

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРВЫЙ САНКТ-
ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. АК. И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КУЛИКОВ ДМИТРИЙ ВИКТОРОВИЧ

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ФЕРМЕНТАТИВНОГО
ПАРАПАНКРЕАТИТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО
ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА**

14.01.17 - хирургия

*Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук*

Научный руководитель:
Корольков Андрей Юрьевич
Доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург-2021

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Эпидемиология и этиология острого панкреатита.....	12
1.2 Терминология и классификации острого панкреатита.....	14
1.3 Ферментативная теория острого панкреатита.....	17
1.4 Фазовое течение острого панкреатита.....	20
1.5 Оценка тяжести и прогноз течения острого панкреатита.....	23
1.6 Компоненты ранней фазы острого деструктивного панкреатита и их лечение.....	27
1.7 Новокаиновые блокады в лечении острого панкреатита.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1 Общая характеристика клинических наблюдений.....	36
2.2 Методы клинической, лабораторной и инструментальной диагностики.....	40
2.3 Методика и техника выполнения парапанкреатической микроирригации медикаментозно-новокаиновой смеси и лапароскопической декомпрессии забрюшинной клетчатки.....	47
ГЛАВА 3 ЭВОЛЮЦИЯ ПОРАЖЕНИЯ ПАРАПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ КЛЕТЧАТКИ ПРИ ОСТРОМ ДЕСТРУКТИВНОМ ПАНКРЕАТИТЕ	59
3.1 Критерии диагностики типа парапанкреатита в зависимости от объема поражения парапанкреатической клетчатки	59
3.2 Анализ типов ферментативного парапанкреатита у пациентов с изолированным поражением забрюшинной клетчатки	63
3.2.1 Оценка влияния типа ферментативного парапанкреатита на показатели интегральных шкал тяжести состояния пациента у пациентов с изолированным поражением забрюшинной клетчатки	64
3.3 Анализ типов инфильтративного парапанкреатита у пациентов с изолированным поражением забрюшинной клетчатки	66

3.3.1 Оценка влияния типа инфильтративного парапанкреатита на показатели интегральных шкал тяжести состояния пациента у пациентов с изолированным поражением забрюшинной клетчатки	69
3.4 Анализ типов гнойно-некротического парапанкреатита у пациентов с изолированным поражением забрюшинной клетчатки	70
3.4.1 Оценка влияния типа гнойно-некротического парапанкреатита на показатели интегральных шкал тяжести состояния пациента у пациентов с изолированным поражением забрюшинной клетчатки	72
3.5 Оценка интраоперационных данных и их влияния на показатели интегральных шкал тяжести состояния у пациентов с ферментативным парапанкреатитом и ферментативным перитонитом	73
3.6 Типы ферментативного парапанкреатита на основании инструментальных данных у пациентов с ферментативным парапанкреатитом и ферментативным перитонитом	79
3.6.1 Влияние типа ферментативного парапанкреатита на показатели интегральных шкал и исходы заболевания у пациентов с ферментативным парапанкреатитом и ферментативным перитонитом ..	80
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ПАРАПАНКРЕАТИТА_.....	83
4.1 Оценка результатов парапанкреатической микроирригации медикаментозно-новокаиновой смеси.....	83
4.1.1 Сравнительная оценка пациентов групп 1А и 1В на момент поступления.....	83
4.1.2 Оценка влияния парапанкреатической микроирригации медикаментозно-новокаиновой смеси на длительность госпитализации, летальность, гнойно-некротические осложнения	86

4.1.3 Оценка влияния парапанкреатической микроирригации медикаментозно-новокаиновой смеси на показатели интегральных шкал и внутрибрюшного давления	86
4.1.4 Оценка влияния парапанкреатