антигенов

Сывороточное содержание растворимых форм мембранных антигенов CD95, CD25, CD54 и CD38 определялось с помощью иммуноферментного анализа, основанного на применении моноклональных антител серии ИКО и поликлональных антител против антигенов мононуклеарных клеток крови человека [55]. Сорбция антител на твердую фазу проводилась на разборных полистироловых планшетах (ВНИИ «Медполимер»). В качестве пероксидазного субстрата использовался тетраметилбензидин (Sigma). Остановка ферментативной реакции осуществлялась с помощью 5% раствора серной кислоты. Учет результатов иммуноферментного анализа проводился с использованием фотометра Multiscan EX (Thermo Fischer Scientific) при длинах волн 450 и 620 нм. Результаты измерений выражались в условных единицах (U/ml). При оценке динамики показателей учитывались изменения ≥ 100 U/ml. Исследования проводили на базе НИИ молекулярной биологии и региональной экологии ФГАОУ ВО Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского в сотрудничестве с проф., д.м.н. Новиковым В.В., к.б.н. Касатовой Е.С.

2.2.9 Исследование твердой фазы биологических жидкостей

Структуропостроение твердой фазы биологических жидкостей изучали с помощью метода клиновидной дегидратации [109; 35]. В основе метода лежит неравномерное изменение физических свойств и концентрации растворенных веществ при испарении с открытой поверхности капли, представляющей выпуклую полусферу с разной толщиной слоя в центре и на периферии. Соли перемещаются

в сторону меньшей концентрации растворенных веществ (к центру капли), дегидратируя компоненты с высоким молекулярным весом и переводя их в твердую фазу по периферии капли [109]. Процесс происходит стадийно с образованием определенных областей твердой фазы за счет соответствующих компонентов биожидкости с определенными физико-химическими параметрами. Венозную кровь (с последующим получением сыворотки) забирали у пациентов при поступлении в стационар, через 12 часов, ежедневно в течение первых 3 дней и далее по показаниям. Другие биологические жидкости (перитонеальный экссудат, лимфа из грудного лимфатического протока, содержимое СЖК, выпот из плевральной полости) забирали интраоперационно. Каплю объемом 20 мкл помещали на предметное стекло, расположенное горизонтально, высушивали при температуре 20-25⁰С и относительной влажности 65–70%, минимальной подвижности окружающего воздуха в течение 3 часов. Исследование структурообразующих элементов дегидратированной капли проводили с помощью микроскопа Bresser Violam с увеличением x25. Микрофотографирование осуществляли цифровой камерой Nikon E 4500. Мелкую сеть трещин и структуры треугольной формы в периферической зоне, кристаллические структуры в центральной зоне в виде дендритов, ветвящихся под углом 60⁰ или 90⁰, оценивали по их наличию или отсутствию. Гиперпигментацию в периферической зоне оценивали по степени выраженности: слабо выражена – занимает менее одной трети периферической зоны дегидратированной капли, умеренно выражена – занимает до двух третей периферической зоны, сильно выражена – занимает всю периферическую зону. Исследования проводили в сотрудничестве с проф., д.м.н. Потехиной Ю.П.

2.2.10 Микробиологические исследования

Материал для микробиологического исследования забирали в стерильных условиях интраоперационно (экссудат из брюшной полости, сальниковой сумки, отделяемое при вскрытии забрюшинной флегмоны, со стенок абсцессов, при пункции СЖК), а также из дренажей и со стенок ран в послеоперационном периоде.

Для отбора и транспортировки проб аэробов, факультативных анаэробов и требовательных микроорганизмов использовали системы Dryswab® – зонды-тампоны с полужидкой средой Amies с углем или без угля.

Анализ микрофлоры включал следующие этапы:

1. Посев на специальные среды.
2. Выделение чистой культуры.
3. Идентификация и дифференциация выделенных культур микроорганизмов при помощи пластин биохимических дифференцирующих (энзимоидентификация) с интерпретацией результатов на основе каталога кодов и специального программного обеспечения. Также определение видовой принадлежности выделенных чистых культур выполняли на основе технологии MALDI-TOF MS методом прямого профилирования на масс-спектрометре Microflex (Bruker Daltonics), оснащенный азотным лазером 337 нм, с использованием программы Maldi Biotyper automatic. Сравнение полученного масс-спектра с масс-спектрами референсной библиотеки осуществляли с помощью программного обеспечения flexControl и flexAnalysis. Надежность идентификации отражала система баллов (scores), разработанная на основе статистических алгоритмов, где значение score = 2.300-3.000 соответствовало достоверной вероятности видовой идентификации [229].
4. Определение чувствительности к антибиотикам, бактериофагами, при необходимости – к противогрибковым препаратам. Использовали диффузионный метод, основанный на диффузии антимикробного препарата из диска (Научно-исследовательский центр фармакотерапии, Hi-media) в плотную питательную среду и подавлении роста исследуемой культуры в той зоне, где концентрация препарата превосходит минимальную подавляющую. Точность и воспроизводимость результатов диско-диффузионного обеспечивалась максимальной стандартизацией всех ступеней исследования с применением диспенсера дисков. Интерпретация значений диаметра зон задержки роста при

определении чувствительности к антимикробным препаратам проводилась в соответствии с табличными данными.

Для морфологического исследования биопленки на поверхности катетеров применяли метод сканирующей электронной микроскопии на микроскопической станции JSM (Jeol) при увеличении от 1000 до 10000 раз. С целью оценки чувствительности к антибиотикам микробов, находящихся в составе биопленок, в условиях *in vitro* в 96-луночных планшетах на основе колоний микроорганизмов, выделенных из дренажного материала, моделировали биопленки [139]. В лунки 96-луночного планшета («микропланшеточный тест») с 24-часовыми биопленками добавляли антибиотики в терапевтических концентрациях. Через 12 часов при помощи окраски кристаллическим фиолетовым оценивали целостность биопленок. Краситель элюировали из биопленок смесью этанол-изопропанол, степень интенсивности окраски элюатов измеряли спектрофотометрически (610 нм). В качестве контроля использовали биопленки без антибиотика. Результаты выражали в процентах относительно контрольных значений.

Проведение микробиологических исследований соответствовало утвержденным приказам, методическим рекомендациям и указаниям – СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность»; Приказ МЗ СССР от 22.04.1985 № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений»; Методические указания МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории»; Методические указания МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам»; Методические рекомендации «Методы бактериологического исследования в клинической микробиологии».

2.3 Методы лечения

2.3.1 Методика консервативного лечения острого панкреатита

После осмотра в приемном отделении больные с симптомами органной дисфункции, а также с сильным болевым синдромом, наличием кожных знаков, признаками энцефалопатии, повышенным или пониженным уровнем глюкозы крови, лейкоцитозом $>20 \times 10^9/\text{л}$ госпитализировались в отделение реанимации и интенсивной терапии. Остальным пациентам консервативное лечение начиналось в условиях хирургического отделения. Комплекс мероприятий включал гипотермию эпигастральной области, установку назогастрального зонда, инфузии кристаллоидов объемом до 2 литров с учетом массы тела и сопутствующей патологии, спазмолитических средств, обезболивание нестероидными противовоспалительными препаратами. Использовали также методику форсированного диуреза. Вводили препараты синтетических аналогов соматостатина в дозировке 100 мкг 3 раза в сутки в течение трех дней, у ряда больных (при сохраняющемся болевом синдроме, гиперамилаземии) до семи дней. Антибактериальные препараты не назначали.

Больным, госпитализированным в отделение реанимации и интенсивной терапии, кроме назогастрального зонда устанавливали центральный венозный и уретральный катетеры. Расчет скорости вливаемых жидкостей базировался на комплексной оценке почасового диуреза, Ht, среднего артериального давления, в меньшей степени – показателей центрального венозного давления (ЦВД). Целевыми значениями при этом были: почасовой диурез ≥ 1 мл/кг, Ht 30-35%, среднее артериальное давление 70-85 мм рт. ст., ЦВД близкое к 0 см вод. ст. или положительное, но не более 10 см вод. ст. [210; 232]. В состав инфузий включали сбалансированные электролитные растворы, а также коллоиды – препараты модифицированного желатина, низкомолекулярных гидроксипроксиэтилкрахмалов с низкой степенью замещения. С целью обезболивания использовали эпидуральную анестезию, промедол (до выполнения блокады или при невозможности ее осуществления). Всем пациентам назначали синтетические аналоги соматостатина

в дозировках 300-600 мкг/сут. Для профилактики инфицирования некроза использовали антибиотики: карбапенемы, цефепим, комбинации цефалоспоринов 3 поколения без антисинегнойной активности с метронидазолом, левофлоксацина с метронидазолом. Нутриционная поддержка включала парентеральное и энтеральное питание. Выбор вида питания (полное парентеральное, частичное энтеральное или полное энтеральное) определялся выраженностью пареза кишечника, при разрешении которого максимально рано переходили на энтеральный путь. Начинали с капельного вливания сбалансированных смесей через назогастральный зонд с последующим переходом на пероральное питание.

2.3.2 Пункционное дренирование под УЗ-контролем

Дренирование производили в условиях операционной под местным или общим обезболиванием. Местную анестезию выполняли раствором новокаина 0,25%. Для общего обезболивания применяли тотальную внутривенную анестезию. Ультразвуковой контроль во время манипуляции осуществляли аппаратом SONOACE PICO с конвексным датчиком для трансабдоминального сканирования С 3-7D с изменяемой частотой 3-7 МГц. Дренирование желчного пузыря и СЖК осуществляли по методике Ившина В.Г. [102]. Использовали устройства для пункционного дренирования УДПО-1 и УДПО-2 (ООО «Минимально Инвазивные Технологии»), изогнутые полиэтиленовые дренажи 9 Ch и 12 Ch типа «pigtail» с фиксирующим устройством.

2.3.3 Лапароскопия

Лапароскопию выполняли с помощью стойки для эндовидеохирургических вмешательств (Karl Storz) больным ОП, осложненным ферментативным перитонитом.

2.3.4 Эндоскопическая ретроградная папиллосфинктеротомия

Метод выполняли больным билиарным ОП при ущемленном камне в большом сосочке двенадцатиперстной кишки с помощью фиброскопа с боковой оптикой (модель Olympus JF E) и лукового папиллотома.

2.3.5 Мини-доступы

Доступ осуществляли разрезом длиной 5 см в проекции жидкостного образования параректально, трансректально, по средней линии в эпигастральной области, путем люмботомии. При острых некротических скоплениях после эвакуации содержимого, операцию завершали подшиванием краев желудочно-ободочной связки, большого сальника к апоневрозу для отграничения от свободной брюшной полости, установкой дренажа 28 Ch и турунд с мазью «Левомеколь». При отграниченном некрозе кроме перечисленных выше мини-доступов выполняли доступ к забрюшинной клетчатке по Пирогову в левой или правой подвздошных областях. После эвакуации содержимого отграниченного некроза, секвестрэктомии операцию завершали установкой дренажа 28 Ch, при невозможности полной секвестрэктомии полость дополнительно дренировали турундами с мазью «Левомеколь».

2.3.6 Лапаротомия

Верхне-срединную или поперечную лапаротомию выполняли при нагноении острых некротических скоплений. При НПП после эвакуации содержимого скоплений, рассечения брюшины по верхнему и нижнему краям ПЖ, операцию завершали формированием бурсостомы с установкой дренажа 28 Ch и тампонированием ее полости 2 или 3 тампонами с мазью «Левомеколь». При РПП дополнительно проводили мобилизацию правого и левого углов ободочной кишки, формировали широкую бурсоретроперитонеостому с установкой 2 дренажей 28 Ch во встречном направлении и тампонированием ее полости 6-8 тампонами с мазью «Левомеколь». Лапаротомию также осуществляли при невозможности исключить другую, кроме ОП, ургентную абдоминальную патологию, при развитии осложнений – аррозивных кровотечений, свищей желудочно-кишечного тракта.

2.4 Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на схеме (рисунок 2.4.1).

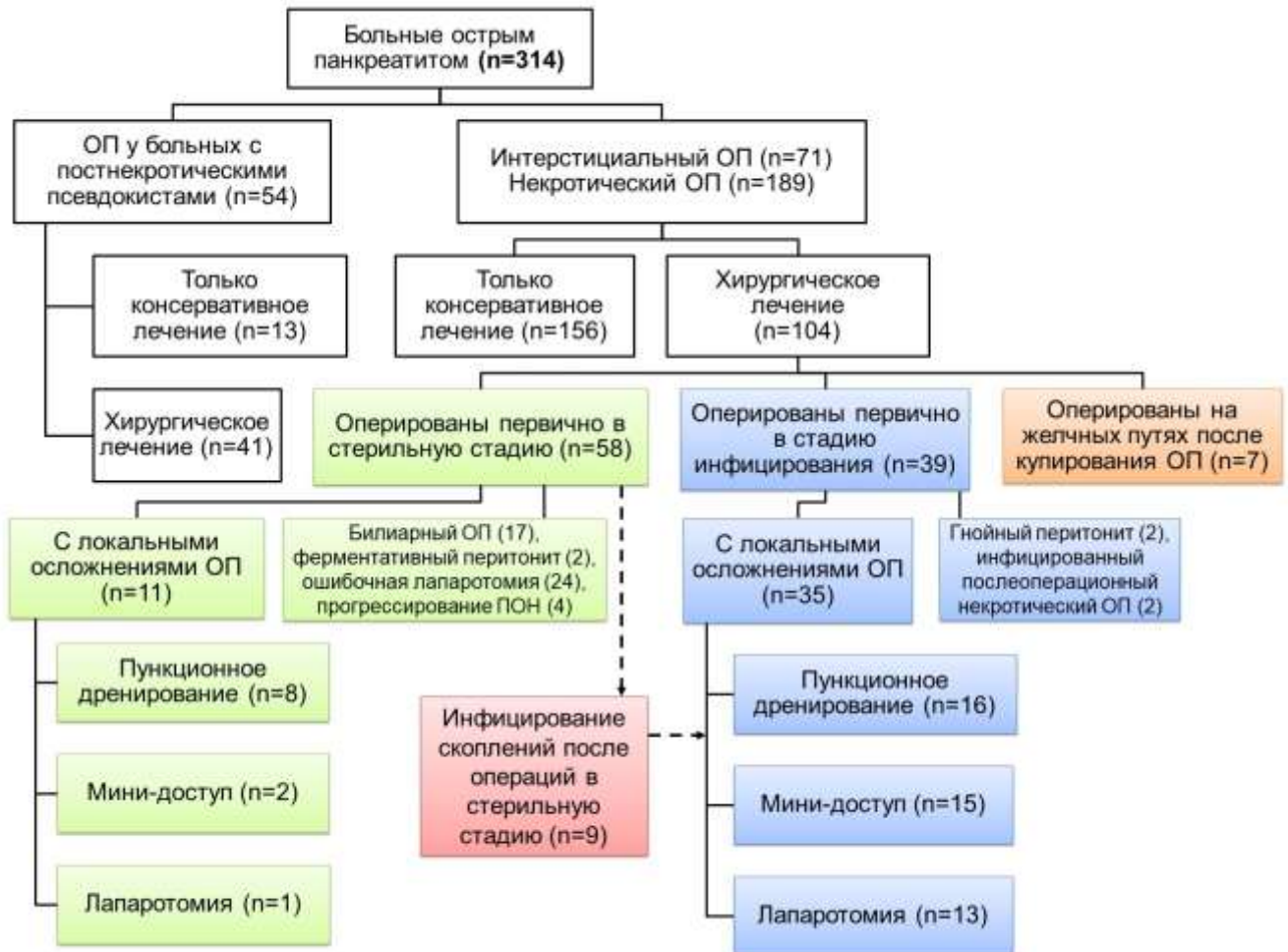


Рисунок 2.4.1 – Дизайн исследования

2.5 Статистическая обработка данных исследования

Статистическую обработку полученных результатов производили на персональном компьютере MacBook Air 2013 с процессором Intel(R) Core(TM) i5, в операционной системе Microsoft Windows 7 Home Basic с помощью программы STATISTICA 8.0. Использовали непараметрические методы статистики, так как распределение в выборках отличалось от нормального. Для описания совокупностей использовали диапазон значений, медиану, интерквартильный

размах 25%-75%. С целью сравнения независимых выборок по количественным показателям применяли тесты Манн-Уитни (с указанием чисел U и Z, двустороннего точного p), при наличии более двух сравниваемых групп – Крускала-Уоллиса (с указанием числа N и количества степеней свободы df). По качественным показателям – критерии Фишера, χ^2 (при наличии более двух сравниваемых групп). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для определения насколько сильно выражена ассоциация (взаимосвязь) между наличием или отсутствием одного признака и наличием или отсутствием другого признака в выборке (вероятность наступления или не наступления события при наличии или отсутствии признака) вычисляли показатель отношения шансов (OR) – «odds ratio». Присутствие взаимосвязи между двумя признаками (событиями) считали при $OR > 1$ или $OR < 1$. Достоверность существования ассоциации определяли с помощью 95% доверительного интервала (CI) – «confidence interval», не содержащего показатель $OR=1$, уровень значимости 0,05.

Глава 3. Результаты собственных исследований: определение степени тяжести острого панкреатита

В диагностике использовали оценку клинических симптомов, данные лабораторных исследований, кристаллографии, УЗИ, рентгенографии, ФГДС, КТ или МРТ с контрастным усилением, термографии. Информативность метода (чувствительность, специфичность, точность, положительная и отрицательная прогностическая ценность) в решении поставленных задач оценивали соответственно фазам течения ОП.

3.1 Критерии тяжести острого панкреатита при первичном осмотре

При первичном осмотре учитывали выраженность болевого синдрома, наличие кожных симптомов, изменения психоневрологического статуса, проводили оценку признаков органной дисфункции, уровня лейкоцитоза крови, нарушений углеводного обмена, степени гемоконцентрации.

Болевой синдром оценивали как сильный или умеренный на основании ретроспективного анализа записей дежурных врачей в истории болезни на момент поступления пациента (таблица 3.1.1).

Таблица 3.1.1 – Выраженность болевого синдрома при поступлении в разных клинических группах

Клиническая группа	Сильный*	Умеренный	Всего
Интерстициальный	16 (39%)	25 (61%)	41 (100%)
Некротический	58 (52%)	53 (48%)	111 (100%)
ОП у больных с постнекротическими псевдокистами ПЖ	6 (25%)	18 (75%)	24 (100%)
Всего	80 (45%)	96 (55%)	176 (100%)

* сравнение частоты сильного болевого синдрома в группах по критерию $\chi^2=4,84$, $\chi^2_{кр}=3,84$ (df 1) при $p=0,1$ с учетом поправки Бонферрони (при сравнении больные интерстициальным ОП и с наличием псевдокист объединены в одну группу, т.к. достоверно не отличаются по интенсивности болевого синдрома)

Частота сильного болевого синдрома была выше в группе некротического ОП, чем в группе интерстициального и ОП с наличием псевдокист, различия

недостовверны ($\chi^2=4,84$, $\chi^2_{кр}=3,84$ (df 1) при $p=0,1$ с учетом поправки Бонферрони). Интенсивность боли значимо не отличалась при интерстициальном ОП и при ОП с наличием постнекротических псевдокист ($\chi^2=0,75$, $\chi^2_{кр}=3,84$ (df 1) при $p=0,05$). Боль характеризовалась как сильная чаще среди пациентов с тяжелым и средней тяжести ОП, чем при легком, хотя различия эти недостоверны ($\chi^2=4,68$, $\chi^2_{кр}=3,84$ (df 1) при $p=0,1$ с учетом поправки Бонферрони) (таблица 3.1.2). При этом интенсивность боли не отличалась при тяжелом и средней степени тяжести заболевании ($\chi^2=0,38$, $\chi^2_{кр}=3,84$ (df 1) при $p=0,05$). Таким образом, критерий выраженности боли при поступлении может быть использован лишь в качестве ориентира в выделении пациентов с тяжелым ОП.

Таблица 3.1.2 – Выраженность болевого синдрома при поступлении при ОП различной тяжести

ОП	Сильный*	Умеренный	Всего
Тяжелый	20 (57%)	15 (43%)	35 (100%)
Средней тяжести	43 (49%)	45 (51%)	88 (100%)
Легкий	17 (32%)	36 (68%)	53 (100%)
Всего	80 (45%)	96 (55%)	176 (100%)

* сравнение частоты сильного болевого синдрома при ОП различной степени тяжести по критерию $\chi^2=4,68$, $\chi^2_{кр}=3,84$ (df 1) при $p=0,1$ с учетом поправки Бонферрони (при сравнении больные тяжелым ОП и средней тяжести объединены в одну группу, т.к. достоверно не отличаются по интенсивности болевого синдрома)

Оценка кожных симптомов (фиолетовые пятна на лице и туловище, цианоз боковых поверхностей живота и вокруг пупка) проведена у 176 больных, преобладали пациенты с некротическим ОП (таблица 3.1.3).

Таблица 3.1.3 – Частота выявления кожных симптомов ОП при поступлении в разных клинических группах

Клиническая группа	Наличие кожных симптомов	Отсутствие кожных симптомов	Всего
Интерстициальный	3 (7%)	39 (93%)	42 (100%)
Некротический	25 (23%)	85 (77%)	110 (100%)
ОП у больных с постнекротическими псевдокистами ПЖ	-	24 (100%)	24 (100%)
Всего	28 (16%)	148 (84%)	176 (100%)

Выявление кожных симптомов обладало высокой специфичностью и положительной прогностической ценностью в отношении некротического ОП – 95% и 89% соответственно. Чувствительность и отрицательная прогностическая ценность составили всего 23% и 46% за счет значительной доли пациентов, у которых при наличии панкреатического / парапанкреатического некроза подобные симптомы отсутствуют. Сходные данные получены и в отношении тяжелого ОП, где чувствительность и специфичность обнаружения кожных симптомов в выделении этой категории составили 40% и 91% соответственно (таблица 3.1.4). В то время как наибольшей была отрицательная прогностическая ценность – 84% против 57% положительной прогностической ценности. Таким образом, наличие кожных симптомов с большой вероятностью указывает на некротический ОП, в то время как их отсутствие не позволяет его исключить. Отсутствие кожных симптомов делает диагноз тяжелого ОП маловероятным.

Таблица 3.1.4 – Частота выявления кожных симптомов при тяжелом и нетяжелом ОП (легком и средней тяжести)

Тяжесть ОП	Наличие кожных симптомов	Отсутствие кожных симптомов	Всего
Тяжелый	16 (40%)	24 (60%)	40 (100%)
Средней тяжести и легкий	12 (9%)	124 (91%)	136 (100%)
Всего	28 (16%)	148 (84%)	176 (100%)

Симптомы **панкреатической энцефалопатии** (наличие дезориентации, возбуждения, галлюцинаций, заторможенности, нарушений сознания) выявлены у 26% пациентов (таблица 3.1.5). Нарушения психоневрологического статуса чаще имели место при некротическом ОП, но различия недостоверны ($\chi^2=4,14$, $\chi^2_{кр}=3,84$ (df 1) при $p=0,1$). Частота энцефалопатии не отличалась при интерстициальном ОП и ОП с наличием постнекротических псевдокист ($\chi^2=0,11$, $\chi^2_{кр}=3,84$ (df 1) при $p=0,05$). Развитие тяжелого ОП достоверно чаще сопровождалось психоневрологическими нарушениями ($\chi^2=20,5$, $\chi^2_{кр}=5,02$ (df 1) при $p=0,05$ с учетом поправки Бонферрони) (таблица 3.1.6).

Таблица 3.1.5 – Частота выявления панкреатической энцефалопатии при поступлении в разных клинических группах

Клиническая группа	Наличие симптомов энцефалопатии*	Отсутствие симптомов энцефалопатии	Всего
Интерстициальный	8 (19%)	34 (81%)	42 (100%)
Некротический	35 (32%)	75 (68%)	110 (100%)
ОП у больных с постнекротическими псевдокистами ПЖ	3 (12,5%)	21 (87,5%)	24 (100%)
Всего	46 (26%)	130 (74%)	176 (100%)

* сравнение частоты выявления панкреатической энцефалопатии в группах по критерию $\chi^2=4,14$, $\chi^2_{кр}=3,84$ (df 1) при $p=0,1$ с учетом поправки Бонферрони (при сравнении больные интерстициальным ОП и с наличием псевдокист объединены в одну группу, т.к. достоверно не отличались по частоте энцефалопатии)

Таблица 3.1.6 – Частота панкреатической энцефалопатии при тяжелом и нетяжелом ОП (легком и средней тяжести)

Тяжесть ОП	Наличие симптомов энцефалопатии*	Отсутствие симптомов энцефалопатии	Всего
Тяжелый	22 (55%)	18 (45%)	40 (100%)
Средней тяжести и легкий	24 (18%)	112 (82%)	136 (100%)
Всего	46 (26%)	130 (74%)	176 (100%)

* сравнение частоты выявления панкреатической энцефалопатии при ОП различной степени тяжести по критерию $\chi^2=20,5$, $\chi^2_{кр}=5,02$ (df 1) при $p=0,05$ с учетом поправки Бонферрони (при сравнении больные ОП средней тяжести и тяжелым объединены в одну группу, т.к. достоверно не отличались по частоте панкреатической энцефалопатии)

Органную недостаточность рассматривают как один из критериев тяжести ОП [123; 253]. При поступлении оценивали наличие симптомов органной дисфункции: сердечно-сосудистой, почечной, дыхательной. Признаками сердечно-сосудистой дисфункции считали АДсис < 90 мм рт. ст.; дыхательной – ЧД > 20 в минуту, цианоз; почечной – снижение диуреза менее 500 мл в сутки. На момент поступления признаки органной дисфункции выявлены у 78 пациентов (таблица 3.1.7).

Таблица 3.1.7 – Органная дисфункция при поступлении у больных разных клинических групп

Клиническая группа	Органная дисфункция	Отсутствие органной дисфункции	Всего
Интерстициальный ОП	11 (15%)	60 (85%)	71 (100%)
Некротический ОП	67 (35%)	122 (65%)	189 (100%)
ОП у больных с постнекротическими псевдокистами ПЖ	-	54 (100%)	54 (100%)
Всего	78 (25%)	236 (75%)	314 (100%)

У 40 пациентов имела место моноорганная дисфункция: у 22 – сердечно-сосудистая, у 13 – почечная, у 5 – дыхательная (рисунок 3.1.1). Летальный исход наступил у 43 больных некротическим ОП (таблица 3.1.8).

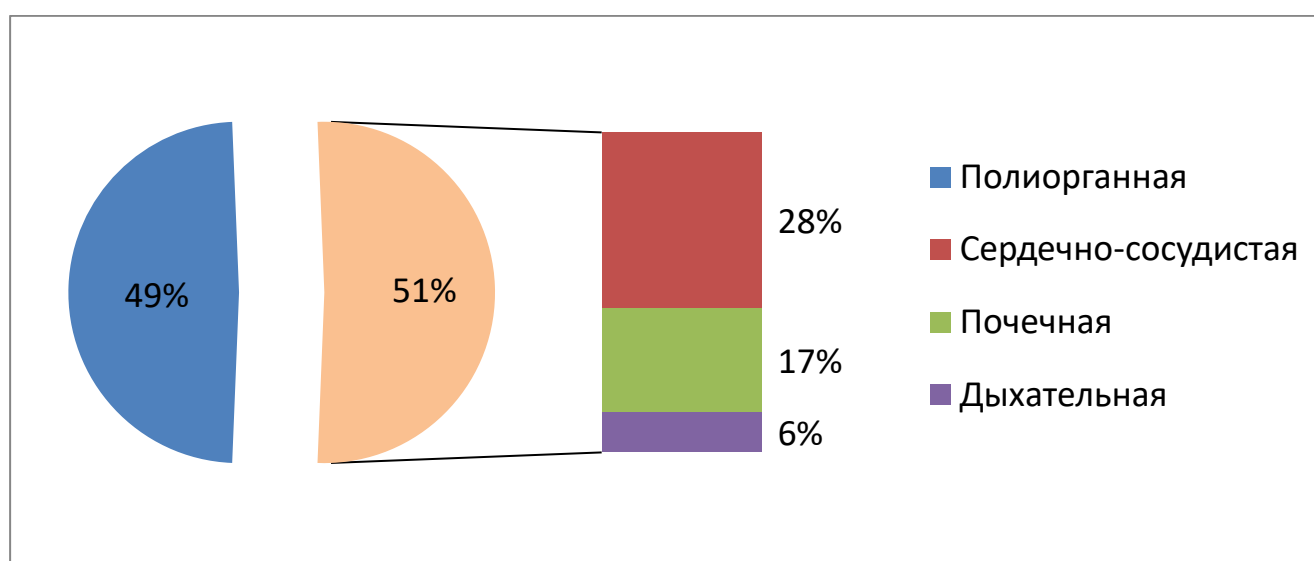


Рисунок 3.1.1 – Соотношение больных с моноорганной и полиорганной дисфункцией при поступлении

Таблица 3.1.8 – Соотношение умерших и выживших больных при наличии или отсутствии органной дисфункции при поступлении

Органная дисфункция	Летальный исход*	Выжившие	Всего
Органная дисфункция присутствует	43 (55%)	35 (45%)	78 (100%)
Органная дисфункция отсутствует	18 (8%)	218 (92%)	236 (100%)
Всего	61 (19%)	253 (81%)	314 (100%)

* оценка риска летального исхода в группах с наличием и отсутствием органной дисфункции при поступлении на основании определения отношения шансов и доверительного интервала, OR=13,55; CI=6,88-29,07

Наличие органной дисфункции при поступлении было ассоциировано с высоким риском летального исхода (OR=13,55; CI=6,88-29,07). При этом риск летального исхода выше у больных с полиорганной дисфункцией при поступлении (OR=7,53; CI=2,8-19,88) (таблица 3.1.9).

Таблица 3.1.9 – Соотношение умерших и выживших больных при наличии полиорганной или моноорганной дисфункции при поступлении

Характеристика органной дисфункции	Летальный исход*	Выжившие	Всего
Полиорганная дисфункция	30 (79%)	8 (21%)	38 (100%)
Моноорганная дисфункция	13 (32,5%)	27 (67,5%)	40 (100%)
Всего	43 (55%)	35 (45%)	78 (100%)

* оценка риска летального исхода в группах с полиорганной и моноорганной дисфункции при поступлении на основании определения отношения шансов и доверительного интервала, OR=7,53; CI=2,8-19,88

Локальные осложнения развились у 27 из 78 пациентов. При учете всей группы (n=78) не выявлено достоверной связи между развитием локальных осложнений и органной дисфункцией при поступлении. Однако исключение из анализа больных, умерших в первые несколько дней (тех, кто не дожид до развития возможных местных осложнений – n=34), позволяет судить о повышенном риске развития локальных осложнений у больных с органной дисфункцией при поступлении (OR=4,1; CI=2,29-7,3) (таблица 3.1.10).

Таблица 3.1.10 – Развитие локальных осложнений у больных, выживших после ранней органной дисфункции, и при ее отсутствии

Органная дисфункция при поступлении	Локальные осложнения*	Отсутствие локальных осложнений	Всего
Присутствует	27 (61%)	17 (39%)	44 (100%)
Отсутствует	66 (29%)	165 (71%)	231 (100%)
Всего	93 (34%)	182 (66%)	275 (100%)

* оценка риска развития локальных осложнений в группах с наличием и отсутствием органной дисфункции при поступлении на основании определения отношения шансов и доверительного интервала, OR=4,1; CI=2,29-7,3

С целью использования **лейкоцитоза крови** для выделения больных с тяжелым ОП при поступлении проведено исследование этого показателя у 168 пациентов. При интерстициальном ОП медиана лейкоцитоза составила $10 \times 10^9/\text{л}$

(ИКР – 7,7-12,2), при наличии псевдокист – $8,3 \times 10^9/\text{л}$ (ИКР – 7,4-11,9). В группе с некротическим ОП – $10,5 \times 10^9/\text{л}$ (ИКР – 8-13,6). По уровню лейкоцитоза на момент поступления в сравниваемых группах не было выявлено достоверных различий ($n_1=42$, $n_2=21$, $n_3=105$; $H(df\ 2)=2,82$, $p=0,24$). Также отсутствовали различия по данному показателю и в группах тяжелого, средней тяжести и легкого ОП ($n_1=38$, $n_2=80$, $n_3=50$; $H(df\ 2)=2,08$, $p=0,35$). Выделение «порогового» уровня лейкоцитоза $>14 \times 10^9/\text{л}$ также не определило достоверных различий в группах тяжелого и нетяжелого (легкий и средней тяжести) ОП ($\chi^2=0,66$, $\chi^2_{кр}=3,84$ (df 1) при $p=0,05$). Сверхвысокие цифры лейкоцитов крови ($>20 \times 10^9/\text{л}$) наблюдались только у пациентов с тяжелым и средней тяжести ОП.

Гематокрит является одним из самых простых и доступных лабораторных тестов, может быть определен в приемном отделении хирургического стационара любого уровня. Развитие ОП всегда сопровождается в той или иной степени выраженности секвестрацией жидкости из сосудистого русла. С целью оценки роли определения Ht в диагностике тяжелого ОП при поступлении изучили результаты этого исследования у 46 пациентов. Показателем наличия гемоконцентрации считали уровень $Ht \geq 44\%$ у мужчин и $\geq 40\%$ у женщин, что соответствовало принятым в международных исследованиях [222; 201; 170]. Полученные данные в разных группах больных отражены в таблице 3.1.11.

Таблица 3.1.11 – Распределение больных по наличию гемоконцентрации при поступлении в разных клинических группах

Клиническая группа	Гемоконцентрация при поступлении	Гемоконцентрации нет	Всего
Интерстициальный	9	10	19
Некротический	13	8	21
ОП у больных с постнекротическими псевдокистами ПЖ	2	4	6
Всего	24	22	46

При интерстициальном ОП медиана Ht составила 41,5% (ИКР – 38-44%), при наличии псевдокист – 38% (ИКР – 36-43%). В группе с некротическим ОП – 44,5%

(ИКР – 41,5-46,5%). По уровню Ht на момент поступления в сравниваемых группах не было выявлено достоверных различий ($n_1=19$, $n_2=6$, $n_3=21$; $H(df\ 2)=3,63$, $p=0,16$). Среди больных с тяжелым ОП ($n=13$) гемоконцентрация при поступлении имела место у 9.

Чувствительность определения гемоконцентрации в выделении тяжелого ОП составила 69%, специфичность – 55%. Общая точность этого диагностического теста – 59%, положительная прогностическая ценность – 37,5%, отрицательная прогностическая ценность – 81,8%. На уровень Ht влияет целый ряд факторов. Среди исследуемой категории хирургических больных кроме секвестрации жидкости это чаще всего анемия при сопутствующем хроническом алкоголизме, инфузионная терапия на этапе транспортировки в машине скорой помощи. Полученные результаты не позволяют отнести повышенный уровень Ht к маркерам тяжелого ОП. Большую диагностическую ценность имеет отсутствие гемоконцентрации при поступлении, указывающее на небольшую (18%) вероятность тяжелого варианта болезни.

Нарушение углеводного обмена. В ПЖ синтезируются гормоны, играющие центральную роль в поддержании уровня глюкозы крови. Развитие острого воспалительного процесса, тем более некротического, приводит к нарушению образования, депонирования, высвобождения этих веществ и как следствие – к изменению уровня гликемии. Для определения возможности использования показателя гликемии в стратификации больных по тяжести ОП исследовали уровень глюкозы крови при поступлении у 86 больных. У 13 из них в анамнезе имелись указания на сахарный диабет, они были исключены из дальнейшего анализа. Среди выявленных изменений наиболее часто имела место гипергликемия ($>5,5$ ммоль/л в капиллярной крови, $>6,1$ ммоль/л – в венозной) в сочетании с кетоацидозом, реже – гипогликемия ($\leq 3,3$ ммоль/л).

Медиана уровня глюкозы составила 6,5 ммоль/л (ИКР – 5-8,5 ммоль/л). При интерстициальном ОП соответственно 6,1 ммоль/л (ИКР – 4,9-7,8 ммоль/л), с наличием псевдокист – 5,3 ммоль/л (ИКР – 4-10,3 ммоль/л), при некротическом ОП

– 7,2 ммоль/л (ИКР – 5-8,9 ммоль/л). По уровню гликемии на момент поступления в сравниваемых группах не было выявлено достоверных различий ($n_1=16$, $n_2=5$, $n_3=52$; $H(df\ 2)=0,89$, $p=0,6$). Данные о наличии изменений уровня глюкозы сыворотки крови в группах тяжелого и нетяжелого ОП (легкий и средней степени тяжести) суммированы в таблице 3.1.12.

Таблица 3.1.12 – Наличие изменений уровня глюкозы крови при тяжелом и нетяжелом ОП

Тяжесть ОП	Изменение уровня глюкозы крови при поступлении	Нормальный уровень глюкозы	Всего
Тяжелый	18 (72%)	7 (28%)	25 (100%)
Легкий и средней тяжести	26 (54%)	22 (46%)	48 (100%)
Всего	44 (60%)	29 (40%)	73 (100%)

Чувствительность определения изменений уровня глюкозы в выделении тяжелого ОП при поступлении составила 72%, специфичность – 45,8%, общая точность – 54,8%, положительная прогностическая ценность – 40,9%, отрицательная прогностическая ценность – 75,8%. Таким образом, уровень гликемии при поступлении только в половине клинических наблюдений является эффективным в диагностике тяжелого ОП. Более информативно отсутствие изменений показателей глюкозы, что позволяет отвергнуть данный диагноз у 75,8% больных.

Ультразвуковое исследование. С целью оценки роли УЗИ в диагностике тяжелого ОП при поступлении изучили результаты данного метода обследования у 69 пациентов.

Прямыми эхоскопическими симптомами ОП считали: диффузное увеличение размеров ПЖ, нечеткость контуров, снижение эхогенности, нарушение однородности структуры, изменение визуализации крупных сосудов (*v. portae*, *a. et v. mesenterica superior*, *a. et v. lienalis*, *a. gastroduodenalis*), появление анэхогенных участков в перипанкреатической зоне.

К косвенным признакам относили выпот в брюшной полости, левой плевральной полости, увеличенный тонкостенный желчный пузырь с уровнем экзогенной желчи в сочетании с дилатацией холедоха [284; 68].

Перечисленные симптомы не являются специфичными, могут определяться и при иных патологических состояниях ПЖ и органов брюшной полости. Однако их выявление при ОП в совокупности с другими клиническими и лабораторными данными может свидетельствовать о степени выраженности и тяжести процесса.

Прямые эхоскопические симптомы обнаружены у 42 человек из 69 (таблица 3.1.13 и таблица 3.1.14). Частота их обнаружения не зависела от сроков поступления ($\chi^2=0,48$, $\chi^2_{кр}=5,99$ (df 2) при $p=0,05$). При некротическом ОП они определялись чаще, чем в других клинических группах, однако это различие статистически недостоверно ($\chi^2=1,81$, $\chi^2_{кр}=5,99$ (df 2) при $p=0,05$).

Таблица 3.1.13 – Частота выявления прямых эхоскопических симптомов ОП при разных сроках поступления больных

Сроки поступления	Прямые эхосимптомы*	Отсутствие прямых эхосимптомов	Всего
До 1 суток	16 (62%)	10 (38%)	26 (100%)
1-3 суток	15 (65%)	8 (35%)	23 (100%)
Свыше 3 суток	11 (55%)	9 (45%)	20 (100%)
Всего	42 (61%)	27 (39%)	69 (100%)

* сравнение частоты выявления прямых эхоскопических симптомов в разные сроки заболевания на основании критерия $\chi^2=0,48$, $\chi^2_{кр}=5,99$ (df 2) при $p=0,05$

Таблица 3.1.14 – Частота выявления прямых эхоскопических симптомов ОП в разных клинических группах

Клиническая группа	Прямые эхосимптомы*	Отсутствие прямых эхосимптомов	Всего
Интерстициальный	12 (55%)	10 (45%)	22 (100%)
Некротический	24 (69%)	11 (31%)	35 (100%)
ОП у больных с постнекротическими псевдокистами ПЖ	6 (50%)	6 (50%)	12 (100%)
Всего	42 (61%)	27 (39%)	69 (100%)

* сравнение частоты выявления прямых эхоскопических симптомов в разных клинических группах на основании критерия $\chi^2=1,81$, $\chi^2_{кр}=5,99$ (df 2) при $p=0,05$

Определение прямых ультразвуковых симптомов оказалось наиболее информативно в выделении при поступлении больных с тяжелым ОП и средней тяжести. Чувствительность, специфичность, общая точность, положительная и отрицательная прогностическая ценность составили 75%, 64%, 71%, 78,5% и 59,2% (таблица 3.1.15). Полученные результаты можно объяснить тем, что прямые признаки отражают в большей степени местные изменения, а не системные проявления заболевания.

Таблица 3.1.15 – Частота выявления прямых эхоскопических симптомов при ОП различной тяжести

Тяжесть ОП	Прямые эхо-симптомы	Отсутствие прямых эхо-симптомов	Всего
Тяжелый и средней степени тяжести ОП	33 (75%)	11 (25%)	44 (100%)
Легкий ОП	9 (36%)	16 (64%)	25 (100%)
Всего	42 (61%)	27 (39%)	69 (100%)

Косвенные признаки выявлены при поступлении у 24 пациентов (таблица 3.1.16). Более чем у половины больных они имели место при некротическом ОП, но это преобладание статистически не значимо ($\chi^2=2,8$, $\chi^2_{кр}=5,99$ (df 2) при $p=0,05$).

Таблица 3.1.16 – Частота выявления косвенных эхоскопических симптомов ОП в разных клинических группах

Клиническая группа	Косвенные эхо-симптомы*	Отсутствие косвенных эхо-симптомов	Всего
Интерстициальный	7 (32%)	15 (68%)	22 (100%)
Некротический	15 (43%)	20 (57%)	35 (100%)
ОП у больных с постнекротическими псевдокистами ПЖ	2 (17%)	10 (83%)	12 (100%)
Всего	24 (35%)	45 (65%)	69 (100%)

* сравнение частоты выявления косвенных эхоскопических симптомов в разных клинических группах на основании критерия $\chi^2=2,8$, $\chi^2_{кр}=5,99$ (df 2) при $p=0,05$

Чувствительность, специфичность, общая точность, положительная и отрицательная прогностическая ценность обнаружения косвенных признаков в выделении группы тяжелых и среднетяжелых вариантов болезни составили 38,6%,

72%, 50,7%, 70,8% и 40% соответственно. Показатели чувствительности, общей точности и отрицательной прогностической ценности были выше при выделении группы тяжелых больных (53,3%, 66,6% и 84,4%), так как косвенные эхосимптомы отражают формирование системной воспалительной реакции с нарушением проницаемости гематоэпителиальных барьеров и развитием полисерозита (таблица 3.1.17).

Таблица 3.1.17 – Частота выявления косвенных эхоскопических симптомов при ОП различной тяжести

Тяжесть ОП	Косвенные эхо-симптомы	Отсутствие косвенных эхо-симптомов	Всего
Легкий и средней степени тяжести ОП	16 (30%)	38 (70%)	54 (100%)
Тяжелый ОП	8 (53%)	7 (47%)	15 (100%)
Всего	24 (35%)	45 (65%)	69 (100%)

Таким образом, обнаружение прямых или косвенных эхоскопических признаков ОП, как правило, свидетельствует о развитии среднетяжелого или тяжелого варианта болезни.

Желчнокаменная болезнь, осложненная холедохолитиазом, при поступлении выявлена у 12 человек (рисунок 3.1.2, рисунок 3.1.3). Билиарная этиология ОП подтверждена интраоперационно и на аутопсии. У 1 пациента диагноз холедохолитиаза при повторных УЗИ и магнитно-резонансной (МР)-холангиографии не подтвердился. У 2 больных холелитиаз при первичном УЗИ верифицирован не был. Чувствительность УЗИ в выявлении билиарной этиологии ОП составила 84,6%, специфичность 98,2%, общая точность 95,6% (таблица 3.1.18).

Таблица 3.1.18 – Частота выявления холелитиаза как этиологического фактора ОП

Клиническая группа	Эхопризнаки холелитиаза в сочетании с холедохолитиазом	Отсутствие эхопризнаков холелитиаза	Всего
Билиарный ОП	11 (85%)	2 (15%)	13 (100%)
Билиарная этиология ОП не подтверждена	1 (2%)	55 (98%)	56 (100%)
Всего	12 (17%)	57 (83%)	69 (100%)



Рисунок 3.1.2 – Дилатированный желчный пузырь с мелкими конкрементами в просвете



Рисунок 3.1.3 – Камень в дистальной части холедоха

Наиболее часто при поступлении тяжелый ОП необходимо было дифференцировать от заболеваний, имеющих острое начало, интенсивный болевой синдром, сопровождающихся развитием шока, выраженной эндогенной интоксикации, перитонита – прободной язвы желудка / двенадцатиперстной кишки, мезентериального тромбоза. Опорными ультразвуковыми диагностическими критериями, наряду с оценкой клинической картины и лабораторных данных, являлись: динамика появления и количество выпота в брюшной и левой плевральной полостях, изменение характера кровотока в верхней брыжеечной артерии, выраженность пареза тонкой и поперечно-ободочной кишки.

При поступлении выпот в брюшной полости при УЗИ был выявлен у 14 больных **ОП**, еще у 7 больных свободная жидкость в брюшной полости стала определяться эхоскопически спустя несколько часов после госпитализации (всего проанализировано 69 протоколов УЗИ). Срок заболевания 1 сутки или менее был у 10 человек из 21 с выявленной при УЗИ свободной жидкостью в брюшной полости. В течение первого часа от начала приступа было госпитализировано 3 пациента, у них свободная жидкость при поступлении не визуализировалась и была выявлена через 3, 5 и 8 часов при динамическом УЗИ. У 7 пациентов, доставленных в интервале позднее первого часа – в течение 24 часов от начала приступа, свободная жидкость была выявлена при госпитализации у 5 человек (все 5 человек поступили в стационар позднее 3 часов от начала заболевания), у 2 человек она стала визуализироваться спустя несколько часов. Для сравнения были проанализированы протоколы УЗИ 24 пациентов с перфорацией язвы желудка / двенадцатиперстной кишки и 4 пациентов с мезентериальным тромбозом со сроком заболевания 1 сутки и менее. При **перфорации язвы желудка / двенадцатиперстной кишки** у 12 из 14 пациентов, доставленных в приемное отделение в течение первого часа от начала заболевания, отмечали значительное количество свободной жидкости в брюшной полости. У всех больных с перфоративной язвой, госпитализированных позднее первого часа – в течение 24 часов от начала заболевания (n=10), выпот в брюшной полости был выявлен при поступлении. При **мезентериальном тромбозе** свободная жидкость в брюшной полости была обнаружена из 4 больных только у 1 человека, поступившего через 22 часа от начала заболевания.

Анализ частоты определения при УЗИ пареза тонкой и поперечно-ободочной кишки в сравниваемых группах больных с неотложной абдоминальной патологией (**ОП, перфоративная язва, мезентериальный тромбоз**) выявил следующие отличительные признаки. Ультразвуковыми критериями выраженного пареза тонкой кишки были: расширение петель тонкой кишки свыше 30 мм, наличие в ее просвете анэхогенного содержимого с мелкими эхогенными включениями, отсутствие перистальтики. При парезе поперечно-ободочной кишки в ее просвете лоцировалось анэхогенное содержимое, крупные гиперэхогенные включения с

акустическими тенями (каловые массы) и дугообразные гиперэхогенные образования с реверберационными тенями, перистальтические движения не определялись [75]. При **ОП** эхоскопическая картина выраженного пареза тонкой кишки наблюдалась при поступлении только у больных с перитонитом – ферментативным (n=4) или развившимся в фазу гнойных осложнений (n=2). Эхопризнаки пареза поперечно-ободочной кишки при поступлении были выявлены у 38 из 69 больных ОП (55%). У пациентов с **перфоративной язвой желудка / двенадцатиперстной кишки** парез тонкой кишки был определен при УЗИ у 16 человек из 24 (67%), парез поперечно-ободочной кишки – у 2 человек (8%). Среди 4 больных **мезентериальным тромбозом** парез тонкой кишки был установлен у 1 пациента, поступившего через 22 часа от начала заболевания. Визуализация раздутых, заполненных жидкостью, не перистальтирующих петель тонкой кишки сочеталось с наличием выпота в брюшной полости на фоне клинической картины распространенного перитонита (рисунок 3.1.4). Признаки пареза поперечно-ободочной кишки у пациентов с мезентериальным тромбозом выявлены не были.



Рисунок 3.1.4 – Выраженный парез тонкой кишки при мезентериальном тромбозе

Левосторонний гидроторакс не был выявлен ни у одного пациента с **перфоративной язвой желудка / двенадцатиперстной кишки** или **мезентериальным тромбозом**. У больных **некротическим ОП** при поступлении

жидкость в левой плевральной полости была определена у 18 человек из 69 (26%). Сроки от начала заболевания были следующие: в интервале позднее первого часа – в течение 24 часов от начала приступа – 6 пациентов, 1-3 суток – 11 пациентов, позднее 3 суток – 1 пациент. Среди больных с левосторонним гидротораксом, госпитализированных в стационар в первые сутки заболевания (n=6), сроки поступления были свыше 10 часов от начала приступа.

С целью оценки кровотока в верхней брыжеечной артерии проводили доплерографию кровотока в устье этого сосуда и при возможности на протяжении. Для сравнения аналогичные измерения выполняли в устье чревного ствола. В норме доплерограмма в чревном стволе (рисунок 3.1.5) и верхней брыжеечной артерии (рисунок 3.1.6) имеет артериальный тип с пиковыми систолическими скоростями 155 ± 13 см/с и 141 ± 13 см/с, конечно-диастолическими скоростями 53 ± 4 см/с и 20 ± 2 см/с соответственно [37; 259].

При тромбозе устья верхней брыжеечной артерии доплерографическая кривая в просвете данного сосуда не регистрировалась (рисунок 3.1.7).

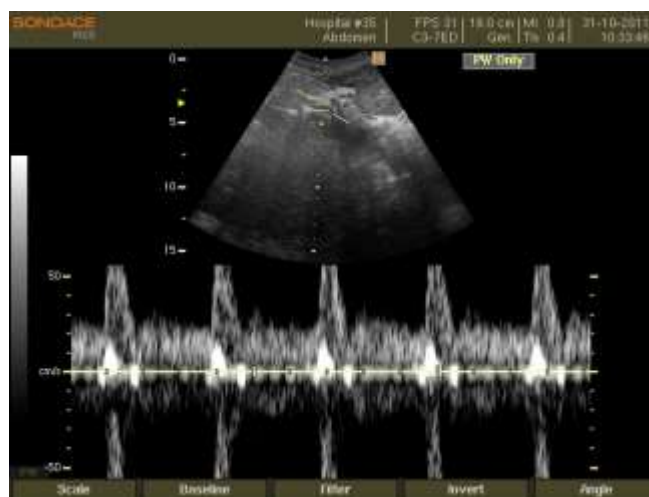


Рисунок 3.1.5 – Доплерограмма при нормальном кровотоке в верхней брыжеечной артерии



Рисунок 3.1.6 – Доплерограмма при нормальном кровотоке в чревном стволе



Рисунок 3.1.7 – Отсутствие кровотока в устье верхней брыжеечной артерии при ее тромбозе

При регистрации кровотока он носил измененный характер, что выразалось в снижении пика скорости и удлинении времени подъема и спада скорости пульсовой волны. Важным считали не определение абсолютных показателей скоростей, а сравнение кривых, полученных из верхней брыжеечной артерии и чревного ствола. У одного больного в норме характер кровотока в них практически идентичен. Изменение доплерограммы верхней брыжеечной артерии по отношению к таковой в чревном стволе является важным дифференциально-диагностическим критерием нарушения артериального мезентериального кровообращения (рисунки 3.1.8, 3.1.9).



Рисунок 3.1.8 – Нарушение кровотока в верхней брыжеечной артерии при ее тромбозе



Рисунок 3.1.9 – Сохраненный артериальный кровоток в чревном стволе

С целью дифференциальной диагностики проведена оценка кровотока в верхней брыжеечной артерии и чревном стволе у 42 пациентов (таблица 3.1.19). Чувствительность, специфичность и общая точность выявления изменения кровотока в верхней брыжеечной артерии по отношению к чревному стволу составили соответственно 67%, 84% и 81%. Высокие показатели специфичности и общей точности являются основанием для включения доплерографии указанных сосудов в комплекс обследования при поступлении больного с подозрением на тяжелый ОП.

Таблица 3.1.19 – Частота выявления ультразвуковых признаков тромбоза верхней брыжеечной артерии у пациентов с подозрением на тяжелый ОП

Ультразвуковые признаки	Подтвержденный диагноз мезентериального тромбоза	Другая ургентная патология брюшной полости, включая тяжелый ОП	Всего
Эхопризнаки нарушения кровотока в верхней брыжеечной артерии	4 (40%)	6 (60%)	10 (100%)
Отсутствие эхо-признаков нарушения кровотока в верхней брыжеечной артерии	2 (6%)	32 (94%)	34 (100%)
Всего	6 (14%)	38 (86%)	44 (100%)

Таким образом, УЗИ в сочетании с оценкой клинических симптомов, данных лабораторных и других инструментальных методов исследования, может быть использовано в целях дифференциального диагноза ОП с другими неотложными заболеваниями брюшной полости, имеющими острое начало, сопровождающимися интенсивным болевым синдромом, развитием шока, выраженной эндогенной интоксикации, перитонита – прободной язвой желудка / двенадцатиперстной кишки, мезентериальным тромбозом. При анализе ультразвуковых симптомов большое значение имеет их совокупная оценка с учетом сроков от начала заболевания. Свободная жидкость в брюшной полости при УЗИ выявляется при перфорации язвы желудка / двенадцатиперстной кишки уже в течение первого часа от начала заболевания, при ОП, как правило, не ранее 3 часов, но в течение первых суток, при мезентериальном тромбозе – к концу первых суток или позднее, когда уже формируется некроз кишечной стенки и развивается перитонит. Левосторонний плевральный выпот является высокоспецифичным ультразвуковым признаком ОП. Жидкость в левой плевральной полости выявляется спустя несколько часов от начала заболевания. Возникновение пареза тонкой кишки при ОП в ранние сроки заболевания связано с ферментативным перитонитом, поэтому при УЗИ признаки пареза выявляются только у данной категории больных. При перфорации язвы попадание желудочного содержимого в

брюшную полость приводит к быстрому развитию перитонита, поэтому уже в течение нескольких часов от начала заболевания у этих больных определяется сочетание значительного количества свободной жидкости в брюшной полости с парезом тонкой кишки. При мезентериальном тромбозе картина пареза тонкой кишки наблюдается относительно позже, при формировании некроза кишечной стенки к концу первых суток от начала заболевания. Парез поперечно-ободочной кишки выявляется у более половины больных с ОП (55%), при другой абдоминальной патологии имеет место у единичных пациентов. Изменение характера кровотока в верхней брыжеечной артерии по отношению к чревному стволу характерно для мезентериального тромбоза.

Оценка данных первичного осмотра и общедоступных лабораторных показателей при поступлении больного в стационар показала, что снижение артериального давления, диуреза, наличие одышки, кожных знаков и признаков энцефалопатии являются основными клиническими проявлениями тяжелого ОП, в то же время отсутствие сильной боли, низкий уровень гематокрита, лейкоцитоза не позволяют отвергнуть этот диагноз. Нормальный уровень глюкозы крови с вероятностью 75,8% свидетельствует об отсутствии тяжелого ОП. Обнаружение прямых или косвенных эхоскопических признаков ОП характеризует развитие среднетяжелой или тяжелой формы заболевания. УЗИ в сочетании с оценкой клинической картины, данных лабораторных и других инструментальных исследований позволяет провести дифференциальный диагноз ОП с перфоративной язвой желудка / двенадцатиперстной кишки, мезентериальным тромбозом.

У ряда больных в течение первых суток симптомы тяжелого ОП были не выражены. Поэтому большое значение имела оценка состояния пациента в динамике.

3.2 Диагностика тяжести острого панкреатита в течение госпитализации

3.2.1 Оценка динамики органной недостаточности

С целью оценки тяжести ОП в течение госпитализации оценивали динамику регресса или персистирования органной недостаточности. Органную недостаточность считали преходящей при ее купировании в течение 48 часов интенсивной терапии, стойкой – при сохранении более 2 суток [260].

Органная недостаточность при поступлении была выявлена у 78 пациентов. Стойкая органная недостаточность имела место у 45 больных с некротическим ОП, преходящая – у 33, в том числе у 11 с интерстициальным ОП. Персистирование органной недостаточности более 48 часов было ассоциировано с высоким риском летального исхода (OR=30,88; CI=9,2-103,54) (таблица 3.2.1.1). У всех выживших пациентов (n=7) развились локальные осложнения, потребовавшие миниинвазивного или открытого хирургического лечения. В группе с преходящей органной недостаточностью локальные осложнения развились у 48% больных (n=16).

Таблица 3.2.1.1 – Соотношение умерших и выживших больных при ранней стойкой органной недостаточности

Характер органной недостаточности	Летальный исход*	Выжившие	Всего
Стойкая органная недостаточность	38 (84%)	7 (16%)	45 (100%)
Преходящая органная недостаточность	5 (15%)	28 (85%)	33 (100%)
Всего	43 (55%)	35 (45%)	78 (100%)

* оценка риска летального исхода в группах с ранней стойкой и преходящей органной недостаточностью на основании определения отношения шансов и доверительного интервала, OR=30,88; CI=9,2-103,54

Таким образом, сохранение признаков органной недостаточности более 48 часов, несмотря на проводимое интенсивное лечение, является важнейшим критерием тяжести ОП и свидетельствует о высокой вероятности неблагоприятного исхода заболевания, что согласуется с литературными данными.

3.2.2 Исследование структуры сыворотки крови методом клиновидной дегидратации

Исследование структуры сыворотки крови проведено у 121 больного (интерстициальный ОП – 44 человека, ОП у больных с постнекротическими псевдокистами ПЖ – 10 человек, некротический – 67 человек) методом клиновидной дегидратации. При физиологических состояниях организма фация (поверхность дегидратированной капли) характеризуется наличием зональности, симметричного расположения радиальных трещин, соединяющихся в арки по периферии, формированием ячеек со светлым округлым или вытянутым ядром в центре [46] (рисунок 3.2.2.1). В ходе изучения структуры сыворотки крови при ОП нами были выявлены следующие феномены, встречаемость и выраженность которых отличалась при разных вариантах течения заболевания. К ним относились: мелкая сеть трещин в периферической зоне, кристаллы в виде дендритов, ветвящихся под углом 60° или 90° в центральной зоне, гиперпигментация в периферической зоне, структуры треугольной формы в периферической зоне.

Мелкая сеть трещин в периферической зоне (рисунок 3.2.2.2). Признак выявлен у 16 пациентов с некротическим ОП и только у 1 – с интерстициальным. У 7 человек образец сыворотки крови был взят в первые сутки заболевания – в этой подгруппе произведена оценка сроков появления данного феномена. У 5 больных мелкая сеть трещин в периферической зоне обнаружена уже в первые сутки, у 2 – на 4 день при прогрессировании болезни с присоединением органной недостаточности. Среди пациентов, поступивших позднее первых суток, признак выявлялся в различные сроки. Появление его во всех наблюдениях соответствовало клиническому ухудшению – прогрессированию ранней органной недостаточности или ее развитию при гнойных осложнениях (рисунки 3.2.2.3, 3.2.2.4). При анализе всей группы больных, где данный феномен присутствовал, оказалось, что формирование мелкой сети трещин в периферической зоне было ассоциировано с высоким риском наступления летального исхода (OR=45,14; CI=12,06-165,67) (таблица 3.2.2.1). Среди умерших больных была отмечена стойкость признака, т.е.

сохранение его в серии анализов. В то время как у выживших он обнаруживался эпизодически, исчезал на фоне проводимого лечения (рисунки 3.2.2.5, 3.2.2.6).

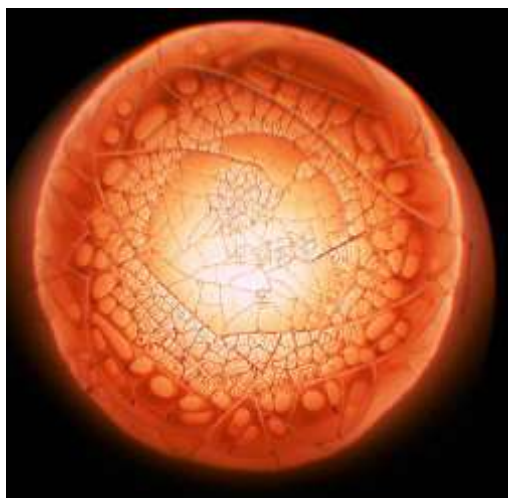


Рисунок 3.2.2.1 – Микрофото. Фация сыворотки крови здорового человека

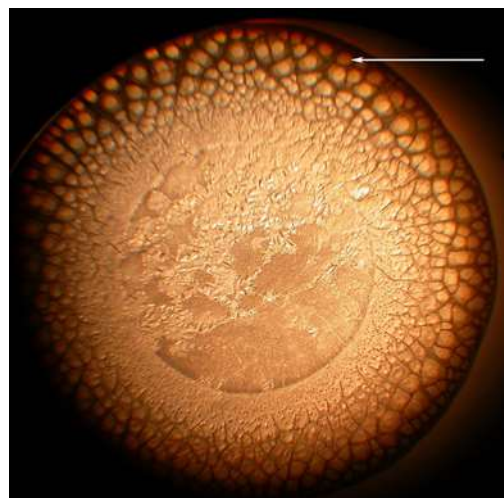


Рисунок 3.2.2.2 – Микрофото. Мелкая сеть трещин в периферической зоне фации при ОП

Таблица 3.2.2.1 – Соотношение умерших и выживших больных при наличии или отсутствии мелкой сети трещин в периферической зоне дегидратированной капли сыворотки крови при ОП

Структурный признак	Летальный исход*	Выжившие	Всего
Мелкая сеть трещин в периферической зоне	13 (76,5%)	4 (23,5%)	17 (100%)
Отсутствие признака	8 (7,7%)	96 (92,3%)	104 (100%)
Всего	21 (17,4%)	100 (82,6%)	121 (100%)

* оценка риска летального исхода при обнаружении мелкой сети трещин в периферической зоне на основании определения отношения шансов и доверительного интервала, OR=45,14; CI=12,06-165,67

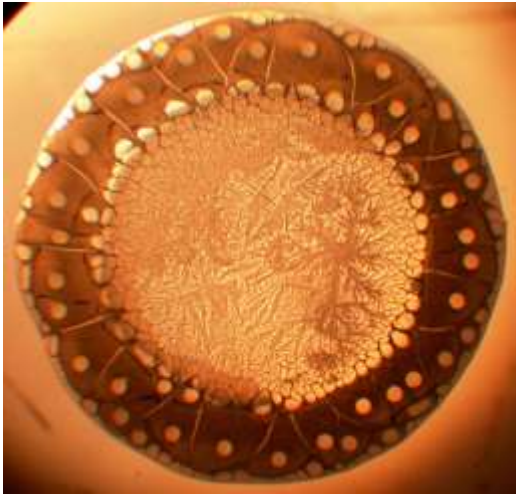


Рисунок 3.2.2.3 – Микрофото. Фация сыворотки крови больной С., некротический ОП: отсутствие мелкой сети трещин в периферической зоне при поступлении (3 сутки заболевания)

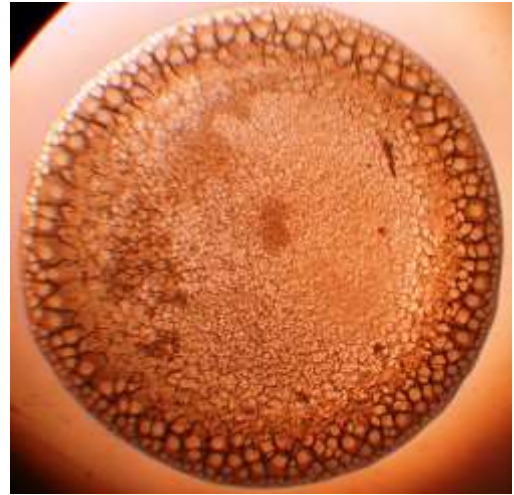


Рисунок 3.2.2.4 – Микрофото. Фация сыворотки крови больной С., некротический ОП: развитие органной недостаточности, появление мелкой сети трещин в периферической зоне (4 сутки болезни)

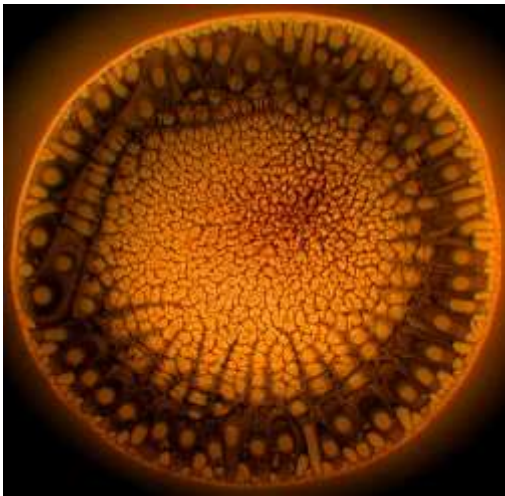


Рисунок 3.2.2.5 – Микрофото. Фация сыворотки крови больного З., некротический ОП: органная недостаточность, мелкая сеть трещин в периферической зоне (4 сутки болезни)

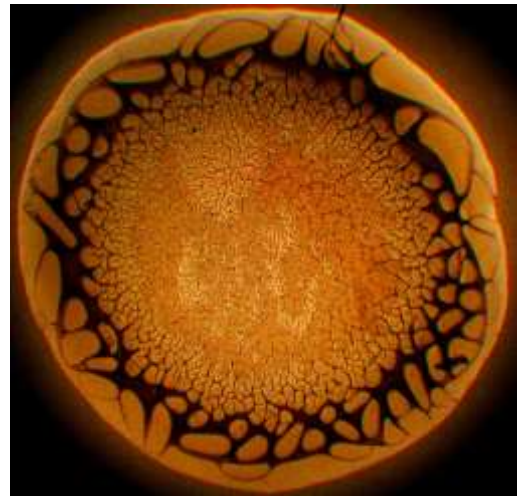


Рисунок 3.2.2.6 – Микрофото. Фация сыворотки крови больного З., некротический ОП: купирование органной недостаточности, регресс признака (8 сутки болезни)

Кристаллические структуры в центральной зоне в виде дендритов, ветвящихся под углом 60° или 90° (рисунок 3.2.2.7). Признак выявлен у 90 больных (таблица 3.2.2.2).

Таблица 3.2.2.2 – Частота выявления кристаллических структур в центральной зоне в виде дендритов, ветвящихся под углом 60° или 90° , в клинических группах

Клиническая группа	Наличие кристаллических структур*	Отсутствие кристаллических структур	Всего
Интерстициальный ОП	22 (50%)	22 (50%)	44 (100%)
Некротический ОП	59 (88%)	8 (12%)	67 (100%)
ОП у больных с постнекротическими псевдокистами ПЖ	9 (90%)	1 (10%)	10 (100%)
Всего	90 (74%)	31 (26%)	121 (100%)

* сравнение частоты выявления кристаллических структур в центральной зоне в клинических группах на основании критерия $\chi^2=13,04$, $\chi^2_{кр}=5,02$ (df 1) при $p=0,05$ с учетом поправки Бонферрони (при сравнении больные интерстициальным панкреатитом и с наличием псевдокист ПЖ объединены в одну группу, т.к. достоверно не отличаются по частоте выявления кристаллических структур в центральной зоне)

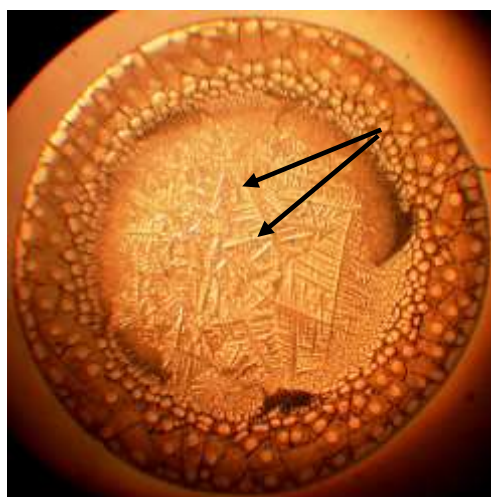


Рисунок 3.2.2.7 – Микрофото. Кристаллические структуры в центральной зоне в виде дендритов, ветвящихся под углом 60° или 90°

Кристаллические структуры в центральной зоне в виде дендритов, ветвящихся под углом 60° или 90° , достоверно чаще имели место при некротическом ОП ($\chi^2=13,04$, $\chi^2_{кр}=5,02$ (df 1) при $p=0,05$ с учетом поправки Бонферрони). Частота их выявления значимо не отличалась в группах интерстициального ОП и при наличии псевдокист ПЖ ($\chi^2=3,8$, $\chi^2_{кр}=3,84$ (df 1) при $p=0,05$).

У 26 пациентов образец сыворотки крови был взят в первые сутки заболевания – в этой подгруппе произведена оценка сроков появления признака. У 13 человек кристаллические структуры в центральной зоне обнаружены в первые сутки, в 3 – на вторые, в 7 – на третьи и в 2 – на пятые. Таким образом, у подавляющего большинства больных феномен формировался в течение первых 72 часов от начала заболевания. Кристаллические структуры достоверно чаще выявлялись при тяжелом и средней тяжести ОП, чем при легком ($\chi^2=17,96$, $\chi^2_{кр}=5,02$ (df 1) при $p=0,05$ с учетом поправки Бонферрони). При этом они одинаково часто определялись при тяжелом и средней тяжести ОП ($\chi^2=0,057$, $\chi^2_{кр}=3,84$ (df 1) при $p=0,05$) (таблица 3.2.2.3).

Таблица 3.2.2.3 – Частота выявления кристаллических структур в центральной зоне при ОП разной тяжести

Степень тяжести ОП	Наличие кристаллических структур*	Отсутствие кристаллических структур	Всего
Тяжелый	22 (88%)	3 (12%)	25 (100%)
Средней тяжести	47 (87%)	7 (13%)	54 (100%)
Легкий	21 (50%)	21 (50%)	42 (100%)
Всего	90 (74%)	31 (26%)	121 (100%)

* сравнение частоты выявления кристаллических структур в центральной зоне при ОП различной тяжести на основании критерия $\chi^2=17,96$, $\chi^2_{кр}=5,02$ (df 1) при $p=0,05$ с учетом поправки Бонферрони (при сравнении больные тяжелым ОП и средней тяжести объединены в одну группу, т.к. достоверно не отличаются по частоте выявления кристаллических структур в центральной зоне)

Частота развития тяжелого ОП, средней тяжести и легкого значимо не отличалась при обнаружении признака в первые сутки или позднее (двусторонний вариант точного критерия Фишера $p=0,37$) (таблица 3.2.2.4). При тяжелых вариантах болезни аналогичные кристаллические образования были обнаружены при клиновидной дегидратации капли жидкости из брюшной полости, плевральной полости, содержимого острого жидкостного скопления, лимфы грудного лимфатического протока (рисунки 3.2.2.8, 3.2.2.9, 3.2.2.10, 3.2.2.11).

Таблица 3.2.2.4 – Частота выявления кристаллических структур в центральной зоне в первые сутки при тяжелом, средней тяжести и легком ОП

Сроки появления кристаллических структур в центральной зоне	Тяжелый и средней тяжести ОП*	Легкий ОП	Всего
Первые сутки	8 (62%)	5 (38%)	13 (100%)
Позднее первых суток	11 (85%)	2 (15%)	13 (100%)
Всего	19 (73%)	7 (27%)	26 (100%)

* сравнение частоты выявления кристаллических структур в центральной зоне в первые сутки и позднее при ОП различной тяжести на основании двустороннего точного критерия Фишера, $p=0,37$



Рисунок 3.2.2.8 – Микрофото. Тяжелый некротический ОП: фация жидкости из брюшной полости



Рисунок 3.2.2.9 – Микрофото. Тяжелый некротический ОП: фация жидкости из плевральной полости



Рисунок 3.2.2.10 – Микрофото. Тяжелый некротический ОП: фация жидкости – содержимого острого некротического скопления



Рисунок 3.2.2.11 – Микрофото. Тяжелый некротический ОП: фация лимфы грудного лимфатического протока

Наличие аналогичных кристаллических структур при клиновидной дегидратации различных биологических жидкостей косвенным образом подтверждает разрушение гематоэпителиальных барьеров из-за воздействия цитокинов и биологически активных веществ в патогенезе тяжелого ОП. Вследствие этого биологические жидкости, перечисленные выше, приближаются по структуропостроению к сыворотке крови.

Кристаллические структуры в центральной зоне в виде дендритов, ветвящихся под углом 60° или 90° , персистировали в серии анализов при сохранении органной недостаточности, признаков системной воспалительной реакции. У ряда больных они затем регрессировали и появлялись вновь при развитии осложнений, сопровождающихся рецидивом системной воспалительной реакции и органной недостаточности (рисунки 3.2.2.12, 3.2.2.13).

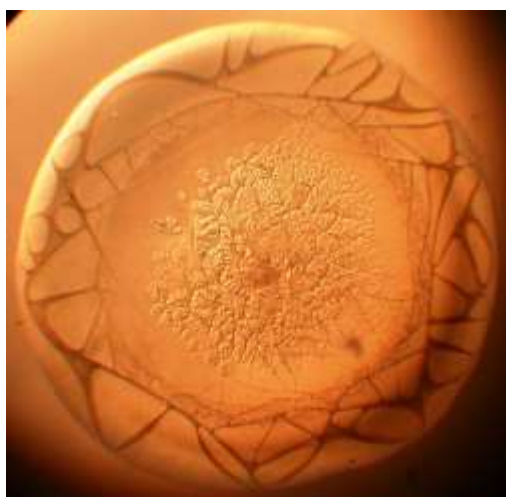


Рисунок 3.2.2.12 – Микрофото. Фация сыворотки крови больного Щ., некротический ОП: органная недостаточность, крупные кристаллические структуры в центральной зоне (1 сутки болезни)



Рисунок 3.2.2.13 – Микрофото. Фация сыворотки крови больного Щ., некротический ОП: купирование органной недостаточности, регресс признака (5 сутки болезни)

Гиперпигментация в периферической зоне (рисунок 3.2.2.14). Признак выявлен у 111 из 121 пациента. Частота его обнаружения не отличалась в клинических группах ($\chi^2=1,29$, $\chi^2_{кр}=5,99$ (df 2) при $p=0,05$) (таблица 3.2.2.5).

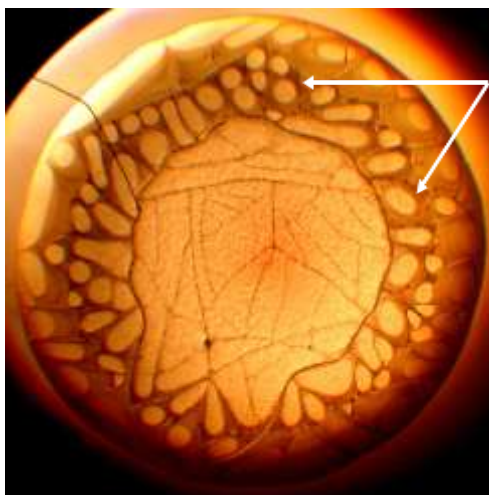


Рисунок 3.2.2.14 – Микрофото. Гиперпигментация в периферической зоне

Таблица 3.2.2.5 – Частота выявления гиперпигментации в периферической зоне в разных клинических группах

Клиническая группа	Наличие гиперпигментации*	Отсутствие гиперпигментации	Всего
Интерстициальный	42 (95%)	2 (5%)	44 (100%)
Некротический	60 (90%)	7 (10%)	67 (100%)
ОП у больных с постнекротическими псевдокистами ПЖ	9 (90%)	1 (10%)	10 (100%)
Всего	111 (92%)	10 (8%)	121 (100%)

* сравнение частоты выявления гиперпигментации в клинических группах на основании критерия $\chi^2=1,29$, $\chi^2_{кр}=5,99$ (df 2) при $p=0,05$

Во всех наблюдениях гиперпигментации, когда образец сыворотки крови был взят в первые сутки заболевания ($n=19$) или во вторые ($n=22$), признак уже присутствовал. Слабо или умеренно выраженная гиперпигментация формировалась в периферической зоне на границе с центральной. Гиперпигментация в периферической зоне была более выражена при развитии тяжелого или средней тяжести ОП, чем легкого ($\chi^2=11,93$, $\chi^2_{кр}=5,99$ (df 2) при $p=0,05$) (таблица 3.2.2.6).

У самых тяжелых больных наблюдалась практически сплошная гиперпигментация периферической зоны (рисунок 3.2.2.15). У пациента с тяжелым

гиперлипидемическим ОП наблюдалась сильно выраженная гиперпигментация, занимающая большую часть капли (рисунок 3.2.2.16).

Таблица 3.2.2.6 – Выраженность гиперпигментации в периферической зоне при ОП разной степени тяжести

Степень тяжести ОП	Выраженность гиперпигментации*			Всего
	Слабая	Умеренно выражена	Сильно выражена	
Легкий	10 (26%)	21 (54%)	8 (20%)	39 (100%)
Средней тяжести	7 (15%)	16 (33%)	25 (52%)	48 (100%)
Тяжелый	2 (8%)	8 (33%)	14 (59%)	24 (100%)
Всего	19 (17%)	45 (41%)	47 (42%)	111 (100%)

* сравнение частоты выявления гиперпигментации различной степени выраженности при ОП легком, средней тяжести и тяжелом на основании критерия $\chi^2=11,93$, $\chi^2_{кр}=5,99$ (df 2) при $p=0,05$

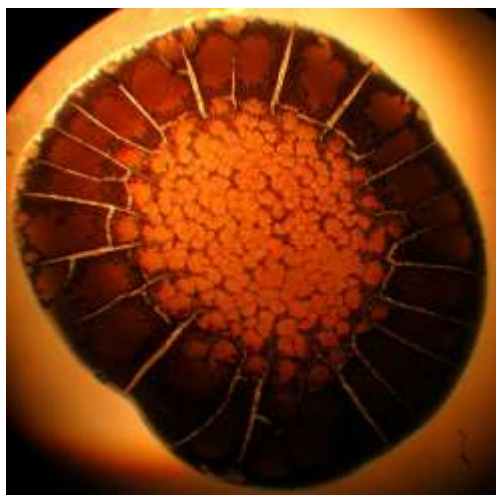


Рисунок 3.2.2.15 – Микрофото.
Гиперпигментация в периферической зоне.
Некротический ОП с летальным исходом

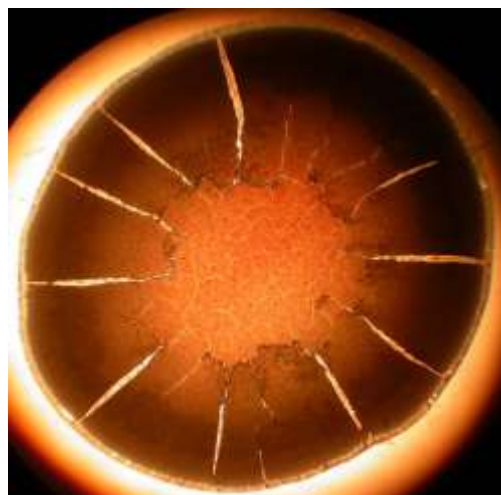


Рисунок 3.2.2.16 – Микрофото. Выраженная гиперпигментация в периферической зоне.
Некротический ОП гиперлипидемической этиологии с летальным исходом

Выраженность феномена изменялась в течение заболевания. При снижении интоксикации, сокращении размеров инфильтрата наблюдался регресс признака в образцах сыворотки крови (рисунки 3.2.2.17, 3.2.2.18).



Рисунок 3.2.2.17 – Микрофото. Фация сыворотки крови больного Г., некротический ОП: панкреатический инфильтрат, выраженная гиперпигментация в периферической зоне (5 сутки заболевания)

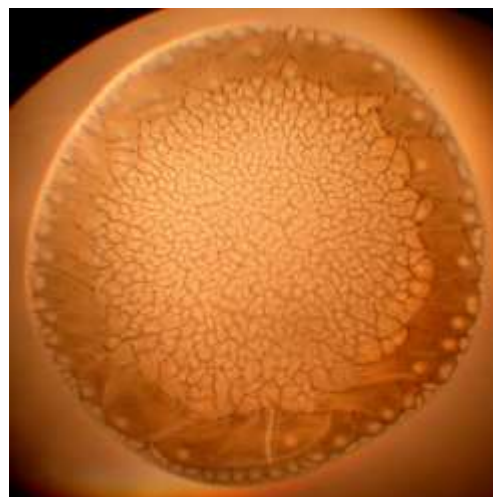


Рисунок 3.2.2.18 – Микрофото. Фация сыворотки крови больного Г., некротический ОП: сокращение инфильтрата в размерах, регресс признака (11 сутки заболевания)

При развитии локальных осложнений, особенно с присоединением инфицирования, выраженность гиперпигментации была различной, но она сохранялась в серии анализов.

Для больных, умерших от тяжелого ОП, было характерно сочетание мелкой сети трещин и выраженной гиперпигментации в периферической зоне с кристаллическими структурами в центральной зоне в виде дендритов, ветвящихся под углом 60° или 90° (рисунок 3.2.2.19). Также среди этой самой тяжелой группы был обнаружен феномен так называемой «двойной фации», описанный при значительных нарушениях гомеостаза организма [109] (рисунок 3.2.2.20). У некоторых пациентов с летальным исходом, наступившим в течение первых трех суток от начала заболевания, фация полностью утратила структуру, присущую дегидратированной капле сыворотки крови (рисунок 3.2.2.21).

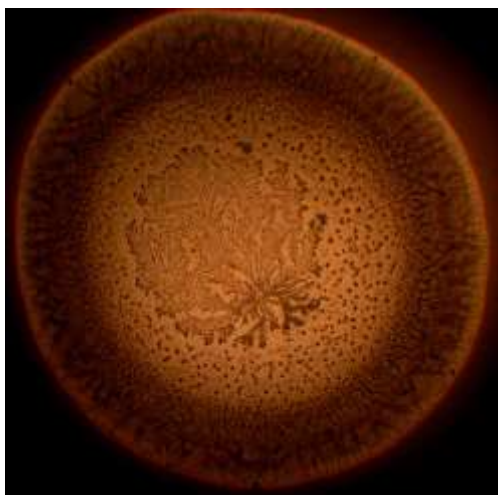


Рисунок 3.2.2.19 – Микрофото. Фация сыворотки крови больного Ц., некротический ОП с летальным исходом. Сочетание мелкой сети трещин и гиперпигментации в периферической зоне с кристаллическими структурами в центральной зоне

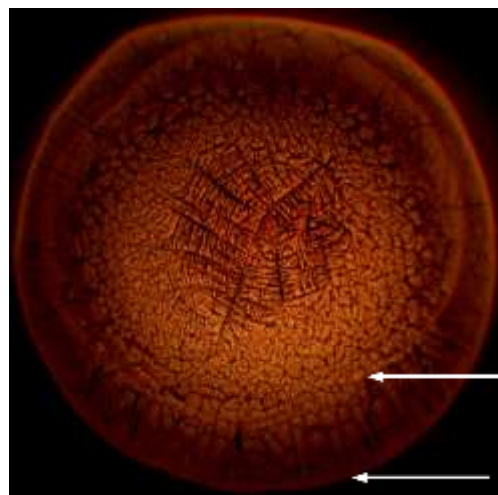


Рисунок 3.2.2.20 – Микрофото. Фация сыворотки крови больного Т., некротический ОП с летальным исходом. Феномен «двойной фации»

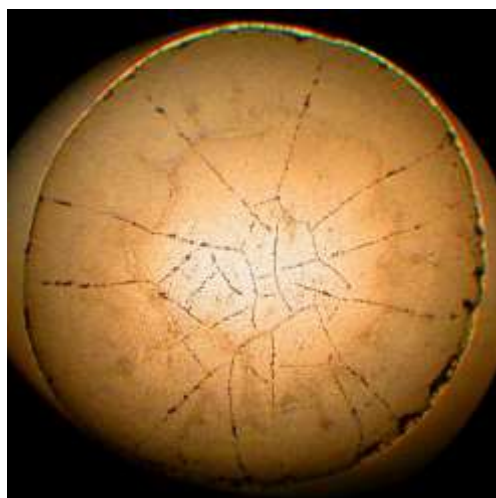


Рисунок 3.2.2.21 – Микрофото. Фация сыворотки крови больного В., некротический ОП с летальным исходом. Грубые структурные изменения – отсутствие зональности, аркообразных трещин, ячеек

Структуры треугольной формы в периферической зоне (рисунок 3.2.2.22). Признак выявлен у 35 больных. Частота его обнаружения не отличалась в клинических группах ($\chi^2=0,91$, $\chi^2_{кр}=5,99$ (df 2) при $p=0,05$) (таблица 3.2.2.7).

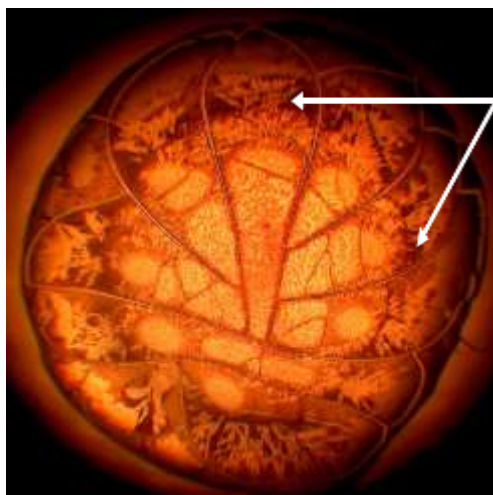


Рисунок 3.2.2.22 – Микрофото. Структуры треугольной формы в периферической зоне

Таблица 3.2.2.7 – Частота выявления структур треугольной формы в периферической зоне в разных клинических группах

Клиническая группа	Наличие структур треугольной формы*	Отсутствие структур треугольной формы	Всего
Интерстициальный	11 (25%)	33 (75%)	44 (100%)
Некротический	20 (30%)	47 (70%)	67 (100%)
ОП у больных с постнекротическими псевдокистами ПЖ	4 (40%)	6 (60%)	10 (100%)
Всего	35 (29%)	86 (71%)	121 (100%)

* сравнение частоты выявления структур треугольной формы в клинических группах на основании критерия $\chi^2=0,91$, $\chi^2_{кр}=5,99$ (df 2) при $p=0,05$

У 20 пациентов с наличием структур треугольной формы в периферической зоне образцы сыворотки крови были забраны с первых суток заболевания – среди них произведена оценка сроков появления признака. В 1 сутки признак был выявлен у 2 человек, на 2 сутки – у 3, на 3 сутки – у 4, на 4 сутки – у 3, на 6 сутки у 3, на 7 сутки у 2, позднее 10 суток – у 3. Таким образом, в большинстве наблюдений, в отличие от описанных выше структурных изменений плазмы, феномен формировался позднее 3 суток. Данные структуры одинаково часто выявлялись при тяжелом, средней тяжести и легком ОП ($\chi^2=0,37$, $\chi^2_{кр}=5,99$ (df 2) при $p=0,05$) (таблица 3.2.2.8). Среди умерших больных признак чаще не обнаруживался, однако

различия не достоверны. Связи с риском наступления летального исхода не установлено (OR=0,69; CI=0,24-1,49) (таблица 3.2.2.9).

Таблица 3.2.2.8 – Частота выявления структур треугольной формы в периферической зоне при ОП разной степени тяжести

Степень тяжести ОП	Наличие структур треугольной формы*	Отсутствие структур треугольной формы	Всего
Легкий	13 (31%)	29 (69%)	42 (100%)
Средней тяжести	16 (30%)	38 (70%)	54 (100%)
Тяжелый	6 (24%)	19 (76%)	25 (100%)
Всего	35 (29%)	86 (71%)	121 (100%)

* сравнение частоты выявления структур треугольной формы при ОП разной степени тяжести на основании критерия $\chi^2=0,37$, $\chi^2_{кр}=5,99$ (df 2) при $p=0,05$

Таблица 3.2.2.9 – Соотношение умерших и выживших больных при наличии или отсутствии структур треугольной формы в периферической зоне дегидратированной капли сыворотки крови при ОП

Структурный признак	Летальный исход*	Выжившие	Всего
Структуры треугольной формы в периферической зоне	5 (14%)	30 (86%)	35 (100%)
Отсутствие признака	17 (20%)	69 (80%)	86 (100%)
Всего	22 (18%)	99 (82%)	121 (100%)

* оценка риска летального исхода на основании определения отношения шансов и доверительного интервала, OR=0,69; CI=0,24-1,49

Среди исследуемой группы больных с ОП феномен был наиболее четко выражен при панкреатическом инфильтрате, наличии отграниченного СЖК, в том числе при его нагноении, но определялся в единичных наблюдениях при забрюшинной флегмоне. Поэтому рассматриваем формирование структур треугольной формы в периферической зоне как относительно благоприятный признак, указывающий на вероятный отграниченный характер воспалительного процесса.

Феномены, которые были выявлены при изучении структуропостроения сыворотки крови при ОП, не имеют однозначного объяснения с позиций

молекулярной физики. Они не обладают специфичностью по отношению к этой патологии. Подобные структурные изменения были обнаружены и при других хирургических заболеваниях брюшной полости (рисунок 3.2.2.23). Однако существует связь этих феноменов с характером течения ОП. Мелкая сеть трещин в периферической зоне, кристаллические структуры в центральной зоне в виде дендритов, ветвящихся под углом 60° или 90° , выраженная гиперпигментация в периферической зоне, формируются уже в 1-3 сутки при тяжелых вариантах болезни. Неблагоприятным для прогноза является не только появление этих признаков, но особенно сохранение их в серии анализов или повторное возникновение. Исследование сыворотки крови методом клиновидной дегидратации может быть использовано для диагностики тяжелой формы заболевания в ранние сроки и прогнозирования исхода. Методика отличается простотой, повторяемостью, не требует дорогостоящих оборудования и реактивов, занимает минимум времени, может быть реализована в любом стационаре, оказывающем неотложную помощь. По материалам исследования предложены «Способ определения тяжести острого панкреатита» (патент РФ на изобретение № 2453841 от 24.09.2010), «Способ прогнозирования исхода острого панкреатита» (патент РФ на изобретение № 2442984 от 08.10.2010).

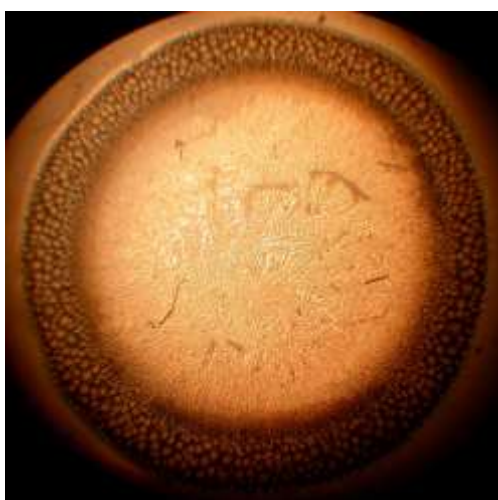


Рисунок 3.2.2.23 – Микрофото. Фация сыворотки крови больного Г., мезентериальный тромбоз, перитонит. Мелкая сеть трещин в периферической зоне фации, кристаллические структуры в центральной зоне

3.2.3 Диагностика панкреатогенных скоплений, содержащих жидкостной компонент

Формирование СЖК было отмечено у 101 больного из 314 (32%), в том числе в 49,7% клинических наблюдениях некротического ОП (у 94 пациентов из 189) и в 9,8% – интерстициального (у 7 пациентов из 71). Все СЖК были разделены на 4 типа в соответствии с пересмотренной классификацией Атланты [123]: острое перипанкреатическое жидкостное скопление (n=5), панкреатическая псевдокиста (n=2), острое некротическое скопление (n=86), отграниченный некроз (n=8).

Инструментальную диагностику начинали с УЗИ. Для оценки роли УЗИ в диагностике местных осложнений ОП изучили результаты обследования у 100 пациентов. У 89 больных СЖК сформировались в течение данной госпитализации, 11 человек поступили с уже имеющимися скоплениями при сроках от начала заболевания от 3 недель до 6 месяцев. На предмет встречаемости экзогенных включений (детрита) проанализированы 85 протоколов УЗИ, 15 исключены из анализа ввиду отсутствия подробного описания содержимого СЖК. Эхогенные массы в содержимом выявлены у 47 пациентов с некротическим ОП, что составило 50,5%. Окончательное решение о принадлежности жидкостной структуры к выделенному в классификации типу основывалось на результатах КТ или МРТ с контрастным усилением, а также интраоперационных данных.

Острое перипанкреатическое жидкостное скопление. С острым перипанкреатическим жидкостным скоплением было 5 больных. При УЗИ было представлено гомогенным гипо- или анэхогенным образованием неправильной формы, прилежащем к ПЖ, без стенки (рисунок 3.2.3.1).



Рисунок 3.2.3.1 – Эхограмма. Пациент Ш., интерстициальный ОП (4 сутки заболевания). Острое перипанкреатическое жидкостное скопление

Панкреатическая псевдокиста. С панкреатической псевдокистой было 2 больных интерстициальным ОП при сроках заболевания более 4 недель. На эхограммах была представлена анэхогенным образованием округлой или овальной формы с визуализируемой стенкой, которое прилежало к ПЖ. При КТ с внутривенным болюсным усилением – гомогенная структура жидкостной плотности с отчетливо выраженной стенкой на фоне равномерного контрастирования ПЖ (рисунки 3.2.3.2, 3.2.3.3).



Рисунок 3.2.3.2 - Эхограмма. Пациент Ч., 30 сутки заболевания. Однородное анэхогенное жидкостное скопление, ограниченное стенкой – панкреатическая псевдокиста

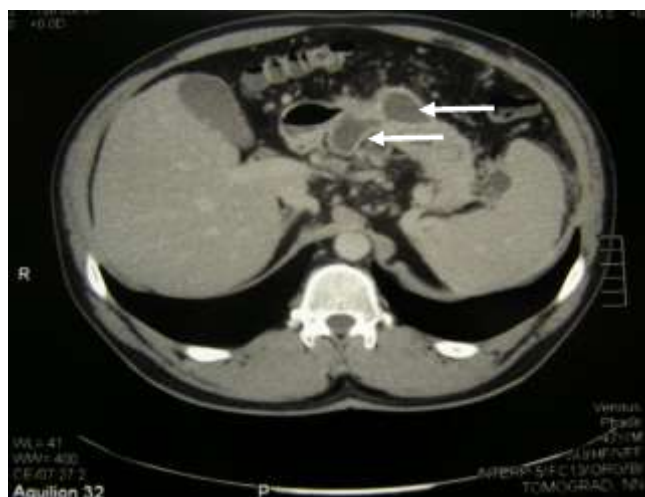


Рисунок 3.2.3.3 – Компьютерная томограмма с внутривенным болюсным контрастированием, аксиальная проекция, венозная фаза. Пациент Ч., 30 сутки заболевания. Гомогенное контрастирование ПЖ (интерстициальный ОП). Однородное жидкостное скопление, ограниченное стенкой – панкреатическая псевдокиста (стрелки)

Острое некротическое скопление. Острое некротическое скопление было отмечено у 86 больных. При УЗИ было представлено неоднородным гипо- или анэхогенным образованием неправильной формы без стенки, содержащем то или иное количество некротических масс. Расположение интрапанкреатическое или экстрапанкреатическое (рисунки 3.2.3.4, 3.2.3.5). На компьютерных томограммах – структура неоднородной плотности (не только жидкостной) без отчетливой стенки. На МР-томограммах (с подавлением жира) – образование неправильной формы с чередованием участков, дающих гипер- и гипоинтенсивный сигнал, без стенки.

Отграниченный некроз. Отграниченный некроз был у 38 больных: у 30 из них формирование отграниченного некроза явилось результатом консервативного лечения при острых некротических скоплениях, 8 пациентов были госпитализированы с уже сформировавшимся отграниченным некрозом. Эхоскопически отграниченный некроз был представлен неоднородной структурой с анэхогенными и эхогенными участками, отграниченной стенкой. В ряде наблюдений жидкостной компонент преобладал, и образование визуализировалось как однородное или с равномерной взвесью (рисунки 3.2.3.6, 3.2.3.7). На компьютерных и МР-томограммах в отличие от острого некротического скопления определялась стенка.



Рисунок 3.2.3.4 – Эхограмма. Пациент К., 19 сутки заболевания. СЖК с солидным компонентом (стрелка) – острое некротическое скопление

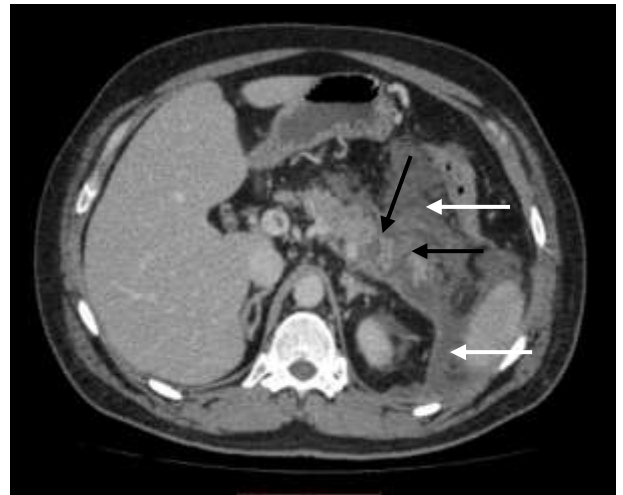


Рисунок 3.2.3.5 – Компьютерная томограмма, венозная фаза, аксиальная проекция. Пациент Е., 9 сутки заболевания. Участки некроза ПЖ (черные стрелки), острые некротические скопления (белые стрелки)



Рисунок 3.2.3.6 – Эхограмма. Пациент Х., 34 сутки заболевания. Неоднородное СЖК, окруженное стенкой – ограниченный некроз

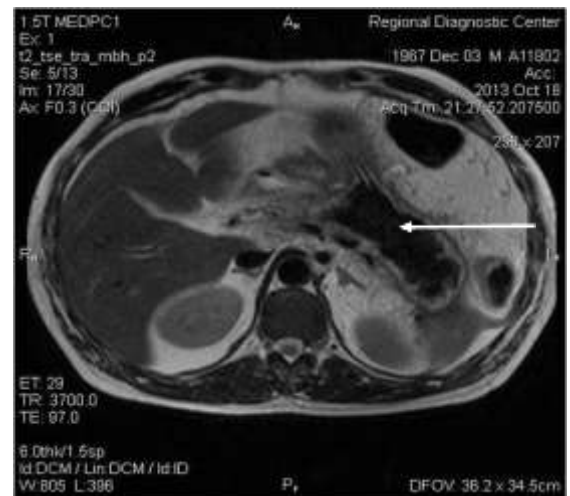


Рисунок 3.2.3.7 – МР-томограмма. Пациент Х., 34 сутки заболевания. Образование с чередованием участков разной интенсивности сигнала, ограниченное стенкой – ограниченный некроз

В ранние сроки развития форма СЖК была неправильная, что затрудняло определение истинного объема. Для градации использовали максимальное из измерений, сделанных в перпендикулярных направлениях. В качестве интервалов были выбраны размеры менее 3 см, от 3 до 8 см, более 8 см. Выбор был обусловлен

тем, что при диаметре менее 3 см технически более сложно выполнение миниинвазивного пункционного дренирования. Образования более 8 см часто являются причиной стойких болей и несут в себе угрозу прорыва в брюшную полость.

Размеры острых перипанкреатических скоплений варьировали от визуализируемой при УЗИ узкой полоски жидкости до 10х6 см. Панкреатические псевдокисты были 10,4х3 см у одного больного и 4,6х3,6 см у другого. При некротическом ОП преобладали СЖК размерами более 8 см (таблица 3.2.3.1).

Таблица 3.2.3.1 – Распределение СЖК по размерам при некротическом ОП

Размер СЖК	Количество больных
До 3 см	11 (13%)
От 3 до 8 см	33 (35%)
Более 8 см	50 (52%)
Всего	94 (100%)

Локализация жидкостных образований при интерстициальном ОП была следующей. Острое жидкостное перипанкреатическое скопление у 2 больных находилось в зоне хвоста ПЖ, у 3 – в проекции сальниковой сумки. Панкреатическая псевдокиста у 1 человека определялась в зоне хвоста, у другого – в сальниковой сумке. Развитие СЖК при панкреонекрозе определяется деструкцией ПЖ и парапанкреатической клетчатки, а не связано только с процессами накопления воспалительного выпота и панкреатического сока. В отличие от жидкостных образований при интерстициальном ОП, они могут располагаться интрапанкреатически и в клетчаточных пространствах, отграниченных от ПЖ фасциями (рисунок 3.2.3.8).

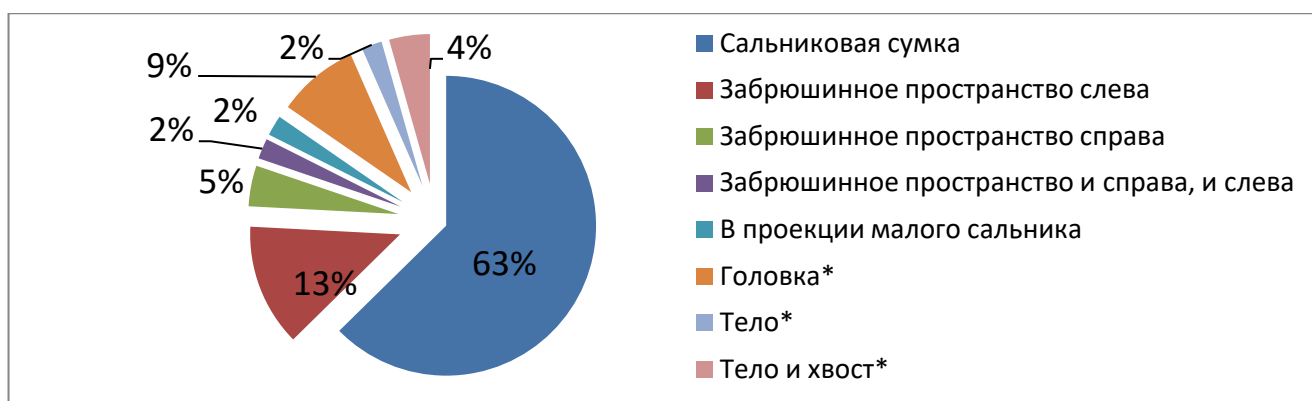


Рисунок 3.2.3.8 – Распределение по локализации СЖК при некротическом ОП (* – интрапанкреатическая локализация)

Таким образом, УЗИ позволяет выявить СЖК, оценить его размеры, локализацию, наличие стенки и некротических масс в содержимом. Это является основой для его использования в качестве скринингового метода для обнаружения местных осложнений ОП, но только у 50% больных позволяет определить тип скопления (острое перипанкреатическое жидкостное скопление или острое некротическое скопление). Многократное выполнение при отсутствии лучевой нагрузки оптимально для динамического контроля. КТ с внутривенным болюсным контрастированием и МРТ являются методами определения формы заболевания (интерстициальная или некротическая) и типа СЖК, точной топической диагностики. Раннее применение КТ или МРТ необходимо при появлении СЖК на 3-4 сутки заболевания и быстром темпе увеличения их размеров, т.к. исследование с контрастированием обеспечивает верификацию некроза, позволяет установить его локализацию, глубину и взаимоотношение с жизнеспособной паренхимой ПЖ. Глубокий некроз даже небольшого объема с нарушением целостности главного панкреатического протока и сохранной паренхимой ПЖ дистальнее повреждения предрасполагает к формированию внутреннего панкреатического свища. В такой ситуации имеется риск развития РПП или скопления большого размера [33]. Знание этих особенностей необходимо в выборе тактики лечения: продолжение консервативного лечения или выполнение дренирования еще в стерильную стадию.

3.2.4 Инфракрасная локальная термография

При выявлении у больного панкреатического инфильтрата лучевые методы обследования дополнялись инфракрасной термометрией брюшной стенки.

Результаты инфракрасной термографии изучены у 30 пациентов, в том числе у 24 с СЖК и у 6 с панкреатическим инфильтратом без определяемого лучевыми методами СЖК. Развитие гнойных осложнений имело место в 4 наблюдениях.

У больных с инфильтратом без СЖК в его составе (n=6) отмечалось формирование зоны гипотермии, при этом минимальная температура отличалась менее, чем на 1°C относительно точки сравнения. Разница температур в проекции инфильтрата составляла $0,2-0,8^{\circ}\text{C}$ (рисунок 3.2.4.1). В данной подгруппе инфильтрат регрессировал у всех пациентов, и на этом фоне исследуемая область становилась практически изотермичной, хотя и сохранялась небольшая гипотермия в пределах $0,2-0,4^{\circ}\text{C}$ относительно точки сравнения.

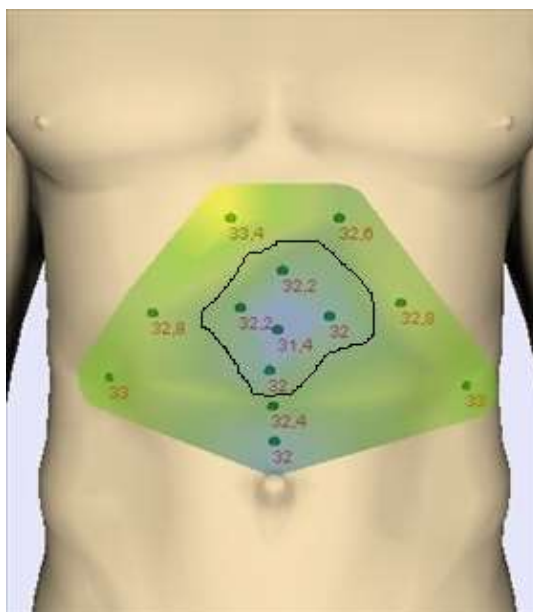


Рисунок 3.2.4.1 – Термограмма. Пациент Ш., 11 сутки заболевания. Некротический ОП, панкреатогенный инфильтрат в эпигастральной области (обозначен черной линией), температура точки сравнения $32,2^{\circ}\text{C}$

При наличии СЖК (n=24) термографическая картина отличалась полиморфизмом. У 10 пациентов имела место гипотермия зоны инфильтрата, у 14 – чередование гипо- и гипертермичных участков. Гнойные осложнения (n=4)

развились только у больных с наличием как гипо-, так и гипертермичных участков. У 3 из них термограмма характеризовалась наличием значительного перепада температур в пределах инфильтрата, превышающего $1,5^{\circ}\text{C}$ (рисунок 3.2.4.2). У 1 пациента максимальная температурная разница составила только $0,8^{\circ}\text{C}$. Критерий разности температур в пределах инфильтрата, составляющей $1,5^{\circ}\text{C}$ и более, в диагностике гнойных осложнений обладает чувствительностью 75%, специфичностью 88%, общей точностью 87%, положительной прогностической ценностью 50% и отрицательной прогностической ценностью 96% (таблица 3.2.4.1).

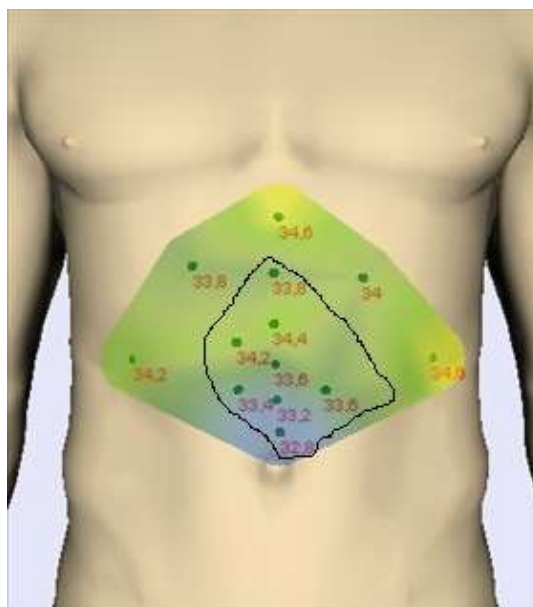


Рисунок 3.2.4.2 – Термограмма. Пациент М., 13 сутки заболевания. Некротический ОП, панкреатогенный инфильтрат в эпигастриальной области (обозначен черной линией), формирование гнойника в сальниковой сумке. Температура точки сравнения $33,2^{\circ}\text{C}$

Таблица 3.2.4.1 – Распределение больных по развитию гнойных осложнений ОП при наличии или отсутствии температурной разности в пределах инфильтрата

Характер температурной разности в пределах инфильтрата	Гнойные осложнения	Отсутствие гнойных осложнений	Всего
Температурная разность в пределах инфильтрата $\geq 1,5^{\circ}\text{C}$	3 (50%)	3 (50%)	6 (100%)
Температурная разность $< 1,5^{\circ}\text{C}$	1 (4%)	23 (96%)	24 (100%)
Всего	4 (13%)	26 (87%)	30 (100%)

На фоне регресса инфильтрата и СЖК, также, как и при формировании глубоко расположенного отграниченного некроза без абсцедирования, наблюдалась термографическая картина аналогичная таковой при регрессе инфильтрата без СЖК. При сохранении жидкостной структуры и ее близком расположении к брюшной стенке сохранялась разница температур $0,2-1^0$ С в проекции пальпируемого образования в брюшной полости и по отношению к точке сравнения (рисунок 3.2.4.3).

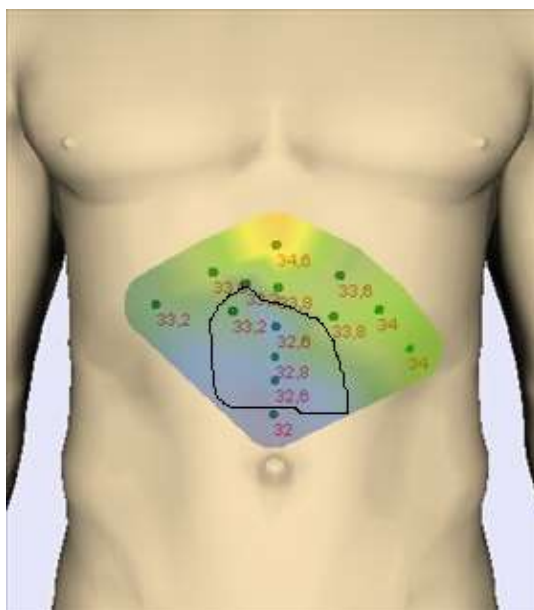


Рисунок 3.2.4.3 – Термограмма. Пациент Б., 19 сутки заболевания. Острое некротическое скопление без абсцедирования в сальниковой сумке. Температура точки сравнения $33,6^0$ С

Различные варианты течения парапанкреатита с формированием панкреатического инфильтрата влияют на термографическую картину брюшной стенки. Ввиду вариабельности последней и у здоровых людей, правильная трактовка выявленных изменений возможна только при совокупном анализе клинических проявлений, данных лучевых методов обследования и лабораторных анализов. Необходимо учитывать также глубокое, забрюшинное расположение ПЖ, наличие отека тканей, сопутствующего любой форме ОП, скоплений жидкости, что ослабляет передачу тепла. Поэтому, в отличие от других острых воспалительных процессов, панкреатический инфильтрат часто дает очаги

гипотермии. Практически важно при проведении исследования в динамике оценить изменение термограммы больного в течение болезни. Появление температурной разности в пределах инфильтрата, превышающей $1,5^{\circ}\text{C}$, может указывать на развитие гнойного процесса. Большей диагностической ценностью обладает отсутствие этого признака – вероятность формирования гнойника тогда составляет всего 4%. Метод инфракрасной термографии следует использовать в комплексной оценке эволюции панкреатического инфильтрата. Информативность его будет выше при относительно более поверхностном расположении СЖК. Метод отличается безопасностью, возможностью применения непосредственно у постели тяжелого больного для ежедневного мониторинга. По материалам исследования предложен «Способ диагностики осложнений при остром панкреатите» (патент РФ на изобретение №2441576 от 07.04.2010).

Таким образом, выявление признаков органной дисфункции при поступлении в виде снижения АД сист ниже 90 мм рт. ст., диуреза менее 500 мл в сутки, увеличения частоты дыхания более 20 в минуту, что связано с высоким риском летального исхода ($\text{OR}=13,55$; $\text{CI}=6,88-29,07$) и развития локальных осложнений заболевания ($\text{OR}=4,1$; $\text{CI}=2,29-7,3$), в совокупности с наличием симптомов энцефалопатии ($\chi^2=20,5$, $\chi^2_{\text{кр}}=5,02$ при $p=0,05$) и кожных знаков (специфичность 91%) может быть использовано для выделения больных с тяжелым ОП при первичном осмотре и решения о госпитализации в отделение интенсивной терапии. Уровень Ht более 44%, лейкоцитоз не позволяют достоверно судить о развитии тяжелого ОП. Нормальный уровень глюкозы сыворотки крови с вероятностью выше 70 % свидетельствует об отсутствии тяжелого ОП. УЗИ брюшной и плевральных полостей может быть использовано в качестве скрининга при первоначальной оценке тяжести процесса. Обнаружение прямых (диффузное увеличение размеров ПЖ, нечеткость контуров, снижение эхогенности, нарушение однородности структуры, изменение визуализации v. portae, a. et v. mesenterica superior, a. et v. lienalis, a. gastroduodenalis, появление анэхогенных участков в перипанкреатической зоне) или косвенных эхоскопических признаков ОП (выпот в брюшной полости, левой плевральной полости, увеличенный тонкостенный

желчный пузырь с уровнем эхогенной желчи в сочетании с дилатацией холедоха), как правило, свидетельствует о развитии среднетяжелой или тяжелой формы заболевания. УЗИ с доплерографией чревного ствола и верхней брыжеечной артерии в совокупности с оценкой клинической картины, данных лабораторных и других инструментальных методов исследования, позволяет провести дифференциальный диагноз ОП с перфоративной язвой, мезентериальным тромбозом по следующим критериям. Свободная жидкость в брюшной полости выявляется при перфорации язвы желудка / двенадцатиперстной кишки уже в течение первого часа от начала заболевания в значительном количестве, при ОП, как правило, не ранее 3 часов, но в течение первых суток, при мезентериальном тромбозе – к концу первых суток или позднее. Левосторонний плевральный выпот является высокоспецифичным ультразвуковым признаком ОП. Изменение характера кровотока в верхней брыжеечной артерии по сравнению с чревным стволом характерно для мезентериального тромбоза (специфичность 84%, общая точность 81%). Дилатация петель тонкой кишки с отсутствием перистальтики при перфоративной язве определяется через несколько часов от начала заболевания, при мезентериальном тромбозе – спустя 12 часов и позднее. У больных ОП эхоскопическая картина пареза тонкой кишки в раннюю фазу наблюдается у отдельных пациентов при ферментативном перитоните, напротив признаки пареза поперечно-ободочной кишки определяются в 55% случаев.

После госпитализации прогнозирование течения заболевания должно основываться на динамике состояния больного, в первую очередь – органной недостаточности. Сохранение ее признаков более 48 часов на фоне проведения консервативного лечения в отделении интенсивной терапии ассоциировано с высоким риском летального исхода (OR=30,88; CI=9,2-103,54) и 100% вероятностью развития локальных осложнений у выживших больных. КТ с внутривенным болюсным контрастированием имеет первостепенное значение в определении объема некроза, его глубины и локализации, которые являются важнейшими предикторами развития РПП, наступления инфицирования, рецидива органной недостаточности. УЗИ имеет высокую диагностическую ценность в

определении локальных осложнений, но не позволяет прогнозировать их эволюцию. Исследование сыворотки крови методом клиновидной дегидратации обладает высокой информативностью в выделении тяжелого ОП в ранние сроки и прогнозировании его течения. Мелкая сеть трещин ($OR=45,14$; $CI=12,06-165,67$) и выраженная гиперпигментация в периферической зоне ($\chi^2=11,93$, $\chi^2_{кр}=5,99$), кристаллические структуры в центральной зоне в виде дендритов, ветвящихся под углом 600 или 900 ($\chi^2=17,96$, $\chi^2_{кр}=5,02$), свидетельствуют о тяжелом остром панкреатите и формируются уже в 1-3 сутки. На высокую вероятность летального исхода указывает сочетание указанных признаков, сохранение их в серии анализов или повторное возникновение. При формировании панкреатического инфильтрата применение инфракрасной термографии предоставляет дополнительную диагностическую информацию для своевременного выявления гнойных осложнений. Наибольшей информативностью обладает отсутствие температурной разности более $1,5^{\circ}C$ в пределах пальпируемого инфильтрата, что с вероятностью 96% позволяет отвергнуть диагноз.

Глава 4. Иммунологические особенности течения тяжелого острого панкреатита, их значение для прогноза

Проведено исследование уровня растворимых форм мембранных антигенов CD95, CD25, CD54 и CD38 у 37 больных с ОП (основная группа), в том числе у 28 пациентов с некротическим ОП и у 9 – с интерстициальным. Больных с ранней ПОН (сочетание сердечно-сосудистой, почечной, дыхательной недостаточности) было 7, моноорганной – 3, без органной недостаточности – 27. Стойкая органная недостаточность была в 8 наблюдениях, преходящая – в 2. Инфицирование некроза наступило у 7 человек. Контрольную группу составили 25 здоровых доноров. В выделенных временных интервалах учитывали все показатели, в том числе полученные при повторных измерениях (с указанием количества измерений *n*).

sCD95. Медиана значений *sCD95* в контрольной группе составила 364,7 U/ml (*n*=25, ИКР 252,3 – 401,1). В основной группе в первые 4 суток от начала приступа ОП – 342,2 U/ml (*n*=42, ИКР 189,0 – 436,6), в течение 5-14 суток – 386,7 U/ml (*n*=50, ИКР 213,1 – 681,9), позднее 15 суток – 306,6 U/ml (*n*=16, ИКР 222,5 – 466). При сравнении сывороточного уровня *sCD95* у больных с интерстициальным, некротическим ОП в течение 1-4 суток болезни и в контрольной группе значимых различий не обнаружено ($n_1=11$, $n_2=31$, $n_3=25$; $H(df\ 2)=3,85$, $p=0,145$). Среди пациентов с некротическим ОП (*n*=31) имелась тенденция к более высоким показателям *sCD95* в течение 1-4 суток по сравнению с интерстициальным (*n*=11), однако значимых отличий выявлено не было ($U=115,0$; $Z=1,58$; двусторонний точный $p=0,116$) (таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Уровень *sCD95* в течение 1-4 суток заболевания при интерстициальном и некротическом ОП

Форма ОП	Диапазон значений*	Медиана	ИКР
Контрольная группа (<i>n</i> =25)	183,4-692,8	364,7	252,3-401,1
Интерстициальный (<i>n</i> =11)	115,7-531,6	218,5	173,7-359,9
Некротический (<i>n</i> =31)	112,4-1086,2	358,7	276,6-463,7

* сравнение показателей *sCD95* в группах на основании критерия Крускала-Уоллиса, $p=0,145$

В группе некротического ОП начальные значения sCD95 были достоверно выше у больных с развитием органной недостаточности ($U=19,0$; $Z=-2,23$; двусторонний точный $p=0,025$) (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Уровень sCD95 в раннюю фазу при некротическом ОП с развитием органной недостаточности и при ее отсутствии

Форма ОП	Диапазон значений*	Медиана	ИКР
Некротический без органной недостаточности (n=12)	112,4-854,7	324,7	265,8-422
Некротический с органной недостаточностью (n=8)	177,2-1086,2	857,7	411,6-916,9

* сравнение показателей sCD95 в группах на основании критерия Манн-Уитни, двусторонний точный $p=0,025$

В течение 5-14 суток уровень sCD95 в группах интерстициального, некротического без органной недостаточности в раннюю фазу и с ее развитием значимо не отличался ($n_1=7$, $n_2=28$, $n_3=13$; $H(df 2)=1,94$, $p=0,378$). Также эти показатели были сравнимы и в более поздние сроки в подгруппах некротического ОП с развитием ранней органной недостаточности и ее отсутствием ($n_1=7$, $n_2=8$; $H(df 1)=0,21$, $p=0,643$).

Динамика изменений sCD95 оценена у 26 человек: у 5 с интерстициальным и у 21 – с некротическим ОП. Снижение уровня sCD95 при интерстициальном ОП было у 2 пациентов, оперированных в одном наблюдении по поводу острого калькулезного холецистита, осложненного холедохолитиазом (с 376 до 172 U/ml), в другом – ферментативного перитонита (с 2609 до 414 U/ml). У остальных больных уровень sCD95 оставался прежним. Характер изменений показателей sCD95 при некротическом ОП в течение первой недели заболевания представлен в таблице 4.3. У больных со стойкой органной недостаточностью, умерших в раннюю фазу (4 человека), с одинаковой частотой отмечалось снижение уровня растворимой фракции и отсутствие динамики. В то время как при регрессе и стойкой (2 человека), и транзиторной органной недостаточности (2 человека) имело место снижение sCD95.

Таблица 4.3 – Динамика показателей sCD95 при некротическом ОП в течение первой недели заболевания

Форма ОП	Повышение уровня	Без изменений	Понижение уровня	Всего
Некротический со стойкой органной недостаточностью	-	2	4	6
Некротический с транзиторной органной недостаточностью	-	-	2	2
Некротический без органной недостаточности	4	2	5	11
Всего	4	4	11	19

При формировании СЖК у 8 из 11 больных наблюдалось повышение показателей на 5-18 сутки (таблица 4.4). У пациентов с развитием инфицированного некроза на фоне проводимого консервативного лечения (3 человека) имело место снижение sCD95. Аналогично имело место снижение показателей у пациентов (4 человека) с инфицированием после хирургического вмешательства, выполненного в раннюю фазу по поводу билиарного ОП, ферментативного перитонита, и возникшем в одном наблюдении как осложнение гастрэктомии.

Таблица 4.4 – Частота выявления подъема уровня sCD95 в позднюю фазу некротического ОП

Характер изменения уровня sCD95	Формирование СЖК	Отсутствие СЖК	Всего
Подъем уровня sCD95 более чем на 100 U/ml	8	3	11
Снижение уровня sCD95 более чем на 100 U/ml	3	1	4
Всего	11	4	15*

* – количество больных некротическим ОП, не умерших и не оперированных в раннюю фазу

sCD25. Медиана значений sCD25 в контрольной группе составила 369,2 U/ml (n=25, ИКР 260,9 – 412,6). Показатели sCD25 в течение 1-4 суток болезни в группах интерстициального, некротического ОП и контрольной группе значимо отличались

($n_1=11$, $n_2=31$, $n_3=25$; $H(df\ 2)=10,53$, $p=0,005$). Выполнение попарного сравнения показало, что при интерстициальном ОП и некротическом без развития ранней органной недостаточности уровень sCD25 был достоверно ниже, чем в контрольной группе ($U=26,0$; $Z=3,82$; $p=0,00003$ и $U=148,0$; $Z=2,12$; $p=0,033$ соответственно). При этом показатели sCD25 у больных с некротическим ОП и развитием органной недостаточности были значимо выше, чем у пациентов с интерстициальной формой ($U=27,0$; $Z=2,4$; $p=0,015$) (таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Уровень sCD25 в контрольной группе, в течение 1-4 суток заболевания при интерстициальном ОП, некротическом с развитием ранней органной недостаточности и с ее отсутствием

Клиническая группа	Диапазон значений*	Медиана	ИКР
Контрольная группа (n=25)	160,4-884,5	369,2	260,9-412,6
Интерстициальный (n=11)	109,4-304,9	175	142,6-220
Некротический без органной недостаточности (n=19)	78,7-603	222,9	152,5-354,9
Некротический с органной недостаточностью (n=12)	127,9-2125	477,6	213,9-591,3

* попарное сравнение показателей sCD25 при интерстициальном ОП и некротическом без ранней органной недостаточности и в контрольной группе на основании критерия Манн-Уитни, $p_1=0,00003$; $p_2=0,033$; аналогично – при некротическом с ранней органной недостаточностью и в контрольной группе, $p=0,015$

В течение 5-14 суток уровень sCD25 в группах интерстициального, некротического без органной недостаточности в раннюю фазу и с ее развитием значимо не отличался ($n_1=7$, $n_2=28$, $n_3=13$; $H(df\ 2)=2,52$, $p=0,283$). Показатели были сравнимы в более поздние сроки в подгруппах некротического ОП с развитием ранней органной недостаточности и ее отсутствием ($n_1=7$, $n_2=8$; $H(df\ 1)=1,92$, $p=0,164$).

Динамика изменений sCD25 оценена у 26 человек: у 5 с интерстициальным и у 21 – с некротическим ОП. Снижение уровня sCD25 при интерстициальном ОП было у 2 пациентов, оперированных по поводу острого калькулезного холецистита, осложненного холедохолитиазом (с 304 до 127 U/ml) и ферментативного

перитонита (с 2318 до 259 U/ml). У остальных больных уровень sCD25 оставался прежним. Оценка изменений показателей при некротическом ОП не выявила закономерностей, связанных с характером клинического течения заболевания в виде прогрессирования или купирования органной недостаточности, развития СЖК, наступления летального исхода. При развитии инфицирования некроза у 6 больных было отмечено снижение sCD25, у 1 – отсутствие значимых изменений.

sCD38. Медиана значений sCD38 в контрольной группе составила 205 U/ml (n=25, ИКР 86,5 – 389,9). Показатели sCD38 в течение 1-4 суток болезни в группах интерстициального, некротического ОП с развитием ранней органной недостаточности, без органной недостаточности и в контрольной группе значимо отличались (n₁=10, n₂=16, n₃=11, n₄=25; H(df 3)=19,82, p=0,0002). Выполнение попарного сравнения показало, что при интерстициальном ОП и некротическом без ранней органной недостаточности эти показатели ниже, чем в контрольной группе (U=25; Z=-3,65; p=0,00008 и U=67; Z=-3,55; p=0,0002 соответственно). Показатели sCD38 у больных с некротическим ОП и развитием органной недостаточности были достоверно выше, чем у пациентов с интерстициальной формой (U=26,5; Z=2,0; p=0,042) (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Уровень sCD38 в контрольной группе, в течение 1-4 суток заболевания при интерстициальном ОП, некротическом с развитием ранней органной недостаточности и с ее отсутствием

Клиническая группа	Диапазон значений*	Медиана	ИКР
Контрольная группа (n=25)	50-540,6	205	86,5-389,9
Интерстициальный (n=10)	27,7-98,4	57,9	42,5-63,5
Некротический без органной недостаточности (n=16)	43-177,9	64,4	50,4-96,5
Некротический с органной недостаточностью (n=11)	12,3-562,5	171	57,9-242,7

* попарное сравнение показателей sCD38 при интерстициальном ОП и некротическом без ранней органной недостаточности и в контрольной группе на основании критерия Манн-Уитни, p₁=0,00008; p₂=0,0002; аналогично – при некротическом с ранней органной недостаточностью и в контрольной группе, p=0,042

В течение 5-14 суток уровень sCD38 в группах интерстициального, некротического без органной недостаточности в раннюю фазу и с ее развитием значимо не отличался ($n_1=7$, $n_2=27$, $n_3=13$; $H(df\ 2)=1,59$, $p=0,449$). Показатели были сравнимы в более поздние сроки в подгруппах некротического ОП с развитием ранней органной недостаточности и ее отсутствием ($n_1=5$, $n_2=8$; $H(df\ 1)=0,34$, $p=0,558$).

Динамика изменений sCD38 оценена у 26 человек. В группе интерстициального ОП ($n=5$) снижение показателей отмечено у пациента, оперированного по поводу ферментативного перитонита (с 283 до 65 U/ml). У других больных уровень sCD38 в течение госпитализации оставался ниже, чем в контрольной группе. При некротическом ОП значения sCD38 практически не изменялись или отмечалось их снижение, при этом не было установлено четкой связи с развитием или регрессом органной недостаточности, формированием СЖК, инфицированием некроза, наступлением летального исхода.

sCD54. Медиана значений sCD54 в контрольной группе составила 61,2 U/ml ($n=25$, ИКР 39,01 – 71,9). Показатели sCD54 в течение 1-4 суток болезни в группах интерстициального, некротического ОП с развитием ранней органной недостаточности, без органной недостаточности и в контрольной группе значимо отличались ($n_1=8$, $n_2=11$, $n_3=15$, $n_4=25$; $H(df\ 3)=10,73$, $p=0,013$). Выполнение попарного сравнения показало, что при интерстициальном ОП и некротическом без органной недостаточности эти показатели были ниже, чем в контрольной группе ($U=34$; $Z=-2,77$; $p=0,004$ и $U=105$; $Z=-2,30$; $p=0,020$ соответственно). Среди пациентов с некротическим ОП высокие показатели sCD54, 141 и 276 U/ml, были определены только у больных с развитием в составе ранней органной недостаточности дыхательной недостаточности. В обоих наблюдениях патофизиологической основой возникновения последней явился острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), подтвержденный при рентгенографии легких. У двух других больных с дыхательной недостаточностью уровень sCD54 составил 86,7 и 24 U/ml. При этом у них отсутствовали рентгенологические признаки ОРДС, а причиной дыхательных расстройств было высокое

внутрибрюшное давление (18 и 19 мм рт. ст. соответственно). У остальных пациентов с ранней органной недостаточностью показатели sCD54 не отличались от полученных в контрольной группе (таблица 4.7). У выжившего пациента с высокими значениями sCD54, уровень его затем снизился на 100 U/ml к 13 суткам, оставаясь повышенным и в позднюю фазу. В остальных наблюдениях существенных изменений показателей sCD54 в течение болезни отмечено не было.

Таблица 4.7 – Уровень sCD54 в контрольной группе, в течение 1-4 суток заболевания при интерстициальном ОП, некротическом с развитием ранней органной недостаточности и с ее отсутствием

Клиническая группа	Диапазон значений*	Медиана	ИКР
Контрольная группа (n=25)	23,7-191,6	61,2	39-71,9
Интерстициальный (n=8)	18-62,5	29,4	24,7-36,2
Некротический без органной недостаточности (n=15)	20,5-97,5	29,5	22,9-59,2
Некротический с органной недостаточностью (n=11)	18,7-141	75,9	41-89

* попарное сравнение показателей sCD54 при интерстициальном ОП и некротическом без ранней органной недостаточности и в контрольной группе на основании критерия Манн-Уитни, $p_1=0,004$; $p_2=0,020$;

Таким образом, результаты исследования sCD95, sCD25, sCD54 и sCD38 свидетельствуют об определенных тенденциях в изменении их уровня при различном течении заболевания. В частности – увеличение показателей sCD95 и sCD54, которые косвенно потенцируют развитие воспаления и органной недостаточности, при тяжелом ОП и снижение sCD25 и sCD38 при легком и средней тяжести. Инфицирование некроза или не влияет на динамику показателей (sCD54, sCD38), или приводит к снижению их уровня (sCD95, sCD25). Точные молекулярные механизмы изменения концентрации растворимых антигенов при ОП пока остаются неизвестными. Динамика показателей носит разнонаправленный характер даже в клинически сходных наблюдениях, что подразумевает, скорее всего, наличие разных путей, уровней регуляции этих процессов.

Глава 5. Хирургическое лечение больных острым панкреатитом

Лечение ОП в раннюю фазу начинали с консервативных мероприятий. Только консервативное лечение проведено **169** больным (54%) из **314**. Хирургические вмешательства выполнены у **145** пациентов (46%): **58** – первично оперированы в стерильную стадию, **39** – первично оперированы в стадию инфицирования, **41** – в связи с наличием постнекротической псевдокисты ПЖ (результаты лечения данной категории больных описаны в Главе 6), **7** больных перенесли вмешательства на желчных путях в отсроченном порядке в текущую госпитализацию после купирования ОП.

5.1 Операции в стерильную стадию

В стерильную стадию хирургические вмешательства были выполнены в раннюю фазу заболевания у больных билиарным ОП (n=17), у пациентов с клинической картиной абдоминальной катастрофы в связи с невозможностью исключить другую неотложную патологию органов брюшной полости (n=24), при ферментативном перитоните (n=2), при прогрессировании органной недостаточности (n=4), несмотря на проводимое интенсивное консервативное лечение. В позднюю фазу при отсутствии инфицирования были оперированы больные с формированием СЖК. У больных с интерстициальным ОП показанием к операции был сохраняющийся болевой синдром при развитии острых перипанкреатических жидкостных скоплений (n=2) и панкреатических псевдокист (n=1). У пациентов с некротическим ОП показанием к операции был быстрый рост объема острого некротического скопления (n=4, первично оперировано 3) и стойкие боли при отграниченном некрозе (n=6, первично оперировано 5).

5.1.1 Операции при остром билиарном панкреатите

Всего наблюдали 69 больных с ОП и наличием желчнокаменной болезни. 30 пациентам проведено только консервативное лечение, 17 были оперированы в раннюю фазу в связи с ущемленным камнем БСДПК (n=10), острым флегмонозным холециститом с транзиторным холедохолитиазом (n=3) или ферментативным

перитонитом (n=4). 9 больных перенесли вмешательства на желчных путях в отсроченном порядке в текущую госпитализацию после купирования ОП. 12 были оперированы по поводу гнойных осложнений некротического ОП без вмешательства на желчных путях, у 1 больного некротический ОП развился как осложнение эндоскопической папиллосфинктеротомии.

Оперированы 17 больных в раннюю фазу заболевания, которые поступили в следующие сроки от начала заболевания: в течение первых 24 часов – 11, в интервале 1-3 суток – 2, позднее 3 суток – 4. Тяжелый ОП был у 10 больных, средней тяжести – у 6, легкий – у 1.

У 10 из 17 больных наряду с симптомами ОП имели место клинические проявления острой обтурации терминального отдела общего желчного протока, обусловленные «вколоченным» конкрементом (тяжелый ОП был у 5 больных, средней тяжести – у 4, легкий – у 1). В течение первых 24 часов поступили 4 человека, в интервале 1-3 суток – 2, позднее 3 суток – 4. При УЗИ отмечалось увеличение размеров желчного пузыря, утолщение его стенки от 3,5 до 5 мм, слоистость стенки (у 5 больных из 10), в просвете желчного пузыря были множественные конкременты, определялось расширение общего желчного и общего печеночного протоков от 9 до 13 мм, расширение внутрипеченочных желчевыводящих протоков. У 3 из 10 пациентов визуализировалось скудное количество свободной жидкости под правой долей печени, в других отделах брюшной полости свободной жидкости не выявлялось. Медиана уровня билирубинемии составила 83 мкмоль/л (интерквартильный размах 25%-75% – 68 - 219 мкмоль/л). Клинические признаки холангита были у 4 больных. Характер оперативных вмешательств у пациентов с ущемленным камнем БСДПК (n=10) представлен ниже. Умерло 5 из 10 больных.

У 7 из 17 больных острой обструкции желчных путей не отмечено. У 3 больных клиническая картина соответствовала сочетанию острого холецистита и ОП (тяжелый ОП был у 2 больных, средней тяжести – у 1). Больные поступили в клинику в течение первых суток от начала заболевания. При УЗИ отмечалось

увеличение размеров желчного пузыря, утолщение его стенки от 3,5 до 4,5 мм, слоистость стенки, в просвете желчного пузыря были множественные конкременты. Общий желчный проток был умеренно расширен (от 7 до 8,5 мм), расширения внутрипеченочных желчных протоков не определялось. Отмечалось повышение уровня билирубина в крови от 32 до 68 мкмоль/л. Симптомов холангита не было ни у одного из этих пациентов. Все больные с острым холециститом были оперированы, при интраоперационной холангиографии признаков конкрементов в терминальном отделе холедоха выявлено не было. У данной категории больных этиологический фактор ОП был расценен как транзиторный холедохолитиаз. Летальных исходов в данной подгруппе не было.

У 4 пациентов с ОП и желчнокаменной болезнью наблюдалась клиническая картина ферментативного перитонита (тяжелый ОП был у 3 больных, средней тяжести – у 1). При УЗИ размеры желчного пузыря были нормальные (3 больных) или умеренно увеличены (1 больной), толщина стенки была от 2,5 до 3,5 мм, без слоистости. В просвете желчного пузыря определялись множественные конкременты. Расширения внутрипеченочных и внепеченочных желчевыводящих протоков при УЗИ выявлено не было. У всех 4 пациентов определялась свободная жидкость в брюшной полости в количестве от 300 мл до 1000 мл. Показатели диастазы в выпоте были от 256 ЕД до 4096. Медиана уровня билирубинемии составила 32 мкмоль/л (интерквартильный размах 25%-75% – 28 - 38 мкмоль/л). Признаков холангита ни в одном из 4 наблюдений отмечено не было. При ферментативном перитоните (n=4) осуществлено удаление выпота из брюшной полости и ее дренирование в течение первых суток от начала заболевания: у 2 больных при лапароскопии, у 2 пациентов – в ходе лапаротомии (операция была предпринята в связи с невозможностью исключить другое неотложное заболевание органов брюшной полости). Во всех наблюдениях выпот был геморрагического характера. Во время лапароскопии сальниковая сумка не вскрывалась, по париетальной брюшине, желудочно-ободочной связке и большому сальнику определялись стеатонекрозы. У больных, которым была выполнена лапаротомия, определялся отек, очаги геморрагического пропитывания и стеатонекрозы

размерами до 2-3 см в корне брыжейки тонкой кишки, забрюшинной клетчатке правого латерального канала до входа в малый таз в 1 наблюдении, в другом – отек и гиперемия ПЖ, стеатонекрозы по большому сальнику и печеночно-двенадцатиперстной связке. Признаков острого воспаления желчного пузыря интраоперационно не было обнаружено ни у одного из 4 больных.

Характер оперативных вмешательств в раннюю фазу заболевания у больных с ОП, вызванным ущемленным камнем БСДПК и транзитным холедохолитиазом (проходящем камне холедоха) представлен в таблице 5.1.1.1.

Таблица 5.1.1.1 – Характер оперативных вмешательств в раннюю фазу у больных с ущемленным камнем БСДПК и при транзитном холедохолитиазе (13 больных)

Вид вмешательства, число больных	Больные с ущемленным камнем БСДПК (n=10)				Больные с транзитным холедохолитиазом (n=3)		
	Тяжесть ОП			Умерли (n=5) (срок операции / смерти*)	Тяжесть ОП		
	Тяжелый (n=5)	Средней тяжести (n=4)	Легкий (n=1)		Тяжелый (n=2)	Средней тяжести (n=1)	Легкий (n=0)
Холецистэктомия + ДКПП** (n=3)	1	1	0	1 (1 / 5)	1	0	-
Холецистэктомия + ДКПП + дренирование сальниковой сумки (n=2)	1	0	0	1 (1 / 16)	1	0	-
Холецистэктомия + ТДПСТ*** (n=2)	1	0	1	1 (4 / 16)	0	0	-
Холецистостомия + дренирование сальниковой сумки (n=2)	1	0	0	1 (7 / 8)	0	1	-
Холецистэктомия + холедохолитотомия + ДКПП (n=3)	0	3	0	0	0	0	-
ЭПСТ (n=1)	1	0	0	1 (3 / 32)	0	0	-

* срок операции указан от начала заболевания, срок смерти – от момента операции; ** ДКПП – дренирование культи пузырного протока по Холстеду-Пиковскому; *** ТДПСТ – трансдуоденальная папиллосфинктеротомия

Экстренная декомпрессия желчных путей выполнена всем больным с ущемленным камнем (n=10) и острым холециститом с транзиторным холедохолитиазом (n=3), 2 пациентам – с помощью миниинвазивных методов. У 1 больного произведена ЭПСТ с литоэкстракцией при тяжелом ОП. В другом наблюдении при остром холецистите осуществлена холецистостомия и лапароцентез под УЗ-контролем (тяжелый ОП). Остальным 11 из 13 больных декомпрессия желчных путей произведена во время первичной открытой операции. Холедохотомия выполнена у 5 пациентов (тяжелый ОП – 1, средней тяжести – 3, легкий – 1): у 3 она закончилась удалением конкремента после чего отверстие в общем желчном протоке было ушито, а его дренирование осуществлено через культю пузырного протока, у 2 – осуществлена дополнительная трансдуоденальная папиллосфинктеротомия. У 1 больного в ходе трансдуоденальной папиллосфинктеротомии конкремент терминального отдела холедоха не был извлечен, что было установлено на аутопсии (летальный исход наступил на 16 сутки от вмешательства). Всем 5 больным удален флегмонозно измененный желчный пузырь. У 4 больных, включая 3 пациентов с ущемленным камнем БСДПК и 1 пациента с транзиторным холедохолитиазом (тяжелый ОП – 3, средней тяжести – 1), после холецистэктомии (флегмонозный холецистит) дренирование желчных путей осуществляли через культю пузырного протока. При этом у 3 больных с ущемленным камнем БСДПК – без удаления конкремента из просвета общего желчного протока, что было обусловлено невозможностью осуществления ЭПСТ и высоким риском выполнения трансдуоденальной папиллосфинктеротомии при значительном отеке двенадцатиперстной кишки и инфильтрации ретродуоденальной клетчатки на фоне некротического ОП. Инфицированный некроз развился в последующем у 2 пациентов, летальный исход наступил у 2 больных с ущемленным камнем БСДПК в сроки 5 и 16 суток от момента вмешательства.

У 2 больных (в одном наблюдении при ущемленном камне БСДПК, в другом – при транзиторном холедохолитиазе) декомпрессию желчных путей производили посредством холецистостомии (тяжелый ОП – 1, средней тяжести – 1). У больного

с ущемленным камнем БСДПК от выполнения трансдуоденальной папиллосфинктеротомии воздержались ввиду значительного срока от начала заболевания (7 суток) и выраженных воспалительных изменений в гепатодуоденальной связке и стенке двенадцатиперстной кишки.

Летальность у больных билиарным ОП, оперированных в раннюю фазу заболевания, составила 29%: умерло 5 из 17 больных. У всех 5 был ущемленный камень БСДПК. В группе больных с транзиторным холедохолитиазом летальных исходов не было при сравнимой тяжести ОП. 3 из 5 умерших больных с ущемленным камнем БСДПК поступили в стационар позднее 3 суток от начала заболевания, т.е. в сроки, когда уже сформировались первичные очаги некрозов в ПЖ и развился холангит. У 2 из 5 пациентов, оперированных в течение первых суток, ущемленный камень БСДПК в ходе вмешательства не был удален, была разрешена только желчная гипертензия, а причина билиарного ОП не была устранена. Следует отметить, что ущемление камня в БСДПК приводит не только к поражению ПЖ, но и в результате острой обструкции желчевыводящих путей – к повреждению гепатоцитов, развитию механической желтухи, быстрому возникновению холангита, что является дополнительными факторами, способствующими усугублению тяжести ОП, раннему присоединению панкреатической инфекции. Подтверждением этого являются данные о появлении клинических признаков инфицирования у 4 из 5 пациентов уже в конце первой-начале второй недели от начала заболевания. 3 больных перенесли оперативные вмешательства по поводу инфицированного некроза (инфицирование подтверждено результатами посевов, взятых во время операции) в течение 2 недели от начала заболевания. 1 больной с инфицированным РПП по центральному типу был оперирован на 4 неделе от начала заболевания, при этом через 3 суток после выполненной лапаротомии с формированием бурсостомы развился свищ поперечно-ободочной кишки, что свидетельствует о слишком позднем дренировании гнойных очагов. При ущемленном камне БСДПК только у 1 больного в раннюю фазу было выполнено миниинвазивное вмешательство, у

остальных 4 пациентов была произведена лапаротомия, в том числе у 3 – с осуществлением холецистэктомии.

Таким образом, наиболее тяжелыми больными с билиарным ОП были пациенты с ущемленным камнем БСДПК: тяжесть состояния у них была обусловлена как наличием тяжелого ОП, так и развившимся холангитом. Все летальные исходы наблюдались у этих больных. При прошедшем камне гепатикохоледоха по тяжести ОП больные были сравнимы, но никто не умер. Причинами высокой летальности больных с ущемленным камнем БСДПК (50%, 5 из 10) явились не только поздний срок поступления, наличие механической желтухи, холангита, но и выполнение в раннюю фазу ОП значительных по объему операций при недостаточном использовании эндоскопических технологий. Кроме того, неэффективность открытых операций была во многом обусловлена тем, что конкремент БСДПК в ходе вмешательства не был удален.

5.1.2 Лапаротомии, выполненные у больных с прогрессированием органной недостаточности, несмотря на проводимое консервативное лечение

Прогрессирование органной недостаточности, несмотря на проводимое консервативное лечение, явилось показанием к лапаротомии у 4 больных. Сроки операции были 3 суток от начала заболевания у 1 пациента, 4 суток – у 2, 8 – у 1. Повышение интраабдоминального давления более 12 мм рт. ст. было у всех 4 человек (16, 18, 23 и 27 мм рт. ст.). Верхнесрединная лапаротомия была осуществлена у 2 больных с вскрытием брюшины по верхнему и нижнему краям ПЖ с формированием в 1 наблюдении бурсостомы, в другом – лапаростомы в связи с абдоминальным компартмент-синдромом (внутрибрюшное давление 23 мм рт. ст.). Поперечная бисубкостальная лапаротомия была выполнена у 2 пациентов, в ходе которой желудочно-ободочная связка была рассечена на протяжении с созданием широкого доступа к сальниковой сумке, брюшина была вскрыта по верхнему и нижнему краям ПЖ, выполнена мобилизацию селезеночного и печеночного угла ободочной кишки. К ПЖ были установлены во встречном направлении два перфорированных дренажа диаметром 28-34 Ch. Дополнительные

дренажи были размещены в клетчаточных пространствах латеральных каналов, у верхнего полюса селезенки, была создана бурсоретроперитонеостома [68] путем подшивания краев рассеченной желудочно-ободочной связки к париетальной брюшине. Сформированная полость была тампонирована с наложением редких провизорных швов на края раны.

У 3 больных, оперированных на фоне прогрессирования органной недостаточности, во время операции было установлено, что вся ПЖ черного цвета, имеют место очаги геморрагических некрозов в брыжейке поперечно-ободочной кишки, корне брыжейки тонкой кишки, в клетчатке правого и левого латеральных каналов до входа в малый таз. У 1 пациента ПЖ была багрово-красная, в хвосте и в парапанкреатической клетчатке в области ворот селезенки – с участками черного цвета до 1,5-2 см, в других отделах забрюшинной клетчатки определялся отек без макроскопически видимых некрозов.

Уровень внутрибрюшного давления у больного с бурсостомией снизился с 18 до 10 мм рт. ст., после лапаростомии и бисубкостальной лапаротомии с формированием бурсоретроперитонеостомы – до 0 мм рт. ст.

Умерло 3 из 4 пациентов на 1, 2 и 7 сутки от вмешательства. У всех умерших больных имел место обширный некроз ПЖ (до 70% объема по данным аутопсии) и РПП.

У выжившего пациента после бисубкостальной лапаротомии, течение заболевания осложнилось инфицированием зон некрозов в течение первой недели после операции и возникновением аррозивного кровотечения из селезеночной артерии на 9 сутки после лапаротомии. Больному была произведена спленэктомия с резекцией хвоста ПЖ. Больной был выписан на амбулаторное лечение на 42 сутки после первой операции.

5.1.3 Операции при ферментативном перитоните

Лапароскопическое дренирование брюшной полости при ОП с развитием ферментативного перитонита выполнено 4 больным, в их числе 2 – при билиарном

ОП. У 2 остальных пациентов с ОП средней тяжести и тяжелым, поступивших в стационар в первые сутки заболевания, на фоне проведения консервативного лечения было отмечено нарастание количества выпота в брюшной полости при повторных УЗИ, появление перитонеальных симптомов.

Лапароскопия была осуществлена на 2 сутки лечения больному с ОП средней тяжести, удален геморрагический выпот в объеме 1000 мл с активностью диастазы 1024 ЕД, вскрыта желудочно-ободочная связка и осмотрена ПЖ, которая была багрово-красная с мелкими очагами черного цвета во всех отделах. Парапанкреатит имел локальный характер в виде участков геморрагического пропитывания клетчатки у верхнего края ПЖ. Операция была завершена установкой дренажа в сальниковую сумку и брюшную полость (последовательно удалены к 3 суткам послеоперационного периода при отсутствии отделяемого). После выполнения лапароскопии было отмечено клиническое улучшение состояния больного, уменьшение воспалительных изменений в анализе крови. Впоследствии у больного сформировалось острое некротическое скопление в сальниковой сумке без инфицирования, которое в результате консервативного лечения уменьшилось в размерах, эволюционировало в отграниченный некроз. Пациент был выписан на амбулаторное лечение, остается под динамическим наблюдением.

У больного с тяжелым ОП лапароскопия выполнена на 4 сутки заболевания, удалено 800 мл геморрагического выпота с активностью диастазы 512 ЕД, вскрыта желудочно-ободочная связка и осмотрена ПЖ, которая была багрово-красная с очагами черного цвета до 2х3 см во всех отделах. Парапанкреатит имел распространенный характер, с наличием очагов геморрагического некроза клетчатки у верхнего края ПЖ, в ретродуоденальной зоне, в корне брыжейки тонкой кишки. Операция была завершена установкой дренажа в сальниковую сумку и брюшную полость (последовательно удалены к 4 суткам послеоперационного периода при отсутствии отделяемого). После операции клиническое состояние больного улучшилось, воспалительные изменения в анализе крови уменьшились незначительно. К концу 2 недели от начала заболевания сформировалось острое некротическое скопление в сальниковой

сумке, появились клинические признаки присоединения панкреатической инфекции, в связи с чем была выполнена верхне-срединная лапаротомия с формированием бурсостомы. Течение заболевания осложнилось развитием желудочного свища. Летальный исход наступил на 34 сутки. При аутопсии объем некроза составил свыше 50% объема ПЖ с локализацией в головке, теле и хвосте.

Таким образом, удаление токсического выпота при лапароскопии привело к клиническому улучшению, но у больного с обширным некрозом ПЖ и парапанкреатитом могло способствовать наступлению раннего инфицирования.

При анализе протоколов УЗИ было отмечено, что у 21 больного ОП в брюшной полости при поступлении была свободная жидкость: тяжелый ОП был у 6 человек, средней тяжести – у 10, легкий – у 5. Клинические признаки перитонита у этих пациентов выявлены не были. В результате проводимой терапии выпот регрессировал во всех случаях в сроки до 4 суток (из анализа были исключены больные, оперированные в раннюю фазу и умершие от прогрессирующей органной недостаточности).

5.1.4 Лапаротомии в связи с ошибочным диагнозом другой неотложной хирургической патологии органов брюшной полости

Лапаротомии в раннюю фазу ОП в связи с ошибочным диагнозом другой неотложной патологии органов брюшной полости были выполнены 24 больным (41% оперированных в стерильную фазу), которые поступили в стационар в следующие сроки от начала заболевания: в течение первых 24 часов – 13, в интервале 1-3 суток – 6, позднее 3 суток – 5. Тяжелый ОП был у 12 больных, средней тяжести – у 12.

У большинства пациентов (у 20 из 23) была клиническая картина перитонита: с диагнозом острого деструктивного аппендицита были оперированы 9 человек, перфоративной язвы – 2, опухоли толстой кишки с перфорацией – 1, перитонита неясной этиологии – 8. В течение первых 24 часов поступили 13 больных, в интервале 1-3 суток – 5, позднее 3 суток – 2. Тяжелый ОП был у 10 больных, средней тяжести – у 10. 12 пациентов были оперированы по дежурству, в течение

суток от момента госпитализации. Диагностические мероприятия были проведены в ограниченном объеме: только 4 больным из 13 было осуществлено УЗИ, при этом был выявлен выпот в брюшной полости. 8 пациентов были оперированы спустя сутки и более после поступления, в ходе динамического наблюдения у них было отмечено нарастание болевого синдрома, интоксикации, появление перитонеальных симптомов. При УЗИ был обнаружен выпот в брюшной полости у всех 8 больных, признаки пареза тонкой кишки – у 2, поперечно-ободочной кишки – у 3. Характер кровотока в верхней брыжеечной артерии и чревном стволе был оценен у 4 больных из 8 из-за плохой визуализации устьев этих сосудов, изменений характерных для мезентериального тромбоза установлено не было. При визуализации свободной жидкости исследование не было дополнено лапароцентезом.

У 4 больных преобладали симптомы острой кишечной непроходимости. В интервале 1-3 суток поступил 1 пациент, позднее 3 суток – 3. Тяжелый ОП был у 2 пациентов, средней тяжести – у 2. При УЗИ было выявлено расширение просвета тонкой и толстой кишки с маятникообразным движением содержимого, скудное количество свободной жидкости в брюшной полости.

В ходе УЗИ у больных, оперированных в раннюю фазу с ошибочным диагнозом другой неотложной хирургической патологии органов брюшной полости, не было выявлено прямых эхоскопических симптомов ОП (диффузное увеличение размеров ПЖ с нечеткостью ее контуров, снижение эхогенности, нарушение однородности структуры, изменение визуализации селезеночных сосудов, появление анэхогенных участков в перипанкреатической зоне). Плевральная полость на предмет наличия левостороннего выпота не была осмотрена. КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием не была использована ни в одном случае неясного диагноза.

Характер оперативных вмешательств, выполненных больным с ошибочным диагнозом другой неотложной хирургической патологии органов брюшной полости, и летальность представлены в таблице 5.1.4.1.

Таблица 5.1.4.1 – Характер операций и летальность у больных, оперированных в раннюю фазу ОП с ошибочным диагнозом другой неотложной хирургической патологии органов брюшной полости.

Вид вмешательства	Больные с клинической картиной перитонита (n=20)			Больные с клинической картиной кишечной непроходимости (n=4)		
	Тяжесть ОП		Умерли (n=10, тяжелый ОП), (срок операции / смерти)	Тяжесть ОП		Умерли (n=1, тяжелый ОП) (срок операции / смерти)
	Средней тяжести (n=10)	Тяжелый (n=10)		Средней тяжести (n=2)	Тяжелый (n=2)	
Лапаротомия с дренированием сальниковой сумки (n=10)	5	4	3 1 - (2 / 7) 1 - (2 / 1) 1 - (1 / 6)	1	0	0
Лапаротомия с дренированием сальниковой сумки + холецистостомия (n=2)	2	0	0	0	0	0
Лапаротомия с тампонированием сальниковой сумки (n=8)	3	4	4 1 - (1 / 3) 1 - (1 / 1) 1 - (1 / 4) 1 - (1 / 71)	0	1	0
Лапаротомия с тампонированием сальниковой сумки + холецистостомия (n=3)		1	1 - (2 / 54)	1	1	1 - (7 / 6)
Лапаротомия без дренажа сальниковой сумки (n=1)	0	1	1 - (1 / 18)	0	0	0

* – срок операции указан от начала заболевания, срок смерти – от момента операции

Летальность у больных, оперированных в раннюю фазу ОП с ошибочным диагнозом другой неотложной хирургической патологии органов брюшной полости, составила 46%: умерло 11 из 24 пациентов. У всех умерших больных до операции наблюдались явления органной дисфункции, которая у 8 из 11 пациентов после вмешательства прогрессировала и привела к летальному исходу в течение первой недели после выполнения лапаротомии. При аутопсии у 7 из 8 больных с

ранним летальным исходом в послеоперационном периоде объем некроза ПЖ составил более 50%, у 1 – 30%, РПП был выявлен у 5 человек.

У 3 больных в результате интенсивного консервативного лечения в послеоперационном периоде ранняя органная недостаточность регрессировала, но имело место развитие панкреатической инфекции. Объем некроза по данным аутопсии был 50% у 1 больного, 30% – у 1, менее 30% – у 1. РПП был у 2 пациентов. 2 из 3 пациентов сальниковая сумка была первично тампонирована. Особенностью течения инфицированного некроза у этих больных было быстрое присоединение госпитальной флоры: на 3 и 4 сутки после операции в посевах отделяемого по тампонам был отмечен рост полирезистентных микроорганизмов рода *Corinebacterium*, *Acinetobacter* и *Pseudomonas*. Данным пациентам было выполнено от 4 до 5 оперативных вмешательств, связанных с инфицированием РПП и развитием осложнений в виде свища ободочной кишки, аррозивного кровотечения. 1 больному в завершении диагностической лапаротомии сальниковая сумка не дренировалась, микробиологическое подтверждение инфицирования было получено на 14 сутки заболевания.

Таким образом, крайне высокая ранняя послеоперационная летальность в группе больных, оперированных с ошибочным диагнозом другой неотложной хирургической патологии органов брюшной полости, была обусловлена во многом обширностью некротического поражения ПЖ и парапанкреатической клетчатки, связанной с этим органной недостаточностью. Выполнение лапаротомии способствовало дополнительному усугублению тяжести развивающихся нарушений гомеостаза у этих пациентов. Больные, которые пережили раннюю фазу, характеризовались меньшим объемом некроза ПЖ, но раннее инфицирование имеющегося у них РПП с участием полирезистентной флоры обусловило невозможность радикальной санации гнойных очагов, потребовало длительного тампонирувания зон некрозов, что явилось одной из причин развития дигестивных свищей и аррозивного кровотечения. Кроме того, осуществление дополнительного дренирования гнойных очагов было запоздалым из-за недооценки распространения инфекции по забрюшинной клетчатке при уже дренированной сальниковой сумке.

В совокупности указанные факторы привели к неблагоприятному исходу в позднюю фазу заболевания.

5.1.5 Лечение локальных осложнений острого панкреатита

Панкреатогенные скопления, содержащие жидкостной компонент были отмечены у 101 больного: при интерстициальном ОП – у 7 (острое перипанкреатическое жидкостное скопление – 5, панкреатическая псевдокиста – 2), при некротическом – у 94 (острое некротическое скопление – 86, 8 пациентов было госпитализировано в стадию отграниченного некроза).

Лечение локальных осложнений интерстициального панкреатита в стерильную стадию. У больных интерстициальным ОП (n=7) в результате консервативного лечения регресс жидкостной структуры был достигнут у 4 пациентов, в том числе у 1 – с панкреатической псевдокистой.

3 больным было выполнено наружное дренирование жидкостных образований: 2 – под УЗ-контролем, 1 – лапаротомным доступом. Показанием к операции было сохранение болевого синдрома. Все вмешательства были выполнены в стерильную фазу (таблица 5.1.5.1).

Таблица 5.1.5.1 – Результаты лечения больных с жидкостными образованиями при интерстициальном ОП

Характер лечения	Острое перипанкреатическое жидкостное скопление	Исход	Панкреатическая псевдокиста	Исход
Консервативное	3	Регресс	1	Регресс
Дренирование под УЗ-контролем	2	Регресс	0	-
Наружное дренирование лапаротомным доступом	0	-	1	Наружный панкреатический свищ
Всего	5		2	

Активность α -амилазы в содержимом острых перипанкреатических жидкостных скоплениях была 130 и 196 ЕД/л, в содержимом панкреатической псевдокисты – 24000 ЕД/л. Летальных исходов не было. Дренирование под УЗИ-контролем было выполнено в период освоения и широкого внедрения пункционно-дренирующих вмешательств в клинику, что явилось причиной отказа от дальнейшего проведения консервативного лечения в пользу операции.

Лечение больных с локальными осложнениями некротического панкреатита в стерильную стадию. Формирование острых некротических скоплений наблюдали у 86 больных. НПП был выявлен у 57 (66%), РПП – у 29 (34%) больных. Таким образом, преобладали пациенты с НПП. При выявлении СЖК у больных некротическим ОП консервативное лечение продолжали. В динамике оценивали размеры скопления, выраженность болевого синдрома, наличие подъемов температуры тела, воспалительные изменения в анализе крови и активность α -амилазы сыворотки крови. УЗИ проводили не менее 2 раз в неделю. КТ или МРТ с контрастированием применяли при быстром увеличении объема СЖК, отсутствии клинического улучшения от проводимого лечения, планировании оперативного лечения. Показанием к операции в стерильную стадию было быстрое увеличение объема острого некротического скопления.

Результаты консервативного лечения больных с острыми некротическими скоплениями представлены в таблице 5.1.5.2. Только консервативное лечение на стадии острого некротического скопления проведено у 53 (62%) пациентов, у которых не было отмечено быстрого увеличения объема острого некротического скопления и не наступило инфицирование, что позволило не оперировать больных в течение первых 4 недель заболевания, до отграничения очагов некрозов. Среди 53 больных, пролеченных консервативно, преобладали пациенты с НПП: 39 (74%), против 14 (26%) с РПП (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,1$). Частота регресса острых некротических скоплений в результате консервативного лечения была достоверно больше у больных с НПП (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,002$), Скопления локализовались в парапанкреатической клетчатке в непосредственной близости от ПЖ.

Таблица 5.1.5.2 – Результаты консервативного лечения больных с острыми некротическими скоплениями у 86 больных.

Результаты консервативного лечения (n=86)	Распространенность парапанкреатита					Всего
	НПП	РПП правый тип	РПП левый тип	РПП центральный тип	РПП правый-левый тип	
Регресс *	18	0	1	0	0	19
Уменьшение размеров **	4	0	0	0	0	4
Формирование отграниченного некроза ***	17	1	9	1	2	30
Быстрый рост объема	1	1	2	0	0	4
Инфицирование****	17	1	2	7	2	29
Всего	57	3	14	8	4	86

* регресс – полное исчезновение СЖК; сравнение по частоте регресса в группах НПП и РПП на основании двустороннего точного критерия Фишера, $p=0,002$

** уменьшение размеров – при УЗИ в динамике отмечалось уменьшение объема острого некротического скопления более, чем в 2 раза у 4 пациентов, при отсутствии жалоб они были выписаны, но отдаленные результаты их лечения не известны;

*** формирование отграниченного некроза – размеры были без динамики, острое некротическое скопление эволюционировало в отграниченный некроз; сравнение по частоте формирования отграниченного некроза в группах НПП и РПП на основании двустороннего точного критерия Фишера, $p=0,231$

**** инфицирование – наступление инфицирования до формирования отграниченного некроза (т.е. в сроки до 4 недель); сравнение по частоте инфицирования в группах НПП и РПП на основании двустороннего точного критерия Фишера, $p=0,337$

Регресс чаще наблюдали при размерах острых некротических скоплений до 3 см ($\chi^2=22,13$, $\chi^2_{кр}=5,02$ (df 1) при $p=0,05$ с учетом поправки Бонферрони). Частота разрешения в результате консервативного лечения значимо не отличалась при размерах образований от 3 до 8 см и свыше 8 см ($\chi^2=1,54$, $\chi^2_{кр}=3,84$ (df 1) при $p=0,05$) (таблица 5.1.5.3).

Таблица 5.1.5.3 – Частота регресса при различных размерах острых некротических скоплений (82 пациента из 86, за вычетом 4, которые были выписаны на фоне уменьшения размеров)

Размер скопления	Регресс*	Отсутствие регресса	Всего
До 3 см	9 (90%)	1 (10%)	10 (100%)
От 3 до 8 см	7 (23%)	23 (77%)	30 (100%)
Более 8 см	4 (10%)	38 (90%)	42 (100%)
Всего	20 (24%)	62 (76%)	82 (100%)

* сравнение частоты регресса при различных размерах острых некротических скоплений по критерию $\chi^2=22,13$, $\chi^2_{кр}=5,02$ (df 1) при $p=0,05$ с учетом поправки Бонферрони (при сравнении больные с размерами скоплений от 3 до 8 см и более 8 см объединены в одну группу, т.к. достоверно не отличаются по частоте регресса)

Эволюция в отграниченный некроз наблюдалась чаще при РПП, чем при НПП, но различия недостоверны (у 13 из 29 больных, 45% и у 17 из 57 больных, 30% соответственно, двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,231$). Длительное сохранение СЖК (более 4 недель) связано с формированием внутреннего панкреатического свища или крупного секвестра забрюшинной клетчатки, что подтверждается высокой частотой формирования наружных панкреатических свищей при дренировании стерильного отграниченного некроза и регресса после выполнения секвестрэктомии в стадию инфицирования (данные о результатах хирургического лечения отграниченного некроза приведены в соответствующих разделах ниже). Образование секвестра забрюшинной клетчатки может иметь место как при РПП, так и при НПП. В то же время, формирование внутреннего панкреатического свища обуславливает развитие РПП. Указанные причины объясняют более частое формирование отграниченного некроза при РПП, но отсутствие при этом значимых различий с больными с НПП. Аналогично отсутствовали значимые различия в частоте наступления инфицирования острых некротических скоплений (до 4 недель от начала заболевания) при НПП и РПП (30% и 41% соответственно, двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,337$). В то же время, среди больных с острыми некротическими скоплениями и формированием в результате консервативного лечения отграниченного некроза ($n=30$), нагноение уже на стадии отграниченного некроза было отмечено у 9 пациентов (30%), у 8 из которых (89%) был РПП.

У 4 больных в стерильную фазу при повторных УЗИ было отмечено быстрое увеличение объема острого некротического скопления в течение 5 дней, что клинически сопровождалось усилением болей, в анализе крови наблюдалось повторное повышение активности α -амилазы (рисунок 5.1.5.1, 5.1.5.2, 5.1.5.3). РПП был у 3 больных, НПП – у 1. При КТ с внутривенным болюсным контрастированием определялись глубокие некрозы тела и хвоста ПЖ, чередующиеся с участками жизнеспособной паренхимы и развитие РПП, представленного множественными острыми некротическими скоплениями (рисунок 5.1.5.4, 5.1.5.5, 5.1.5.6).



Рисунок 5.1.5.1 – Эхограмма. Пациент В., 18 суток заболевания. Острое некротическое скопление под левой долей печени в составе РПП



Рисунок 5.1.5.2 – Эхограмма. Пациент В., 18 суток заболевания. Острое некротическое скопление в зоне хвоста ПЖ. РПП



Рисунок 5.1.5.3 – Эхограмма. Пациент В., 18 сутки заболевания. Острое некротическое скопление в левом параколическом пространстве. РПП

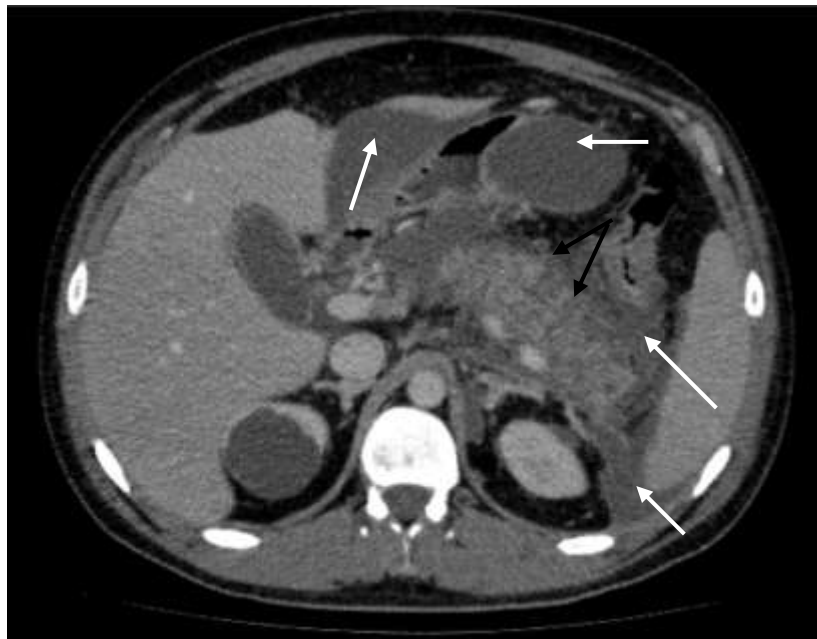


Рисунок 5.1.5.4 – Компьютерная томограмма с внутривенным болюсным контрастированием, венозная фаза, аксиальная проекция выше уровня отхождения чревного ствола. Пациент В., 12 сутки заболевания. Неконтрастируемые участки глубоко в паренхиме тела и хвоста ПЖ (черные стрелки). РПП, острые некротические скопления (белые стрелки)

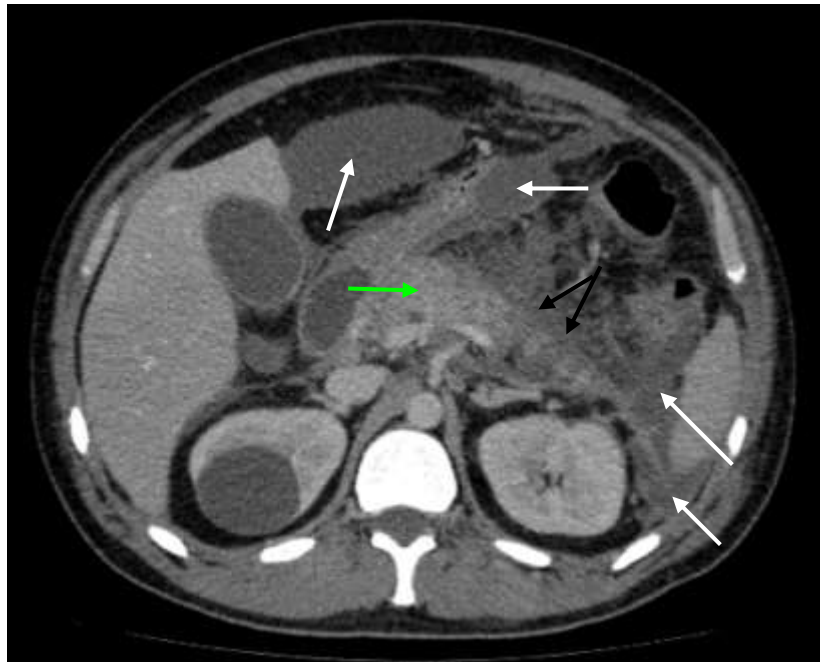


Рисунок 5.1.5.5 – Компьютерная томограмма с внутривенным болюсным контрастированием, венозная фаза, аксиальная проекция на уровне отхождения чревного ствола. Пациент В., 12 суток заболевания. Неконтрастируемые участки глубоко в паренхиме тела и хвоста ПЖ (черные стрелки). Контрастирование головки сохранено (зеленая стрелка). РПП, острые некротические скопления (белые стрелки)

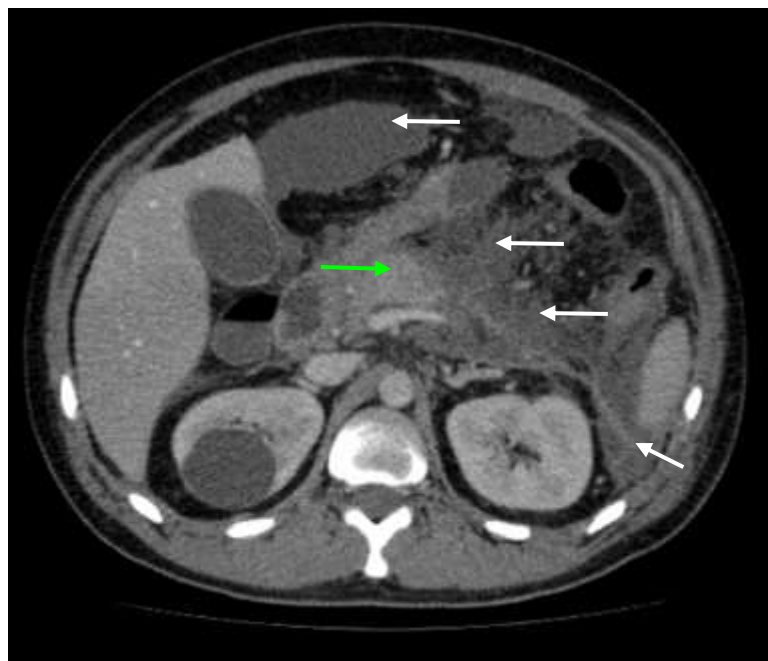


Рисунок 5.1.5.6 – Компьютерная томограмма с внутривенным болюсным контрастированием, венозная фаза, аксиальная проекция на уровне ниже отхождения чревного ствола. Пациент В., 12 суток заболевания. Острые некротические скопления (белые стрелки). Контрастирование головки сохранено (зеленая стрелка)

Всем 4 пациентам было выполнено пункционное дренирование СЖК под УЗ-контролем в сроки от 9 до 18 суток от начала заболевания (рисунок 5.1.5.7). Для 3 пациентов данное вмешательство было первичным, 1 человек в первые сутки заболевания перенес лапароскопическое дренирование брюшной полости в связи с ферментативным перитонитом (таблица 5.1.5.4).



Рисунок 5.1.5.7 – Макрофото. Пункция и дренирование острых некротических скоплений в составе РПП под УЗ-контролем в стерильную фазу при быстром увеличении их объема

Таблица 5.1.5.4 – Результаты пункционного дренирования острых некротических скоплений в стерильную фазу (n=4)

Распространенность парапанкреатита	Срок вмешательства от начала заболевания	Результат (n=4)
НПП (n=1)	11 сутки	Регресс
РПП левый тип (n=2)	13 сутки 18 сутки	Нагноение, необходимость 2 этапа – открытой секвестрэктомии из внебрюшинных мини-доступов
РПП правый тип (n=1)	9 сутки	Умер, 4 сутки после вмешательства

В жидкости, полученной при пункции, активность α -амилазы составила от 18 тысяч до 86 тысяч ЕД/л, что свидетельствовало о повреждении протоковой системы, формировании внутреннего панкреатического свища, который в

результате дренирования был переведен в наружный с целью ограничения дальнейшего распространения воспалительного процесса в забрюшинной клетчатке. Роста микрофлоры при первом исследовании в день пункционного дренирования ни у одного больного выявлено не было.

Регресс острого некротического скопления после пункционного дренирования под УЗ-контролем наступил у 1 больного. Острое некротическое скопление локализовалось в сальниковой сумке, размеры до дренирования были 9х4см, содержимое неоднородное, было выявлено на 5 сутки заболевания. Количество отделяемого по дренажу уменьшалось в течение 10 суток, активность α -амилазы снизилась с 18 тысяч до 46 ЕД/мл.

У 2 больных (с РПП по левому типу) суточный дебит по дренажу составил от 200 до 500 мл. В сроки 7 и 15 суток от вмешательства наблюдалось присоединение инфекции в виде поступления гноя по дренажам, нарастания воспалительного сдвига в анализе крови. При этом у обоих пациентов количество отделяемого по дренажам снизилось до 100-150 мл в сутки, активность α -амилазы уменьшилась с 26 тысяч ЕД/л и 86 тысяч ЕД/л до 8 ЕД/л и 52 ЕД/л соответственно, что свидетельствовало о прекращении функционирования внутреннего панкреатического свища. Инфицирование очагов некроза было подтверждено результатами посевов. Лечебные мероприятия в виде промывания дренажей растворами антисептиков, целевой антибактериальной терапии, основанной на результатах микробиологического исследования отделяемого, успеха не имели. При фистулографии и КТ с внутривенным болюсным контрастированием отмечались признаки формирования крупных секвестров (рисунок 5.1.5.8).

Одному пациенту была выполнена секвестрэктомия из мини-доступа в проекции дренажного канала (параректальный доступ слева). У другого больного парапанкреатит слева распространялся до входа в малый таз, что потребовало осуществления двух внебрюшинных доступов: в проекции дренажного канала в эпигастральной области и люмботомии слева.



Рисунок 5.1.5.8 – Компьютерная томограмма с внутривенным болюсным контрастированием, артериальная фаза, аксиальная проекция. Пациент В., 38 сутки заболевания. Пузырьки газа в составе РПП и признаки секвестрации (стрелки)

Ретроспективный анализ показал, что вмешательство у этих больных вероятно осуществляли поздно, уже на фоне развившегося РПП, т.к. КТ с внутривенным болюсным контрастированием не была выполнена в раннюю фазу заболевания, не проведена оценка глубины некроза и его расположения относительно сохранной паренхимы ПЖ. С целью определения динамики роста объема острого некротического скопления пациентов слишком долго наблюдали. Наружное дренирование СЖК способствовало временному улучшению состояния в виде уменьшения признаков интоксикации, снижения болевого синдрома. Дренажи малого диаметра не обеспечили адекватное дренирование острых некротических скоплений (эвакуировалась только жидкостная часть), наступило инфицирование, что потребовало выполнения секвестрэктомии. Эти данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения сроков развития РПП при различных характеристиках некроза ПЖ и подходов к времени и способу дренирования некротических скоплений.

Летальный исход в группе больных, которым было выполнено пункционное дренирование острых некротических скоплений в связи с быстрым увеличением их объема, был у 1 человека из 4. У пациента был глубокий некроз головки и тела ПЖ с нарушением целостности главного панкреатического протока при сохранной ткани хвоста по данным аутопсии, что обусловило невозможность восстановления оттока панкреатического сока из функционирующей паренхимы хвоста в двенадцатиперстную кишку и формирование РПП в раннюю фазу, в течение первых 3 суток заболевания. Пункционное дренирование у данного пациента было выполнено поздно, на 9 сутки заболевания, уже на фоне полиорганной недостаточности, развитие и прогрессирование которой было во многом связано с наличием РПП.

Таким образом, у всех 4 больных, у которых наблюдалось быстрое увеличение объема острых некротических скоплений, имело место формирование внутреннего панкреатического свища, обусловленное глубокими участками некроза ПЖ с разгерметизацией протоковой системы и наличием жизнеспособной паренхимы за некрозом. Нарастание парапанкреатита при функционирующем внутреннем панкреатическом свище свидетельствует о необходимости более раннего миниинвазивного дренирования, до инфицирования. У пациента с НПП в результате лечения свищ закрылся в течение относительно короткого периода времени и острое некротическое скопление регрессировало без присоединения инфекции. У больных с РПП по левому типу панкреатический свищ в ходе лечения также закрылся, что свидетельствует о восстановлении пассажа панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку при сохранении целостности панкреатического протока в проксимальных отделах ПЖ. Это подтверждается данными КТ с внутривенным болюсным контрастированием одного из указанных пациентов (данные КТ приведены выше), где имеют место глубокие некрозы тела и хвоста ПЖ при сохраненной структуре головки. Наличие РПП с формированием крупных секвестров и присоединение инфекции обусловило необходимость второго этапа хирургического лечения – открытой секвестрэктомии, но выполнение пункционного дренирования в стерильную фазу перевело внутренний

панкреатический свищ в наружный, что способствовало отграничению воспалительного и некротического процесса в забрюшинной клетчатке и позволило в последующем осуществить радикальную санацию гнойных очагов только внебрюшинным путем.

С **отграниченным некрозом** было 38 больных: 30 пациентов наблюдались, начиная с ранней фазы заболевания, формирование отграниченного некроза у них явилось результатом проводимого консервативного лечения при стерильных острых некротических скоплениях, 8 пациентов поступили в стационар уже на стадии отграниченного некроза (4 – со стерильным отграниченным некрозом, 4 – с нагноением). Результаты консервативного лечения больных с отграниченным некрозом (n=34, за исключением 4 пациентов, поступивших в стационар уже с нагноением) представлены в таблице 5.1.5.5.

Таблица 5.1.5.5 – Результаты консервативного лечения больных с отграниченным некрозом

Распространенность парапанкреатита	Результаты консервативного лечения (n=34)				Всего
	Регресс	Сохранение СЖК при отсутствии жалоб	Сохранение стерильной СЖК + стойкий болевого синдром	Сохранение СЖК с развитием нагноения*	
НПП	9	6	4	1	20
РПП правый тип	0	1	0	0	1
РПП левый тип	0	3	0	6	9
РПП центральный тип	0	0	2		2
РПП правый-левый тип	0	0	0	2	2
Всего	9	10	6	9	34

* сравнение по частоте нагноения отграниченного некроза в группах с НПП и с РПП на основании двустороннего точного критерия Фишера, $p=0,033$

Регресс отграниченного некроза в результате консервативного лечения наблюдался только при НПП, у 9 из 20 больных. У 3 человек из 9 исчезновение СЖК имело место в стационаре в сроки от 6 до 8 недель от начала заболевания, у остальных 6 пациентов размеры отграниченного некроза во время госпитализации

уменьшились, регресс наступил в сроки до 6 месяцев от начала заболевания после выписки на амбулаторное лечение, что было установлено в ходе активного врачебного наблюдения за данной категорией больных.

По размерам отграниченного некроза при НПП группа с регрессом СЖК, группа выписанных больных с сохраняющимся скоплением и группа оперированных в связи со стойким болевым синдромом или нагноением не отличались. КТ с внутривенным контрастированием была выполнена только нескольким больным с НПП, данных недостаточно для выявления различий между группами.

У 10 пациентов размеры отграниченного некроза оставались стабильными, жалобы и клинические признаки инфицирования отсутствовали (6 – с НПП, 4 – с РПП). Эти больные были выписаны на амбулаторное лечение, из них отдаленные результаты лечения (1 год и позднее после приступа ОП) были прослежены у 3 из 10 человек, отграниченный некроз сохранялся (2 – с НПП, 1 – с РПП).

У 6 больных наряду с отсутствием тенденции к уменьшению размеров отграниченного некроза сохранялся болевой синдром, низкая толерантность к пищевым нагрузкам (4 – с НПП, 2 – с РПП), что явилось показанием к дренированию стерильного отграниченного некроза. Размеры отграниченного некроза у пациентов со стойким болевым синдромом составили от 8x5 см до 10x15 см, что позволяет характеризовать их как скопления значительного объема. Среди этих 6 больных, у 5 вмешательство было первичным, 1 пациент в раннюю фазу заболевания перенес лапаротомию с дренированием сальниковой сумки в связи с ошибочным диагнозом деструктивного аппендицита. Данные по хирургическому лечению представлены в таблице 5.1.5.6.

У больных, которым было осуществлено пункционное дренирование (n=4), при УЗИ не было выявлено крупных секвестров на основании чего было принято решение о дренировании отграниченного некроза под УЗ-контролем. Объем отделяемого по дренажам у 3 пациентов (все – с НПП) составил от 100 до 250 мл в сутки с активностью α -амилазы от 10 тысяч до 24 тысяч ЕД/л, т.е. имело место

формирование наружного панкреатического свища. 2 больных были выписаны с дренажом и перенесли в отсроченном периоде операции в связи с сохраняющимся панкреатическим свищем (левосторонние резекции ПЖ). У 1 пациента в течение 3 недель отмечалось уменьшение количества отделяемого вплоть до его полного исчезновения. При фистулографии остаточной полости, контрастирования протоковой системы ПЖ выявлено не было, дренаж был удален, больной был выписан. У 1 пациента (РПП по центральному типу) количество отделяемого по дренажу в первую неделю после пункционного дренирования было 300-400 мл в сутки с активностью α -амилазы 20 тысяч ЕД/л, со второй недели количество отделяемого стало уменьшаться до 100 – 70 – 30 мл в сутки, оно стало иметь ихорозный характер (присоединение инфекции подтверждено результатом посева отделяемого из дренажа), активность α -амилазы снизилась до 140 ЕД/л. Данному больному в проекции имеющегося дренажного канала был выполнен небольшой доступ и осуществлена секвестрэктомия (удалены секвестры парапанкреатической клетчатки) без входа в свободную брюшную полость. В ходе последующих перевязок и противовоспалительного лечения рана очистилась, зажила вторичным натяжением, пациент был выписан без дренажа. В отдаленном периоде формирования кисты отмечено не было.

Таблица 5.1.5.6 – Результаты хирургического лечения больных со стерильным отграниченным некрозом

Вид вмешательства	Распространенность парапанкреатита, результаты лечения				Всего
	НПП	Исход	РПП центральный тип	Исход	
Пункционное дренирование под УЗ-контролем	3	Регресс – 1 Наружный панкреатический свищ - 2	1	Необходимость открытой секвестрэктомии	4
Открытое дренирование с секвестрэктомией	1	Наружный панкреатический свищ	1	Наружный панкреатический свищ	2
Всего	4	-	2	-	6

Открытое дренирование стерильного отграниченного некроза с секвестрэктомией выполнено 2 пациентам (НПП – 1, РПП – 1). Количество отделяемого по дренажам составило 150 – 250 мл в сутки с активностью α -амилазы 16 тысяч – 20 тысяч ЕД/л. Существенной динамики количества отделяемого и активности α -амилазы в ходе проведения лечения отмечено не было, клинические признаки инфицирования отсутствовали. Больные были выписаны на амбулаторное лечение с дренажами и в отсроченном периоде перенесли операции в связи с сохранением наружного панкреатического свища (больной с РПП, была выполнена фистулоэнтеростомия на выключенной петле тощей кишки) и формированием кисты хвоста ПЖ больших размеров (больной с НПП, была выполнена цистоеюностомия на выключенной по Ру петле тощей кишки).

Данные КТ, которая была выполнена перед осуществлением дренирования 3 пациентам из 6 в сроки от 8 суток до 5 месяцев от начала заболевания, свидетельствовали о наличии глубоких некрозов в области перешейка (2 человека) и хвоста ПЖ (1 человек) с сохранением контрастирования паренхимы дистальнее некроза (рисунок 5.1.5.9).

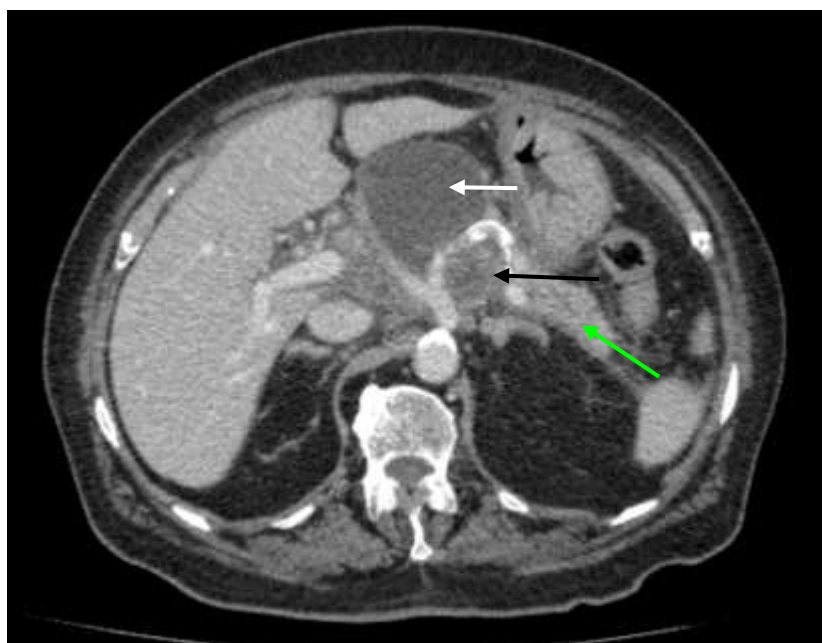


Рисунок 5.1.5.9 – Компьютерная томограмма с внутривенным болюсным контрастированием, венозная фаза, аксиальная проекция. Пациент Р., некротический ОП, 5 неделя от начала заболевания. Глубокий поперечный некроз в области тела ПЖ (черная стрелка) с формированием скопления в сальниковой сумке (отграниченный некроз, белая стрелка), сохранение контрастирования паренхимы дистальнее некроза (зеленая стрелка)

КТ-картина свидетельствовала о наличии некротического повреждения панкреатического протока при сохранении дистальнее функционирующей паренхимы, что лежит в основе формирования внутреннего панкреатического свища. Таким образом, причиной сохранения СЖК и болевого синдрома у больных, оперированных в стадию стерильного отграниченного некроза, явилось наличие внутреннего панкреатического свища (который был переведен в наружный в результате дренирования). Поэтому, такие пациенты чаще всего требуют второго этапа оперативного лечения в отсроченном периоде, направленного на ликвидацию наружного панкреатического свища, даже при выполнении секвестрэктомии в ходе открытых дренирующих вмешательств. У отдельных больных ликвидация наружного панкреатического свища возможна в результате консервативного лечения при условии восстановления оттока панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку.

Нагноение отграниченного некроза на фоне консервативного лечения развилось у 9 больных, достоверно чаще имело место у пациентов с РПП, чем с НПП (8 из 14, 57% и 1 из 20, 5% соответственно, двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,033$). Лечение больных с нагноением отграниченного некроза рассмотрено в следующем разделе.

5.2 Лечение больных острым панкреатитом в стадию инфицирования

Среди 71 больного интерстициальным ОП инфицирования острых перипанкреатических скоплений (5), панкреатических псевдокист (2) отмечено не было. Инфицированный некроз был у **67** из 189 пациентов с некротическим ОП. Первично в стадию инфицирования оперировано **39** человек: у **2** был гнойный перитонит, у **22** – инфицирование острых некротических скоплений, у **13** – инфицирование отграниченного некроза, у **1** – вследствие послеоперационного некротического ОП, развившегося после гастрэктомии, осложненной несостоятельностью эзофагоюноанастомоза, у **1** – вследствие ЭПСТ, осложненной перфорацией двенадцатиперстной кишки. У **28** пациентов инфицированный некроз развился после вмешательств в стерильную фазу.

5.2.1 Операции при гнойном перитоните

С гнойным перитонитом было оперировано 2 больных. У 1 пациента, поступившего на 10 сутки заболевания, была механическая желтуха (уровень билирубинемии 86 мкмоль/мл), холангит, вызванные конкрементами терминального отдела холедоха с формированием множественных холангиогенных абсцессов печени и прорывом нескольких из них в брюшную полость, развитием некротического ОП. Больному была выполнена лапаротомия, санация и дренирование брюшной полости, холецистостомия, дренирование сальниковой сумки. Летальный исход наступил на 4 сутки после вмешательства от прогрессирующей полиорганной недостаточности. На аутопсии были выявлены мелкие очаги некрозов во всех отделах ПЖ, суммарный объем поражения был менее 30% объема ПЖ. Явления парапанкреатита отсутствовали.

У другого больного с распространенным гнойным перитонитом, поступившего на 7 сутки заболевания, интраоперационно было установлено наличие участков черно-зеленого цвета до 2 см в диаметре во всех отделах ПЖ, некрозов жировой клетчатки в ретродуоденальной зоне, правом и левом параколических пространствах, корне брыжейки тонкой кишки. Лапаротомия с санацией брюшной полости была завершена лапаростомией. Летальный исход наступил на 2 сутки после вмешательства. При аутопсии было подтверждено наличие обширного некроза ПЖ (70% объема), РПП с развитием медиастинита.

Основной причиной смерти у первого пациента был гнойный перитонит, вызванный перфорацией абсцесса печени и прогрессирующая печеночная недостаточность вследствие гнойного холангита, развитие билиарного мелкоочагового некротического ОП явилось дополнительным фактором, способствующим неблагоприятному исходу заболевания. У второго больного значительный объем некроза ПЖ и РПП с ранним инфицированием привели к гнойному перитониту и летальному исходу.

5.2.2 Операции при инфицировании острых некротических скоплений

Инфицирование острых некротических скоплений наблюдалось у 29 больных: у 22 – в ходе проведения консервативного лечения, у 7 – после выполнения операций в стерильную фазу. Все 29 пациентов были оперированы, характер вмешательств и результаты лечения отражены в таблице 5.2.2.1.

Таблица 5.2.2.1 – Результаты хирургического лечения больных с инфицированием острых некротических скоплений (n=29)

Характер вмешательства*	Распространенность парапанкреатита					Исход
	НПП (n=17)	РПП (n=12)				
		Правый (n=1)	Левый (n=2)	Центр альн. (n=7)	Правый - левый (n=2)	
Только пункционное дренирование (n=6)	5	0	1	0	0	Регресс – 5 (НПП) Наружный панкреатический свищ – 1 (левый РПП)
Пункционное дренирование + мини-доступ 2 этап (n=6)	3	0	0	3	0	Регресс – 3 (НПП – 2 центральный РПП – 1) Наружный панкреатический свищ – 2 (НПП – 1 центральный РПП – 1) Умер – 1 (центральный РПП)
Только мини-доступ с санациями через него (n=4)	4	0	0	0	0	Регресс – 2 Наружный панкреатический свищ – 2
Мини-доступ + лапаротомия 2 этап (n=1)	0	0	0	1	0	Регресс – 1
Лапаротомия (n=9)	5	0	0	3	1	Регресс – 4 (НПП – 3 центральный РПП – 1) Умерло – 5 (НПП – 2 центральный РПП – 2 правый-левый РПП – 1)
Лапаротомия + люмботомия 2 этап (n=2)	0	0	1	0	1	Наружный панкреатический свищ – 1 (левый РПП) Умер – 1 (правый-левый РПП)
Только люмботомия (n=1)	0	1	0	0	0	Регресс – 1

* сравнение летальности в группах этапного миниинвазивного лечения и первичного выполнения лапаротомии на основании двустороннего точного критерия Фишера, p=0,005

При выборе вида операции у больных с инфицированием острых некротических скоплений учитывали распространенность парапанкреатита, наличие крупных формирующихся секвестров в содержимом.

Пункционное дренирование под УЗ-контролем как первый этап хирургического вмешательства при инфицировании острых некротических скоплений выполнено у 12 больных: у 8 с НПП и у 4 с РПП.

Только пункционное дренирование острых некротических скоплений осуществлено у 6 из 12 человек, преобладали больные с НПП: 5 (83%) против 1 (17%) с РПП. В результате пункционного вмешательства у пациентов с НПП острое некротическое скопление регрессировало, в то время как у больного с РПП сформировался наружный панкреатический свищ. Летальных исходов не было.

У 6 больных после пункционного дренирования было отмечено улучшение состояния, нормализация температуры тела, уменьшение болевого синдрома и воспалительных изменений в анализе крови. В последующем по дренажам сохранялось гнойное отделяемое в течение недели и более с отхождением мелких секвестров, отмечалось периодическое повышение температуры тела до субфебрильных и фебрильных цифр. При фистулографии определялись полости с нечеткими контурами без тенденции к сокращению размеров. У 1 больного с НПП и у 1 – с центральным типом РПП наблюдалось повышение активности α -амилазы в отделяемом до 5 и 12 тысяч ЕД/мл соответственно. В связи с сохранением признаков гнойного процесса в этой группе вторым этапом было осуществлено дренирование путем мини-доступа в проекции установленных дренажей с секвестрэктомией, внебрюшинно, так как имело место уже формирование отграничения от свободной брюшной полости. В результате этапного лечения был достигнут регресс острых некротических скоплений у 2 человек с НПП и 1 с центральным типом РПП. У 2 пациентов (с НПП и с центральным типом РПП) сформировался наружный панкреатический свищ с исходом в постнекротическую кисту в отдаленном периоде.

Умер 1 больной, 77 лет, с центральным типом РПП на 83 сутки от начала заболевания. При аутопсии было установлено наличие панкреатического некроза менее 30% объема ПЖ, РПП с распространением в корень брыжейки поперечно-ободочной и тонкой кишки. У больного наступила декомпенсация сопутствующей сердечно-сосудистой патологии на фоне длительно текущего гнойного процесса, что было связано с неадекватным дренированием некротических очагов в корне брыжейки тонкой кишки через небольшой доступ в проекции сальниковой сумки.

У 5 больных с визуализацией при УЗИ крупных формирующихся секвестров в составе острого некротического скопления было осуществлено открытое дренирование путем мини-доступа в проекции СЖК с последующими санациями через него. Для 4 пациентов с НПП данное вмешательство явилось окончательным, при этом у 2 человек острое некротическое скопление регрессировало, у 2 – сформировался наружный панкреатический свищ (закрылся в результате консервативных мероприятий). У 1 больного с центральным типом РПП на 4 сутки после операции (26 сутки заболевания) были отмечены признаки формирования толстокишечного свища, что потребовало выполнения лапаротомии, бурсостомии, илеостомии. В ходе дальнейшего длительного лечения, перевязок бурсостома закрылась, больной был выписан без СЖК в проекции ПЖ, с илеостомой, которая была закрыта в отсроченном периоде.

Лапаротомия при инфицировании острых некротических скоплений первично была выполнена 11 пациентам: в их числе 5 – с НПП и 6 – с РПП. Лапаротомия больным с НПП в 3 из 5 случаев была выполнена в сроки ранее 3 недель от начала заболевания в период времени, когда в клинике отсутствовали технические возможности осуществления пункционно-дренирующих вмешательств, без оценки распространенности парапанкреатита по данным КТ с внутривенным болюсным контрастированием, дооперационной верификации инфицирования некроза и проведения адекватного консервативного лечения, включая назначение карбапенемов. В 2 других клинических наблюдениях лапаротомия пациентам с НПП была осуществлена при интрапанкреатическом расположении гнойника диаметром 2,5 см в хвосте ПЖ и в связи с отсутствием

визуализации СЖК при УЗИ при явной клинико-лабораторной картине инфицирования некроза.

В группе больных с НПП было 2 летальных исхода. 1 пациент умер на 13 сутки после лапаротомии (26 сутки заболевания). У больного была выраженная сопутствующая патология: ВИЧ-инфекция, постгеморрагическая анемия тяжелой степени (острая язва желудка, кровотечение остановлено консервативно), левосторонняя нижнедолевая пневмония. При аутопсии головка и тело ПЖ были с фиброзом, в хвосте был очаг некроза 3х4 см, изменения в парапанкреатической клетчатке были в зоне хвоста в виде отека и очагов стеатонекрозов до 0,5 см в диаметре. Другой пациент умер на 12 сутки после лапаротомии (23 сутки заболевания) при явлениях декомпенсации сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. При аутопсии были обнаружены панкреатические некрозы до 2 мм в головке, теле и хвосте, НПП с формированием абсцессов в парапанкреатической клетчатке по верхнему краю ПЖ.

В группе больных с РПП, которым была выполнена лапаротомия (n=6), летальных исходов было 4. Наступлению неблагоприятного исхода у этих больных способствовало сочетание факторов: наличие РПП и значительного объема некроза ПЖ (более 50% у 2 пациентов из 4), билиарная этиология ОП (вколоченный камень БСДПК у 1 человека), ранние сроки вмешательства (10-11 сутки заболевания у 3 человек из 4), выполнение обширной травматичной операции:

1. Верхне-срединная лапаротомия. Операция была предпринята на 11 сутки заболевания, выполнена верхне-срединная лапаротомия с формированием бурсостомы. В последующем (на 79 сутки) – вскрытие и дренирование абсцессов малого таза и левой подвздошной области, люмботомия справа (на 104 сутки), доступ по Пирогову справа (на 180 сутки). Летальный исход на 195 сутки. При аутопсии были определены очаги некрозов во всех отделах ПЖ (30% объема) с явлениями фиброза, некрозы и воспалительные изменения в забрюшинной клетчатке по заднему листку париетальной брюшины до входа в малый таз, правого

параколического пространства, левой подвздошной ямки (РПП, правый-левый тип).

2. Верхне-срединная лапаротомия. Операция выполнена на 31 сутки заболевания. Больной поступил через 3 суток от начала заболевания с ущемленным камнем БСДПК. В день поступления выполнена ЭПСТ. Клинические признаки инфицирования были отмечены к концу второй недели после ЭПСТ. Пациенту проводилась инфузионная, антибактериальная терапия, включая применение имипенема. По данным УЗИ острое некротическое скопление 5х6 см локализовалось глубоко в ретродуоденальной зоне. Лапаротомия осуществлена в связи с неэффективностью консервативных мероприятий в виде нарастания интоксикации, болевого синдрома, воспалительного сдвига в анализе крови, сохранения лихорадки. Во время операции установлено наличие крупных очагов некрозов в головке ПЖ, ретродуоденальной зоне, в корне брыжейки поперечно-ободочной и тонкой кишки (РПП, центральный тип). Через 3 суток после первичной лапаротомии, у больного сформировался свищ поперечно-ободочной кишки, в связи с чем была осуществлена релапаротомия с резекцией поперечно-ободочной кишки, одноствольной трансверзостомией. Летальный исход наступил на 5 сутки после первичной лапаротомии (36 сутки заболевания).

3. Бисубкостальная лапаротомия с формированием бурсоретроперитонеостомы. РПП, правый-левый тип. Лапаротомия была выполнена на 10 сутки заболевания в связи с сохранением клинических признаков инфицирования, несмотря на интенсивное консервативное лечение, включая применение карбапенемов. При УЗИ были выявлены неоднородные СЖК в сальниковой сумке (размерами 10х8 см), под правой долей печени и правом параколическом пространстве (размерами 15х7х9 см), мезогастральной области слева (размерами 7х5 см), т.е. имело место развитие РПП (правый-левый тип), ПЖ была диффузно увеличена в размерах, контур был нечеткий, структура была выражено неоднородная с наличием множественных гипоэхогенных очагов в головке и теле размерами до 2х1,5 см. Течение ОП осложнилось формированием

панкреатического свища в зоне перешейка (на 18 сутки заболевания), который открылся в сформированную бурсоретроперитонеостому (дефект паренхимы ПЖ в зоне перешейка с выделением из него панкреатического сока был виден при перевязках), развитием свища селезеночного угла ободочной кишки (на 25 сутки заболевания, в связи с чем осуществлена концевая илеостомия), желудка (52 сутки заболевания, свищ ушит), двенадцатиперстной кишки (59 сутки заболевания, к свищу установлена дренажно-поролоновая система с активной аспирацией), аррозивного кровотечения из селезеночной артерии (64 сутки заболевания, кровотечение остановлено прошиванием сосуда). Летальный исход наступил на 74 сутки заболевания. При аутопсии был выявлен некроз головки (50% объема), перешейка, мелкие некротические очаги хвоста ПЖ, некрозы забрюшинной клетчатки правого и левого параколических пространств, в ретродуоденальной зоне, корне брыжейки тонкой и ободочной кишки.

4. Верхне-срединная лапаротомия. РПП, центральный тип. Лапаротомия была выполнена на 11 сутки заболевания. Течение заболевания осложнилось развитием желудочного свища. Летальный исход наступил на 24 сутки после лапаротомии. При аутопсии были обнаружены некрозы в головке, перешейке, хвосте (более 50% объема ПЖ), поражение забрюшинной клетчатки с распространением по заднему листку париетальной брюшины до входа в малый таз.

Таким образом, летальность в группе больных с инфицированием острых некротических скоплений, которым первично была осуществлена лапаротомия, составила 54% (6 из 11) и была достоверно выше, чем в группе пациентов с этапным лечением, выполнением вначале миниинвазивного пункционного или открытого дренирования путем мини-доступа (1 из 18, двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,005$). При этом по распространенности парапанкреатита группы были сравнимы: в группе лапаротомий 6 больных с РПП и 5 – с НПП против 6 больных с РПП и 12 – с НПП в группе миниинвазивных пункционных или внебрюшинных открытых вмешательств (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,438$).

Сравниваемые группы также значимо не отличались по частоте органной дисфункции в раннюю фазу заболевания, признаки которой были отмечены у 4 из 11 пациентов в группе лапаротомий и у 3 из 18 пациентов в группе миниинвазивных пункционных или внебрюшинных открытых вмешательств (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,374$). В то же время, в группе лапаротомий медиана срока вмешательства от начала заболевания среди умерших больных составила 12 дней (ИКР 11-14 дней), в группе не умерших – 20 дней (ИКР 16-23 дней), хотя различия не достоверны (тест Манн-Уитни, $p=0,125$). Среди 11 пациентов, которым с целью дренирования инфицированных острых некротических скоплений была выполнена лапаротомия, только у 2 человек было невозможно выполнение дренирования миниинвазивным доступом ввиду расположения гнойника глубоко в хвосте ПЖ в одном наблюдении (у пациента с НПП) и в ретродуоденальной зоне, корне брыжейки тонкой кишки – в другом наблюдении (пациент с РПП по центральному типу). У больных с РПП возможность миниинвазивного дренирования следовало рассмотреть еще в стерильную стадию при выявлении признаков формирования внутреннего панкреатического свища.

5.2.3 Особенности течения инфицированного некроза после хирургических вмешательств в стерильную стадию

После хирургических вмешательств в стерильную фазу развитие инфицированного некроза было отмечено у 28 больных из 58: у 12 – с билиарным ОП, у 11 – после лапаротомий по поводу неуточненной ургентной патологии брюшной полости, у 1 – после лапароскопического дренирования брюшной полости при ферментативном перитоните, у 2 – после пункционного дренирования острых некротических скоплений при быстром увеличении их объема, у 2 – после лапаротомий, выполненных в связи с нарастанием органной недостаточности (рисунок 5.2.3.1). У всех пациентов первая операция была выполнена в течение первой недели от начала заболевания.

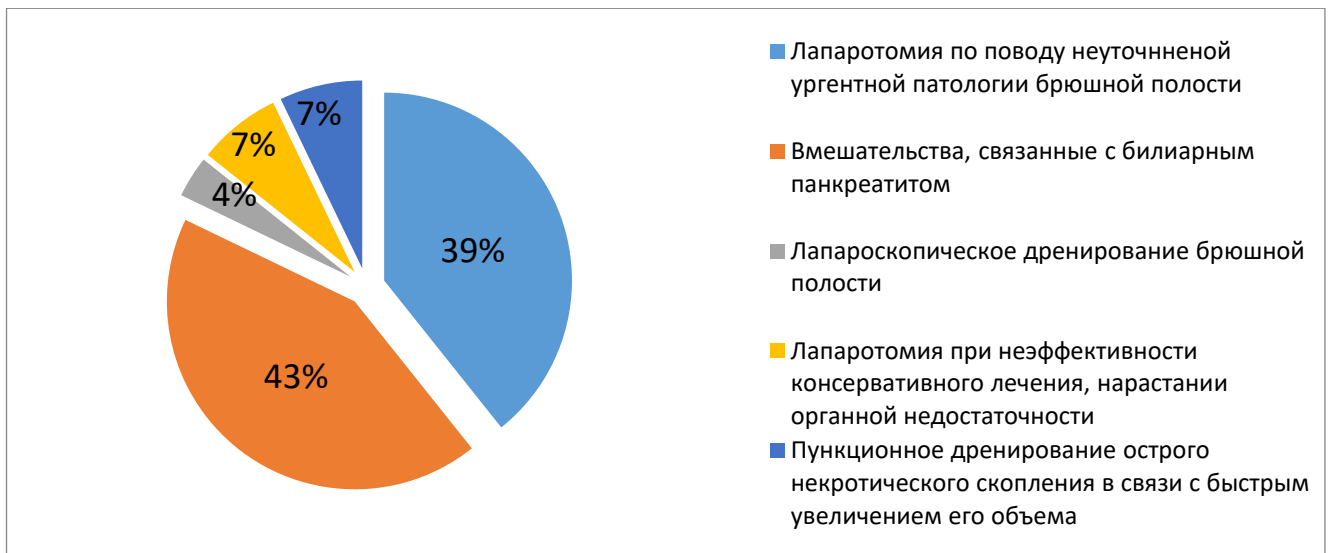


Рисунок 5.2.3.1 – Структура первичных хирургических вмешательств в стерильную фазу у больных с инфицированным некрозом

У 19 больных из 28 (68%) операции в стерильную стадию были сопряжены с прямым вмешательством на ПЖ и парапанкреатической клетчатке в виде вскрытия сальниковой сумки, ревизии ПЖ, рассечения париетальной брюшины по ее верхнему и нижнему краям. Среди 19 пациентов у 11 сальниковая сумка в завершении операции была тампонирована, еще у 5 человек тампоны были установлены взамен дренажей через 2-4 суток после первой операции в ходе релапаротомии, причинами которой были: сочетание мезентериального тромбоза с некротическим ОП (1 человек), неадекватная билиарная декомпрессия через холецистостому (1 человек), рецидив органной недостаточности (2 человека), негерметичность дренажа культы пузырного протока (1 человек). У 16 пациентов с тампонированием сальниковой сумки инфицирование зон некрозов было отмечено в сроки от 4 до 7 суток после первичного вмешательства, что было подтверждено результатами посевов, взятых во время перевязок.

Таким образом, у данной категории больных инфицирование некроза наступило в сроки до наступления секвестрации, что обусловило невозможность радикальной санации гнойных очагов, потребовало проведения большого количества перевязок, длительного тампонирования и дренирования (рисунок 5.2.3.2).

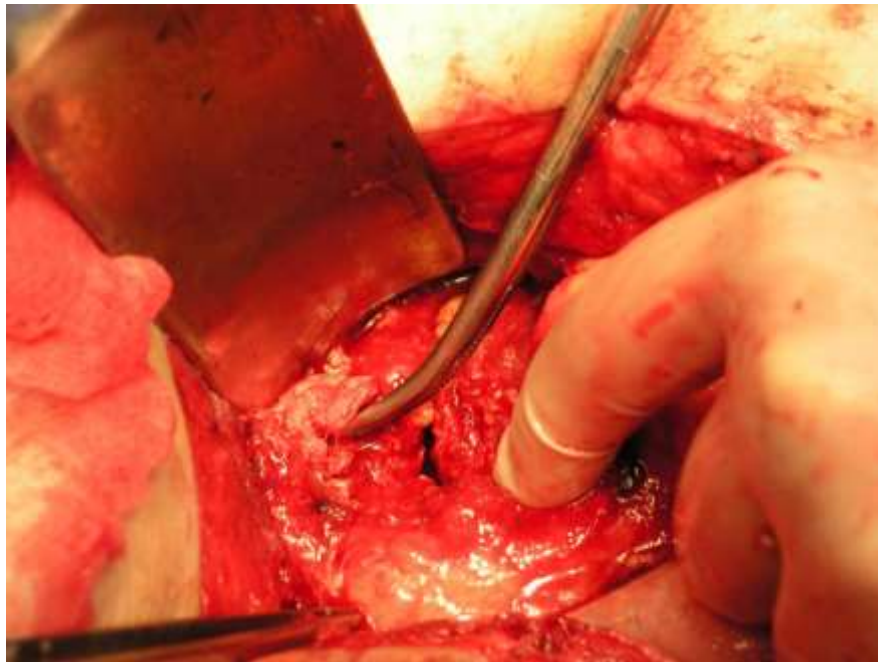


Рисунок 5.2.3.2 – Макрофото. Этап санации бурсостомы у больной после лапаротомии, вскрытия и тампонирования сальниковой сумки в фазу стерильного некроза, оперированной с ошибочным диагнозом острой кишечной непроходимости

Для больных с РПП инфицирование в области сальниковой сумки при ее тампонировании сопровождается быстрым распространением инфекции по забрюшинным клетчаточным пространствам, раннее вовлечение которых в гнойный процесс является фактором риска возникновения кишечных свищей, аррозивных кровотечений. Такие пациенты требуют особого внимания, повторных КТ для своевременного выявления гнойных осложнений и адекватного дренирования всех пораженных отделов забрюшинной клетчатки.

Микробиологическое исследование выявило следующий спектр возбудителей инфицированного некроза у пациентов, перенесших прямые вмешательства на ПЖ и парапанкреатической клетчатке в стерильную фазу (n=19): *Pseudomonas aeruginosa* – у 7 больных, *Acinetobacter baumannii* – у 5, *Escherihia coli* – у 3, *Klebsiella pneumoniae* – у 1, *Staphylococcus aureus* – у 2, *Enterococcus faecalis* – у 1. Таким образом, наиболее часто при посевах определялись *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. Штаммы бактерий характеризовались наличием множественной резистентности к антибактериальным препаратам. У всех пациентов, которым с целью профилактики инфицирования после операции в

стерильную фазу, был назначен имипенем или меропенем (n=8), т.е. антибиотики ультраширокого спектра с антисинегнойной активностью, выделенные при первом посеве микроорганизмы уже были устойчивы к данным антибактериальным препаратам. Спектр чувствительности при этом у 4 из 8 человек был сужен до одного антибиотика, а проведение соответствующей антибиотикограмме терапии привело к полной утрате чувствительности. У этих больных все антибиотики были отменены, при перевязках и проточном промывании были использованы антисептические средства (0,5%-1% раствор диоксидина, 0,01% раствор мирамистина) в течение 3 дней. Затем были взяты повторные посева со стенок бурсостомы, в результатах которых была отмечена смена микробной флоры с появлением чувствительности к другим классам антибиотиков.

У 9 больных из 28 операции в стерильную фазу не сопровождалась прямым вмешательством на ПЖ и парапанкреатической клетчатке, из них у 4 был билиарный ОП, связанный с ущемленным камнем БСДПК или с транзиторным холедохолитиазом в сочетании с острым калькулезным флегмонозным холециститом. У этих 4 пациентов (с НПП – 2 человека, с РПП по центральному типу – 2 человека) сформировались острые некротические скопления, при этом в сроки 9-14 сутки от начала заболевания было отмечено появление клинических признаков инфицирования, которые имели стойкий характер, несмотря на усиление дезинтоксикационной инфузионной терапии, применение карбапенемов. 2 больным было выполнено пункционное дренирование под УЗ-контролем, 1 – дренирование путем лапаротомии (глубокое расположение острого некротического скопления в ретродуоденальной зоне и в корне брыжейки поперечно-ободочной кишки), 1 – дренирование забрюшинного пространства доступом по Пирогову справа. У всех пациентов при операции был получен гной, инфицирование было подтверждено также микробиологическим исследованием. Таким образом, для больных некротическим ОП, вызванным ущемленным камнем БСДПК или транзиторным холедохолитиазом, было характерно раннее инфицирование некроза, что связано с быстрым развитием инфекции в желчевыводящих протоках при их острой обструкции.

Летальность в группе больных с развитием инфицированного некроза после хирургических вмешательств в стерильную фазу составила 50% (14 из 28 человек) и была достоверно выше, чем в группе пациентов, которые первично были оперированы в стадию инфицирования (6 из 35, двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,007$). В группе первично оперированных в стерильную фазу частота ранней органной недостаточностью была выше, чем в группе первично оперированных в стадию инфицирования: 43% (у 12 из 28 человек) против 26% (у 9 из 35 человек), но различия недостоверны (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,184$).

5.2.4 Операции при инфицированном отграниченном некрозе

Инфицирование в сроки формирования отграниченного некроза наблюдалось у 15 больных: у 9 – в ходе проведения консервативного лечения, у 2 – после выполнения пункционного дренирования острых некротических скоплений в стерильную стадию в связи с быстрым увеличением их объема, 4 пациента поступили в стационар уже с наличием инфицированного отграниченного некроза. Все больные с инфицированным отграниченным некрозом были оперированы, характер вмешательств и результаты лечения отражены в таблице 5.2.4.1.

У 13 из 15 больных (87%) с целью дренирования инфицированного отграниченного некроза были применены миниинвазивные вмешательства (пункционное дренирование и внебрюшинные мини-доступы). Пункционное дренирование под УЗ-контролем было осуществлено 4 пациентам (2 – с НПП, 2 – с РПП): у 2 человек сформировался наружный панкреатический свищ, у 2 – вторым этапом был выполнен мини-доступ в проекции дренажного канала, секвестрэктомия в связи с сохранением гнойного отделяемого по дренажу. Открытое внебрюшинное дренирование путем мини-доступа было использовано у 9 больных (3 – с НПП, 6 – с РПП): регресс достигнут у 8, у 1 – сформировался наружный панкреатический свищ (рисунок 5.2.4.1).

Таблица 5.2.4.1 – Результаты хирургического лечения больных с инфицированным отграниченным некрозом (n=15)

Характер вмешательства	Распространенность парапанкреатита					Исход
	НПП (n=6)	РПП (n=9)				
		Правый (n=0)	Левый (n=7)	Центральн. (n=0)	Правый-левый (n=2)	
Только пункционное дренирование (n=2)	0	0	2	0	0	Наружный панкреатический свищ – 2
Пункционное дренирование + мини-доступ 2 этап (n=2)	2	0	0	0	0	Регресс – 1 Наружный панкреатический свищ – 1
Только мини-доступ с санациями через него (n=9)	3	0	4	0	2	Регресс – 8 Наружный панкреатический свищ – 1
Лапаротомия (n=2)	1	0	1	0	0	Регресс – 1 (левый РПП) Умерло – 1 (НПП)



Рисунок 5.2.4.1 – Макрофото. Использование двух мини-доступов для дренирования инфицированного отграниченного некроза у больного с РПП по левому типу

Лапаротомия была выполнена 2 пациентам. В 1 наблюдении была перфорация скопления в свободную брюшную полость у больного, который самовольно покинул стационар на 21 сутки от начала заболевания с сохраняющимся СЖК неоднородной структуры в сальниковой сумке 10x4x5 см, продолжал злоупотреблять алкоголем и поступил вновь с клинической картиной распространенного перитонита на 46 сутки. При лапаротомии из брюшной полости было эвакуировано 2 литра жидкости с активностью α -амилазы 4500 ЕД/л, при вскрытии сальниковой сумки удалены секвестры по верхнему краю ПЖ и в области хвоста. Интраоперационно было установлено, что изменения в ПЖ имели место в хвосте в виде очагов некрозов до 2 см в диаметре. Операция была завершена бурсостомией, дренированием брюшной полости. Пациент был выписан на 38 сутки после операции, рана в области бурсостомы заживала вторичным натяжением, признаков формирования наружного панкреатического свища отмечено не было.

Другой больной был госпитализирован в сроки свыше 1 месяца от начала заболевания с лихорадкой до 38⁰С, желтухой (общий билирубин 96 мкмоль/л, прямой – 63 мкмоль/л), болями в правом подреберье, выраженным истощением, явлениями сердечно-сосудистой и почечной недостаточности. При УЗИ в области головки ПЖ с вовлечением гепатодуоденальной связки было выявлено неоднородное СЖК размерами 8x7x6 см с эхогенными включениями до 2,5 см, со стенкой 4 мм. Желчный пузырь был размерами 62x24 мм, стенка была толщиной 2,5 мм, конкрементов в просвете обнаружено не было. Эхоскопические признаки желчной гипертензии отсутствовали. ПЖ была с нечетким контуром, повышенной эхогенности, жидкости в сальниковой сумке не было. Больному была выполнена лапаротомия небольшим доступом в правом подреберье. При операции было установлено, что СЖК содержит гной с примесью желчи, некротические массы. Стенка гепатикохоледоха была с некрозами на протяжении до бифуркации печеночных протоков. ПЖ была с очагами некрозов 2-4 мм во всех отделах, воспалительные и некротические изменения парапанкреатической клетчатки были в области головки. Пациенту была осуществлена санация гнойного очага,

секвестры были удалены, некротизированная часть гепатикохоледоха была иссечена, дистальная культя была ушита с наружным дренированием правого и левого печеночных протоков. Операция была завершена тампонированием, дренированием подпеченочного пространства. Летальный исход наступил на 4 сутки после операции.

Таким образом, летальность при инфицировании отграниченного некроза составила 7% (1 из 15) и была ниже, чем при инфицировании острых некротических скоплений (24%, 7 из 29), хотя различия не достоверны (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,230$). Вероятно, это отличие было связано с тем, что в стадию отграниченного некроза у больных уже имеются сформированные секвестры. Выполнение секвестрэктомии из мини-доступа позволяет радикально санировать гнойный очаг, что и обуславливает более низкую летальность.

5.2.5 Характеристика микроорганизмов-возбудителей инфицированного некроза у больных, оперированных первично в стадию инфицирования

Исследование аэробной флоры при первичных вмешательствах по поводу инфицированного некроза проведено у 31 человек. При микробиологическом анализе было определено преобладание грамотрицательных бактерий. В 3 наблюдениях роста аэробных микроорганизмов выявлено не было (рисунок 5.2.5.1).

У 10 больных была отмечена полирезистентность выделенных штаммов стафилококка, эшерихии, ацинетобактера и синегнойной палочки. Характерным было наличие у подавляющего большинства пациентов устойчивости к антибактериальным препаратам, в частности к карбапенемам, применявшимся до операции с целью профилактики инфицирования некроза или при клиническом подозрении на его развитие. Только в одном случае наблюдали сохранение чувствительности ко всем группам карбапенемов выделенного при начальном посеве *Enterobacter intermedius*. Доля бактерий рода *Pseudomonas* и *Acinetobacter* среди первичных возбудителей инфицированного некроза составила 11%. При повторных посевах, взятых в ходе дальнейшего лечения больных после первичной

операции по поводу инфицированного некроза, доля неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов достигла 67%.

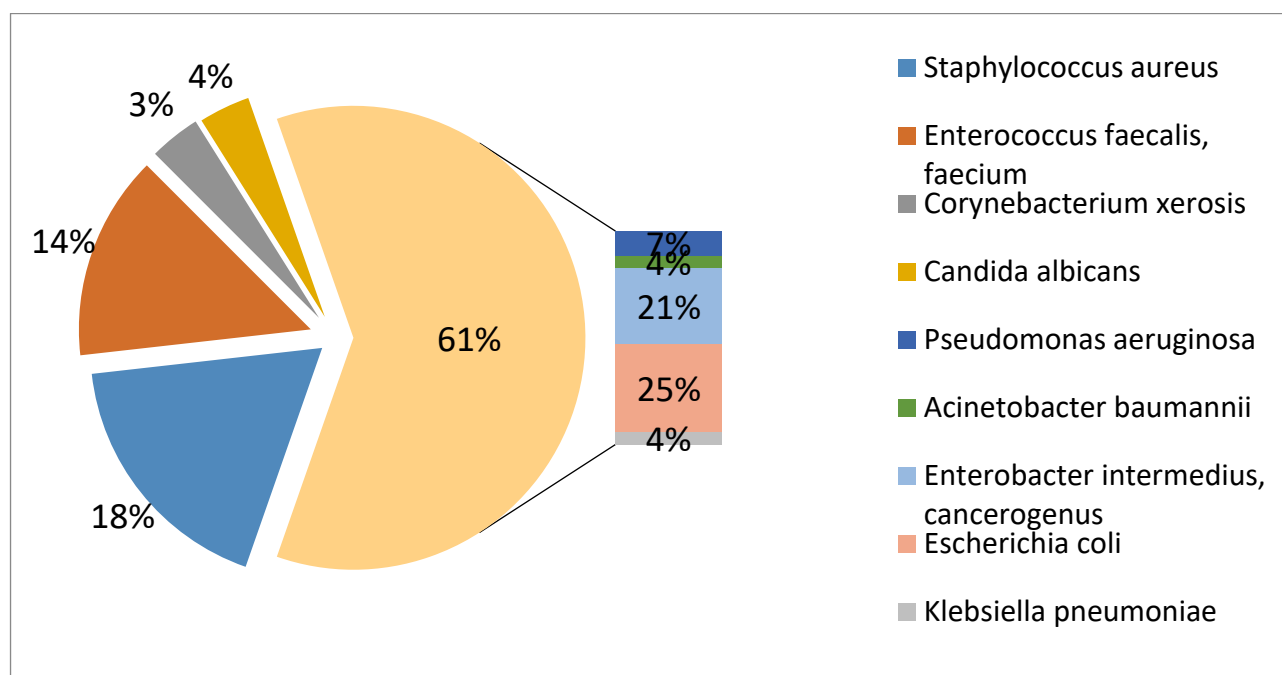


Рисунок 5.2.5.1 – Спектр микрофлоры, выделенной при первичных вмешательствах по поводу инфицированного панкреонекроза

Таким образом, анализ результатов хирургического лечения больных ОП показал следующее. Несмотря на то, что многие исследователи считают показанием к операции развитие инфицирования, у значительной доли пациентов вмешательство было выполнено еще в стерильную стадию.

В раннюю фазу у больных билиарным ОП необходимость в оперативном лечении была обусловлена наличием вколоченного конкремента БСДПК и острого калькулезного холецистита. Это тяжелая категория больных (из 17 пациентов у 10 был тяжелый ОП), у которых наряду с ОП развивается холангит, механическая желтуха, повреждение гепатоцитов. Послеоперационная летальность высокая (29%), летальные исходы были только у пациентов с вколоченным конкрементом БСДПК, который вызывает острую билиарную и панкреатическую гипертензию. В этой связи особое значение имеют максимально ранние сроки выполнения

декомпрессии. Тяжесть ОП определяет приоритетное выполнение ЭПСТ как операции минимального объема у таких больных. Выполнение обширных хирургических вмешательств у пациентов с билиарным ОП вследствие ущемленного камня БСДПК увеличивает летальность.

У больных, которым операция в стерильную стадию была выполнена по поводу прогрессирования органной недостаточности, несмотря на проводимое интенсивное консервативное лечение, была отмечена самая высокая послеоперационная летальность – умерло 3 больных из 4. У всех умерших пациентов с прогрессированием органной недостаточности было обширное некротическое поражение ПЖ и забрюшинной клетчатки, летальные исходы наступили в ближайший послеоперационный период. У выжившего больного был небольшой объем панкреатического некроза и НПП. Выполнение бисубкостальной лапаротомии с формированием бурсоретроперитонеостомы способствовало раннему инфицированию некроза с развитием тяжелого осложнения в виде аррозивного кровотечения из селезеночной артерии.

Таким образом, прогрессирование органной недостаточности в стерильную стадию, а именно в раннюю фазу ОП, было связано со значительным объемом некроза ПЖ (свыше 70%) и РПП, что обусловило высокую летальность после выполнения лапаротомии. Вопрос об эффективности декомпрессивных вмешательств при развитии абдоминального компартмент-синдрома у этих пациентов требует проведения анализа большего числа больных.

Удаление выпота при ферментативном перитоните в раннюю фазу заболевания в ходе лапароскопии или лапароцентеза привело к клиническому улучшению в состоянии больных. Выпот в брюшной полости нередко сопровождает течение ОП, но не всегда приводит к развитию ферментативного перитонита. Появление клинических признаков перитонита всегда требует дифференциального диагноза с другой ургентной патологией брюшной полости, и в таких случаях, при отсутствии возможности верификации диагноза при помощи КТ с внутривенным контрастным усилением, лапароскопия будет иметь лечебно-

диагностическую роль. Согласно полученным нами данным, при установленном диагнозе ОП, отсутствии симптомов перитонита, повышения внутрибрюшного давления выпот в брюшной полости не требует обязательного удаления, его рассасывание может происходить в ходе консервативного лечения.

Лапаротомии в раннюю фазу ОП в связи с невозможностью исключения другой неотложной патологии органов брюшной полости составили 41% всех пациентов, оперированных в стерильную фазу. Ошибочные лапаротомии были выполнены преимущественно больным со значительным объемом некроза ПЖ и РПП, не диагностированными до операции, что способствовало усугублению тяжести заболевания и отразилось в высоком показателе ранней послеоперационной летальности. Течение заболевания и его результаты у данной категории пациентов аналогичны таковым при операциях на фоне прогрессирования органной недостаточности. Ошибки в диагнозе были вызваны не только схожестью клинической картины деструктивного аппендицита, перфорации полого органа, мезентериального тромбоза, острой кишечной непроходимости и ОП, но и недостаточным применением дополнительных методов обследования. При УЗИ следует проводить анализ всех эхоскопических признаков в зависимости от сроков заболевания, включая количество свободной жидкости в брюшной полости, выраженность пареза кишечника, нарушения мезентериального кровотока, наличие левостороннего плеврального выпота. В раннюю фазу ОП большее значение имеет выявление косвенных ультразвуковых симптомов, определение прямых признаков может быть затруднено. Обнаружение выпота в брюшной полости необходимо дополнять лапароцентезом. КТ с контрастированием должно быть завершающим этапом при неясном диагнозе.

Развитие местных осложнений ОП (острого перипанкреатического жидкостного скопления, острого некротического скопления) требует принятия решения тактического характера – оперировать больного или продолжать консервативное лечение. У пациентов с интерстициальным ОП возникновение острого перипанкреатического жидкостного скопления было обусловлено скоплением воспалительного экссудата и не имело в своей основе значимую

деструкцию ткани ПЖ. Данные проведенного исследования показали, что вероятность рассасывания острого перипанкреатического жидкостного скопления высокая, а инфицирования наоборот низкая. В анализируемой группе пациентов с РПП, инфицированием острых перипанкреатических жидкостных скоплений не было. У всех наблюдаемых больных острые перипанкреатические скопления регрессировали в результате консервативного лечения или только пункционного дренирования без выполнения дополнительных вмешательств. Исходя из вышесказанного, считаем, что больные с острыми перипанкреатическими жидкостными скоплениями преимущественно нуждаются в консервативном лечении. При сроке заболевания свыше 4 недель у 2 больных интерстициальным ОП были отмечены стерильные панкреатические псевдокисты. Развитие панкреатической псевдокисты связывают с разрывом главного панкреатического протока на высоте гипертензии в нем. По этой причине, ее наружное дренирование приводит к панкреатическому свищу и в стерильную стадию обосновано при стойком болевом синдроме, значительных размерах. В то же время, панкреатическая псевдокиста может регрессировать в результате консервативного лечения при разрешении воспалительного процесса и восстановлении оттока панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку.

У больных некротическим ОП, осложненным формированием острых некротических скоплений, результаты консервативного лечения и возникновение показаний к операции во многом определяются глубиной некроза и наличием жизнеспособной паренхимы за некрозом. Регресс острого некротического скопления в ходе консервативного лечения достигается преимущественно у пациентов с НПП. У больных с РПП в большем числе наблюдений (45%) по сравнению с НПП (30%), наблюдается эволюция в отграниченный некроз и развитие инфицирования (41% и 30% соответственно).

Данные КТ позволили подтвердить важность конфигурации некроза ПЖ в повреждении главного панкреатического протока, формировании внутреннего панкреатического свища и развитии РПП [33]. В данной работе показано, что при глубоких поперечных некрозах в головке и перешейке ПЖ с нарушением

целостности главного панкреатического протока и сохранении функционирующей паренхимы в хвосте, а также у отдельных пациентов при некрозе хвоста и нарушении оттока панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку из-за воспалительного отека при сохранной паренхиме проксимальных отделов ПЖ создаются условия для формирования внутреннего панкреатического свища. Клиническими проявлениями его являются быстрое увеличение объема острого некротического скопления, усиление болей, повторный подъем активности α -амилазы сыворотки крови, высокий уровень активности α -амилазы в содержимом СЖК при пункции. Тот или иной из описанных выше вариантов патогенеза устанавливается при КТ с внутривенным болюсным контрастированием. Внутренний панкреатический свищ может формироваться как в раннюю фазу, так и в более поздние сроки, способствуя возникновению и прогрессированию РПП, который является причиной органной недостаточности и летальных исходов в позднюю фазу. У больных с развитием внутреннего панкреатического свища показано миниинвазивное дренирование острого некротического скопления в стерильную стадию (пункционное или через мини-доступ с установкой дренажа большего диаметра) с целью перевода внутреннего свища в наружный, что уменьшает поступление панкреатического сока в забрюшинное пространство, способствует отграничению воспалительно-некротического процесса в парапанкреатической клетчатке. При наступлении инфицирования это представляет основу этапного миниинвазивного лечения с выполнением открытого дренирования и секвестрэктомии внебрюшинно через сформированный дренажный канал.

При некротическом ОП в сроки после 4 недель, формирования стерильного отграниченного некроза продолжение консервативного лечения у пациентов с НПП почти у 50% больных (у 9 из 20) приводит к его регрессу, а еще у 30% (6 из 20) – к исчезновению болей и стабилизации размеров СЖК. Частота нагноения отграниченного некроза при НПП значительно ниже, чем при РПП (1 из 20, 5% и 8 из 14, 57% соответственно, двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,033$). Это служит обоснованием для преимущественно консервативного ведения больных с

отграниченным некрозом и НПП, перевода их на амбулаторный режим при отсутствии жалоб. Пациенты с РПП требуют более тщательного врачебного наблюдения, исключения формирования внутреннего панкреатического свища, наличие которого определяет риск перфорации СЖК в брюшную полость. При отсутствии жалоб, стабильных размерах отграниченного некроза больные с РПП могут быть выписаны на амбулаторное лечение при сохранении активного контроля за их состоянием. Показанием к операции у больных с отграниченным некрозом в стерильную стадию является стойкий болевой синдром, что наблюдается при размерах СЖК свыше 8 см в диаметре и формировании внутреннего панкреатического свища. Результаты пункционного дренирования и наружного дренирования открытым доступом стерильного отграниченного некроза в виде высокой частоты развития наружных панкреатических свищей (100%, у 6 человек из 6) и необходимости выполнения секвестрэктомии (после пункционного дренирования) свидетельствуют о том, что морфологической и патогенетической основой сохранения СЖК более 4 недель и болевого синдрома является некротическое повреждение главного панкреатического протока с сохранением дистальнее функционирующей паренхимы, в сочетании у отдельных больных с формированием крупного секвестра.

Анализ результатов хирургического лечения больных при инфицировании острых некротических скоплений показывает, что выполнение лапаротомии с целью дренирования сопровождается достоверно большей летальностью (составила 54%), чем осуществление этапных миниинвазивных вмешательств (составила 5,5%) при сравнимой распространенности парапанкреатита и частоте органной недостаточности в раннюю фазу заболевания. В связи с этим показания к лапаротомии как первичной дренирующей операции должны быть ограничены и включать только глубокое расположение острого некротического скопления, когда невозможно дренировать пункционным путем (отсутствие безопасной траектории, плохая визуализация) или через мини-доступ. Это больные с РПП, вовлечением клетчатки корня брыжейки поперечно-ободочной и тонкой кишки, ретродуоденальной области. Для большинства больных с НПП и у больных с РПП

(за исключением глубоко расположенного острого некротического скопления в корне брыжейки тонкой кишки, ретродуоденальной зоне) при инфицировании острых некротических скоплений на первом этапе показано пункционное дренирование под УЗ-контролем. Это дренирование может осуществляться из нескольких доступов (при острых некротических скоплениях, формирующих РПП) или путем мини-доступов (при наличии УЗ- или КТ- признаков формирования крупных секвестров) с установкой дренажей 24-28 Ch. На втором этапе, через 4 недели и позднее от начала заболевания, показана секвестрэктомия внебрюшинным доступом через имеющийся дренажный канал. Для пациентов с НПП пункционное дренирование может явиться окончательным видом хирургического лечения (было отмечено у 5 из 8 больных с НПП), при РПП требовались этапные вмешательства (у 3 из 4 больных).

При инфицировании отграниченного некроза выполнение пункционного дренирования ни у одного больного не позволило достичь положительного результата. Как было сказано выше, сохранение СЖК свыше 4 недель от начала заболевания обусловлено функционированием внутреннего панкреатического свища и/или формированием крупного секвестра забрюшинной клетчатки, что и объясняет неэффективность пункционных вмешательств у данной категории больных как окончательной операции. В то же время, открытое внебрюшинное дренирование с секвестрэктомией путем мини-доступа привело к регрессу отграниченного некроза у 8 из 9 пациентов. Таким образом, операцией выбора при инфицировании отграниченного некроза следует считать открытое внебрюшинное дренирование.

Проведенный анализ позволил разработать **алгоритм ведения больных некротическим ОП**, осложненным формированием СЖК (рисунок 5.2.5.2).

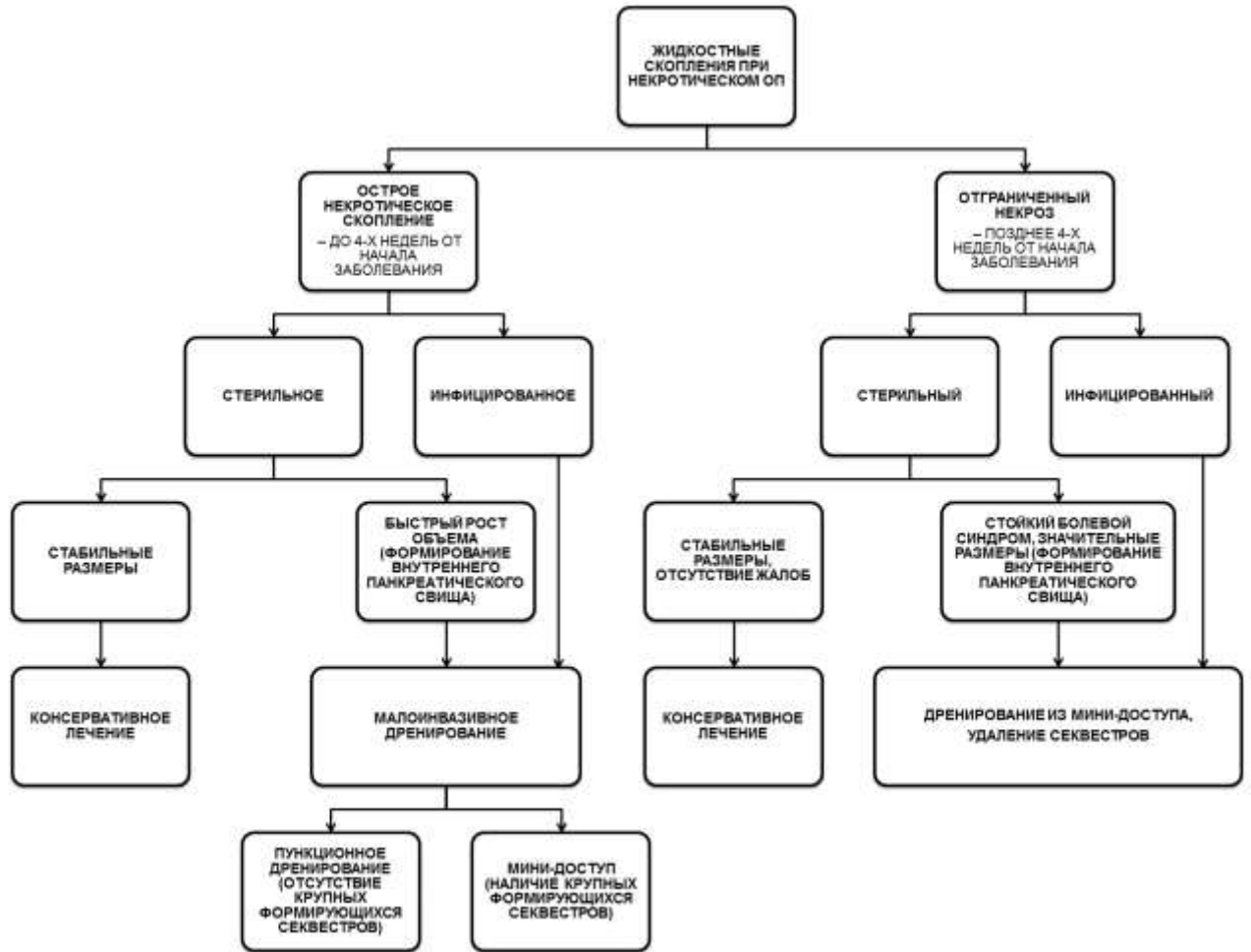


Рисунок 5.2.5.2 – Алгоритм ведения больных некротическим ОП, осложненным формированием СЖК

В лечении больных инфицированным некрозом большое значение имеет стратегия антибактериальной терапии. Существует высокая вероятность инфекции, вызванной полирезистентными микроорганизмами, как у пациентов, оперированных первично в связи с инфицированием, так и у перенесших вмешательства в стерильную стадию. В первом случае это связано с использованием у данной категории больных до операции при появлении клинических признаков инфицирования антибиотиков ультраширокого спектра, в том числе обладающих антисинегнойной и антиацетобактерной активностью (имипенем, меропенем). В то же время, результаты микробиологического исследования показали, что доля бактерий рода *Pseudomonas* и *Acinetobacter*, являющихся наиболее проблемными с точки зрения преодоления резистентности,

среди первичных возбудителей инфицированного некроза небольшая (11%). По этой причине, применение антибактериальных препаратов с антисинегнойной и антиацетобактерной активностью у больных с клиническими признаками инфицирования до микробиологической верификации возбудителя нецелесообразно. У пациентов с развитием инфицирования после операций в стерильную стадию высокая вероятность развития полирезистентной микрофлоры обусловлена присоединением госпитальной флоры при частом пребывании таких больных в отделении интенсивной терапии, в непосредственной близости от других больных с тяжелой хирургической инфекцией, а также наличием дренажей непосредственно у зон некрозов. Поэтому назначение антибактериальных препаратов с целью профилактики инфицирования некроза у данной категории больных должно проводиться с учетом мониторинга актуальной госпитальной флоры.

Глава 6. Лечение больных острым панкреатитом с постнекротическими псевдокистами поджелудочной железы вследствие перенесенных ранее приступов

Отдельного рассмотрения тактики лечения требуют больные ОП с наличием постнекротической псевдокисты ПЖ. Такие пациенты поступают в хирургический стационар в экстренном порядке с болевым синдромом, рвотой, повышением активности α -амилазы сыворотки крови, однако наряду с этими симптомами у них нередко имеются признаки механической желтухи, стеноза выходного отдела желудка, лихорадка. По данным КТ с внутривенным болюсным контрастированием признаки некроза ПЖ и/или парапанкреатической клетчатки отсутствуют, но определяется их отек, однородные скопления жидкости без стенки, а также изменения, характерные для хронического панкреатита – фиброз ПЖ, увеличение размеров головки, кистозные образования, расширение главного панкреатического протока, вирсунголитиаз, подпеченочная портальная гипертензия с кавернозной трансформацией воротной вены, спленомегалией (рисунок 6.1, 6.2). В тоже время, длительное течение заболевания с сохранением болей, гиперамилаземии, развитием гнойных и других осложнений не позволяет рассматривать таких больных в одной группе с больными интерстициальным ОП. Анамнез свидетельствует о перенесенных ранее приступах ОП, нередко – о злоупотреблении алкоголем.

Анализируемая группа составила **54** больных, госпитализированных в стационар в экстренном порядке с характерным для ОП болевым синдромом, повышением активности α -амилазы сыворотки крови и наличием псевдокист ПЖ, документированных ранее или впервые выявленных при давности эпизода некротического ОП 6 месяцев и более. У 19 (35%) пациентов имели место такие осложнения псевдокист, как нагноение (9), механическая желтуха (4), перфорация (4), кровотечение в просвет кисты (2). Наличие псевдокисты сочеталось со значительными структурными изменениями паренхимы и протоковой системы ПЖ вне зависимости от наличия или отсутствия осложнений псевдокист (выявлены у 37% (7 из 19) больных с осложнениями псевдокист и у 54% (19 из 35) без

осложнений псевдокист; двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,263$). Характер и частота выявления структурных изменений паренхимы и протоковой системы ПЖ у больных ОП с постнекротическими псевдокистами представлены в таблице 6.1.

Таблица 6.1. – Частота выявленных структурных изменений паренхимы и протоковой системы ПЖ у 54 больных с постнекротическими псевдокистами

Клиническая характеристика больных (n=54)	Характер структурных изменений паренхимы ПЖ и панкреатического протока*					
	Равномерное расширение протока	Множественные стриктуры протока	Камни протока	Фиброзно-измененная головка ПЖ (диаметр головки >3 см)	Сочетание изменений головки и протока	Отсутствие увеличения головки и расширения протока
Отсутствие осложнений псевдокист (n=35)	11 (31%)	8 (23%)	6 (17%)	7 (20%)	9 (26%)	16 (46%)
Нагноение псевдокисты (n=9)	-	1	1	1	1	8
Псевдокиста, осложненная механической желтухой (n=4)	1	1	2	2	2	2
Перфорация псевдокисты (n=4)	1	1	2	-	2	2
Кровотечение в просвет кисты (n=2)	1	1	1	1	2	-
Итого	14 (26%)	12 (22%)	12 (22%)	11 (20%)	16 (30%)	28 (52%)

* - указана доля пациентов, у которых выявлено данное структурное изменение, сочетание изменений или отсутствие изменений, среди всех больных без осложнений псевдокист и при каждом виде осложнения псевдокисты

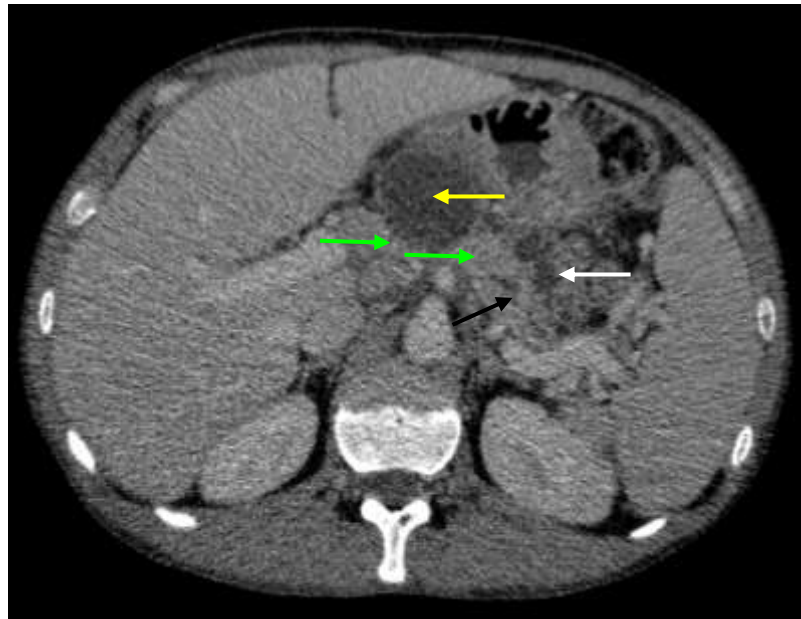


Рисунок 6.1 – Компьютерная томограмма с внутривенным болюсным контрастированием, венозная фаза, аксиальная проекция. Пациент Ш., 10 суток заболевания. 1,5 года назад перенес ОП. Сохранение контрастирования ПЖ (зеленые стрелки). Панкреатический проток расширен (черная стрелка). Экстрапанкреатическая псевдокиста в проекции перешейка ПЖ (желтая стрелка). Острое перипанкреатическое жидкостное скопление у верхнего края хвоста ПЖ (белая стрелка).

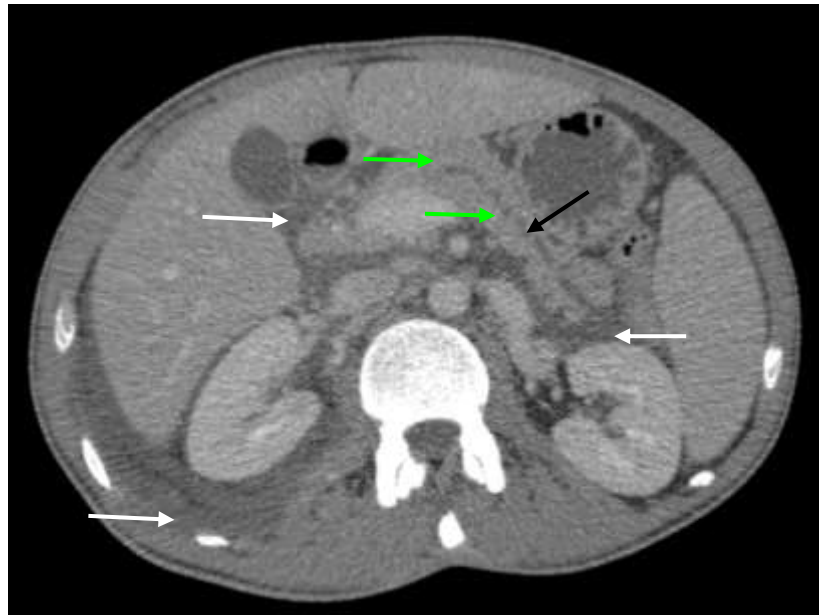


Рисунок 6.2 – Компьютерная томограмма с внутривенным болюсным контрастированием, венозная фаза, аксиальная проекция. Пациент К., 14 суток заболевания. Перенес ОП 10 месяцев назад. Сохранение уменьшенной в размерах паренхимы ПЖ (зеленые стрелки). Однородные скопления жидкости в парапанкреатической клетчатке и забрюшинном пространстве справа (белые стрелки). Панкреатический проток расширен (черная стрелка)

Лечение начинали с консервативных мероприятий – голодания, гипотермии эпигастральной области, инфузионной терапии за исключением больных с перитонитом в результате перфорации псевдокисты в брюшную полость. При подозрении на нагноение назначали антибактериальные препараты. Параллельно с этим проводили диагностические мероприятия. Они включали, наряду со стандартными лабораторными исследованиями и УЗИ органов брюшной полости, ФГДС, КТ и/или МРТ с внутривенным контрастным усилением, определение в сыворотке крови уровня онкомаркеров СА 19-9 и РЭА.

Только консервативное лечение проведено 13 (24%) из 54 больных, в результате которого болевой синдром регрессировал, нормализовались клинические и биохимические анализы крови. У 8 из 13 пациентов размеры псевдокисты значительно уменьшились, в анамнезе отсутствовали указания на частые болевые приступы на фоне обострения хронического панкреатита, по данным УЗИ, КТ, МРТ не определялось увеличение головки ПЖ и расширение панкреатического протока. Эти пациенты были выписаны на амбулаторное лечение с рекомендациями соблюдения диеты, заместительной ферментной терапии, контрольного УЗИ через 1 месяц с сохранением наблюдения хирургом стационара. У 5 пациентов имели место выраженные структурные изменения паренхимы ПЖ и ее протоковой системы в виде увеличения размеров головки, кальцинатов паренхимы, множественных кист головки и хвоста железы, расширения панкреатического протока с наличием в его просвете конкрементов. Этим 5 больным были установлены показания к резекционно-дренирующей операции на ПЖ, от которой они отказались и также были выписаны на амбулаторное лечение.

Среди 54 больных были оперированы 41 (76%), выполнено 53 вмешательства, включая этапные операции.

Наружное дренирование псевдокист выполнено 28 (52%) из 54 пациентов: 22 – под УЗ-контролем, 6 – при лапаротомии. У 10 больных дренирование осуществлено в качестве этапного, у 18 – окончательного метода хирургического лечения в текущую госпитализацию. Показаниями к наружному дренированию у

16 больных было наличие осложнений псевдокист. Нагноение было у 9 пациентов, механическая желтуха вследствие сдавления кистой дистального отдела общего желчного протока – у 3, кровотечение в полость кисты при отсутствии технической возможности селективной ангиоэмболизации (наружное дренирование произведено после остановки кровотечения прошиванием сосуда) – у 1, перфорация в свободную брюшную полость (в сочетании с дренированием брюшной полости) – у 3. Еще у 12 больных показанием к наружному дренированию был значительный размер псевдокисты (>8 см в диаметре) со стойким болевым синдромом.

Наружное дренирование у всех 28 больных привело к купированию болевого синдрома и осложнений псевдокист: нагноения, механической желтухи, перитонита вследствие перфорации в свободную брюшную полость. Регресс псевдокисты (отсутствие псевдокисты в ПЖ или парапанкреатической зоне в течение 1 года последующего наблюдения) был отмечен только у 2 (7%) пациентов. 7 больных были выписаны при отсутствии отделяемого по дренажу после его удаления, на контрольный осмотр через 1 месяц и в течение последующего года больные не явились, отдаленные результаты лечения не известны. У 7 пациентов имело место формирование наружного панкреатического свища или рецидив псевдокисты в течение 1 месяца после выписки из стационара, но от дальнейшего хирургического лечения они отказались. Умерло 2 человека: от тромбэмболии легочной артерии и острого инфаркта миокарда.

При перфорации псевдокисты в забрюшинное пространство справа 1 больному было выполнено дренирование параренального и параколического пространства из мини-доступа. Впоследствии у данного больного сформировался наружный панкреатический свищ. 1 пациенту с локализацией кисты в головке ПЖ, компрессией дистального отдела общего желчного протока и механической желтухой была осуществлена холецистостомия без наружного дренирования кисты, в результате чего желтуха регрессировала.

Таким образом, экстренные вмешательства выполнены у 30 (55%) из 54 больных (таблица 6.2). Они были связаны с перфорацией псевдокисты в брюшную полость и забрюшинное пространство (4), кровотечением в просвет псевдокисты (1), нагноением (9), механической желтухой вследствие сдавления дистального отдела общего желчного протока (4), стойким болевым синдромом (12). После наружного дренирования псевдокист и забрюшинного пространства (при перфорации псевдокисты в правое параколическое и параренальное пространство) формирование наружного панкреатического свища или рецидив псевдокисты в течение 1 месяца после удаления дренажа были отмечены у 8 больных (28%). Осложнения в виде дислокации дренажа после пункционного дренирования псевдокисты под УЗ-контролем с развитием перитонита и внутрибрюшное кровотечение имели место у 2 больных из 30 (7%), что потребовало выполнения лапаротомии, прошивания кровоточащего сосуда в стенке кисты и повторного наружного дренирования (IIIb степени согласно классификации Clavien-Dindo). Летальность составила 7% (2 из 30 больных, V степени по классификации Clavien-Dindo).

Таблица 6.2. – Вид оперативных вмешательств у больных с осложнениями постнекротических псевдокист ПЖ и при значительном размере псевдокисты со стойким болевым синдромом

Характер оперативного вмешательства	Количество операций
Наружное дренирование псевдокисты под УЗ-контролем	22
Наружное дренирование псевдокисты при лапаротомии	6
Дренирование забрюшинного пространства из мини-доступа	1
Холецистостомия под УЗ-контролем	1
Всего	30

Второй этап оперативного лечения осуществлен у 12 пациентов во время этой же госпитализации после купирования нагноения, механической желтухи, улучшения общего состояния, проведения необходимого дообследования. У 11 больных операции на паренхиме и протоковой системе ПЖ были выполнены после проведения консервативного лечения и купирования клинических и лабораторных

признаков ОП (таблица 6.3). Алгоритм предоперационного обследования включал изучение состояния паренхимы ПЖ (наличие фиброзно-измененной головки), панкреатического протока, признаков сдавления терминального отдела общего желчного протока, двенадцатиперстной кишки. Для этого выполняли УЗИ, ФГДС, рентгеноскопию желудка и двенадцатиперстной кишки (методы исследования), КТ с внутривенным контрастированием, МРТ, включая МР-холангиопанкреатикографию.

Таблица 6.3. – Вид оперативных вмешательств у больных после купирования осложнений постнекротических псевдокист ПЖ и регресса клинических и лабораторных признаков острого панкреатита

Характер оперативного вмешательства	Количество операций
Цистоеюноанастомоз на выключенной петле тощей кишки	10
Цистопанкреатоеюноанастомоз с продольным вскрытием протока ПЖ на выключенной петле тощей кишки	7
Цистопанкреатоеюноанастомоз с продольным вскрытием протока ПЖ на выключенной петле тощей кишки + холецистоэнтероанастомоз	1
Резекция тела ПЖ, панкреатоеюностомия на выключенной петле тощей кишки с выполнением анастомозов с проксимальным и дистальным отделами ПЖ	1
Цистогастроанастомоз	1
Дистальная резекция ПЖ с сохранением селезенки	1
Операция Бегера	1
Операция Фрея	1
Всего	23

Цистоеюноанастомоз на выключенной петле тощей кишки и цистогастроанастомоз выполняли при отсутствии выраженных фиброзно-воспалительных изменений головки ПЖ и увеличения ее размеров, расширения вирсунгова протока. При нарушении проходимости проксимального отдела панкреатического протока, множественных стриктурах его продольно вскрывали и формировали единый цистопанкреатоеюноанастомоз (рисунок 6.3).

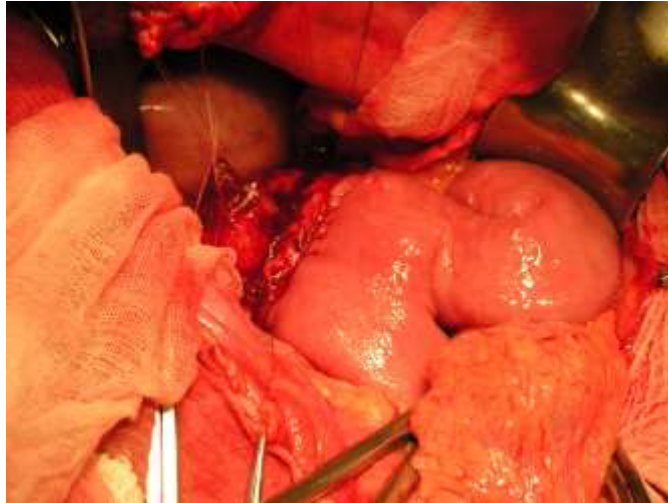


Рисунок 6.3 – Интраоперационное фото. Этап формирования продольного цистопанкреатоеюноанастомоза

Резекция тела ПЖ, панкреатоеюностомия на выключенной петле тощей кишки с выполнением анастомозов с проксимальным и дистальным отделами ПЖ была выполнена при локализации псевдокисты в теле ПЖ с дефектом панкреатического протока и нарушением проходимости его проксимального отдела, вероятно в результате рубцового сужения.

Дистальную резекцию ПЖ выполняли при локализации псевдокисты в хвосте и наличии стриктур панкреатического протока, гипертензии на этом уровне без нарушения проходимости протока в проксимальном отделе (рисунок 6.4).

Субтотальную дуоденумсохраняющую резекцию головки ПЖ (по Фрею, Бегеру) выполняли при локализации псевдокисты в головке, когда кроме кисты имелось увеличение последней за счет фиброзно-воспалительных изменений, расширение панкреатического протока в сочетании с клинической картиной хронического панкреатита (рисунок 6.5).



Рисунок 6.4 – Фистулограмма. Состояние после наружного дренирования псевдокисты в области тела ПЖ (белая стрелка). Признаки протоковой гипертензии и структурных изменений на уровне хвоста ПЖ (выраженная извитость панкреатического протока в каудальной части, расширение протоков 2 и 3 порядка, указаны черными стрелками). Второй этап лечения – левосторонняя резекция ПЖ с сохранением селезенки (интраоперационно: головка не увеличена, умеренно уплотнена, при вирсунгографии контрастный препарат поступает в двенадцатиперстную кишку)

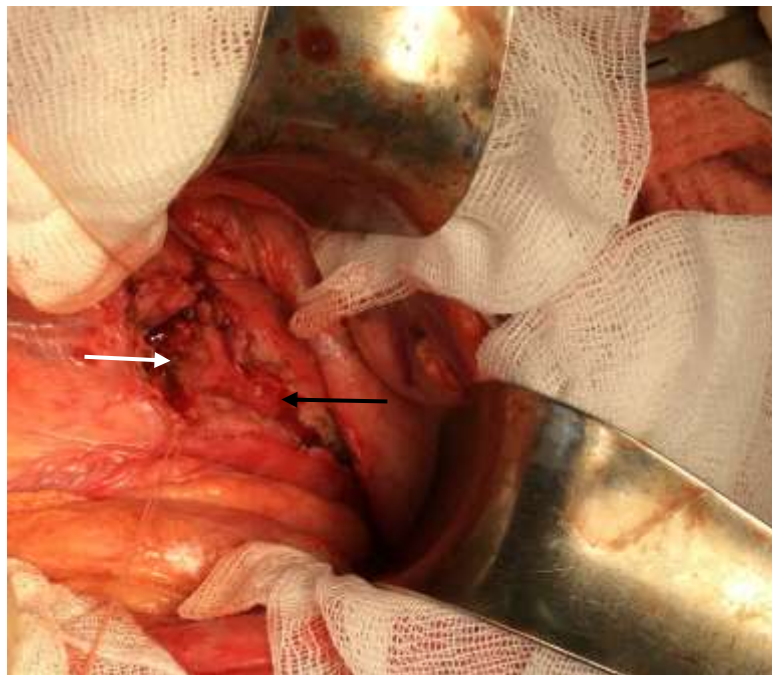


Рисунок 6.5 – Интраоперационное фото. Закончена резекция фиброзно-измененной головки по Фрею (белая стрелка), панкреатический проток вскрыт продольно (черная стрелка)

При механической желтухе второй этап оперативного лечения выполнен у 2 пациентов. У 1 больного в объеме цистопанкреатоюноанастомоза с продольным вскрытием панкреатического протока в сочетании с холецистоэнтероанастомозом на выключенной петле тощей кишки. У другого больного ткань головки ПЖ была замещена псевдокистой больших размеров, после наружного дренирования которой исчезли эхопризнаки желчной гипертензии, желтуха регрессировала, но наличие стриктуры панкреатического протока в зоне формирования кисты не позволило ликвидировать панкреатическую гипертензию (рисунок 6.6), на втором этапе был осуществлен цистопанкреатоюноанастомоз с продольным вскрытием панкреатического протока на выключенной петле тощей кишки. Двое больных после наружного дренирования кисты и регресса желтухи от дальнейшего хирургического лечения отказались.



Рисунок 6.6 – Фистулограмма. Состояние после наружного дренирования под УЗ-контролем постнекротической кисты головки ПЖ (белая стрелка), осложненной механической желтухой. Панкреатический проток расширен (черная стрелка)

Кровотечение в полость псевдокисты имело место у 2 больных. Клинических наблюдений кровотечения в брюшную полость или просвет полого органа в анализируемой группе не было. У обоих пациентов верификация диагноза представляла трудности, связанные с отсутствием наружных признаков геморрагии (мелены, рвоты кофейной гущей), симптомов шока, снижения уровня гемоглобина. Кровотечение в полость кисты у одного больного было подтверждено при УЗИ в режиме цветового доплеровского картирования (рисунок 6.7), при отсутствии технической возможности осуществления селективной ангиографии и ангиоэмболизации была выполнена лапаротомия с прошиванием кровоточащего сосуда в стенке кисты и ее наружным дренированием. В последующем у больного сформировался наружный панкреатический свищ. В удовлетворительном состоянии он был выписан под наблюдение хирурга по месту жительства с рекомендацией выполнения второго этапа оперативного лечения в отсроченном порядке.



Рисунок 6.7 – Эхограмма, режим двухмерного сканирования и цветового доплеровского картирования. Кровотечение в просвет псевдокисты: 1 – расширенный главный панкреатический проток, 2 – селезеночная артерия, 3 – верхняя брыжеечная артерия, 4 – турбулентный кровоток в просвете кисты, свободном от сгустка (5)

У второго больного с кровотечением в просвет псевдокисты, наличие данного осложнения явилось случайной находкой при КТ без внутривенного контрастирования (ввиду сопутствующей почечной недостаточности) (рисунок

6.8). При УЗИ киста в головке ПЖ была с неоднородным содержимым, кровотока в режиме цветного доплеровского картирования не регистрировался (рисунок 6.9).

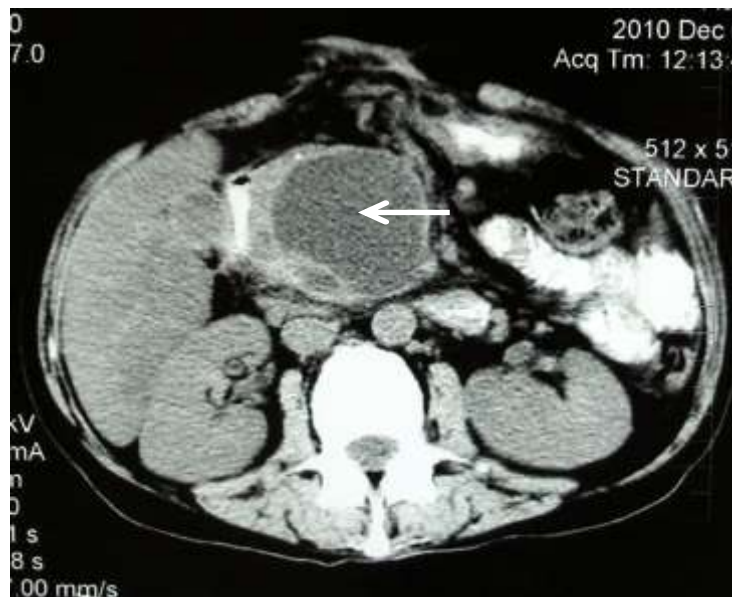


Рисунок 6.8 – Компьютерная томограмма с пероральным контрастированием, аксиальная проекция. Кровь в просвете постнекротической кисты

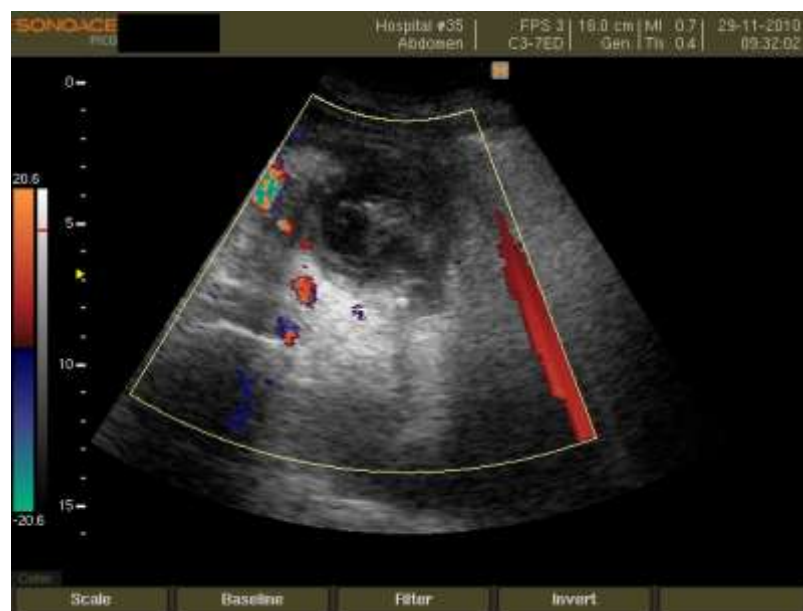


Рисунок 6.9 – Эхограмма. Режим двухмерного сканирования и цветного доплеровского картирования. Отсутствие признаков кровотока в просвет кисты

В связи с подозрением на кровотечение в просвет псевдокисты, пациент был взят в операционную без проведения предоперационной подготовки в должном объеме, несмотря на наличие расстройств электролитного состава крови, низкий сывороточный уровень общего белка и альбумина. Интраоперационно в просвете

кисты была выявлена геморрагическая жидкость без примеси свежей крови. На одной из стенок кисты был обнаружен выбухающий в ее просвет сосуд 2 мм в диаметре, протяженностью около 1 см. Сосуд в стенке кисты был прошит, осуществлен цистоеюноанастомоз на выключенной петле тощей кишки. Послеоперационный период осложнился двусторонней пневмонией, приведшей к летальному исходу на 7 сутки. Больному было выполнено значительное по объему оперативное вмешательство на фоне состоявшегося кровотечения в просвет кисты, без проведения КТ-ангиографии, коррекции белковых и электролитных нарушений. Операцией выбора для данного пациента должно быть миниинвазивное вмешательство, направленное на предупреждение рецидива кровотечения (селективная ангиоэмболизация, при отсутствии технической возможности которой – направление больного в специализированный центр).

Перфорация кисты имела место у 4 пациентов. В 2 наблюдениях развился распространенный перитонит, что явилось показанием к экстренной лапаротомии. При этом у 1 больного с отсутствием в анамнезе указаний на постнекротическую кисту во время операции она не была обнаружена, ситуация была расценена как ферментативный перитонит, осложнивший раннюю фазу некротического ОП, и вмешательство было ограничено эвакуацией выпота из брюшной полости и ее дренированием. В послеоперационном периоде сохранялись явления вялотекущего перитонита. При повторном эхоскопическом исследовании было выявлено кистозное образование в ПЖ, осуществлено его наружное дренирование под УЗИ-контролем, что привело к стиханию перитонита. В удовлетворительном состоянии, с наружным панкреатическим свищом пациент был выписан на амбулаторное лечение с рекомендацией проведения дополнительного обследования и решением вопроса о втором этапе хирургического лечения в отсроченном порядке. Во втором наблюдении из анамнеза было известно о перенесенном панкреонекрозе с формированием псевдокисты. Лапаротомия была завершена ее наружным дренированием после ревизии брюшной полости. У 1 больного перфорация кисты привела к образованию вначале межкишечного абсцесса и уже последующему прорыву последнего с развитием разлитого гнойного перитонита. На момент

операции полость кисты как таковая отсутствовала, вмешательство заключалось в санации, дренировании брюшной полости. У 1 пациента была перфорация псевдокисты в забрюшинное пространство, на первом этапе ему было выполнено дренирование забрюшинного пространства через мини-доступ, в последующем сформировался наружный панкреатический свищ, сохранялось расширение панкреатического протока. На втором этапе больному был осуществлен продольный панкреатоеюноанастомоз.

В группе больных с двухэтапным хирургическим лечением летальных исходов не было. Осложнения в послеоперационном периоде развились у 2 больных, по классификации Clavien-Dindo: I степени (гематома послеоперационной раны) и IVb степени (некроз хвоста ПЖ с несостоятельностью панкреатоеюноанастомоза после операции Бегера, что потребовало релапаротомии, удаления дистальной части ПЖ).

При одноэтапном хирургическом лечении летальный исход был у 1 больного, оперированного на фоне состоявшегося кровотечения в просвет псевдокисты. Осложнения в послеоперационном периоде развились у 1 больного IIIa степени по классификации Clavien-Dindo (воспалительный инфильтрат в области головки ПЖ после выполнения продольного цистопанкреатоеюноанастомоза с компрессией дистального отдела общего желчного протока, развитием механической желтухи, что потребовало осуществления холецистостомии под УЗ-контролем и противовоспалительного лечения).

Заслуживает внимания следующее наблюдение, свидетельствующее о необходимости проведения дифференциальной диагностики псевдокист ПЖ с кистозными опухолями, которые могут сопровождаться клиникой ОП, особенно у пациентов, имеющих ОП в анамнезе. Больной 54 лет поступил в клинику 26.05.2010г. через 3 суток от начала приступа с жалобами на боли в эпигастральной области и левом подреберье с иррадиацией в спину, рвоту. При осмотре состояние средней тяжести. Живот умеренно вздут, болезненный при пальпации в эпигастральной области и левом подреберье, симптомов раздражения брюшины,

притупления перкуторного звука в отлогих местах живота не было. При УЗИ контур ПЖ был нечеткий, размеры ее диффузно увеличены, эхогенность повышена, в хвосте было выявлено жидкостное образование 4х3 см со стенкой 4-5 мм и неоднородным содержимым (рисунок 6.10). В проекции сальниковой сумки обнаружено скудное количество жидкости. Желчный пузырь и желчевыводящие протоки были не изменены. Уровень гемоглобина крови составил 126 г/л, содержание эритроцитов – $3,2 \times 10^{12}/л$, Ht – 41%, лейкоцитов – $10,7 \times 10^9/л$, тромбоцитов – $220 \times 10^9/л$. Биохимическое исследование крови не выявило отклонений содержания глюкозы, билирубина, ферментов цитолиза, активности α -амилазы.

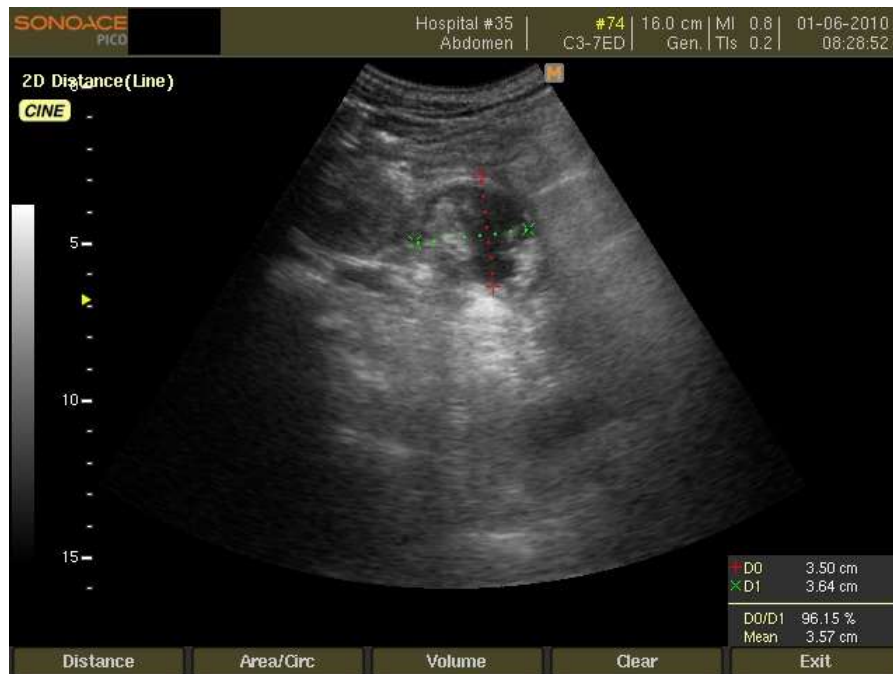


Рисунок 6.10 – Эхограмма. Кистозное образование хвоста ПЖ через 8 месяцев после перенесенного некротического ОП

Из анамнеза было известно, что в сентябре-октябре 2009 года проходил стационарное лечение по поводу ОП с формированием панкреатического инфильтрата. В результате консервативного лечения острые воспалительные явления стихли, инфильтрат регрессировал. В зоне хвоста ПЖ сформировалось жидкостное скопление, ограниченное стенкой. Больной находился под наблюдением, отмечал умеренные боли в верхних отделах живота, усиливающиеся после еды, за указанный период похудел на 7 кг. При УЗИ в динамике

существенных изменений в размерах и структуре кистозного образования выявлено не было, дилатация панкреатического протока, увеличение размеров головки ПЖ отсутствовали.

Учитывая данные анамнеза в момент госпитализации 26.05.2010г. ситуация была расценена как ОП, развившийся на фоне хронического воспалительного процесса в ПЖ с наличием сформированной постнекротической кисты вследствие перенесенного ранее приступа ОП. После проведения консервативного лечения, нормализации активности амилазы крови было принято решение об оперативном лечении. 03.06.2010г. была выполнена дистальная резекция ПЖ с сохранением селезенки. Гистологическое исследование препарата показало фиброзные изменения железы с диффузной лимфоцитарной инфильтрацией, стенка кисты не имела эпителиальной выстилки, опухолевых клеток выявлено не было. Послеоперационный период протекал без внутрибрюшных и раневых осложнений, однако сохранялся выраженный болевой синдром. При УЗИ в брюшной полости в зоне через 3 недели после оперативного вмешательства было отмечено появление округлой структуры солидного строения, оттесняющей крупные сосуды и увеличивающейся в размерах при исследовании в динамике (рисунок 6.11).



Рисунок 6.11 – Эхограмма. Режим двухмерного сканирования и энергетической доплерографии. Пациент П, 54 года. 40 сутки после операции. Объемное образование солидной структуры в зоне выполненной ранее резекции ПЖ (белая стрелка)

22.07.2010 из небольшого доступа была осуществлена биопсия объемного образования. При гистологическом исследовании была верифицирована низкодифференцированная аденокарцинома ПЖ. При повторном анализе гистологического препарата удаленной во время первой операции ткани ПЖ также были выявлены клетки опухоли.

Данный пример иллюстрирует клиническую манифестацию злокачественного кистозного новообразования ПЖ в виде приступа ОП. На дооперационном этапе было недооценено наличие пристеночных экзогенных структур в кисте, не была выполнена КТ, МРТ с внутривенным контрастированием, не был определен уровень онкомаркеров. Отсутствие онкологической настороженности привело к неправильному выбору тактики лечения, выполнению неадекватной по объему операции без соблюдения принципов абластики. В литературе приводятся аналогичные примеры такого течения кистозных опухолей ПЖ [124]. Несмотря на относительную редкость указанной патологии, пациенты с кистозными образованиями ПЖ нуждаются в обследовании на предмет исключения злокачественной опухоли. Это касается всех больных, даже при отчетливом указании на перенесенный ранее приступ ОП. В данном аспекте диагностический подход должен быть аналогичен у больных, госпитализированных по экстренным показаниям, и поступивших в плановом порядке.

Таким образом, течение ОП у больных с постнекротическими псевдокистами имеет клинические особенности, определяющие сложности в диагностике и выборе тактики лечения. На фоне острого приступа у 35% пациентов развиваются осложнения псевдокист, которые определяют клиническую картину заболевания. Наибольшие сложности в диагностике представляют перфорация псевдокисты, в том числе в забрюшинное пространство, когда полость ее трудно обнаружить при УЗИ и во время оперативного вмешательства, а также кровотечение в просвет кисты ввиду отсутствия наружных признаков геморрагии и снижения гемоглобина. Большое значение имеет тщательный сбор анамнеза, указание на перенесенные ранее приступы ОП и уже выявлявшуюся псевдокисту. При подозрении на

осложнение псевдокисты необходимы экстренные диагностические мероприятия: УЗИ брюшной полости, дополненное доплерографией, КТ с контрастированием, пункция с определением активности α -амилазы, МРТ в режиме МР-холангиопанкреатикографии.

Развитие ОП диктует необходимость проведения консервативного лечения. В то же время возникновение осложнений псевдокист требует экстренной операции. Компромиссным решением у таких пациентов должно быть использование этапного подхода с выполнением вначале хирургического пособия минимального объема, направленного на ликвидацию осложнения параллельно с осуществлением инфузионной, антисекреторной, антибактериальной терапии. В зависимости от клинической ситуации это наружное дренирование кисты под УЗ-контролем или лапаротомным доступом, наружное желчеотведение под УЗ-контролем, проведение ангиоэмболизации при псевдоаневризмах сосудов, прошивание кровоточащего сосуда в стенке кисты при отсутствии технической возможности селективной ангиоэмболизации.

Наши исследования показали, что наружное дренирование только у 7% больных приводит к регрессу псевдокисты, но оно позволяет ликвидировать осложнение, стабилизировать состояние пациента. Наличие у 37% больных с осложнениями псевдокист значительных структурных изменений ПЖ в виде фиброза головки, расширения панкреатического протока, его множественных стриктур, вирсунголитиаза требует второго этапа лечения, направленного на коррекцию перечисленных изменений, а не только на ликвидацию псевдокисты. При отсутствии осложнений псевдокист больные нуждаются в консервативном лечении, направленном на купирование острого воспалительного процесса. Решение о плановой операции основывается на оценке проявлений хронического панкреатита, состояния паренхимы ПЖ, протоковой системы. Перед плановой операцией необходимо тщательно обследовать больного, в том числе для исключения злокачественного кистозного новообразования, а также провести коррекцию электролитных, белковых расстройств.

Заключение

ОП является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний в абдоминальной хирургии. Некротический панкреатит с большим объемом поражения ПЖ и/или забрюшинной клетчатки сопровождается органной недостаточностью уже в раннюю фазу болезни, значительной частотой инфицирования и гнойно-септических осложнений, что обуславливает высокую летальность этой категории пациентов. Большое количество научных исследований, посвященных проблеме тяжелого ОП, свидетельствует о том, что многие вопросы ведения больных с данной патологией до настоящего времени остаются спорными.

Снижение летальности при тяжелом ОП возможно при максимально раннем начале консервативного лечения в условиях отделения интенсивной терапии. С другой стороны, нетяжелые варианты болезни не требуют проведения такого лечения. Органная недостаточность в раннюю фазу является основным критерием тяжелого течения ОП. Определение ее по шкале SOFA (русские национальные клинические рекомендации по лечению больных ОП), модифицированной шкале Маршалла (рекомендована к применению в пересмотренной международной классификации ОП) включает, в том числе, оценку эффекта от начальной инфузионной терапии или инотропной поддержки, что требует определенного временного интервала [54; 123]. У ряда пациентов развернутая клиническая картина органной недостаточности на момент поступления отсутствует. Как показало проведенное исследование, выявление уже при поступлении признаков **органной дисфункции**, основанное на результатах физикального осмотра и сбора анамнеза в виде снижения артериального давления менее 90 мм рт.ст., одышки с увеличением частоты дыхания более 20 в минуту, уменьшения диуреза менее 500 мл в сутки, ассоциировано с высоким риском наступления летального исхода (OR=13,55; CI=6,88-29,07), особенно при сочетании нескольких признаков (OR=7,53; CI=2,8-19,88). У выживших пациентов возникновение органной дисфункции в раннюю фазу заболевания указывает на высокую вероятность

развития локальных осложнений ($OR=4,1$; $CI=2,29-7,3$). Кроме признаков органной дисфункции, кожные знаки и симптомы энцефалопатии являются основными клиническими проявлениями тяжелого ОП при первичном осмотре. Чувствительность и специфичность обнаружения кожных симптомов при тяжелом ОП составляют 40% и 91% соответственно, т.е. наличие кожных знаков с большой вероятностью указывает на тяжелый ОП, в то время как их отсутствие не позволяет его исключить. Симптомы энцефалопатии (дезориентация, возбуждение, галлюцинации, заторможенность, нарушения сознания) выявляются у 26% пациентов. Панкреатическая энцефалопатия чаще имеет место при некротическом ОП по сравнению с интерстициальным ($p=0,01$). Развитие тяжелого ОП достоверно чаще сопровождается психоневрологическими нарушениями ($\chi^2=20,5$, $\chi^2_{кр}=5,02$ (df 1) при $p=0,05$ с учетом поправки Бонферрони). Интенсивность боли достоверно не отличается при тяжелом и средней тяжести ОП. Определение гемоконцентрации обладает чувствительностью 69% в выделении тяжелых форм ОП, специфичностью – 55%. Общая точность этого диагностического теста составляет 59%, положительная прогностическая ценность – 37,5%, отрицательная прогностическая ценность – 81,8%. На уровень Ht влияет целый ряд факторов. Среди хирургических больных кроме секвестрации жидкости это, чаще всего, анемия при сопутствующем хроническом алкоголизме, инфузионная терапия на этапе транспортировки в машине скорой помощи. Полученные результаты не позволяют отнести повышенный уровень Ht к маркерам тяжелого ОП. Большую диагностическую ценность имеет отсутствие гемоконцентрации при поступлении, что указывает на небольшую вероятность тяжелого варианта болезни (18%). Это согласуется с данными других исследователей [18; 201; 200; 183]. Показатели лейкоцитов крови достоверно не отличаются у больных некротическим ОП и интерстициальным ($p=0,240$), а также и при тяжелом, средней тяжести и легком течении заболевания ($p=0,350$). Таким образом, отсутствие сильной боли, низкий уровень гематокрита, лейкоцитоза не позволяют отвергнуть этот диагноз. Нормальный уровень глюкозы крови с вероятностью 75,8% свидетельствует об отсутствии тяжелого ОП.

Эхоскопическое исследование представляет неинвазивный широкодоступный метод инструментальной диагностики, которое в кратчайшие сроки может быть выполнено любому пациенту, поступающему в хирургический стационар в экстренном порядке. Использование УЗИ для определения тяжести ОП основывается на оценке прямых и косвенных эхосимптомов. Прямые эхосимптомы (диффузное увеличение размеров поджелудочной железы, нечеткость контуров, снижение эхогенности, нарушение однородности структуры, изменение визуализации крупных сосудов в панкреатодуоденальной зоне, появление анэхогенных участков в перипанкреатической области) чаще выявляются у больных с ОП средней тяжести и тяжелым, чем легкой степени тяжести (75% против 36%, $p=0,0021$). Чувствительность, специфичность, общая точность, положительная и отрицательная прогностическая ценность составляют 75%, 64%, 71%, 78,5% и 59,2% соответственно. Прямые признаки отражают местные изменения, поэтому их обнаружение не позволяет выделить больных именно с тяжелой формой ОП. Обнаружение косвенных эхосимптомов (выпот в брюшной полости, левой плевральной полости, увеличенный тонкостенный желчный пузырь с уровнем эхогенной желчи в сочетании с дилатацией холедоха) чаще имело место у пациентов с тяжелым ОП, чем с легкой и средней тяжести, хотя различия недостоверны (53% против 30%, $p=0,222$). Косвенные эхосимптомы отражают в большей степени формирование системной воспалительной реакции с нарушением проницаемости гематозепителиальных барьеров и развитием полисерозита, что имеет место при тяжелом ОП. Наибольшей информативностью обладает отсутствие этих признаков (отрицательная прогностическая ценность), что позволяет отвергнуть диагноз тяжелого ОП у 84,4% больных. Таким образом, наличие прямых или косвенных эхоскопических признаков ОП свидетельствует по меньшей мере о среднетяжелой или тяжелой форме заболевания. Необходимо отметить высокую диагностическую ценность УЗИ в обнаружении признаков острой обструкции конкрементом терминального отдела холедоха, что является определяющим для тактики лечения больного билиарным ОП. Чувствительность сонографии в выявлении желчнокаменной болезни, осложненной

холедохолитиазом с развитием острого билиарного блока, составляет 84,6%, специфичность – 98,2%, общая точность – 95,6%.

Целенаправленный поиск и оценка ультразвуковых симптомов с позиций сроков от начала заболевания, количества выпота в брюшной, плевральной полости, наличия пареза тонкой, поперечно-ободочной кишки, изменений характера кровотока в верхней брыжеечной артерии необходим для проведения дифференциального диагноза тяжелого ОП с заболеваниями, имеющими острое начало, сопровождающимися интенсивным болевым синдромом, развитием шока, выраженной эндогенной интоксикации, перитонита – прободной язвой желудка / двенадцатиперстной кишки, перфорацией опухоли толстой кишки, мезентериальным тромбозом. Проведенный анализ позволил выделить следующие **дифференциально-диагностические критерии ОП и указанных заболеваний на основании данных УЗИ:**

1. Свободная жидкость в брюшной полости при УЗИ выявляется при перфоративной язве желудка или двенадцатиперстной кишки уже в течение первого часа от начала заболевания в значительном количестве, при ОП, как правило, не ранее 3 часов, но в течение первых суток, при мезентериальном тромбозе – к концу первых суток или позднее.

2. Левосторонний плевральный выпот является высокоспецифичным ультразвуковым признаком ОП.

3. Изменение характера кровотока в верхней брыжеечной артерии по сравнению с чревным стволом, определяемое при доплерографии, характерно для мезентериального тромбоза (специфичность 84%, общая точность 81%).

4. Дилатация петель тонкой кишки с отсутствием перистальтики при перфоративной язве выявляется через несколько часов от начала заболевания, при мезентериальном тромбозе – спустя 12 часов и позднее. У больных ОП эхоскопическая картина пареза тонкой кишки в раннюю фазу наблюдается у отдельных пациентов при ферментативном перитоните, напротив признаки пареза поперечно-ободочной кишки определяются в 55% случаев.

Осмотр больного в приемном отделении и осуществление общедоступных и быстровыполнимых диагностических мероприятий позволяют во многих случаях выявить пациентов с тяжелым течением ОП при условии их активного поиска.

Однако, ввиду того, что формирование некроза не является одномоментным процессом и происходит, как правило, в течение 1-3 суток от возникновения приступа, и ОП имеет фазовое течение с развитием осложнений в разные сроки, необходима повторная оценка тяжести в ходе уже начатого консервативного лечения.

Важнейшим клиническим критерием тяжелого течения заболевания является сохранение признаков органной недостаточности более 48 часов, несмотря на проводимое интенсивное лечение. Стойкая органная недостаточность ассоциирована с высоким риском летального исхода (OR=30,88; CI=9,2-103,54), а у выживших больных – со 100% вероятностью развития локальных осложнений, требующих хирургического лечения.

Развитие ОП сопровождается сдвигами в гомеостазе организма. Рутинные общеклинические и биохимические показатели характеризуют отдельные изменения, но не позволяют оценить тяжесть нарушений в целом. **Изучение структуры сыворотки крови методом клиновидной дегидратации** предоставляет такую информацию. В проведенных нами исследованиях впервые исследование структуры твердой фазы сыворотки крови методом клиновидной дегидратации было применено для интегральной оценки тяжести ОП и прогнозирования летального исхода. Было установлено, что при тяжелом течении ОП структуропостроение высушенной в стандартных условиях капли сыворотки крови имеет существенные отличия. Мелкая сеть трещин в периферической зоне, кристаллические структуры в центральной зоне в виде дендритов, ветвящихся под углом 60° или 90° , «двойная» фация, выраженная гиперпигментация в периферической зоне, формируются уже в 1-3 сутки при тяжелой форме заболевания. О высокой вероятности летального исхода свидетельствует не только появление этих феноменов, но особенно сохранение их в серии анализов или повторное возникновение, а также сочетание нескольких признаков. Ранее проведенными исследованиями было показано, что при клиновидной дегидратации капли сыворотки крови периферическая зона формируется за счет белков, в основном – альбумина [108; 57]. Нарушение структуры последнего приводит к

изменению количества трещин фации, утрате ими равномерного радиального расположения и правильной аркообразной формы [57]. При ОП происходит нарушение физико-химических свойств альбумина и как следствие его функций. Это подтверждается снижением эффективной концентрации этого белка [68]. Таким образом, обнаружение мелкой периферической сети трещин у больных ОП свидетельствует о грубом нарушении структуры альбумина в результате развившегося эндотоксикоза, выраженность которого отражает тяжесть ОП и высокую вероятность летального исхода (OR=45,14; CI=12,06-165,67). Образование кристаллических структур в центральной зоне дегидратированной капли сыворотки является еще одним проявлением нарушения межмолекулярных связей в плазме крови при ОП. Шабалиным В.Н. и Шатохиной С.Н. [109] было доказано, что характер кристаллизации химических соединений, растворенных в сыворотке крови, четко коррелирует с тяжестью патологии. Этими же авторами были описаны основные морфотипы кристаллов у здоровых людей, наблюдаемые при поляризационной микроскопии или в темном поле при увеличении $\times 100$. Выявленные нами кристаллические структуры крупные (до 0,5 мм), отчетливо различимые уже при увеличении $\times 25$, а у ряда больных их структуру можно было оценить визуально. Рассматриваем это как свидетельство нарушения равновесия между солевыми и органическими составляющими плазмы крови, выраженное при тяжелом и средней тяжести ОП ($\chi^2=17,96$, $\chi^2_{кр}=5,02$ (df 1) при $p=0,05$ с учетом поправки Бонферрони). При тяжелом ОП аналогичные кристаллические образования были обнаружены при клиновидной дегидратации капли жидкости из брюшной полости, плевральной полости, содержимого СЖК, лимфы грудного лимфатического протока. Это косвенным образом подтверждает разрушение гематоэпителиальных барьеров из-за воздействия цитокинов и биологически активных веществ в патогенезе тяжелого ОП. Вследствие этого другие биологические жидкости приближаются по структуропостроению к сыворотке крови. Формирование гиперпигментации в периферической зоне связано с выпадением осадка коричневого цвета при высыхании капли, который образован липидами, α - и β -глобулинами [57; 35]. К последним двум белковым фракциям

относятся, в частности, белки острой фазы воспаления и липопротеины. Уровень острофазовых белков (С-реактивного белка, гаптоглобина, α 1-антитрипсина и некоторых других) значительно повышается при развитии тяжелого ОП [68]. Гиперпигментация в периферической зоне более выражена при развитии тяжелого или средней тяжести ОП, чем легкого ($\chi^2=11,93$, $\chi^2_{кр}=5,99$ (df 2) при $p=0,05$). Сплошная гиперпигментация периферической зоны в нашем исследовании была отмечена у больного с гиперлипидемической этиологией ОП, что вероятно связано с повышением уровней триглицеридов, пре β - и β -липопротеинов [293; 156]. Выявление структур треугольной формы в периферической зоне рассматриваем как относительно благоприятный признак, указывающий на вероятный отграниченный характер воспалительного процесса. Среди больных с ОП феномен был наиболее четко выражен при панкреатическом инфильтрате, наличии отграниченного СЖК, в том числе при его нагноении, но определялся в единичных наблюдениях при забрюшинной флегмоне. Формирование структур треугольной формы связано с нарушениями нормального состояния белков в плазме крови [35]. Структуры треугольной формы в периферической зоне описаны при различных воспалительных заболеваниях, тем не менее их прогностическое значение остается не вполне ясным [109; 28; 16; 94]. Следует подчеркнуть, что характер кристаллизации жидкой части крови отражает изменения межмолекулярных взаимодействий, которые предшествуют фиксируемому в лабораторных анализах биохимическим сдвигам и клиническим проявлениям развивающихся осложнений. Практически данный аспект следует использовать с целью своевременной коррекции тактики лечения. Таким образом, исследование сыворотки крови методом клиновидной дегидратации может быть использовано для диагностики тяжелой формы заболевания в ранние сроки и прогнозирования исхода. Методика отличается простотой, повторяемостью, не требует дорогостоящих оборудования и реактивов, занимает минимум времени, может быть реализована в любом стационаре, оказывающем неотложную помощь. Диагностическая ценность метода клиновидной дегидратации сыворотки крови при ОП подтверждена патентами: «Способ определения тяжести острого панкреатита» (патент РФ на изобретение №

2453841 от 24.09.2010), «Способ прогнозирования исхода острого панкреатита» (патент РФ на изобретение № 2442984 от 08.10.2010).

Значительный объем некроза ПЖ предопределяет тяжелое течение ОП с возникновением органной недостаточности. Кроме того, с обширным некротическим поражением связан высокий риск инфицирования, особенно раннего, что необходимо учитывать в тактике лечения. Прогноз заболевания во многом зависит от развития парапанкреатита и формирования СЖК в его составе. КТ с внутривенным болюсным контрастированием является стандартом диагностики, позволяя не только верифицировать некроз, но и определить его локализацию, глубину, взаимное расположение некротизированных и жизнеспособных участков паренхимы ПЖ, т.е. установить его конфигурацию [33]. Выявление глубокого поперечного некроза ПЖ даже небольшого объема с нарушением непрерывности главного панкреатического протока и сохранением дистальнее функционирующей паренхимы представляет основу для возникновения внутреннего панкреатического свища и РПП, что может потребовать хирургического вмешательства еще в стерильную фазу. Поэтому выполнение КТ в сроки, начиная с третьих суток от начала приступа, показано всем больным с наличием признаков тяжелого ОП, а также в ситуациях раннего появления и быстрого увеличения в объеме СЖК. В иных случаях УЗИ высокоинформативно в диагностике местных осложнений ОП, позволяет выявить скопление, оценить размеры, локализацию, наличие стенки, некротических масс в содержимом и у подавляющего большинства больных правильно его классифицировать. Сонография оптимальна для использования в целях динамического контроля, но должна быть обязательно дополнена КТ при наступлении клинического ухудшения, планировании оперативного лечения. При наличии панкреатического инфильтрата лучевые методы обследования целесообразно дополнить инфракрасной локальной термометрией брюшной стенки. Развитие ОП значительно изменяет метаболические процессы в ПЖ. Системная воспалительная реакция приводит к нарушениям микроциркуляции, повышенной проницаемости сосудистой стенки, формированию тканевого отека. Перечисленные факторы

лежат в основе изменений термограммы брюшной стенки при данном заболевании. Метод впервые был использован для оценки течения парапанкреатита, прогнозирования нагноения СЖК. В литературе описаны особенности термографической картины брюшной стенки здоровых людей, термограммы которой характеризуются значительной вариабельностью. Общим является отсутствие значительной разности температур между отдельными участками стенки живота, физиологическая термоасимметрия не превышает 1°C , при соблюдении стандартных условий распределение температур по поверхности тела характерно для данного человека и воспроизводится от наблюдения к наблюдению [25; 26; 211; 12]. В результате исследования было установлено, что различные варианты течения парапанкреатита влияют на формирование термографической картины брюшной стенки. Ввиду вариабельности последней и у здоровых людей, правильная трактовка выявленных изменений возможна только при совокупном анализе клинических проявлений, данных лучевых методов обследования и лабораторных анализов. Необходимо учитывать также глубокое, забрюшинное расположение ПЖ, наличие отека тканей, сопутствующего любой форме ОП, скоплений жидкости, что ослабляет передачу тепла. Поэтому, в отличие от других острых воспалительных процессов, панкреатический инфильтрат часто дает очаги гипотермии. Практически важно при проведении исследования в динамике оценить изменение термограммы больного в течение болезни. Появление температурной разности в пределах инфильтрата, превышающей $1,5^{\circ}\text{C}$, может указывать на развитие гнойного процесса. Критерий разности температур в пределах пальпируемого инфильтрата, составляющей $1,5^{\circ}\text{C}$ и более обладает чувствительностью 75%, специфичностью 88% и общей точностью 87% в диагностике гнойных осложнений, при этом наибольшую диагностическую ценность представляет отсутствие данного признака – вероятность абсцедирования в таком случае составляет всего 4%. Инфракрасную локальную термографию следует использовать в комплексной оценке течения парапанкреатита. Информативность ее будет выше при относительно более поверхностном расположении СЖК. Метод отличается безопасностью, возможностью применения

непосредственно у постели тяжелого больного для ежедневного мониторинга. Информативность инфракрасной локальной термографии брюшной стенки в диагностике осложнений ОП подтверждена патентом «Способ диагностики осложнений при остром панкреатите» (патент РФ на изобретение №2441576 от 07.04.2010).

Таким образом, диагностика тяжелой формы ОП должна носить комплексный характер. На этапе поступления это, прежде всего, тщательная оценка клинического состояния больного, выявление признаков органной дисфункции с последующей интерпретацией лабораторных данных и результатов инструментальных методов обследования с учетом сроков от начала заболевания. Малейшие сомнения в плане вероятного тяжелого течения ОП следует решать в пользу первичной госпитализации пациента в отделение интенсивной терапии. В ходе дальнейшего наблюдения за больным анализируется эффективность начатого лечения с акцентом на сохранение, регресс органной недостаточности или ее первичное возникновение. УЗИ должно использоваться как начальный, скрининговый метод обнаружения выпота в брюшной, левой плевральной полостях, острого дистального билиарного блока конкрементом, СЖК и в целях динамического контроля. КТ выполняется пациентам с наличием признаков тяжелого ОП (с 3 суток о начала приступа), в ходе заболевания – при наступлении клинического ухудшения, планировании любого вида оперативного лечения. Наряду с рутинными лабораторными анализами всем больным необходимо проведение исследования сыворотки крови методом клиновидной дегидратации не менее двух раз в неделю или чаще в зависимости от особенностей течения заболевания. При формировании панкреатического инфильтрата применение инфракрасной термографии предоставляет дополнительную диагностическую информацию для своевременного выявления его нагноения.

С целью изучения механизмов патогенеза тяжелого ОП и его осложнений было проведено исследование сывороточного уровня иммунорегуляторных молекул sCD95, sCD25, sCD54 sCD38. ОП характеризуется развитием системной воспалительной реакции. Важную роль в формировании тяжелых вариантов

заболевания играет соотношение провоспалительных и противовоспалительных факторов. Преобладание первых на ранней стадии болезни приводит к возникновению распространенных зон некроза во многом за счет процессов вторичного повреждения, стойкой органной недостаточности с высокой вероятностью неблагоприятного исхода [188]. С другой стороны, чрезмерно выраженный противовоспалительный ответ с последующим истощением иммунной системы считают одним из звеньев патогенеза гнойно-септических осложнений в позднюю фазу [70]. Проведенное исследование показало, что изменение сывороточного уровня sCD95, sCD25, sCD54 и sCD38 носит различный характер при тяжелых и нетяжелых (средней тяжести и легких) вариантах ОП, хотя и не связано прямо с развитием интерстициальной или некротической формы. У больных некротическим ОП с органной недостаточностью в раннюю фазу выявляется повышение уровня sCD95 (медиана 858 U/ml по сравнению с 324,7 U/ml при некротическом ОП без органной недостаточности в раннюю фазу, тест Манн-Уитни, $p=0,025$), что может указывать на роль нарушения процессов Fas-опосредованного апоптоза в прогрессировании органной недостаточности при данной патологии и служить дополнительным подтверждением гистологических и ультраструктурных данных о роли нарушения процессов апоптоза в генезе тяжелого ОП. Косвенно об этом свидетельствует также снижение концентрации sCD95, наблюдаемое при ее регрессе. Вероятно, патогенез органной недостаточности включает в себя и другие механизмы. Поэтому у некоторых пациентов, несмотря на наличие признаков тяжелого ОП, нами не было обнаружено повышение уровня sCD95. Результаты согласуются с данными других исследований растворимой формы Fas при ОП [178; 290; 206]. Подъем уровня sCD95 в позднюю фазу некротического ОП может отражать реакцию иммунной системы на скопление панкреатического сока и воспалительного экссудата в забрюшинной клетчатке. Не исключено участие этого растворимого антигена во взаимодействии нейтрофилов, лимфоцитов, фибробластов в процессе отграничения СЖК.

Высокие показатели **sCD54** (141 и 276 U/ml) определяются только у больных некротическим ОП с развитием дыхательной недостаточности в раннюю фазу, вызванной ОРДС. Полученные результаты согласуются с данными других авторов, показавших участие sCD54 в генезе дыхательной недостаточности, обусловленной развитием ОРДС [195; 256; 333]. Значение имеет выявление повышения уровня sCD54, отсутствие которого не исключает возможность развития респираторных расстройств, вызванных другими причинами.

Изучение показателей **sCD25** и **sCD38** выявило, что их изменение при ОП имеет схожие закономерности в виде снижения уровней указанных белков по сравнению с контрольной группой при легкой и средней степени тяжести заболевания (тест Манн-Уитни, $p_1=0,00003$; $p_2=0,033$ для sCD25 и $p_1=0,00008$; $p_2=0,0002$ для sCD38). Низкий уровень sCD25 и sCD38 при легком и средней тяжести ОП может быть связан с усиленным потреблением этих иммунорегуляторных молекул в осуществлении адекватного противовоспалительного ответа. Напротив, при некротической форме с развитием органной недостаточности этого не наблюдается, при этом показатели sCD25 и sCD38 не отличаются от регистрируемых в контрольной группе. Результаты, полученные нами, не противоречат данным работы по изучению уровня sCD25 у пациентов с сепсисом не панкреатического генеза. В указанном исследовании выявлено повышение показателей sCD25 в раннюю фазу развития синдрома системной воспалительной реакции при bacteriemia, что было связано с развитием в последующем тяжелой иммуносупрессии и органной недостаточности [207]. Патогенетический механизм связывают при этом с высокой избирательной устойчивостью CD25⁺ субпопуляции лимфоцитов к апоптозу при развитии системной воспалительной реакции и высвобождению ими sCD25 [241]. Снижение уровня sCD38 при интерстициальном и некротическом ОП без развития органной недостаточности может отражать его повышенное связывание, что приводит к ограничению процессов клеточной адгезии и вторичного воспалительного повреждения. Однако точные молекулярные механизмы изменения концентрации растворимых антигенов при ОП пока остаются неизвестными. Динамика

показателей носит разнонаправленный характер даже в клинически сходных наблюдениях, что подразумевает, скорее всего, наличие разных путей, уровней регуляции этих процессов.

Инфицирование некроза или не влияло на динамику показателей растворимых форм мембранных антигенов (sCD54, sCD38), или приводило к снижению их уровня (sCD95, sCD25). Механизмы вовлечения указанных белков в формирование воспалительной реакции при наличии микробного возбудителя изучены недостаточно. Возможно, sCD54 и sCD38 не участвуют непосредственно в развитии иммунного ответа в стадию гнойно-септических осложнений. Все больные с инфицированием некроза до оперативного вмешательства получали несколько курсов антибиотиков. Эти препараты предположительно ингибируют процессы образования растворимых форм антигенов, включающие либо активацию соответствующих протеиназ, либо альтернативный сплайсинг матричной РНК [40].

Таким образом, патогенез тяжелого ОП включает сложные молекулярные процессы, опосредованные иммунной системой. Результаты исследования растворимых форм мембранных антигенов CD95, CD25, CD54 и CD38 свидетельствуют об определенных тенденциях в изменении их уровня при разных вариантах течения заболевания. В частности – увеличение показателей sCD95 и sCD54, которые косвенно потенцируют развитие воспаления и ранней органной недостаточности, при тяжелом ОП и снижение sCD25 и sCD38 при легком и средней тяжести.

Анализ результатов лечения больных ОП выявил, что показания к операции существуют не только при развитии инфицирования, но и в стерильную стадию. Вмешательство в стерильную стадию рассматривается как один из факторов риска летального исхода при ОП [122; 193]. Необходимость в операции возникает в стерильную стадию при билиарном ОП, ферментативном перитоните, быстром увеличении объема острого некротического скопления, стойком болевом синдроме при отграниченном некрозе.

В раннюю фазу ОП развиваются основные процессы, определяющие тяжесть заболевания: повреждение панкреатоцитов, воспалительная реакция, системные нарушения микроциркуляции. Оперативные вмешательства в эти сроки сопряжены с риском присоединения панкреатической инфекции и обоснованы для пациентов с вколоченным конкрементом БСДПК, острым калькулезным холециститом, ферментативным перитонитом.

Ущемление камня в БСДПК вызывает острую билиарную и панкреатическую гипертензию, приводит к повреждению гепатоцитов, развитию холангита, механической желтухи [73; 101]. Это является причиной высокой частоты тяжелого ОП в данной группе больных (в нашем исследовании у 10 из 17 человек). Перечисленные особенности патогенеза билиарного ОП при вколоченном конкременте БСДПК обуславливают необходимость максимально раннего выполнения декомпрессии, а тяжесть ОП определяет приоритетное выполнение ЭПСТ как операции минимального объема. Выполнение обширных хирургических вмешательств увеличивает летальность. В тоже время, согласно данным С.В. Михайлусова, высокая летальность отмечается даже при выполнении ЭПСТ в первые сутки от начала приступа, что еще раз подтверждает тяжелое течение ОП, развившегося вследствие ущемления камня в БСДПК [50]. Согласно проведенному нами анализу, для этой категории больных характерно раннее инфицирование некроза (в конце первой-начале второй недели от начала заболевания), что необходимо учитывать для своевременного дренирования СЖК.

Пациенты с билиарным ОП, вызванным **миграцией конкремента через БСДПК**, нуждаются в операции при развитии деструктивного холецистита. Остальным больным с билиарным ОП вследствие транзиторного холедохолитиаза, показано консервативное лечение и выполнение хирургического вмешательства по поводу желчнокаменной болезни после стихания клинических и лабораторных признаков воспалительного процесса в ПЖ во время текущей госпитализации или через небольшой промежуток времени в отсроченном периоде.

Развитие перитонита, имеющего ферментативную природу в раннюю фазу, является показанием к миниинвазивному дренированию брюшной полости (лапароцентез под УЗ-контролем, лапароскопия). По данным литературы, эвакуация жидкости из брюшной полости при ОП способствует снижению интоксикации, уменьшению внутрибрюшного давления и улучшению состояния больного [66; 84]. При выпоте в брюшной полости, когда отсутствует клиника перитонита, повышение внутрибрюшного давления и диагноз ОП не вызывает сомнений, возможно продолжение консервативного лечения, в ходе которого, согласно полученным нами результатам, свободная жидкость исчезает в сроки до 4 суток.

Анализ результатов лечения пациентов, оперированных в раннюю фазу в связи с неэффективностью интенсивной терапии в виде **прогрессирования органной недостаточности**, выявил крайне высокую летальность (3 человека из 4). У всех умерших пациентов с прогрессированием органной недостаточности было обширное некротическое поражение ПЖ и забрюшинной клетчатки, летальные исходы наступили в ближайший послеоперационный период. У выжившего больного был небольшой объем панкреатического некроза и НПП. Выполнение бисубкостальной лапаротомии с формированием бурсоретроперитонеостомы способствовало раннему инфицированию некроза с развитием тяжелого осложнения в виде аррозивного кровотечения из селезеночной артерии. Таким образом, прогрессирование органной недостаточности в стерильную стадию, а именно в раннюю фазу ОП, было связано со значительным объемом некроза ПЖ (свыше 70%) и РПП. Необходимо отметить, что существует категория пациентов, у которых прогрессирование органной недостаточности связано с повышением внутрибрюшного давления. Интраабдоминальная гипертензия развивается, как правило, также у больных с массивным некрозом ПЖ и забрюшинной клетчатки, являясь не основной, а дополнительной причиной ухудшения состояния больного. В силу этого операции, направленные на декомпрессию брюшной полости, имеют ограниченную эффективность в снижении летальности и, согласно международным рекомендациям, должны

выполняться когда исчерпаны все иные возможности снижения интраабдоминального давления, включая оптимизацию инфузионной терапии, адекватную седацию и обезболивание (эпидуральная анестезия), эвакуацию содержимого желудочно-кишечного тракта, применение специальных режимов респираторной поддержки, лапароцентез [327; 285]. Вопрос об эффективности декомпрессивных вмешательств при развитии абдоминального компартмент-синдрома у этих пациентов требует проведения анализа большого числа больных.

Развитие **местных осложнений ОП** (острого перипанкреатического жидкостного скопления, острого некротического скопления) требует принятия решения тактического характера – оперировать больного или продолжать консервативное лечение. У пациентов с интерстициальным ОП возникновение острого перипанкреатического жидкостного скопления обусловлено скоплением воспалительного экссудата и не имеет в своей основе значимую деструкцию ткани ПЖ. В этой связи вероятность рассасывания острого жидкостного перипанкреатического скопления высокая, а инфицирования наоборот низкая. В данном исследовании пациентов с инфицированием острых перипанкреатических жидкостных скоплений не было. У всех наблюдаемых больных (n=5) острые перипанкреатические скопления регрессировали в результате консервативного лечения (n=3) или только пункционного дренирования (n=2) без выполнения дополнительных вмешательств. Исходя из вышесказанного, считаем, что больные с острыми перипанкреатическими жидкостными скоплениями преимущественно нуждаются в консервативном лечении. При сроке заболевания свыше 4 недель у 2 больных интерстициальным ОП были отмечены стерильные панкреатические псевдокисты. Развитие панкреатической псевдокисты связывают с разрывом главного панкреатического протока на высоте гипертензии в нем [123]. По этой причине, ее наружное дренирование (выполнено у 1 пациента из 2) приводит к панкреатическому свищу и в стерильную стадию обосновано при стойком болевом синдроме, значительных размерах. В то же время, панкреатическая псевдокиста может регрессировать в результате консервативного лечения при разрешении воспалительного процесса и восстановлении оттока панкреатического сока в

двенадцатиперстную кишку, что было отмечено у второго из наблюдаемых больных.

У пациентов с некротическим ОП, осложненным формированием острых некротических скоплений, результаты консервативного лечения и возникновение показаний к операции во многом определяются глубиной некроза, наличием жизнеспособной паренхимы за некрозом, распространенностью парапанкреатита. Среди больных, которым было проведено только консервативное лечение в сроки до 4 недель от начала заболевания (53 из 86 пациентов с острыми некротическими скоплениями, 62%), преобладают пациенты с НПП (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,1$). Регресс острого некротического скопления в ходе консервативного лечения достигается преимущественно у пациентов с НПП (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,002$) и при размерах острых некротических скоплений до 3 см ($\chi^2=22,13$, $\chi^2_{кр}=5,02$ (df 1) при $p=0,05$ с учетом поправки Бонферрони). Эволюция в отграниченный некроз и развитие инфицирования наблюдается у большего числа больных с РПП по сравнению с НПП, но различия недостоверны.

В стерильную стадию миниинвазивное дренирование **острых некротических скоплений** (пункционное или через мини-доступ с установкой дренажа большего диаметра) показано больным с развитием внутреннего панкреатического свища. Клиническими проявлениями его являются быстрое увеличение объема острого некротического скопления, усиление болей, повторный подъем активности α -амилазы сыворотки крови, высокий уровень активности α -амилазы в содержимом СЖК при пункции. Условия для формирования внутреннего панкреатического свища создаются при глубоких поперечных некрозах в головке и перешейке ПЖ с нарушением целостности панкреатического протока и сохранении функционирующей паренхимы в хвосте, а также у отдельных пациентов при некрозе хвоста и нарушении оттока панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку из-за воспалительного отека при сохранной паренхиме проксимальных отделов ПЖ. Тот или иной из описанных выше вариантов патогенеза устанавливается при КТ с внутривенным болюсным

контрастированием. Целью дренирования является перевод внутреннего панкреатического свища в наружный, что уменьшает поступление панкреатического сока в забрюшинное пространство, способствует отграничению воспалительно-некротического процесса в парапанкреатической клетчатке. В последующем, при наступлении инфицирования это представляет основу этапного миниинвазивного лечения с выполнением открытого дренирования и секвестрэктомии внебрюшинно через сформированный дренажный канал. Полученные данные о целесообразности дренирования стерильных острых некротических скоплений при формировании внутреннего панкреатического свища подтверждают результаты ранее проведенных исследований Т.Г. Дюжевой и соавт. [99], а также некоторых зарубежных авторов [250; 115].

При некротическом ОП в более поздние сроки (после 4 недель) с формированием **стерильного отграниченного некроза** у пациентов с НПП продолжение консервативного лечения почти у 50% больных приводит к его регрессу, а еще у 30% – к исчезновению болей и стабилизации размеров СЖК. Частота нагноения отграниченного некроза при НПП значительно ниже, чем при РПП (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,033$). Это служит обоснованием для преимущественно консервативного ведения больных с отграниченным некрозом и НПП, перевода их на амбулаторный режим при отсутствии жалоб. Пациенты с РПП требуют более тщательного врачебного наблюдения, исключения формирования внутреннего панкреатического свища, наличие которого определяет риск перфорации СЖК в брюшную полость. При отсутствии жалоб, стабильных размерах отграниченного некроза больные с РПП могут быть выписаны на амбулаторное лечение при сохранении активного контроля за их состоянием и динамикой объема скоплений.

Показанием к операции у больных с отграниченным некрозом в стерильную стадию является стойкий болевой синдром, что наблюдается при размерах скопления свыше 8 см в диаметре и формировании внутреннего панкреатического свища. Результаты пункционного дренирования и наружного дренирования открытым доступом стерильного отграниченного некроза в виде высокой частоты

развития наружных панкреатических свищей (100%, у 6 человек из 6) и необходимости выполнения секвестрэктомии (после пункционного дренирования) свидетельствуют о том, что морфологической и патогенетической основой сохранения СЖК более 4 недель и болевого синдрома является некротическое повреждение панкреатического протока с сохранением дистальнее функционирующей паренхимы, в сочетании у отдельных больных с формированием крупного секвестра.

Больные с **инфицированным некрозом** составляют основную группу, требующую хирургических вмешательств при ОП.

Анализ результатов хирургического лечения при **инфицировании острых некротических скоплений** показывает, что выполнение лапаротомии с целью дренирования сопровождается достоверно большей летальностью, чем осуществление этапных миниинвазивных вмешательств (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,005$) при сравнимой распространенности парапанкреатита (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,438$) и частоте органной недостаточности в раннюю фазу заболевания (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,374$). В связи с этим показания к лапаротомии как первичной дренирующей операции должны быть ограничены и включать только глубокое расположение острого некротического скопления, когда невозможно дренировать пункционным путем (отсутствие безопасной траектории, плохая визуализация) или через мини-доступ. Это больные с РПП, вовлечением клетчатки корня брыжейки поперечно-ободочной и тонкой кишки, ретродуоденальной области.

Для большинства больных с НПП и у больных с РПП (за исключением глубоко расположенного острого некротического скопления в корне брыжейки тонкой кишки, ретродуоденальной зоне) при инфицировании острых некротических скоплений на первом этапе показано пункционное дренирование под УЗ-контролем. Это дренирование может осуществляться из нескольких доступов (при острых некротических скоплениях, формирующих РПП) или путем мини-доступов (при наличии УЗ- или КТ- признаков формирования крупных

секвестров) с установкой дренажей 24-28 Ch. В последующем на втором этапе, через 4 недели и позднее от начала заболевания, показана секвестрэктомия внебрюшинным доступом через имеющийся дренажный канал. Для пациентов с НПП пункционное дренирование под УЗ-контролем может явиться окончательным видом хирургического лечения (было отмечено у 5 из 8 больных с НПП), при РПП требуются этапные вмешательства.

При **инфицировании отграниченного некроза** выполнение пункционного дренирования ни у одного больного не позволило достичь СЖК. Сохранение СЖК свыше 4 недель обусловлено функционированием внутреннего панкреатического свища и/или формированием крупного секвестра забрюшинной клетчатки, что и объясняет неэффективность пункционных вмешательств у данной категории больных как окончательной операции. В то же время, открытое внебрюшинное дренирование с секвестрэктомией путем мини-доступа привело к регрессу отграниченного некроза у 8 из 9 пациентов. Таким образом, операцией выбора при инфицировании отграниченного некроза следует считать открытое внебрюшинное дренирование.

Анализ результатов лечения позволил создать алгоритм ведения больных некротическим ОП, осложненным формированием СЖК, который может быть использован в ежедневной практике врача-хирурга.

Течение инфицированного некроза у больных, первично оперированных в стерильную стадию (билиарный ОП, ферментативный перитонит, стерильные острые некротические скопления, ошибочные лапаротомии), имеет особенности, влияющие на тактику лечения. Для таких пациентов характерно раннее инфицирование, связанное как с прямым вмешательством на ПЖ и парапанкреатической клетчатке (ошибочные лапаротомии при подозрении на другую ургентную патологию органов брюшной полости со вскрытием, ревизией сальниковой сумки, установка дренажей к очагам некрозов при миниинвазивном дренировании стерильных скоплений), так и с наличием холангита при билиарной этиологии заболевания. Особенно неблагоприятным является раннее

инфицирование при РПП. Поэтому больные, оперированные в стерильную стадию, в послеоперационном периоде нуждаются в выполнении КТ с внутривенным контрастированием с целью выявления всех отделов забрюшинной клетчатки, вовлеченных в воспалительно-некротический процесс, для своевременного осуществления их дренирования при инфицировании, а также в применении антибактериальных препаратов с профилактической целью. При выборе антибиотика необходимо учитывать высокую вероятность инфекции, вызванной полирезистентными микроорганизмами, так как нередко эти пациенты в послеоперационном периоде находятся в отделении интенсивной терапии в непосредственной близости от других больных с тяжелой хирургической инфекцией. Назначение антибактериальных препаратов с целью профилактики инфицирования некроза у данной категории больных должно проводиться с учетом мониторинга актуальной госпитальной флоры.

Высокая вероятность панкреатической инфекции, вызванной полирезистентными микроорганизмами, существует и у больных, оперированных первично в связи с инфицированием, что связано с использованием до операции антибиотиков ультраширокого спектра, в том числе обладающих антисинегнойной и антиацетобактерной активностью (имипенем, меропенем) при появлении клинических признаков инфицирования. В то же время, результаты микробиологического исследования показали, что доля бактерий рода *Pseudomonas* и *Acinetobacter*, являющихся наиболее проблемными с точки зрения преодоления резистентности [289; 265], среди первичных возбудителей инфицированного некроза небольшая (11%). По этой причине, применение антибиотиков с антисинегнойной и антиацетобактерной активностью у больных с клиническими признаками инфицирования до микробиологической верификации возбудителя нецелесообразно. Исследование микробного пейзажа при панкреонекрозе на фоне системной антибактериальной терапии и местного использования антимикробных средств при перевязках (диоксидин, мирамистин, хлоргексидин) свидетельствует об очень быстрой смене чувствительности микроорганизмов. При этом возбудитель, выделенный первично, чаще всего не

исчезает, но становится не доминирующим при присоединении других бактерий. С целью своевременной коррекции антимикробного лечения посевы из дренажей или ран необходимо проводить достаточно часто (каждые 2-3 дня).

Выделение **больных ОП с постнекротическими псевдокистами ПЖ** обусловлено особенностями течения заболевания, не позволяющими рассматривать таких пациентов в одной группе ни с интерстициальным, ни с некротическим ОП. По данным КТ с внутривенным болюсным контрастированием признаки некроза ПЖ и/или парапанкреатической клетчатки отсутствуют, но определяется их отек, однородные перипанкреатические жидкостные скопления без стенки, а также изменения, характерные для хронического панкреатита – фиброз ПЖ, увеличение размеров головки, кистозные образования, расширение панкреатического протока, вирсунголитиаз и другие. Длительность заболевания с сохранением болей, гиперамилаземией не характерно для интерстициального ОП. Течение ОП у таких больных сопровождается частым развитием осложнений псевдокист (35%), что определяет клиническую картину заболевания и создает трудности в оценке тяжести заболевания, дифференциальном диагнозе с другой неотложной абдоминальной патологией и в выборе тактики лечения. В этой связи очень важны тщательный сбор анамнеза и экстренные диагностические мероприятия: УЗИ брюшной полости, дополненное доплерографией, КТ с контрастированием, пункция с определением активности α -амилазы, МРТ в режиме МР-холангиопанкреатикографии.

Развитие ОП диктует необходимость проведения консервативного лечения. В то же время возникновение осложнений псевдокист требует экстренной операции. Компромиссным решением у таких пациентов является использование этапного подхода с выполнением вначале хирургического пособия минимального объема, направленного на ликвидацию осложнения параллельно с осуществлением инфузионной, антисекреторной, антибактериальной и иной терапии. В зависимости от клинической ситуации это наружное дренирование кисты под УЗ-контролем или лапаротомным доступом, наружное желчеотведение под УЗ-контролем, проведение ангиоэмболизации при псевдоаневризмах сосудов,

прошивание кровотока в стенке кисты при отсутствии технической возможности селективной ангиоэмболизации. Наши исследования показали, что наружное дренирование только у 7% больных приводит к регрессу псевдокисты, но оно позволяет ликвидировать осложнение, стабилизировать состояние пациента. Наличие у 37% больных с осложнениями псевдокист значительных структурных изменений ПЖ в виде фиброза головки, расширения панкреатического протока, его множественных стриктур, вирсунголитиаза требует второго этапа лечения, направленного на коррекцию перечисленных изменений, а не только на ликвидацию псевдокисты. При отсутствии осложнений псевдокист больные нуждаются в консервативном лечении, направленном на купирование острого воспалительного процесса. Решение о плановой операции основывается на оценке проявлений хронического панкреатита, состояния паренхимы ПЖ, протоковой системы. Перед плановой операцией необходимо тщательно обследовать больного, в том числе для исключения злокачественного кистозного новообразования, а также провести коррекцию электролитных, белковых расстройств.

Рассматривая ОП в целом, следует выделить три категории больных. Первую составляют пациенты с интерстициальной формой легкого течения и однозначно благоприятным исходом заболевания, нуждающиеся лишь в небольшой поддерживающей терапии для его достижения. Другая категория представлена пациентами с фатальным, фактически молниеносным течением болезни с летальным исходом при обширном некрозе ПЖ, недостаточности противовоспалительных механизмов и в силу других, до настоящего времени точно не установленных причин. Увеличение выживаемости возможно за счет обдуманной врачебной тактики у третьей группы больных с тяжелым ОП.

В результате проведенного исследования определены опорные клинические критерии и диагностическая ценность общедоступных лабораторных показателей, что позволяет выделить больных с потенциально тяжелым течением ОП уже при поступлении больного в стационар. Выделены ультразвуковые признаки, на основании которых возможно проведение дифференциального диагноза ОП с

неотложными хирургическими заболеваниями брюшной полости, развитие которых также сопровождается интенсивным болевым синдромом, возникновением шока, выраженной эндогенной интоксикации, перитонита. Внедрен новый метод диагностики с использованием клиновидной дегидратации сыворотки крови, позволяющий не только определять тяжесть и прогнозировать исход ОП, но и осуществлять динамический контроль за эффективностью проводимого лечения. Сывороточный уровень суммарных растворимых фракций мембранных антигенов CD95, CD25, CD54 и CD38 является дополнительным лабораторным критерием оценки тяжести заболевания. Полученные данные об эффективности консервативного и хирургического лечения у больных с различными типами СЖК согласно новой классификации локальных осложнений ОП позволяют выделить следующие категории пациентов: со стабильными размерами стерильных острых некротических скоплений, которым показано проведение консервативных мероприятий, с быстрым увеличением объема в стерильную стадию или нагноением острого некротического скопления, которым показано выполнение пунксионного дренирования или дренирования через мини-доступ (при визуализации крупных формирующихся секвестров в содержимом), со стерильным (при наличии стойкого болевого синдрома) и инфицированным отграниченным некрозом, когда показано внебрюшинное дренирование через мини-доступ. Определено, что выполнение лапаротомии оправдано только у больных с глубоким расположением инфицированного острого некротического скопления, когда невозможно осуществление дренирования миниинвазивным путем. Доказана роль инфракрасной термографии брюшной стенки, которая в комплексе с другими диагностическими мероприятиями позволяет своевременно выявлять гнойные осложнения некротического ОП. Выявленные особенности течения ОП у больных с постнекротическими псевдокистами ПЖ определяют необходимость тщательного обследования этой категории пациентов с целью обнаружения возможного осложнения псевдокисты и выбора метода лечения, направленного в первую очередь на его коррекцию.

Выводы

1. Основными дифференциально-диагностическими критериями острого панкреатита по данным УЗИ являются снижение визуализации поджелудочной железы и крупных сосудов в ее проекции, свободная жидкость в брюшной полости и левосторонний плевральный выпот в первые сутки заболевания, однотипный характер кровотока в чревном стволе и верхней брыжеечной артерии. Дополнительными признаками служат дилатация желчного пузыря с уровнем эхогенной желчи, парез поперечно-ободочной кишки при отсутствии пареза тонкой кишки.
2. Исследование сыворотки крови методом клиновидной дегидратации позволяет оценить тяжесть заболевания и определить прогноз. Мелкая сеть трещин ($OR=45,14$; $CI=12,06-165,67$) и выраженная гиперпигментация в периферической зоне ($\chi^2=11,93$, $\chi^2_{кр}=5,99$), кристаллические структуры в центральной зоне в виде дендритов, ветвящихся под углом 60° или 90° ($\chi^2=17,96$, $\chi^2_{кр}=5,02$), свидетельствуют о тяжелом остром панкреатите и формируются уже в 1-3 сутки. На высокую вероятность летального исхода указывает сочетание указанных признаков, сохранение их в серии анализов или повторное возникновение.
3. Изменение сывороточного уровня sCD95, sCD25, sCD54 и sCD38 носит различный характер при тяжелых и нетяжелых (средней тяжести и легких) вариантах заболевания, но не связано прямо с развитием интерстициальной или некротической формы. При тяжелом остром панкреатите отмечается увеличение сывороточного содержания sCD95 (медиана 858 U/ml) и sCD54 (медиана 76 U/ml), а при легком и средней тяжести – снижение sCD25 (медиана 223 U/ml) и sCD38 (медиана 64 U/ml).
4. Пункционное дренирование СЖК показано в сроки до 4 недель от начала заболевания при быстром увеличении объема острого некротического скопления в стерильную стадию или его нагноении при отсутствии крупных формирующихся секвестров в содержимом. В сроки позднее 4 недель от

начала заболевания при стойком болевом синдроме или нагноении показано дренирование отграниченного некроза из мини-доступа.

5. Эффективность пункционного дренирования как окончательного метода оперативного лечения у больных с нераспространенным парапанкреатитом составляет 67%. При распространенном парапанкреатите вмешательство под УЗ-контролем является первым этапом, позволяющим стабилизировать состояние больного, добиться отграничения очагов некроза и выполнить в последующем секвестрэктомии внебрюшинным доступом.
6. Выполнение лапаротомии с целью дренирования обосновано только у 3% больных инфицированным панкреонекрозом с глубоким расположением острого некротического скопления (в ретродуоденальной зоне, корне брыжейки тонкой кишки) при невозможности миниинвазивного дренирования.
7. С помощью метода инфракрасной термографии брюшной стенки можно оценить вероятность развития гнойных осложнений некротического панкреатита. Наибольшей информативностью обладает отсутствие температурной разности более $1,5^{\circ}\text{C}$ в пределах пальпируемого инфильтрата, что с вероятностью 96% позволяет отвергнуть нагноение.
8. Течение острого панкреатита у больных с псевдокистами поджелудочной железы характеризуется развитием их осложнений в 35% случаев, что важно для выбора диагностического алгоритма и определения тактики лечения. Вмешательства должны носить этапный характер: вначале выполнение операции, направленной на ликвидацию осложнения, а после стихания острого воспаления – на коррекцию имеющихся изменений паренхимы и протоковой системы поджелудочной железы.

Практические рекомендации

1. В оценке тяжести острого панкреатита при поступлении в первую очередь следует учитывать снижение артериального давления, диуреза, наличие одышки, кожных знаков, энцефалопатии. Выявление этих признаков требует госпитализации больного в отделение интенсивной терапии.
2. В целях дифференциального диагноза острого панкреатита с другими неотложными хирургическими заболеваниями брюшной полости при УЗИ необходима комплексная оценка эхоскопических симптомов с учетом сроков от начала заболевания.
3. Свободная жидкость в брюшной полости при УЗИ выявляется при перфоративной язве желудка или двенадцатиперстной кишки уже в течение первого часа от начала заболевания, при остром панкреатите, как правило, не ранее 3 часов, но в течение первых суток, при мезентериальном тромбозе – к концу первых суток или позднее. Левосторонний плевральный выпот является высокоспецифичным ультразвуковым признаком острого панкреатита. Изменение характера кровотока в верхней брыжеечной артерии по отношению к чревному стволу характерно для мезентериального тромбоза. Дилатация петель тонкой кишки с отсутствием перистальтики регистрируется при мезентериальном тромбозе спустя 12 часов и позднее от начала заболевания, у больных острым панкреатитом такая эхоскопическая картина наблюдается только при ферментативном перитоните.
4. Для определения тяжести заболевания и оценки эффективности лечения необходимо проводить исследование сыворотки крови методом клиновидной дегидратации в день госпитализации, ежедневно в течение первых 3 суток и далее не реже одного раза в неделю.
5. Хирургическое лечение больных с СЖК следует начинать с пункционного дренирования под УЗ-контролем в сроки заболевания до 4 недель и при отсутствии визуализации крупных формирующихся секвестров в

содержимом. У пациентов с распространенным парапанкреатитом дренирование целесообразно осуществлять из нескольких доступов.

6. С целью дренирования отграниченного некроза необходимо использовать внебрюшинный мини-доступ.
7. В комплекс мероприятий по динамической оценке течения некротического панкреатита следует включать инфракрасную термографию брюшной стенки с определением температурной разницы в пределах пальпируемого инфильтрата и по отношению к точке сравнения.
8. У больных, поступивших в клинику с диагнозом острый панкреатит, важно получить информацию о наличии псевдокист вследствие перенесенных ранее приступов. Таким больным, наряду с интенсивной терапией острого воспалительного процесса, требуется проведение комплекса диагностических мероприятий по выявлению осложнений псевдокист: нагноения, перфорации, кровотечения, развития синдрома желчной гипертензии и механической желтухи. Вмешательства должны быть минимального объема, достаточного для их ликвидации.
9. Применение антибактериальных препаратов с антисинегнойной и антиацинетобактерной активностью у больных с клиническими признаками инфицирования до микробиологической верификации возбудителя нецелесообразно. Назначение антибактериальных препаратов с целью профилактики инфицирования некроза у пациентов, оперированных в стерильную стадию, необходимо проводить с учетом актуальной госпитальной флоры.

Список использованной литературы

1. Агаев, Б.А. Комплексное лечение острого панкреатита / Б.А. Агаев, З.Е. Джафарли // Хирургия. – 2010. – № 4. – С. 63-65.
2. Алехнович, А.В. Малоинвазивные эндоскопические вмешательства при остром билиарном панкреатите / А.В. Алехнович, Д.Н. Панченков, Ю.В. Иванов // Актуальные проблемы хирургической гепатологии : материалы XX юбилейного междунар. конгр. хирургов-гепатологов России и стран СНГ. – Донецк : Б.и., 2013. – С. 148-149.
3. Андрющенко, В.П. Принцип этапности в хирургическом лечении острого панкреатита с использованием миниинвазивных и традиционных операционных технологий / В.П. Андрющенко, Д.В. Андрющенко // Актуальные проблемы хирургической гепатологии : материалы XX юбилейного междунар. конгр. хирургов-гепатологов России и стран СНГ – Донецк : Б.и., 2013. – С. 149.
4. Бухвалов, А.Г. Динамические видеолапаробурсооменторетро-перитонеоскопии с ультразвуковой кавитацией в растворе антисептиков при осложненных панкреонекрозах // А.Г. Бухвалов, В.Н. Бордуновский // Неотложная хирургия и инфекция в хирургии Межведомственного науч. совета по хирургии РАМН и Минздравсоцразвития РФ : материалы VII Всероссийской конф. общих хирургов с междунар. участием совместно с Пленумом проблемных комиссий. – Красноярск : Б.и., 2012. – С. 36-41.
5. Васильев, А.А. Продленная эпидуральная анестезия как метод профилактики компартмент синдрома у больных острым тяжелым панкреатитом / А.А. Васильев // Украинский журнал хирургии. – 2010. – № 1. – С. 107-109.
6. Вискунов, В.Г. Патоморфологический анализ поджелудочной железы при разных формах панкреонекроза / В.Г. Вискунов, А.А. Асатрян, С.И. Проценко // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. IV, № 1. – С. 135-139.
7. Влияние антимедиаторной терапии на экспрессию матричной РНК в мононуклеарных клетках крови больных острым деструктивным панкреатитом / В.А. Горский, М.А. Агапов, М.В. Хорева, И.В. Леоненко // Анналы хирургической гепатологии. – 2012. – Т. 17, № 3. – С. 94-99.
8. Внутрибрюшная гипертензия и панкреатогенный перитонит / В.Ф. Зубрицкий, М.В. Забелин, А.П. Колтович, А.Л. Левчук, А.Т. Айрапетян, И.В. Голубев, Е.П.

Розберг, Д.Н. Коренев // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2016. – Т. 26, № 1. – С. 41-46.

9. Внутрисветные вмешательства у пациентов с тяжелым панкреонекрозом / В.В. Дарвин, Е.В. Логинов, С.Н. Романенков, Н.В. Зуйк // *Материалы пленума правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ.* – Тюмень : Б.и., 2014. – С. 22-23.

10. Возможности лапароскопической санации при деструктивном панкреатите и прогнозирование его течения / В.В. Рыбачков, А.К. Уткин, А.В. Тевяшов, Д.Е. Дубровина, С.В. Маевский // *Материалы XVII междунар. конгр. хирургов-гепатологов.* – Уфа : Б.и., 2010. – С. 100-101.

11. Глабай, В.П. Резолюция пленума правления международной общественной организации «Ассоциация хирургов-гепатологов» / В.П. Глабай, В.В. Цвиркун // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2014. – Т. 19, № 3. – С. 138-140.

12. Голованова, М.В. Возможности термодиагностики в медицине / М.В. Голованова, Ю.П. Потехина. – Н. Новгород : Б.и., 2011. – 164 с.

13. Гольцов, В.Р. Диагностика и лечение острого панкреатита в ферментативной фазе заболевания : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27 / В.Р. Гольцов. – СПб., 2006. – 398 с.

14. Горпинич, А.Б. Комплексная диагностика осложненного течения деструктивного панкреатита с использованием кристаллографического метода / А.Б. Горпинич, А.В. Мамошин, Р.П. Шаталов // *Вестник новых медицинских технологий.* – 2009. – Т. 3, № 16. – С. 107-109.

15. Гришин, А.В. Гидроторакс как одно из осложнений острого панкреатита / А.В. Гришин, М.Л. Рогаль, С.А. Тарасов // *Неотложная хирургия и инфекция в хирургии Межведомственного науч. совета по хирургии РАМН и Минздравсоцразвития РФ : материалы VII Всероссийской конф. общих хирургов с междунар. участием совместно с Пленумом проблемных комиссий.* – Красноярск : Б.и., 2012. – С. 75-77.

16. Дементьев, К.А. Клинико-диагностическое значение морфологической картины сыворотки крови у пациенток при воспалительных процессах придатков матки : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / К.А. Дементьев. – Пермь, 2013. – 108 с.

17. Диагностика и лечение деструктивных форм острого панкреатита / О.Л. Дегтярев, А.В. Давыденко, М.В. Турбин, С.В. Минкин, В.В. Скар // *Материалы форума «Пироговская хирургическая неделя».* – СПб. : Б.и., 2011. – С. 323-324.

18. Диагностика и лечение острого панкреатита / А.С. Ермолов, П.А. Иванов, Д.А. Благовестнов, А.В. Гришин, В.Г. Андреев. – М. : Издательский дом Видар-М, 2013. – 384 с.
19. Диагностика и лечение панкреатогенного сепсиса / В.А. Гольбрайх, С.С. Маскин, Г.И. Жидовинов, Л.А. Иголкина, Д.С. Лопастейский // Неотложная хирургия и инфекция в хирургии Межведомственного науч. совета по хирургии РАМН и Минздравсоцразвития РФ : материалы VII Всероссийской конф. общих хирургов с междунар. участием совместно с Пленумом проблемных комиссий. – Красноярск : Б.и., 2012. – С. 64-66.
20. Диагностические возможности инфракрасной термографии в обследовании больных с заболеваниями челюстно-лицевой области / Е.А. Дурново, Ю.П. Потехина, М.С. Марочкина, Н.А. Янова, М.Ю. Саакян, Д.В. Рыжевский // Современные технологии в медицине. – 2014. – №6 (2). – С. 61-67.
21. Динамическая видеолапароскопия в диагностике и профилактике осложнений панкреонекроза / М.Д. Дибиров, Г.С. Рыбаков, А.А. Юанов, Р.Р. Нухов, В.М. Талханов, А.М. Алиев // Неотложная хирургия и инфекция в хирургии Межведомственного науч. совета по хирургии РАМН и Минздравсоцразвития РФ : материалы VII Всероссийской конф. общих хирургов с междунар. участием совместно с Пленумом проблемных комиссий. – Красноярск : Б.и., 2012. – С. 85-86.
22. Дюжева, Т.Г. Внутрибрюшная гипертензия у больных тяжелым острым панкреатитом / Т.Г. Дюжева, А.В. Шефер // Хирургия. – 2014. - №1. – С. 21-29.
23. Дюжева, Т.Г. Роль повышения внутрибрюшного давления в развитии полиорганной недостаточности при тяжелом остром панкреатите / Т.Г. Дюжева, А.В. Шефер // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 34-38.
24. Евдокимова, Е.Ю. Ультразвуковая диагностика острого панкреатита и его осложнений / Е.Ю. Евдокимова, С.И. Жестовская // Неотложная хирургия и инфекция в хирургии Межведомственного науч. совета по хирургии РАМН и Минздравсоцразвития РФ : материалы VII Всероссийской конф. общих хирургов с междунар. участием совместно с Пленумом проблемных комиссий. – Красноярск : Б.и., 2012. – С. 102-104.
25. Зейналов, С.М. Дистанционное тепловидение в комплексной диагностике острых хирургических заболеваний органов брюшной полости : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27 / С.М. Зейналов. – Ростов-на-Дону, 1996. – 29 с.

26. Зеновко, Г.И. Термография в хирургии / Г.И. Зеновко. – М. : Медицина, 1998. – 168 с.
27. Ившин, В.Г. Чрескожное лечение больных панкреонекрозом и распространенным парапанкреатитом. Тульская технология / В.Г. Ившин, М.В. Ившин. – Тула: Гриф и К, 2013. – 128 с.
28. Информативность морфологии сыворотки крови для диагностики гиперпластических процессов в женских репродуктивных органах / Л.И. Трубникова, Н.В. Вознесенская, Н.Ю. Тихонова, М.Л. Албутова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 4. – С. 77-81.
29. К вопросу о значимости сывороточной амилазы в диагностике панкреонекроза / Э.Г. Топузов, Ш.И. Галеев, М.А. Рубцов, В.К. Балашов, Е.И. Тирмирецкая, Я.В. Колосовский // Вестник Российской Военно-Медицинской Академии. Прил. – 2009. – Т. 25, № 1. – С. 769.
30. К вопросу о роли ГБО и КВЧ-терапии в комплексном лечении больных с панкреатогенным инфильтратом / И.П. Епифанова, П.А. Иванов, К.Н. Луцык, А.В. Гришин, Д.А. Благовестнов, М.В. Ромасенко, Е.А. Чукина, В.А. Щеткин / Хирург. – 2012. – № 5. – С. 8-12.
31. Клинико-морфологическая характеристика панкреонекроза в свете хирургического лечения / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд, С.З. Бурневич // Анналы хирургии. – 2001. – № 3. – С. 58-62.
32. Кондратенко, П.Г. Хирургическое лечение острого небилиарного асептического некротического панкреатита / П.Г. Кондратенко, М.В. Конькова, И.Н. Джанзиц // Клиническая хирургия. – 2011. – № 2. – С. 18-22.
33. Конфигурация некроза поджелудочной железы и дифференцированное лечение острого панкреатита / Т.Г. Дюжева, Е.В. Джус, А.В. Шефер, Г.Г. Ахаладзе, А.Ю. Чевокин, А.Е. Котовский, Л.В. Платонова, Н.И. Шоно, Э.И. Гальперин // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18, № 1. – С. 92-102.
34. Котельникова, Л.П. Диагностика и хирургическое лечение наружных хронических панкреатических свищей / Л.П. Котельникова, И.Г. Бурнышев, П.Л. Кудрявцев // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Том 16, №5(4). – С. 1400-1402.
35. Краевой, С.А. Кристаллизация сыворотки крови методом открытой капли (угловая дегидратация). Кн. 1 / С.А. Краевой, Н.А. Колтовой. – М.-Смоленск :

Электронный математический и медико-биологический журнал «Математическая морфология», 2016. – 321 с.

36. Кукош, М.В. Оценка эффективности применения октреотида в терапии панкреонекроза. / М.В. Кукош, В.И. Спиридинов, В.А. Трухалев, А.В. Панюшкин // Материалы XX юбилейного междунар. конгр. хирургов-гепатологов стран СНГ. – Донецк : Б.и., 2013. – С. 191-192.

37. Кунцевич, Г.И. Оценка методом дуплексного сканирования гемодинамических параметров чревного ствола и верхней брыжеечной артерии у здоровых лиц / Г.И. Кунцевич, Д.С. Шиленок // Хирургия. – 1993. – № 7. – С. 48-51.

38. Лечебно-диагностическая тактика при остром деструктивном панкреатите в зависимости от показателей интегральных шкал тяжести / В.К. Гостищев, В.И. Хрупкин, А.Н. Афанасьев, А.В. Кириллин, О.Н. Селиванова, А.Б. Шалыгин // Неотложная хирургия и инфекция в хирургии Межведомственного науч. совета по хирургии РАМН и Минздравсоцразвития РФ : материалы VII Всероссийской конф. общих хирургов с междунар. участием совместно с Пленумом проблемных комиссий. – Красноярск : Б.и., 2012. – С. 66-71.

39. Лечение острого деструктивного панкреатита в фазе гнойных осложнений с применением VAC-повязок / И.В. Голиков, Е.В. Куевда, Ю.П. Савченко, В.Г. Славинский, А.А. Кипкеева, В.Р. Самко // Неотложная хирургия и инфекция в хирургии Межведомственного науч. совета по хирургии РАМН и Минздравсоцразвития РФ : материалы VII Всероссийской конф. общих хирургов с междунар. участием совместно с Пленумом проблемных комиссий. – Красноярск : Б.и., 2012. – С. 61-62.

40. Любавина, Н.А. Влияние сахарного диабета 2 типа на клинику, иммунный ответ и микробиоценоз дыхательных путей у больных обструктивными заболеваниями легких : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 ; 14.03.03 / Н.А. Любавина. – Н. Новгород, 2011. – 162 с.

41. Мамошин, А.В. Малоинвазивные хирургические технологии под контролем ультразвуковой томографии в хирургии острого деструктивного панкреатита / А.В. Мамошин, А.В. Борсуков // Пироговская хирургическая неделя : материалы форума. – СПб. : Б.и., 2011. – С. 341.

42. Мембранодестабилизирующие явления при токсическом повреждении легких и сердца и их коррекция / А.П. Власов, Т.В. Тарасова, В.А. Трофимов, И.В. Саушев, Э.И. Начкина, Т.И. Григорьева, Н.Ю. Лещанкина. – М. : Наука, 2010. – 328 с.

43. Место пункционно-дренажного метода в лечении осложнений острого панкреонекроза / А.З. Вафин, А.Н. Айдемиров, Ф.А. Куджева, С.В. Юрин, С.В. Рой, С.С. Семенов, П.Г. Чапарова, А.В. Милосердова // Материалы пленума ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Самара : Б.и.; 2015. – С. 27-28.
44. Метаболические структуры сыворотки крови - маркеры острого панкреатита / Л.В. Савина, Е.Ф. Клименко, М.С. Яковенко, Г.В. Кадыгроб // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2006. – № 3. – С. 62-67.
45. Метод инфракрасной термометрии в оценке течения послеоперационного периода при пластике брюшной стенки по поводу грыж / В.В. Паршиков, Ю.П. Потехина, В.В. Петров, В.П. Градусов, А.И. Ротков, А.Б. Бабурин // Современные технологии в медицине. – 2011. – №1. – С. 99-101.
46. Микроструктурный анализ биологических жидкостей / М.Э. Бузоверя, Ю.П. Щербак, И.В. Шишпор, Ю.П. Потехина // Журнал технической физики. – 2012. – Т. 82, Вып. 7. – С. 123-128.
47. Минеев, Д.А. Динамическое ультразвуковое исследование и видеоэндохирургические технологии в выборе хирургической тактики при деструктивном панкреатите. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Д.А. Минеев. – Пермь, 2010. – 172 с.
48. Минимально инвазивные методы в профилактике и лечении инфицированного панкреонекроза / Б.Н. Котив, С.Я. Ивануса, И.И. Дзидзава, М.В. Лазуткин, С.А. Алентьев, Д.П. Шершень, О.В. Федун, А.В. Смородский, Р.Ф. Абдурахманов // Материалы пленума ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Самара : Б.и., 2015. – С. 68-69.
49. Минимально-инвазивные вмешательства при стерильных жидкостных скоплениях у больных панкреонекрозом / Т.Г. Дюжева, А.В. Шефер, Е.В. Джус, И.А. Семененко, А.Е. Котовский, Л.В. Платонова, Э.И. Гальперин // «Успенские чтения» Материалы научно-практической конференции врачей России с международным участием, посвященной 60-летию кафедры общей хирургии Тверского государственного медицинского университета. – Тверь, 2015. – С. 43.
50. Михайлузов, С.В. Камень большого сосочка двенадцатиперстной кишки и острый панкреатит / С.В. Михайлузов, Е.В. Моисеенкова, М.М. Мисроков // Анналы хирургической гепатологии. – 2015. – Т. 20, № 1. – С. 90-96.

51. Михайлузов, С.В. Миниинвазивные вмешательства под контролем УЗИ при панкреонекрозе / С.В. Михайлузов, Е.В. Моисеев, Р.Ю. Тронин // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 72-78.
52. Морфологические изменения поджелудочной железы при остром экспериментальном панкреатите и при применении комплекса сандостатин-антисыворотка к змеиному яду гадюки обыкновенной / С.И. Проценко, В.Г. Вискунов, А.П. Надеев, В.Н. Федоренко // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. – 2010. – № 3. – С. 218-221.
53. Мухин, А.С. Хирургическое лечение панкреонекроза и его исходов : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27 / А.С. Мухин. – Н. Новгород, 2005. – 253 с.
54. Национальные клинические рекомендации по острому панкреатиту: [Электронный ресурс] // Российское общество хирургов: 2015. URL: // <http://обществохирургов.рф/stranica-pravlenija/unkr/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/nacionalnye-klinicheskie-rekomendaci-po-ostromu-pankreatitu.html>. (Дата обращения: 23.09.2017).
55. Новиков, В.В. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы // В.В. Новиков, А.Ю. Барышников, А.В. Караулов // М. : Изд-во МИА, 2008. – 243 с.
56. Обоснование выбора эффективных антибактериальных средств у больных с острым деструктивным панкреатитом / Э.Х. Байчоров, В.А. Батулин, Р.З. Макушкин, Р.Р. Байрамуков, А.В. Оганесян, С.С. Семенов // *Неотложная хирургия и инфекция в хирургии Межведомственного науч. совета по хирургии РАМН и Минздравсоцразвития РФ : материалы VII Всероссийской конф. общих хирургов с междунар. участием совместно с Пленумом проблемных комиссий*. – Красноярск : Б.и., 2012. – С. 21-23.
57. Обухова, Л.М. Роль протеинов в формировании структурного макропортрета плазмы крови при интоксикации организма : дис. ... д-ра мед. наук : 03.01.04 / Л.М. Обухова. – Н. Новгород, 2010. – 258 с.
58. Оптимизация хирургической тактики при панкреонекрозе / Ш.И. Каримов, М.Ш. Хакимов, А.А. Асраров, У.Х. Давлатов, Ш.Т. Холматов // *Неотложная хирургия и инфекция в хирургии Межведомственного науч. совета по хирургии РАМН и Минздравсоцразвития РФ : материалы VII Всероссийской конф. общих хирургов с междунар. участием совместно с Пленумом проблемных комиссий*. – Красноярск : Б.и., 2012. – С. 116-120.

59. Опыт лечения больных острым деструктивным панкреатитом / А.А. Глухов, П.И. Кошелев, С.Н. Боев, В.Н. Лейбельс, А.А. Андреев, Г.Н. Карпухин, Е.С. Чвикалов, А.П. Остроушко // Неотложная хирургия и инфекция в хирургии Межведомственного научн. совета по хирургии РАМН и Минздравсоцразвития РФ : материалы VII Всероссийской конф. общих хирургов с междунар. участием совместно с Пленумом проблемных комиссий. – Красноярск : Б.и., 2012. – С. 58-60.
60. Осложнения и летальность при миниинвазивном лечении острого некротического панкреатита / Д.В. Мизгирев, Д.Л. Дуберман, А.М. Эпштейн., В.В. Кремлев, С.В. Бобовник, В.Н. Поздеев, Е.В. Прудиева // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 66-71.
61. Основные принципы и результаты лечения панкреонекроза / М.Д. Дибиров, Г.С. Рыбаков, О.Х. Халидов, А.А. Юанов, Т.А. Атаев, М.М. Эльдерханов, Р.Р. Нухов, В.М. Талханов, А.М. Алиев // Неотложная хирургия и инфекция в хирургии Межведомственного науч. совета по хирургии РАМН и Минздравсоцразвития РФ : материалы VII Всероссийской конф. общих хирургов с междунар. участием совместно с Пленумом проблемных комиссий. – Красноярск : Б.и., 2012. – С. 86-89.
62. Особенности лечебной тактики при остром билиарном панкреатите / С.Ф. Багненко, В.Р. Гольцов, М.Ю. Кабанов, М.И. Кузьмин-Крутецкий, Д.Б. Дегтярев, Е.В. Батиг // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 4.
63. Особенности хирургического лечения абсцессов поджелудочной железы // С.Ф. Багненко, В.Р. Гольцов, В.Ф. Озеров, А.М. Бакунов, Д.М. Курочкин // Неотложная хирургия и инфекция в хирургии Межведомственного науч. совета по хирургии РАМН и Минздравсоцразвития РФ : материалы VII Всероссийской конф. общих хирургов с междунар. участием совместно с Пленумом проблемных комиссий. – Красноярск : Б.и., 2012. – С. 18-19.
64. Острый деструктивный панкреатит: анализ традиционных и малоинвазивных вмешательств. / В.В. Дарвин, С.В. Онищенко, А.Я. Ильканич, Е.А. Краснов, В.В. Васильев, М.М. Лысак // Неотложная хирургия и инфекция в хирургии Межведомственного науч. совета по хирургии РАМН и Минздравсоцразвития РФ : материалы VII Всероссийской конф. общих хирургов с междунар. участием совместно с Пленумом проблемных комиссий. – Красноярск : Б.и., 2012. – С. 78-81.
65. Острый деструктивный панкреатит: диагностика и лечение / С.Н. Стяжкина, В.А. Ситников, А.В. Леднева, В.И. Коробейников // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2011. – №5. – С. 110-111.

66. Острый осложненный панкреатит: результаты применения минимально инвазивных методов / Е.Н. Деговцов, С.И. Возлюбленный // Материалы пленума правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Тюмень : Б.и., 2014. – С. 26-27.
67. Острый панкреатит: дифференцированная лечебно-диагностическая тактика : практическое руководство / М.В. Лысенко, А.С. Девятков, С.В. Урсов, В.Г. Пасько, А.М. Грицюк. – М. : Литтерра, 2010. – 192 с.
68. Открытые дренирующие операции в хирургическом лечении распространенного инфицированного панкреонекроза / А.Ц. Буткевич, А.П. Чадаев, А.Ю. Лапин, С.В. Свиридов. – М. : Граница, 2007. – 390 с.
69. Оценка результатов хирургического лечения острого деструктивного панкреатита / А.Н. Афанасьев, А.В. Кириллин, А.Б. Шалыгин, И.Н. Смыслов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010. – № 4. – С. 308-316.
70. Оценка тяжести иммунных расстройств и прогнозирование развития гнойно-септических осложнений у пациентов с неотложной хирургической патологией / Г.В. Булава, М.М. Абакумов, Н.В. Боровкова, В.Б. Хватов, М.А. Годков // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2009. – Т. 168, № 3. – С. 10-16.
71. Паранкреатит: прогноз распространённости воспалительных изменений и предупреждение их дальнейшего развития / Э.И. Гальперин, Т.Г. Дюжева, А.В. Шефер, Е.В. Джус, Л.В. Платонова, Г.Г. Ахаладзе, А.Ю. Чевокин, К.В. Докучаев // Актуальные проблемы хирургической гепатологии : тезисы XVII междунар. конгр. хирургов-гепатологов России и стран СНГ. – Уфа: Б.и., 2010. – С. 24.
72. Паскарь, С.В. Дифференцированное лечение больных острым деструктивным панкреатитом / С.В. Паскарь // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 81-86.
73. Патогенез и лечение острого гнойного холангита / Э.И. Гальперин, Г.Г. Ахаладзе, А.Е. Котовский, К.Г. Глебов, А.Ю. Чевокин, О.Н. Момунова // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 10-15.
74. Первый опыт видеолaparоскопической фенестрации забрюшинной клетчатки у больных некротизирующим панкреатитом в период панкреатогенного шока и ферментной токсемии / М.И. Прудков, Е.В. Нишневич, З.М. Насретдинов, А.Ю. Кармацких, В.В. Абакумов, Э.Л. Клевакин, Е.В. Деревянко, Д.А. Томцев // Материалы XVI междунар. конгр. хирургов-гепатологов. – Екатеринбург : Б.и., 2009. – С. 90.

75. Пиманов, С.И. Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии / С.И. Пиманов. – М. : Практическая медицина, 2016. – 416 с.
76. Полушин, С.Ю. Варианты течения атипичных форм иерсиниоза с поражением поджелудочной железы / С.Ю. Полушин, Г.И. Синенченко, В.Е. Назаров // Вестник Российской Военно-Медицинской Академии. Прил. – 2009. – Т. 25, № 1.– С. 959.
77. Практическая значимость измерения внутрибрюшного давления у пациентов с панкреонекрозом / М.Ш. Цициашвили, Р.Р. Габайдуллин, В.Е. Богдатыев, Т.Ж. Якубов // Хирургия. – 2011. – № 7. – С. 4-9.
78. Принципы лучевой диагностики гнойно-некротического парапанкреатита / С.Ф. Багненко, В.Р. Гольцов, В.Е. Савелло, А.А. Уточкин, Д.А. Дымников // Тез. докл. 16 междунар. конгр. хирургов-гепатологов. – Екатеринбург : Б.и., 2009. – С. 54.
79. Прудков, М.И. Эволюция инфицированного панкреонекроза, топическая диагностика и лечение гнойных осложнений / М.И. Прудков, Ф.В. Галимзянов // Анналы хирургической гепатологии. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 42-49.
80. Псевдокисты поджелудочной железы: эффективность чрескожной миниинвазивной технологии формирования панкреатоцистогастроанастомоза на стенке / Д.П. Харьков, А.М Федорук., А.В. Савченко, О.О. Руммо // Анналы хирургической гепатологии. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 117-124.
81. Ранние инспираторные предикторы формирования синдрома интраабдоминальной гипертензии в эксперименте / Ш.В. Тимербулатов, В.Е. Лешкова, М.А. Садритдинов, В.М. Сибаев, Р.М. Сахаутдинов, Б.И. Гиматдинов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – № 2. – С. 349-351.
82. Рациональная хирургическая тактика в лечении деструктивных форм острого панкреатита / М.Ф. Заривчацкий, С.В. Смоленцев, А.А. Смольков, Г.М. Богатырева // Материалы XX юбилейного международного конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ "Актуальные проблемы хирургической гепатологии". – Донецк : Б.и., 2013 – С. 172-173.
83. Резолюция XX международного конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ "Актуальные проблемы хирургической гепатологии" // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18, № 4. – С. 131-134.
84. Результаты использования пункционно-катетерного способа в комбинированном лечении панкреонекроза. / В.С. Тарасенко, Т.С. Рахмаев, А.А. Копейкин, Д.А. Никитин, И.В. Баконина, И.А. Луньков, Н.В. Радионова, А.В. Стрижева // Материалы

плenums правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Тюмень : Б.и., 2014. – С. 71-72.

85. Ризаев, К.С. Оптимизация диагностики и лечения острого панкреатита / К.С. Ризаев, Б.К. Алтиев, Ш.Э. Баймурадов // Материалы XXIV международного конгресса ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ "Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии". – Санкт-Петербург : Б.и., 2017. – С. 73-74.

86. Рубцов, М.А. Сывороточные маркеры в диагностике тяжелого панкреатита / М.А. Рубцов, Я.П. Абдуллаев, Ш.И. Галеев // Пироговская хирургическая неделя : материалы форума. – СПб. : Б.и., 2011. – С. 348.

87. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / под ред. В.С. Савельева. – М. : Триада-Х, 2004. – 640 с.

88. Савельев, В.С. Абдоминальная хирургическая инфекция : российские национальные рекомендации / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд. – М. : Б.и., 2011. – 98 с.

89. Савельев, В.С. Панкреонекрозы / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, С.З. Бурневич. – М. : МИА, 2008. – 264 с.

90. Савельев, В.С. Сепсис в начале XXI века / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд. – М : Литтера, 2006. – 176 с.

91. Савина, Л.В. Кристаллоскопические структуры сыворотки крови в клинике внутренних болезней : дис. ... д-ра. мед. наук : 14.00.05. – Пермь, 1992. – 56 с.: ил.

92. Самарцев, В.А. Возможности ультразвукового исследования при остром панкреатите / В.А. Самарцев, Д.А. Минеев, П.Я. Сандаков // Материалы XX юбилейного международного конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ "Актуальные проблемы хирургической гепатологии". – Пермь : Б.и., 2014. – С. 224-225.

93. Сандаков, П.Я. Хирургическое и консервативное лечение больных острым панкреатитом / П.Я. Сандаков, В.А. Самарцев, Д.А. Минеев // Хирургия. – 2014. – №10. – С. 56-63.

94. Способ диагностики рассеянного склероза : патент № 2242759 С1 Рос. Федерация, МПК⁷G01N33/48 / Ю.П. Потехина, О.В. Котова, А.В. Густов ; заявитель и патентообладатель Нижегородская государственная медицинская академия. – № 2003116272/15 ; заяв. 02.06.2003; опубл. 20.12.2004. – 3 с. : ил.

95. Способ дифференциальной диагностики жидкостных образований, осложняющих течение острого деструктивного панкреатита : патент № 2428921 С1

Рос. Федерация, МПК А61В 5/00, А61В 8/08 / А.Б. Горпинич, А.В. Мамошин, Р.П. Шаталов; заявитель и патентообладатель А.Б. Горпинич. – № 2010115838/14; заяв. 22.04.2010; опубл. 20.09.2011. – 10 с.: ил.

96. Сравнение шкал BISAP, APACHE-II, RANSON`S в прогнозировании тяжести заболевания и летальности при остром панкреатите / А.И. Дронов, И.А. Ковальская, Т.В. Лубенец, К.С. Бурмич // Український Журнал Хірургії. – 2011. – № 5. – С. 39-41.

97. Тактические и оперативно-хирургические возможности лечения инфицированного панкреонекроза / В.М. Бенсман, Ю.П. Савченко, И.В. Голиков, В.В. Чайкин // Неотложная хирургия и инфекция в хирургии Межведомственного науч. совета по хирургии РАМН и Минздравсоцразвития РФ : материалы VII Всероссийской конф. общих хирургов с междунар. участием совместно с Пленумом проблемных комиссий. – Красноярск : Б.и., 2012. – С. 28-31.

98. Толстой, А.Д. Острый панкреатит. Трудности, возможности, перспективы. Клинические лекции / А.Д. Толстой. – СПб. : Предприятие Санкт-Петербургского Союза художников, 1997. – 140 с.

99. Узловые вопросы диагностики и лечения острого панкреатита, определяющие дифференцированную тактику ведения больных. / Т.Г. Дюжева, А.В. Шефер, Е.В. Джус, Г.Г. Ахаладзе, А.Ю. Чевокин, А.Е. Котовский, Л.В. Платонова, Э.И. Гальперин // Материалы юбилейного междунар. конгр. ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ. – Донецк : Б.и., 2013. – С. 171-172.

100. Узловые вопросы лечения деструктивного панкреатита / Э.И. Гальперин, Т.Г. Дюжева, К.В. Докучаев, Г.С. Погосян, Г. Г. Ахаладзе, А. Ю. Чевокин, Т. В. Шахова, Б.А. Алиев // Анналы хирургической гепатологии. – 2001. – Т. 6, № 1. – С. 139-142.

101. Ультраструктурные изменения печени и выбор хирургической тактики при механической желтухе у больных пожилого возраста / В.В. Паршиков, С.Г. Измайлов, Е.И. Яковлева, М.Л. Смирнова, А.А. Самсонов, Р.В. Романов, А.В. Самсонов, В.П. Градусов, В.В. Петров, В.А. Ходак // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 18-19.

102. Устройство для чрескожного дренирования полостных образований : патент № 2019200 С1 Рос. Федерация, МПК А61М25/08, А61М27/00 / В.Г. Ившин, В.Н. Королев ; заявитель и патентообладатель Ившин Владислав Геннадьевич. – № 4941011/14 ; заяв. 03.06.1991; опубл. 15.09.1994. – 5 с. : ил.

103. Участие мутантных генов в патогенезе острого идиопатического панкреатита / Ю.С. Винник, О.В. Первова, Д.В. Черданцев, Н.М. Титова // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. IV, № 3. – С. 446-449.
104. Чрескожные вмешательства в лечении больных псевдокистами поджелудочной железы / А.А. Ребров, Д.Ю. Семенов, В.В. Васильев, З.А. Гуня, В.В. Мельников, А.А. Ваганов // Анналы хирургической гепатологии. – 2017. – Т. 22, № 1. – С. 49-55.
105. Чрескожные вмешательства при гнойно-некротических осложнениях панкреонекроза / Ю.В. Кулезнева, О.В. Мороз, Р.Е. Израилов, Е.А. Смирнов, В.П. Егоров // Анналы хирургической гепатологии. – 2015. – Т. 20, № 2. – С. 90-97.
106. Чрескожные дренирующие операции под контролем УЗИ в лечении больных ферментативным перитонитом при остром панкреатите тяжелого течения / А.А. Ребров, Д.Ю. Семенов, В.В. Мельников, П.П. Ткач // Анналы хирургической гепатологии. – 2012. – Т. 17, № 3. – С. 100-103.
107. Чуклин, С.Н. Оксидативный и нитрозативный стресс при остром панкреатите / С.Н. Чуклин, И.Ю. Бигальский // Тез. докл. XVII междунар. конгр. хирургов-гепатологов. – Уфа : Б.и., 2010. – С. 142.
108. Шабалин, В.Н. Кристаллографические методы исследования в медицине / В.Н. Шабалин, С.Н. Шатохина // Сб. науч. тр. 1-й Всероссийской науч.-практ. конф. (Москва, 14-15 окт. 1997 г.). – М. : МОНИКИ, 1997. – 138 с.
109. Шабалин, В.Н. Морфология биологических жидкостей организма / В.Н. Шабалин, С.Н. Шатохина. – М. : Хризостом, 2001. – 304 с.
110. Шаповальянц, С.Г. Оперативные вмешательства при остром деструктивном панкреатите / С.Г. Шаповальянц, А.Г. Мыльников, А.Г. Паньков // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 58-65.
111. Янгуразова, Е.В. Синдром интраабдоминальной гипертензии при панкреонекрозе / Е.В. Янгуразова, В.И. Никольский // Материалы межрегиональной науч.-практ. конф. – Саранск : Б.и., 2011. – С. 145-146.
112. A comparison of multi-factor scoring systems and single serum markers for the early prediction of the severity of acute pancreatitis / W.H. He, Y. Zhu, Y. Zhu, Q. Jin, H.R. Xu, Z.J. Xion, M. Yu, L. Xia, P. Liu, N.H. Lu // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2017. Apr 17.
113. A comparison of the accuracy of ultrasound and computed tomography in common diagnoses causing acute abdominal pain / A. van Randen, W. Laméris, H.W. van Es, H.P.M. van Heesewijk, B. van Ramshorst, W. ten Hove, W.H. Bouma, M.S. van Leeuwen, E.M. van

Keulen, P.M. Bossuyt, J. Stoker, M.A. Boermeester // *Eur. Radiol.* – 2011. – № 21. – P. 1535-1545.

114. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome / H.C. van Santvoort, O.J. Bakker, T.L. Bollen [et al.] // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 141, № 4. – P. 1254-1263.

115. A pancreatic ductal leak should be sought to direct treatment in patients with acute pancreatitis / S.T. Lau, E.J. Simchuk, R.A. Kozarek, L.W. Traverso // *Am. J. Surg.* – 2001. – Vol. 181, № 5. – P. 411-415.

116. A Study on the Etiology, Severity, and Mortality of 3260 Patients With Acute Pancreatitis According to the Revised Atlanta Classification in Jiangxi, China Over an 8-Year Period / Y. Zhu, X. Pan, H. Zeng, W. He, L. Xia, P. Liu, Y. Zhu, Y. Chen, N. Lv // *Pancreas.* – 2017. – Vol. 46, № 4. – P. 504-509.

117. A unifying concept: pancreatic ductal anatomy both predicts and determines the major complications resulting from pancreatitis / W.H. Nealon, M. Bhutani, T.S. Riall, G. Raju, O. Ozkan, R. Neilan // *J. Am. Coll. Surg.* – 2009. – Vol. 208, № 5. – P. 790-799.

118. Abdominal Compartment Syndrome and Intra-abdominal Ischemia in Patients with Severe Acute Pancreatitis / M. Smit, K.T. Buddingh, B. Bosma, V.B. Nieuwenhuijs, H.S. Hofker, J.G. Zijlstra // *World J Surg.* – 2016. – Vol. 40, № 6. – P. 1454-1461.

119. Abdominal compartment syndrome in patients with severe acute pancreatitis in early stage / H. Chen, F. Li, J.B. Sun, J.G. Jia // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, № 22. – P. 3541-3548.

120. Acharya, C. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis / C. Acharya, S. Navina, V.P. Singh // *Pancreatol.* – 2014. – Vol. 14, № 5. – P. 403-408.

121. Acinar inflammatory response to lipid derivatives generated in necrotic fat during acute pancreatitis / A. Mateu, L. Ramudo, M.A. Manso, D. Closa, I. De Dios // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2014. – Vol. 1842, № 9. – P. 1879-1886.

122. Acute necrotizing pancreatitis: Surgical indications and technical procedures / J.M. Aranda-Narvez, A.J. Gonzalez-Sanchez, M.C. Montiel-Casado, A. Titos-Garcia, J. Santoyo-Santoyo // *World J. Clin. Cases.* – 2014. – Vol. 12, № 2. – P. 840-845.

123. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P.A. Banks, T.L. Bollen, C. Dervenis, H.G. Gooszen, C.D. Johnson, M.G. Sarr, G.G. Tsiotos, S.S. Vege // *Gut.* – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 102-111.

124. Acute pancreatitis in intraductal papillary mucinous neoplasms: A common predictor of malignant intestinal subtype / V. Morales-Oyarvide, M. Mino-Kenudson, C.R. Ferrone, L.A. Gonzalez-Gonzalez, A.L. Warshaw, K.D. Lillemoe, C. Fernández-Del Castillo // *Surgery*. – 2015. – Vol. 158, № 5. – P. 1219-1225.
125. Acute pancreatitis in obesity: adipokines and dietary fish oil / H.H. Al-Azzawi, T.E. Wade, D.A. Swartz-Basile, S. Wang, H.A. Pitt, N.J. Zyromski // *Dig. Dis. Sci.* – 2011. – Vol. 56, № 8. – P. 2318-2325.
126. Acute pancreatitis: A 7 year retrospective cohort study of the epidemiology, aetiology and outcome from a tertiary hospital in Jamaica / G.P. Reid, E.W. Williams, D.K. Francis, M.G. Lee // *Ann. Med. Surg. (Lond)*. – 2017. Vol. 20. – P. 103-108.
127. Acute pancreatitis: extrapancreatic necrosis volume as early predictor of severity / O. Meyrignac, S. Lagarde, B. Bournet, F.Z. Mokrane, L. Buscail, H. Rousseau, P. Otal // *Radiology*. – 2015. – Vol. 6, № 1. – P. 119-128.
128. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis / E.J. Balthazar, D.L. Robinson, A.J. Megibow, J.H. Ranson // *Radiology*. – 1990. – Vol. 174, № 2. – P. 331-336.
129. Admission Hematocrit and Rise in Blood Urea Nitrogen at 24 h Outperform other Laboratory Markers in Predicting Persistent Organ Failure and Pancreatic Necrosis in Acute Pancreatitis: A Post Hoc Analysis of Three Large Prospective Databases / E. Koutroumpakis, B.U. Wu, O.J. Bakker et. al. // *Am J Gastroenterol*. – 2015. – Vol. 110, № 12. – P. 1707-1716.
130. Age-dependent vulnerability to experimental acute pancreatitis is associated with increased systemic inflammation and thrombosis / D. Okamura, M.E. Starr, E.Y. Lee, A.J. Stromberg, B.M. Evers, H. Saito // *Aging. Cell*. – 2012. – Vol. 11, № 5. – P. 760-769.
131. Alpha-Chain phosphorylation of the human leukocyte CD11b/CD18 (Mac-1) integrin is pivotal for integrin activation to bind ICAMs and leukocyte extravasation / S.C. Fagerholm, M. Varis, M. Stefanidakis, T.J. Hilden, C.G. Gahmberg // *Blood*. – 2010. – Vol. 108, № 10. – P. 3379-3386.
132. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis / S. Tenner, J. Baillie, J. DeWitt, S.S. Vege // *Am. J. Gastroenterol*. – 2013. – Vol. 108, № 9. – P. 1400-1416.
133. Analysis of the delayed approach to the management of infected pancreatic necrosis / N. Doctor, S. Philip, V. Gandhi, M. Hussain, S.G. Barreto // *World J. Gastroenterol*. – 2011. – Vol. 17, № 3. – P. 366-371.

134. Analysis of the spectrum and resistance of pathogen causing sepsis in patients with severe acute pancreatitis / H.X. Ma, L. He, S.W. Cai, X.L. Xin, H.D. Shi, L. Zhou, X.J. Shi // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* – 2017. – Vol. 55, № 5. – P. 378-383.
135. Anti-inflammatory effects of peritoneal lavage in acute pancreatitis / L.J. Souza, A.M. Coelho, S.N. Sampietre, J.O. Martins, J.E. Cunha, M.C. Machado // *Pancreas.* – 2010. – Vol. 39, № 8. – P. 1180-1184.
136. Balthazar, E.J. Staging of acute pancreatitis / E.J. Balthazar // *Radiol. Clin. North. Am.* – 2002. – Vol. 40, № 6. – P. 1199-1209.
137. Banks, P.A. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis / P.A. Banks, L. Martin, M.L. Freeman // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 2379-2400.
138. Beger, H.G. Diseases of the Pancreas: Current Surgical Therapy / H.G. Beger, S. Matsuno, J.L. Cameron. – Berlin : Springer, 2008. – 905 p.
139. Biofilm development by clinical isolates of *Staphylococcus* spp. from retrieved orthopedic prostheses / J. Esteban, D. Molina-Manso, I. Spiliopoulou, J. Cordero-Ampuero, R. Fernandez-Roblas, A. Foka, E. Gomez-Barrena // *Acta Orthop.* – 2010. – Vol. 81, № 6. – P. 674-679.
140. Bo, Xiao Magnetic resonance imaging for acute pancreatitis / Xiao Bo, Zhang Xiao-Ming // *World J. Radiol.* – 2010. – Vol. 2, № 8. – P. 298-308.
141. Bradley, E.L. 3rd. Indications for surgery in necrotizing pancreatitis - a millennial review / E.L. Bradley 3rd. // *JOP.* – 2000. – Vol. 1, № 1. – P.1-3.
142. Bradley, E.L. A clinically based classification system for acute pancreatitis :summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis (Atlanta, GA, 11-13 Sept. 1992) / E.L. Bradley // *Arch. Surg.* – 1993. – Vol. 128. – P. 586-590.
143. Caffeine protects against experimental acute pancreatitis by inhibition of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-mediated Ca^{2+} release / W. Huang, M.C. Cane, R. Mukherjee, P. Szatmary, X. Zhang, V. Elliott, Y. Ouyang, M. Chvanov, D. Latawiec, L. Wen, D.M. Booth, A.C. Haynes, O.H. Petersen, A.V. Tepikin, D.N. Criddle, R. Sutton // *Gut.* – 2017. – Vol. 66, № 2. – P. 301-313
144. Calcium signaling of pancreatic acinar cells in the pathogenesis of pancreatitis / J. Li, R. Zhou, J. Zhang, Z.F. Li // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 21-20, № 43. – P. 16146-16152.
145. Central and extrapontine myelinolysis affecting the brain and spinal cord. An unusual presentation of pancreatic encephalopathy / A. Hornik, F.J. Rodriguez Porcel, C.Agha, M.

Flaster, S. Morales Vidal, M.J. Schneck, J. Lee, J. Biller // *Front. Neurol.* – 2012. – Vol. 3 – P. 135.

146. Chvanov, M. Pharmacologically directed cell disposal labeling damaged cells for phagocytosis as a strategy against acute pancreatitis // M. Chvanov, O.H. Petersen, A.V. Tepikin // *Molecular. interventions.* – 2010. – Vol. 10, № 2. – P. 80-85.

147. Classification of severity of acute pancreatitis / T.D. Campos, J.G. Parreira, J.C. Assef, S. Rizoli, B. Nascimento, G.P. Fraga // *Rev. Col. Bras. Cir.* – 2013. – Vol. 40, № 2. – P. 164-168.

148. Clinical significance of presence and extent of extrapancreatic necrosis in acute pancreatitis / S.S. Rana, V. Sharma, R.K. Sharma, P. Chhabra, R. Gupta, D.K. Bhasin // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 30, № 4. – P. 794-798.

149. CO₂ abdominal insufflation decreases local and systemic inflammatory response in experimental acute pancreatitis / M.C. Machado, A.M. Coelho, J.O. Martins, S.N. Sampietre, N.A. Molan, R.A. Patzina, M.A. Machado, S. Jancar // *Pancreas.* – 2010. – Vol. 39, № 2. – P. 175-181.

150. Combined endoscopic transgastric drainage and video assisted retroperitoneal pancreatic debridement - The best of both worlds for extensive pancreatic necrosis with enteric fistulae / P.J. Fagenholz, A. Thabet, P.R. Mueller, D.G. Forcione // *Pancreatology* – 2016. – Vol. 16, № 5. – P. 788-790.

151. Combined totally mini-invasive approach in necrotizing pancreatitis: a case report and systematic literature review / L. Sorrentino, O. Chiara, M. Mutignani, F. Sammartano, P. Brioschi, S. Cimbanassi // *World J. Emerg. Surg.* – 2017. – Vol. 12, № 16. – P. 1-14.

152. Comparison of contrast-enhanced CT with diffusion -weighted MRI in the Evaluation of patients with acute biliary pancreatitis / M. İlhan, M. Üçüncü, A.F.K. Gök et. al. // *Turk J Surg.* – 2017. – Vol. 33, № 3. – P. 153-157.

153. Connections between genetics and clinical data: Role of MCP-1, CFTR, and SPINK-1 in the setting of acute, acute recurrent, and chronic pancreatitis / G.M. Cavestro, R.A. Zupardo, S. Bertolini, G. Sereni, L. Frulloni, S. Okolicsanyi, C. Calzolari, S.K. Singh, M. Sianesi, P. Del Rio, G. Leandro, A. Franzè, F. Di Mario // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105, № 1. – P. 199-206.

154. Contrast-enhanced ultrasound in the staging of acute pancreatitis / T. Ripolles, M.J. Martinez, E. Lopez, I. Castello, F. Delgado // *Eur. Radiol.* – 2010. – Vol. 20, № 10. – P. 2518-2523.

155. Correlation of Body Mass Index and Waist-Hip Ratio with Severity and Complications of Hyperlipidemic Acute Pancreatitis in Chinese Patients / L. Yang, J. Liu, Y. Xing, L. Du, J. Chen, X. Liu, J. Hao // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2017. – Doi: 10.1155/2017/6757805.
156. C-Reactive Protein: Rethinking its Role in Evaluating the Severity of Hyperlipidemic Acute Pancreatitis / G. Yin, G. Hu, X. Cang, G. Yu, Y. Hu, M. Xing, C. Chen, Y. Huang, M. Tang, Y. Zhao, G. Cheng, R. Wan, X. Wang // *Pancreas.* – 2014. – Vol. 43, № 8. – P. 1323-1328.
157. Criddle, D.N. Reactive oxygen species, Ca(2+) stores and acute pancreatitis; a step closer to therapy? // *Cell. Calcium.* – 2016. – Vol. 60, № 3. – P. 180-189.
158. Da Silva, S. Acute Pancreatitis Etiology Investigation: A Workup Algorithm Proposal / S. Da Silva, M. Rocha, J. Pinto-de-Sousa // *Port. J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 24, № 3. – P. 129-136.
159. De Waele, J.J. Rational use of antimicrobials in patients with severe acute pancreatitis / J.J. de Waele // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 32, № 2. – P. 174-180.
160. Debridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis: insights into indications and outcomes in 167 patients / J.R. Rodriguez, A.O. Razo, J. Targarona, S.P. Thayer, D.W. Rattner, A.L. Warshaw, C. Fernandez-del Castillo // *Ann. Surg.* – 2008. – Vol. 247, № 1. – P. 294-299.
161. Deletion Of XIAP reduces the severity of acute pancreatitis via regulation of cell death and nuclear factor- κ B activity / Y. Liu, X.D. Chen, J. Yu, J.L. Chi, F.W. Long, H.W. Yang, K.L. Chen, Z.Y. Lv, B. Zhou, Z.H. Peng, X.F. Sun, Y. Li, Z.G. Zhou // *Cell Death Dis.* – 2017. - Vol. 8, № 3. – E. 2685. – doi: <http://doi.org/10.1038/cddis.2017.70>.
162. Diagnosing acute pancreatitis-Clinical and radiological characterisation of patients without threefold increase of serum lipase / M. Avanesov, A. Löser, S. Keller, J.M. Weinrich, A. Laqmani, G. Adam, M. Karul, J. Yamamura // *Eur J Radiol.* – 2017. – Vol. 95. – P. 278-285.
163. Diagnostic strategy and timing of intervention in infected necrotizing pancreatitis: an international expert survey and case vignette study / J. van Grinsven, S. van Brunschot, O.J. Bakker, T.L. Bollen [et al.] // *HPB.* – 2015. – doi:10.1111/hpb.12491.
164. Dias, B.H. Procalcitonin Strip Test as an Independent Predictor in Acute Pancreatitis / B.H. Dias, A.P. Rozario, S.A. Olakkengil // *Indian J Surg.* – 2015. – Vol. 77, Suppl. 3. – P. 1012-1017.

165. Differential roles of inflammatory cells in pancreatitis / J. Mayerle, A. Dummer, M. Sessler, S.R. Malla, C. van den Brandt, S. Teller, A. Aghdassi, C. Nitsche, M.M. Lerch // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 27, Suppl. 2. – P. 47-51.
166. Disconnected duct syndrome: refractory inflammatory external pancreatic fistula following percutaneous drainage of an infected peripancreatic fluid collection. A case report and review of the literature / R. Solanki, S.B. Koganti, N. Bheerappa, R.A. Sastry // *JOP. J. Pancreas.* – 2011. – Vol. 12, № 2. – P. 177-180.
167. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study / M. de Bernardinis, V. Violi, L. Roncoroni, A.S. Boselli, A. Giunta, A. Peracchia // *Crit Care Med.* – 1999. – Vol. 27, № 10. – P. 2272-2283.
168. Distinctive roles of unsaturated and saturated fatty acids in hyperlipidemic pancreatitis / Y.T. Chang, M.C. Chang, C.C. Tung, S.C. Wei, J.M. Wong // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 32. – P. 9534-9543.
169. Doctor, N. Management of severe acute pancreatitis / N. Doctor, P. Agarwal, V. Gandhi // *Indian J. Surg.* – 2012. – Vol. 74, № 1. – P. 40-46.
170. Does the duration of abdominal pain prior to admission influence the severity of acute pancreatitis? / K. Kapoor, K. Repas, V.K. Singh, D.L. Conwell, K.J. Morteale, B.U. Wu, P.A. Banks // *JOP.* – 2013. – Vol. 14, № 21. – P. 71-75.
171. Domagala-Kulawik, J. Fas in bronchoalveolar lavage fluid of patients with sarcoidosis in relation to cigarette smoking / J. Domagala-Kulawik, T. Urbankowski, A.S. Safianowska // *Hum. Immunol.* – 2013. – Vol. 74, № 7. – P. 858-860.
172. Draining sterile fluid collections in acute pancreatitis? Primum non nocere! / M.G. Besselink, H.C. van Santvoort, O.J. Bakker, T.L. Bollen, H.G. Gooszen // *Surg. Endosc.* – 2011. – Vol. 25(1). – P. 331-332.
173. Drug-induced acute pancreatitis: a review / M. Jones, O.M. Hall, A.M. Kaye, A.D. Kaye // *Ochsner J.* – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 45-51.
174. Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Timing and impact of infections in acute pancreatitis / M.G. Besselink, van H.C. Santvoort, M.A. Boermeester, V.B. Nieuwenhuijs, H. van Goor, C.H. Dejong, A.F. Schaapherder, H.G. Gooszen // *Br. J. Surg.* – 2009. – Vol. 96 № 3. – P. 267-273.
175. Dutch Pancreatitis Study Group. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis / H.C. van Santvoort, M.G. Besselink, O.J. Bakker, H.S. Hofker, M.A. Boermeester, C.H. Dejong, H. van Goor, A.F. Schaapherder, C.H. van Eijck, T.L.

Bollen, B. van Ramshorst, V.B. Nieuwenhuijs, R. Timmer, J.S. Laméris, P.M. Kruijt, E.R. Manusama, E. van der Harst, G.P. van der Schelling, T. Karsten, E.J. Hesselink, C.J. van Laarhoven, C. Rosman, K. Bosscha, R.J. de Wit, A.P. Houdijk, M.S. van Leeuwen, E. Buskens, H.G. Gooszen // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362, № 16. – P. 1491-1502.

176. Dutch Pancreatitis Study Group. Abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis: a systematic review / S. van Brunschot, A.J. Schut, S.A. Bouwense, M.G. Besselink, O.J. Bakker, H. van Goor, S. Hofker, H.G. Gooszen, M.A. Boermeester, H.C. van Santvoort // *Pancreas.* – 2014. – Vol. 43, № 5. – P. 665-674.

177. Dutch Pancreatitis Study Group. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis / M.C. van Baal, H.C. van Santvoort, T.L. Bollen, O.J. Bakker, M.G. Besselink, H.G. Gooszen // *Br. J. Surg.* – 2011. – Vol. 98, № 1. – P. 18-27.

178. Dynamic changes of IL-2/IL-10, sFas and expression of Fas in intestinal mucosa in rats with acute necrotizing pancreatitis / S.C. Dang, J.X. Zhang, J.G. Qu, Z.F. Mao, X.Q. Wang, B. Zhu // *World Journal of Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 14, № 14. – P. 2246-2250.

179. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. / E.P. Dellinger, J.M. Tellado, N.E. Soto, S.W. Ashley, P.S. Barie, T. Dugernier, C.W. Imrie, C.D. Johnson, H.P. Knaebel, P.F. Laterre, E. Maravi-Poma, J.J. Kissler, M. Sanchez-Garcia, S. Utzolino // *Ann. Surg.* – 2007. – Vol. 245 № 5. – P. 674-683.

180. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study / B.M. Rau, E.A. Kemppainen, A.A. Gumbs, M.W. Buchler, K. Wegscheider, C. Bassi, P.A. Puolakkainen, H.G. Beger // *Ann. Surg.* – 2007. – Vol. 245, № 5. – P. 745-754.

181. Early diagnosis and severity assessment of acute pancreatitis (AP) using MR elastography (MRE) with spin-echo echo-planar imaging / Y. Shi, Y. Liu, Y.Q. Liu, F. Gao, J.H. Li, Q.J. Li, Q.Y. Guo // *J Magn Reson Imaging.* – 2017. – Vol. 46, № 5. – P. 1311-1319.

182. Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction: a randomized clinical trial / A. Oría, D. Cimmino, C. Ocampo, W. Silva, G. Kohan, H. Zandalazini, C. Szelagowski, L. Chiappetta // *Ann Surg.* – 2007. – Vol. 245, № 1. – P. 10-17.

183. Early hemoconcentration is associated with pancreatic necrosis only among transferred patients / B.U. Wu, D.L. Conwell, V.K. Singh, K. Repas, R. Maurer, T.L. Bollen, K.J. Mortele, P.A. Banks // *Pancreas*. – 2010. – Vol. 39, № 5. – P. 572-576.
184. Early prediction of infected pancreatic necrosis secondary to necrotizing pancreatitis / H.Z. Chen, L. Ji, L. Li, G. Wang, X.W. Bai, C.D. Cheng, B. Sun // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, № 30. – e7487. – doi: 10.1097/MD.00000000000007487.
185. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study / J.P. Neoptolemos, E.A. Kemppainen, J.M. Mayer, J.M. Fitzpatrick, M.G. Raraty, J. Slavin, H.G. Beger, A.J. Hietaranta, P.A. Puolakkainen // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355, № 9219. – P. 1955-1960.
186. Early prophylactic antibiotics administration for acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials / T. Ukai, S. Shikata, M. Inoue, Y. Noguchi, H. Igarashi, S. Isaji, T. Mayumi, M. Yoshida, Y.C. Takemura // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* – 2015. – Vol. 22, № 4. – P. 316-321.
187. Effects of hypoxia-inducible factor-1 α and matrix metalloproteinase-9 on alveolar-capillary barrier disruption and lung edema in rat models of severe acute pancreatitis-associated lung injury / B. Qi, H.L. Chen, D. Shang, Y. Dong, G.X. Zhang, L. Yu // *Exp. Ther. Med.* – 2014. – Vol. 8, № 3. – P. 899-906.
188. Effects of large dose of dexamethasone on inflammatory mediators and pancreatic cell apoptosis of rats with severe acute pancreatitis / X.P. Zhang, L. Chen, Q.F. Hu, H. Tian, R.J. Xu, Z.W. Wang, K.Y. Wang, Q.H. Cheng, W. Yan, Y. Li, Q.Y. Li, Q. He, F. Wang // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, № 41. – P. 5506-5511.
189. Effects of Melatonin and Its Analogues on Pancreatic Inflammation, Enzyme Secretion, and Tumorigenesis / J. Jaworek, A. Leja-Szpak, K. Nawrot-Porąbka, J. Szklarczyk, M. Kot, P. Pierzchalski, M. Góralska, P. Ceranowicz, Z. Warzecha, A. Dembinski, J. Bonior // *Ent. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18, № 5. – E. 1014. – doi: 10.3390/ijms18051014.
190. Effects of the inflammatory response on serum omentin levels in early acute and chronic pancreatitis / M. Sit, G. Aktas, E.E. Yilmaz, A. Alcelik, E.H. Terzi, M. Tosun // *Clin. Ter.* – 2014. Vol. 165, № 2. – P. 148-152.
191. Endoscopic versus percutaneous drainage of symptomatic pancreatic fluid collections: a 14-year experience from a tertiary hepatobiliary centre / M.G. Keane, S.F. Sze, N. Cieplik, S. Murray, G.J. Johnson, G.J. Webster, D. Thorburn, S.P. Pereira // *Surg. Endosc.* – 2016. – Vol. 30, № 9. – P. 3730-3740.

192. External Validation of Risk Prediction Scores for Invasive Candidiasis in a Medical/Surgical Intensive Care Unit: An Observational Study / A. Ahmed, A.K. Baronia, A. Azim, R.S.K. Marak, R. Yadav, P. Sharma, M. Gurjar, B. Poddar, R.K. Singh // *Indian J Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 21, № 8. – P. 514-520.
193. Factors influencing mortality in patients undergoing surgery for acute pancreatitis: importance of peripancreatic tissue and fluid infection / J. Busquets, J. Fabregat, N. Pelaez, M. Millan, L. Secanella, F. Garcia-Borobia, C. Masuet, L.M. Garcia, J. Lopez-Borao, C. Valls, E. Santafosta, F. Estremiana // *Pancreas.* – 2013. – Vol. 42, № 2. – P. 285-292.
194. Fat necrosis generates proinflammatory halogenated lipids during acute pancreatitis / N. Franco-Pons, J. Casas, G. Fabriàs, S. Gea-Sorlí, E. de-Madaria, E. Gelpí, D. Closa // *Ann. Surg.* – 2013. – Vol. 257, № 5. – P. 943-951.
195. Folch-Puy, E. Markers of severity in acute pancreatitis / E. Folch-Puy // *Med. Clin. (Barc.)*. – 2007. – Vol. 128, № 11. – P. 417-418.
196. Franco-Pons, N. Release of inflammatory mediators by adipose tissue during acute pancreatitis / N. Franco-Pons, S. Gea-Sorlí, D. Closa // *J. Pathol.* – 2010. – Vol. 221, № 2. – P. 175-182.
197. Gadolinium chloride ameliorates acute lung injury associated with severe acute pancreatitis in rats by regulating CYLD/NF- κ B signaling / X. Zhao, B. Jin, B. Yang, W. Yan, X. Wu, C. Jiang, S. Cheng // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2017. – Vol. 492, № 2. – P. 255-261.
198. Grigoriu, M. Periapillar diverticulum – related to bilio-pancreatic disorders / M. Grigoriu, R. Palade, C. Lutic // *Chirurgia (Bucur)*. – 2010. – Vol. 105, № 1. – P. 37-43.
199. Have changes in the management of treatment of the patients with acute pancreatitis brought the expected result? / J. Bober, P. Harbul'ak, V. Uram, L. Lakyov, D. Lesko, J. Radonak // *Cas. Lek. Cesk.* – 2010. – Vol. 149, № 8. – P. 372-377.
200. Hemoconcentration and pancreatic necrosis: further defining the relationship / T.B. Gardner, C.A. Olenec, J.D. Chertoff, T.A. Mackenzie, D.J. Robertson // *Pancreas.* – 2006. – Vol. 33, № 2. – P. 169-173.
201. Hemoconcentration is a poor predictor of severity in acute pancreatitis / J.M. Remes-Troche, A. Duarte-Rojo, G. Morales, G. Robles-Diaz // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11, № 44. – P. 7018-7023
202. Hereditary pancreatitis caused by mutation induced misfolding of human cationic trypsinogen – a novel disease mechanism / E. Kereszturi, R. Szmola, Z. Kukor, P. Simon,

F.U. Weiss, M.M. Lerch, M. Sahin-Tóth // *Hum. Mutat.* – 2009. – Vol. 30, № 4. – P. 575-582.

203. How long to wait with operations for necrotizing pancreatitis? / M. Hut'an, Y. Rashidi, S. Novák, M. Jr. Hut'an // *Rozhl. Chir.* – 2010. – Vol. 89, № 8. – P. 513-517.

204. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis / W. Uhl, A. Warshaw, C. Imrie, C. Bassi, C.J. McKay, P.G. Lankisch, R. Carter, E. Di Magno, P.A. Banks, D.C. Whitcomb, C. Dervenis, C.D. Ulrich, K. Satake, P. Ghaneh, W. Hartwig, J. Werner, G. McEntee, J.P. Neoptolemos, M. Buchler // *Pancreatology.* – 2002. – Vol. 2, № 6. – P. 565-573.

205. IL-6 and CRP are superior in early differentiation between mild and non-mild acute pancreatitis / H. Sternby, H. Hartman, D. Johansen, H. Thorlacius, S. Regnér // *Pancreatology.* – 2017. – Vol. 17, № 4. – P. 550-554.

206. Immune function in patients with acute pancreatitis / S. Uehara, K. Gothoh, H. Handa, H. Tomita, Y. Tomita // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2003. – Vol. 18, № 4. – P. 363-370.

207. Impact of interleukin-10, soluble CD25 and interferon- γ on the prognosis and early diagnosis of bacteremic systemic inflammatory response syndrome: a prospective observational study / G. Matera, R. Puccio, A. Giancotti, A. Quirino, M.C. Pulicari, E. Zicca, S. Caroleo, A. Renzulli, M.C. Liberto, A. Focà // *Crit. Care.* – 2013. – Vol. 17, № 2. – P. 64-73.

208. Increased serum soluble Fas after major trauma is associated with delayed neutrophil apoptosis and development of sepsis / A. Paunel-Görgülü, S. Flohé, M. Scholz, J. Windolf, T. Lögters // *Crit. Care.* – 2011. – Vol. 15, № 1. – P. 20.

209. Inflammatory cells regulate p53 and caspases in acute pancreatitis / Y. Nakamura, J.H. Do, J. Yuan, I.V. Odinokova, O. Mareninova, A.S. Gukovskaya, S.J. Pandol // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* – 2010. – Vol. 298, № 1. – P. 92-100.

210. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study / E. de-Madaria, G. Soler-Sala, J. Sánchez-Paya, I. Lopez-Font, J. Martínez, L Gómez-Escolar, L. Sempere, C. Sánchez-Fortún, M. Pérez-Mateo // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 106, № 10. – P. 1843-1850.

211. Infrared thermoimages display of body surface temperature reaction in experimental cholecystitis / D. Zhang, Y.G. Zhu, S.Y. Wang, H.M. Ma, Y.Y. Ye, W.X. Fu, W.G. Hu // *World J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 8, № 2. – P. 323-327.

212. Inhibitors of ORAI1 Prevent Cytosolic Calcium-Associated Injury of Human Pancreatic Acinar Cells and Acute Pancreatitis in 3 Mouse Models / L. Wen, S. Voronina, M.A., Javed M. Awais, P. Szatmary, D. Latawiec, M. Chvanov, D. Collier, W. Huang, J. Barrett, M. Begg, K. Stauderman, J. Roos, S. Grigoryev, S. Ramos, E. Rogers, J. Whitten, G. Velicelebi, M. Dunn, A.V. Tepikin, D.N. Criddle, R. Sutton // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 149, № 2. – P. 481-492.
213. Interleukin-12 as a predictor of outcome in patients with severe acute pancreatitis / P. Gregorić, K. Doklešić, S. Stanković, A. Sijacki, A. Karamarković, D. Radenković, N. Ivancević, D. Bajec // *Hepatogastroenterology*. – 2014. – Vol. 61, № 129. – P.208-211.
214. Interventions for necrotising pancreatitis / K.S. Gurusamy, A.P. Belgaumkar, A. Haswell, S.P. Pereira, B.R. Davidson // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016. – Issue 4. – Art. No: CD011383.
215. Intra-abdominal pressure: Time ripe to revise management guidelines of acute pancreatitis? / J. Jaipuria, V. Bhandari, A.S. Chawla, M. Singh / *World J Gastrointest Pathophysiol.* – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 186-198.
216. Intracapillary leucocyte accumulation as a novel antihemorrhagic mechanism in acute pancreatitis in mice / E. Ryschich, V. Kerkadze, O. Deduchovas, O. Salnikova, A. Parseliunas, A. Marten, W. Hartwig, M. Sperandio, J. Schmidt // *Gut*. – 2009. – Vol. 58, № 11. – P. 1508-1516.
217. Is antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis beneficial? / G. Rada, J. Peña // *Medwave*. – 2014. – Vol. 15, № 3. – P. 6125.
218. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015 / M. Yokoe, T. Takada, T. Mayumi, M. Yoshida, S. Isaji, K. Wada et al. // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* – 2015. – Vol. 22. – P. 405-432.
219. Khatua, B. Obesity and pancreatitis / B. Khatua, B. El-Kurdi, V.P. Singh // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 33, № 5. – P. 374-382.
220. Kolaczowska, E. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation / E. Kolaczowska, P. Kubes // *Nat Rev Immunol.* – 2013. – Vol. 13, № 3. -P. 159-175.
221. Lankisch, P.G. Acute pancreatitis / P.G. Lankisch, M. Apte, P.A. Banks // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386. – P. 85-96.
222. Lankisch, P.G. Acute pancreatitis: Does gender matter? / P.G. Lankisch, C. Assmus, D. Lehnick [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2001. – Vol. 46. – P. 2470-2474.

223. Lata, J. Prophylactic antibiotics and probiotics in acute pancreatitis / J. Lata, O. Stiburek // *Vnitr. Lek.* – 2010. – Vol. 56, № 6. – P. 582-584.
224. Lipopolysaccharide induces CD38 expression and solubilization in J774 macrophage cells / C.U. Lee, E.K. Song, C.H. Yoo, Y.K. Kwak, M.K. Han // *Mol. Cells.* – 2012. – Vol. 34, № 6. – P. 573-576.
225. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity / S. Navina, C. Acharya, J.P. DeLany, L.S. Orlichenko, C.J. Baty, S.S. Shiva, C. Durgampudi, J.M. Karlsson, K. Lee, K.T. Bae, A. Furlan, J. Behari, S. Liu, T. McHale, L. Nichols, G.I. Papachristou, D. Yadav, V.P. Singh // *Sci. Transl. Med.* – 2011. – № 3. – P. 107-110.
226. Long-term results after endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts: A single-center experience / F. Rückert, A. Lietzmann, T.J. Wilhelm, M. Sold, G. Kähler, A. Schneider // *Pancreatology.* – 2017. – Vol. 17, № 3. – P. 555-560.
227. Louhimo, J. Necroptosis Is an Important Severity Determinant and Potential Therapeutic Target in Experimental Severe Pancreatitis / J. Louhimo, M.L. Steer, G. Perides // *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 2, № 4. – P. 519-535.
228. Lymphocyte function antigen-1 regulates neutrophil recruitment and tissue damage in acute pancreatitis / D. Awla, A. Abdulla, S. Zhang, J. Roller, M.D. Menger, H. Thorlacius // *Br. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 163, № 2. – P. 413-423.
229. MALDI-TOF масс-спектрометрия в рутинной работе микробиологической лаборатории / Н.А. Маянский, А.Н. Калакуцкая, О.В. Мотузова, Г.Г. Ломинадзе, О.А. Крыжановская, Л.К. Катосова // *Вопросы диагностики в педиатрии.* – 2011. – Т. 3, № 5. – С. 20-25.
230. Management of infected pancreatic necrosis: state of the art / R. Rasslan, F.D.C.F. Novo, A. Bitran, E.M. Utiyama, S. Rasslan // *Rev Col Bras Cir.* – 2017. – Vol. 44, № 5. – P. 521-529.
231. Management of pancreatic fluid collections: a comprehensive review of the literature / A. Tyberg, K. Karia, M. Gabr, A. Desai, R. Doshi, M. Gaidhane, R.Z. Sharaiha, M. Kahaleh // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, № 7. – P. 2256-2270.
232. Marik, P.E. Iatrogenic salt water drowning and the hazards of a high central venous pressure / P.E. Marik // *Ann. Intensive Care.* – 2014. – Vol. 4. – P. 21.

233. Matrix Metalloproteinase 9 and Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein Related to Acute Kidney Injury in Severe Acute Pancreatitis / H. Li, J. Liu, W. Wang, Z. Zhang, D. Li, K. Lin, Z. Chen, W. Lin // *Rats. Dig. Dis. Sci.* – 2015. Vol. 60, № 12. – P. 3647-3655.
234. Melatonin treatment is beneficial in pancreatic repair process after experimental acute pancreatitis / S. Sidhu, P. Pandhi, S. Malhotra [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 628. – P. 282-283.
235. Mentula, P. Position paper: timely interventions in severe acute pancreatitis are crucial for survival / P. Mentula, A. Leppaniemi // *World J. Emerg. Surg.* – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 15.
236. Meta-Analysis of Early Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) ± Endoscopic Sphincterotomy (ES) Versus Conservative Management for Gallstone Pancreatitis (GSP) / M.J. Burstow, R.M. Yunus, M.B. Hossain, S. Khan, B. Memon, M.A. Memon // *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* – 2015. – Vol. 25, № 3. – P. 185-203.
237. Microlithiasis of the gallbladder: role of endoscopic ultrasonography in patients with idiopathic acute pancreatitis / J.C. Ardengh, C.A. Malheiros, F. Rahal, V. Pereira, A.J. Ganc // *Rev. Assoc. Med. Bras.* – 2010. – Vol. 56, № 1. – P. 27-31.
238. Minimally invasive percutaneous catheter drainage versus open laparotomy with temporary closure for treatment of abdominal compartment syndrome in patients with early-stage severe acute pancreatitis / T. Peng, L.M. Dong, X. Zhao, J.X. Xiong, F. Zhou, J. Tao, J. Cui, Z.Y. Yang // *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* – 2016. – Vol. 36, № 1. – P. 99-105.
239. Mirilas, P. Surgical anatomy of the retroperitoneal spaces part II: the architecture of the retroperitoneal space / P. Mirilas, J.E. Skandalakis // *Am. Surg.* – 2010. – Vol. 76, № 1. – P. 33-42.
240. Mohmand, H. Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome / H. Mohmand, S. Goldfarb // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 22, № 4. – P. 615-621.
241. Monitoring immune dysfunctions in the septic patient: a new skin for the old ceremony / G. Monneret, F. Venet, A. Pachot, A. Lepape // *Mol. Med.* – 2008. – Vol. 14, № 1-2. – P. 64-78.
242. Montravers, P. Candida and severe acute pancreatitis: we won't be fooled again / P. Montravers, S. Boudinet, H. Houissa // *Crit. Care.* – 2013. – Vol. 17, № 3. P. 137.

243. Muddana, V. Current management and novel insights in acute pancreatitis / V. Muddana, D.C. Whitcomb, G.I. Papachristou // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 3, № 4. – P. 435-444.
244. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome / J.C. Marshall, D.J. Cook, N.V. Christou, G.R. Bernard, C.L. Sprung, W.J. Sibbald // *Crit. Care Med.* – 1995. – № 23. – P. 1638-1652.
245. Nauseef, W.M. Neutrophils at work / W.M. Nauseef, N. Borregaard // *Nat Immunol.* – 2014. – Vol. 15, № 7. – P. 602-611.
246. Necroptosis: a potential, promising target and switch in acute pancreatitis / G. Wang, F.Z. Qu, L. Li, J.C. Lv, B. Sun // *Apoptosis.* – 2016. – Vol. 21, № 2. – P. 121-129.
247. Netto, M.Z. Surgical treatment of severe acute pancreatitis / M.Z. Netto, F. Paye // *Rev. Prat.* – 2011. – Vol. 61, № 2. – P. 226-228.
248. New tools for optimizing fluid resuscitation in acute pancreatitis / P. Bortolotti, F. Saulnier, D. Colling, A. Redheuil, S. Preau // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 43. – P. 16113-16122.
249. NF- κ B in acute pancreatitis: Mechanisms and therapeutic potential / A. Jakkampudi, R. Jangala, B.R. Reddy, S. Mitnala, D. Nageshwar Reddy, R. Talukdar // *Pancreatology.* – 2016. – Vol. 16, № 4. – P. 477-488.
250. Outcomes if percutaneous drainage is used early and proactively in the course of necrotizing pancreatitis / M. Sugimoto, D.P. Sonntag, G.S. Flint, C.J. Boyce, J.C. Kirkham, T.J. Harris, S.M. Carr, B.D. Nelson, D.A. Bell, J.G. Barton, L.W. Traverso // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2016. – Vol. 27, № 3. – P. 418-425.
251. Pancreatic encephalopathy in 24 patients with severe acute pancreatitis / X. Ding, C.A. Liu, J.P. Gong, S.W. Li // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2004. – Vol. 3, № 4. – P. 608-611.
252. Pancreatic necrosis: results of necrosectomy, packing, and ultimate closure over drains / G. Branum, J. Galloway, W. Hirchowitz, M. Fendley, J. Hunter // *Ann. Surg.* – 1998. – Vol. 227, № 6. – P. 870-877.
253. Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance (PANCREA). Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation / E.P. Dellinger, C.E. Forsmark, P. Layer, P. Lévy, E. Maravi-Poma, M.S. Petrov, T. Shimosegawa, A.K. Siriwardena, G. Uomo, D.C. Whitcomb, J.A. Windsor // *Ann. Surg.* – 2012. – Vol. 256, № 6. – P. 875-880.

254. Pediatric Guidelines Sub-Committee for the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome / A.W. Kirkpatrick, D.J. Roberts, De J. Waele, R. Jaeschke, M.L. Malbrain, B. De Keulenaer, J. Duchesne, M. Bjorck, A. Leppaniemi, J.C. Ejike, M. Sugrue, M. Cheatham, R. Ivatury, C.G. Ball, A. Reintam Blaser, A. Regli, Z.J. Balogh, S. D'Amours, D. Debergh, M. Kaplan, E. Kimball, C. Olvera // *Intensive Care Med.* – 2013. – Vol. 39, № 7. – P. 1190-1206.
255. Percutaneous Catheter Drainage in Infected Pancreatitis Necrosis: a Systematic Review / L. Ke, J. Li, P. Hu, L. Wang, H. Chen, Y. Zhu // *Indian J. Surg.* – 2016. – Vol. 78, № 3. – P. 221-228.
256. Perejaslov, A. Implication of interleukin 18 and intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 in acute pancreatitis / A. Perejaslov, S. Chooklin, I. Bihalsky // *Hepatogastroenterology.* – 2008. – Vol. 55, № 86-87. – P. 1806-1813.
257. Peripancreatic collections in acute pancreatitis: Correlation between computerized tomography and operative findings / S.S. Vege, J.G. Fletcher, R. Talukdar [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16, № 34. – P. 4291-4296.
258. Peripancreatic fat necrosis worsens acute pancreatitis independent of pancreatic necrosis via unsaturated fatty acids increased in human pancreatic necrosis collections / P. Noel, K. Patel, C. Durgampudi, R.N. Trivedi, C. de Oliveira, M.D. Crowell, R. Pannala, K. Lee, R. Brand, J. Chennat, A. Slivka, G.I. Papachristou, A. Khalid, D.C. Whitcomb, J.P. DeLany, R.A. Cline, C. Acharya, D. Jaligama, F.M. Murad, D. Yadav, S. Navina, V.P. Singh // *Gut.* – 2014. – Vol. 65, № 1. – P. 100-111.
259. Perko, M.J. Duplex ultrasound for assessment of superior mesenteric artery blood flow / M.J. Perko // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2001. – Vol. 21, № 2. – P. 106-117.
260. Persistent early organ failure: defining the high-risk group of patients with severe acute pancreatitis? / D. Lytras, K. Manes, C. Triantopoulou, C. Paraskeva, S. Delis, C. Avgerinos, C. Dervenis // *Pancreas.* – 2008. – Vol. 36, № 3. – P. 249-254.
261. Petrov, M.S. Conceptual framework for classifying the severity of acute pancreatitis / M.S. Petrov, J.A. Windsor // *Clin. Res. Hepatol Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 36, № 4. – P. 341-344

262. Petrov, M.S. Infected pancreatic necrosis: not necessarily a late event in acute pancreatitis / M.S. Petrov, V. Chong, J.A. Windsor // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17, № 27. – P. 3173-3176.
263. Phillip, V. Early phase of acute pancreatitis: Assessment and management / V. Phillip, J.M. Steiner, H. Algul // *World J. Gastrointest Pathophysiol.* – 2014. – Vol. 15, № 3. – P. 158-168.
264. Phospholipases A-II (PLA2-II) induces acute pancreatitis through activation of the transcription factor NF-kappaB / M.S. Zhang, K.J. Zhang, J. Zhang, X.L. Jiao, D. Chen, D.L. Zhang // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2014. Vol. 18, № 8. – P.1163-1169.
265. Potron, A. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology / A. Potron, L. Poirel, P. Nordmann // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2015. – Vol. 45, № 6. – P. 568-585.
266. Prediction Models of Mortality in Acute Pancreatitis in Adults: A Systematic Review / M.Y. Di, H. Liu, Z.Y. Yang, P.A. Bonis, J.L. Tang, J. Lau // *Ann Intern Med.* – 2016. – Vol. 165, № 7. – P. 482-490.
267. Prediction of invasive candidal infection in critically ill patients with severe acute pancreatitis / A.M. Hall, L.A. Poole, B. Renton, A. Wozniak, M. Fisher, T. Neal, C.M. Halloran, T. Cox, P.A. Hampshire // *Crit. Care.* – 2013. – Vol. 17, № 2. – P. 1-10.
268. Predictive Capacity of Biomarkers for Severe Acute Pancreatitis / H. Sternby, H. Hartman, D. Johansen, H. Thorlacius, S. Regnér // *Eur Surg Res.* – 2016. – Vol. 56, № 3-4. – P. 154-163.
269. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis / K. Jiang, W. Huang, X.N. Yang, Q. Xia // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, № 3. – P. 279-284.
270. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited / R. Sager, A. Kutz, B. Mueller, P. Schuetz // *BMC Med.* – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 15.
271. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial / R. Isenmann, M. Runzi, M. Kron, S. Kahl, D. Kraus, N. Jung, L. Maier, P. Malfertheiner, H. Goebell, H.G. Beger // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 126, № 4. – P. 997-1004.
272. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials

/ Y. Bai, J. Gao, D.W. Zou, Z.S. Li // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103, № 1. – P. 104-110.

273. Prophylactic antibiotics in acute pancreatitis: endless debate / M.M. Mourad, R. Evans, V. Kalidindi, R. Navaratnam, L. Dvorkin, S.R. Bramhall // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2017. – Vol. 99, № 2. – P. 107-112.

274. Prospective comparison of endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography in the etiological diagnosis of idiopathic acute pancreatitis / A. Repiso Ortega, R. Gomez-Rodriguez, M. Romero, S. Fernandez-Zapardiel, M. Del Mar Cespedes, J.M. Carrobles // *Pancreas.* – 2011. – Vol. 40, № 2. – P. 289-294.

275. Prosurvival Bcl-2 proteins stabilize pancreatic mitochondria and protect against necrosis in experimental pancreatitis / K.F. Sung, I.V. Odinokova, O.A. Mareninova, Z. Jr. Rakonczay, P. Hegyi, S.J. Pandol, I. Gukovsky, A.S. Gukovskaya // *Exp. Cell. Res.* – 2009. – Vol. 315, № 11. – P. 1975-1989.

276. Protein kinase d regulates cell death pathways in experimental pancreatitis. / J. Yuan, Y. Liu, T. Tan, S. Guha, I. Gukovsky, A. Gukovskaya, S.J. Pandol // *Front. Physiol.* – 2012. – Vol. 3. – P. 60.

277. Qian, Z.Y. Therapeutic strategy for severe acute pancreatitis and pancreatic encephalopathy / Z.Y. Qian, Y. Miao // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* – 2007. – Vol. 45, № 11. – P. 740-741.

278. Ramaiah, S.K. Role of neutrophils in the pathogenesis of acute inflammatory liver injury / S.K. Ramaiah, H. Jaeschke // *Toxicol. Pathol.* – 2007. – Vol. 35, № 6. – P. 757-766.

279. Randomized controlled trial on sterile fluid collections management in acute pancreatitis: should they be removed? / E. Zerem, G. Imamovic, S. Omerović, B. Imširović // *Surg. Endosc.* – 2009. – Vol. 23, № 12. – P. 2770-2777.

280. Redwan, A.A. Pancreatic Pseudocyst Dilemma: Cumulative Multicenter Experience in Management Using Endoscopy, Laparoscopy, and Open Surgery / A.A. Redwan, M.A. Hamad, M.A. Omar // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* – 2017. – Doi: 10.1089/lap.2017.0006.

281. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions / M.L. Malbrain, M.L. Cheatham, A. Kirkpatrick, M. Sugrue, M. Parr, J. De Waele, Z. Balogh, A. Leppäniemi, C. Olvera, R. Ivatury, S. D'Amours, J. Wendon, K. Hillman, K. Johansson, K. Kolkman, A. Wilmer // *Intensive Care Med.* – 2006. – Vol. 32, № 11. – P. 1722-1732.

282. Results of dynamic assessment of melatonin receptor expression in lymphocytes in patients with acute mild and severe pancreatitis / D.Iu. Semenov, Z.Kh. Osmanov, A.G. Tonoian, L.G. Shapkina, A.V. Sokolov, M.V. Gorchakova // *Vestn. Khir. Im. I.I. Grek.* - 2014. – Vol. 173, № 1. – P. 44-46.
283. Retroperitoneal minimally invasive pancreatic necrosectomy using single-port access / M. Wronski, W. Cebulski, M. Slodkowski, D. Karkocha, I.W. Krasnodebski // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* – 2012. – Vol. 22, № 1. – P. 8-11.
284. Reuss, J. Transabdominal ultrasonography in pancreatic diseases / J. Reuss, G. Rettenmaier // *Schweiz. Med. Wochenschr.* – 1993. – Vol. 123, № 21. – P. 1049-1058.
285. Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: revised concepts and updated points / S. Isaji, T. Takada, T. Mayumi, M. Yoshida, K. Wada, M. Yokoe, T. Itoi, T. Gabata // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* – 2015. – Vol. 22, № 6. – P. 433-445.
286. Scheppach, W. Abdominal compartment syndrome / W. Scheppach // *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 23, № 1. – P. 25-33.
287. Schmidt, H. Etiology and pathogenesis of pancreatitis / H. Schmidt, W. Creutzfeldt // *Gastroenterology. Vol. 3* / edit. H.L. Bockus. – Philadelphia, London, Toronto : W. Saunders, 1976. – P. 1005-1019.
288. Schwender, B.J. Risk factors for the development of intra-abdominal fungal infections in acute pancreatitis / B.J. Schwender, S.R. Gordon, T.B. Gardner // *Pancreas.* – 2015. – Vol. 44, № 5. – P. 805-807.
289. Shanthi, M. Multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections among hospitalized patients: risk factors and outcomes / M. Shanthi, U. Sekar // *J. Assoc. Physicians. India.* – 2009. – Vol. 636, № 645. – P. 638-640.
290. Soluble fas and soluble fasl levels in patients with acute pancreatitis / S. Endo, Y. Inoue, Y. Fujino, Y. Yamada, N. Sato, G. Wakabayashi, T. Sakamoto, H. Ishikura, T. Tanaka, K. Inada, S. Sato // *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 108, № 3-4. – P. 179-186.
291. Soluble fas levels correlate with multiple organ dysfunction severity, survival and nitrate levels, but not with cellular apoptotic markers in critically ill patients / E.D. Papathanassoglou, J.A. Moynihan, D.L. Vermillion, M.P. McDermott, M.H. Ackerman // *Shock.* – 2000. – Vol. 14, № 2. – P. 107-112.

292. Staubli, S.M. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis / S.M. Staubli, D. Oertli, C.A. Nebiker // *Crit Rev Clin Lab Sci.* – 2015. – Vol. 52, № 6. – P. 273-283.
293. Stefanutti, C. Severe hypertriglyceridemia-related acute pancreatitis / C. Stefanutti, G. Labbadia, C. Morozzi // *Ther. Apher. Dial.* – 2013. – Vol. 17, № 2. – P. 130-137.
294. Step-up approach and video assisted retroperitoneal debridement in infected necrotizing pancreatitis: a case complicated by retroperitoneal bleeding and colonic fistula / E. Lim, R.S. Sundaraamoorthy, D. Tan, H.S. Teh, T.J. Tan, A. Cheng // *Ann. Med. Surg. (Lond.).* – 2015. – Vol. 4, № 3. – P. 225-229.
295. Stimac, D. Rational therapy of acute pancreatitis / D. Stimac, G. Poropat // *Dig. Dis.* – 2010. – Vol. 28, № 2. – P. 310-316.
296. Storm, A.C. Safety of direct endoscopic necrosectomy in patients with gastric varices / A.C. Storm, C.C. Thompson // *World J. Gastrointest. Endosc.* – 2016. – Vol. 8, № 10. – P. 402-408.
297. Subcutaneous linea alba fasciotomy, does it really work? / A. Leppaniemi, P. Hienonen, P. Mentula, E. Kemppainen // *Am. Surg.* – 2011. – Vol. 77, № 1. – P. 99-102.
298. Sun, B. The clinical practice and related reflections of staged step-up approach in the treatment of patients with severe acute pancreatitis / B. Sun, L. Ji // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* – 2015. – Vol. 53, № 9. – P. 653-656.
299. Sun, W. Expression and significance of ICAM-1 and its counter receptors LFA-1 and Mac-1 in experimental acute pancreatitis of rats / W. Sun, Y. Watanabe, Z.Q. Wang // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, № 31. – P. 5005-5009.
300. Surgical decompression for abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis / P. Mentula, P. Hienonen, E. Kemppainen, P. Puolakkainen, A. Leppaniemi // *Arch. Surg.* – 2010. – Vol. 145, № 8. – P. 764-769.
301. Surgical management of pancreatic necrosis: towards lesser and later / M.T. Cheung, W. H.Li, P.C. Kwok, J.K. Hong // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* – 2010. – Vol. 17, № 3. – P. 338-344.
302. Surgical strategies in severe acute pancreatitis (SAP): indications, complications and surgical approaches / L. Kiss, Gh.N. Sarbu, A. Bereanu, R. Kiss // *Chirurgia (Bucur).* – 2014. – Vol. 109, № 6. – P. 774-782.
303. Surgical treatment of acute pancreatitis today / Z. Szentkereszty, R. Kotan, L. Damjanovich, P. Sapy // *Orv. Hetil.* – 2010. – Vol. 151, № 41. – P. 1697-1701.

304. Surgical versus nonsurgical treatment of infected pancreatic necrosis: more arguments to change the paradigm / I. Pascual, L. Sabater, R. Anon, J. Calvete, G. Pacheco, E. Munoz, J. Lizarraga, J. Sastre, A. Pena, F. Mora, J. Perez-Griera, J. Ortega, A. Benages // *J. Gastrointest. Surg.* – 2013. – Vol. 17, № 9. – P. 1627-1633.
305. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis / M. Wittau, B. Mayer, J. Scheele, D. Henne-Bruns, E.P. Dellinger, R. Isenmann // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 46, № 3. – P. 261-270.
306. The APACHE II score is unreliable to diagnose necrotizing pancreatitis on admission to hospital. / P.G. Lankisch, B. Warnecke, D. Bruns [et al.] // *Pancreas.* – 2002. – Vol. 24, № 3. – P. 217-222.
307. The clinical value of adipokines in predicting the severity and outcome of acute pancreatitis / A. Karpavicius, Z. Dambrauskas, A. Gradauskas, A. Samuilis, K. Zviniene, J. Kupcinskis, G. Brimas, A. Meckovski, A. Sileikis, K. Strupas // *BMC Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 1-8.
308. The PANC 3 score predicting severity of acute pancreatitis / M.G. Beduschi, A.L. Mello, B. Von-Mühlen, O. Franzon // *Arq Bras Cir Dig.* – 2016. – Vol. 29, № 1. – P. 5-8.
309. The role of inflammatory and parenchymal cells in acute pancreatitis / A. Vonlaufen, M.V. Apte, B.A. Imhof, J.L. Frossard // *J. Pathol.* – 2007. – Vol. 213, № 3. – P. 239-248.
310. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review / R. Mofidi, P.V. Patil, S. Ogston, R.W. Parks // *Surgery.* – 2009. – Vol. 146, № 1. – P. 72-81.
311. Therapeutic intervention and surgery of acute pancreatitis / H. Amano, T. Takada, S. Isaji, Y. Takeyama, K. Hirata, M. Yoshida, T. Mayumi, E. Yamanouchi, T. Gabata, M. Kadoya, T. Hattori, M. Hirota, Y. Kimura, K. Takeda, K. Wada, M. Sekimoto, S. Kiriya, M. Yokoe, M. Hirota, S. Arata // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* – 2010. – Vol. 17, № 1. – P. 53-59.
312. Total Adiponectin, Adipocyte Fatty Acid Binding Protein, Fibroblast Growth Factor 21 and Proinflammatory Marker Levels During the Early Stage of Acute Pancreatitis - A Pilot Study / D. Novotny, P. Malina, P. Krumpholcova, I. Tozzi // *Clin Lab.* – 2015. – Vol. 61, № 9. – P. 1119-1128.
313. Transgastric pancreatic necrosectomy-expedited return to prepancreatitis health / M.M. Dua, D.J. Worhunsky, L. Malhotra, W.G. Park, G.A. Poultides, J.A. Norton, B.C. Visser // *J Surg Res.* – 2017. – Vol. 219. – P. 11-17. - Doi: 10.1016/j.jss.2017.05.089.

314. Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: a multicentre study with long-term follow-up (the GEPARD Study) / H. Seifert, M. Biermer, W. Schmitt, C. Jurgensen, U. Will, R. Gerlach, C. Kreitmair, A. Meining, T. Wehrmann, T. Rosch // *Gut*. – 2009. – Vol. 58, № 9. – P. 1260-1266.
315. Treatment strategy for acute pancreatitis / K. Wada, T. Takada, K. Hirata, T. Mayumi, M. Yoshida, M. Yokoe, S. Kiriya, M. Hirota, Y. Kimura, K. Takeda, S. Arata, M. Hirota, M. Sekimoto, S. Isaji, Y. Takeyama, T. Gabata, N. Kitamura, H. Amano // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* – 2010. – Vol. 17, № 1. – P. 79-86.
316. Trikudanathan, G. Current concepts of the role of abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis – an opportunity or merely an epiphenomenon / G. Trikudanathan, S.S. Vege // *Pancreatology*. – 2014. – Vol. 14, № 4. – P. 238-243.
317. Trikudanathan, G. Intra-abdominal fungal infections complicating acute pancreatitis: a review / G. Trikudanathan, U. Navaneethan, S.S. Vege // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 106, № 7. – P. 1188-1192.
318. Tse, F. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis / F. Tse, Y. Yuan // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2012. – Vol. 5. – CD009779.
319. Unsaturated but not saturated fatty acids induce transcriptional regulation of CCL2 in pancreatic acini. A potential role in acute pancreatitis / A. Mateu, I. De Dios, M.A. Manso, L. Ramudo // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2015. – Vol. 1852, № 12. – P. 2671-2677.
320. Uomo, G. Classical, minimally invasive necrosectomy or percutaneous drainage in acute necrotizing pancreatitis. Does changing the order of the factors change the result? / G. Uomo // *JOP. J. Pancreas.* – 2010. – Vol. 11, № 4. – P. 415-417.
321. Usefulness of assessing circulating levels of resistin, ghrelin, and IL-18 in alcoholic acute pancreatitis / P. Daniel, B. Lesniowski, A. Jasinska, M. Pietruczuk, E. Malecica-Panas // *Dig. Dis. Sci.* – 2010. – Vol. 55, № 10. – P. 2982-2987.
322. Validation and comparison of clinical prediction rules for invasive candidiasis in intensive care unit patients: a matched case-control study / E.D. Hermsen, M.K. Zapapas, M. Maiefski, M.E. Rupp, A.G. Freifeld, A.C. Kalil // *Crit Care*. – 2011. – Vol. 15, № 4. – Doi: 10.1186/cc10366.
323. Validation of the efficacy of the prognostic factor score in the Japanese severity criteria for severe acute pancreatitis: A large multicenter study / T. Ikeura, M. Horibe, M. Sanui et al. // *United European Gastroenterol J.* – 2017. Vol. 5, № 3. – P. 389-397.

324. Video-assisted retroperitoneal debridement: minimally invasive treatment and long-term results for necrotizing pancreatitis / R.M. Eickhoff, J. Steinbusch, P. Seppelt, A. Kroh, K. Junge, C.D. Klink, U.P. Neumann, M. Binnebösel // *Chirurg.* – 2017. – Feb. 8.
325. Vila, J.J. Endoscopic ultrasonography and idiopathic acute pancreatitis / J.J. Vila // *World J. Gastrointest. Endosc.* – 2010. – Vol. 2, № 4. – P. 107-111.
326. Villatoro, E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis / E. Villatoro, M. Mulla, M. Larvin // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – Vol. 5. – CD002941.
327. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis / *Pancreatology.* – 2013. – Vol. 13, № 4 (Suppl. 2). – P. 1-15.
328. Yang, Y.X. Evaluating the Ability of the Bedside Index for Severity of Acute Pancreatitis Score to Predict Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis / Y.X. Yang, L. Li // *Med. Princ. Pract.* – 2016. – Vol. 25(2). – P. 137-142.
329. Yang, Z.W. Central role of neutrophil in the pathogenesis of severe acute pancreatitis. / Z.W. Yang, X.X. Meng, P. Xu // *J Cell Mol Med.* – 2015. – Vol. 19, № 11. – P. 2513-2520.
330. Zavyalov, T. The role of antibiotics in the management of patients with acute necrotizing pancreatitis / T. Zavyalov, Y. Khotsyna, S. Tenner // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2010. – Vol. 12, № 1. – P. 13-18.
331. Zerem, E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. / E. Zerem // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 38. – P. 13879-13892.
332. Zhang, X. Icam-1 and acute pancreatitis complicated by acute lung injury / X. Zhang, D. Wu, X. Jiang // *JOP.* – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 8-14.
333. Zhu, H.H. Serum inter-cellular adhesion molecule 1 is an early marker of diagnosis and prediction of severe acute pancreatitis / H.H. Zhu, L.L. Jiang // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, № 20. – P. 2554-2560.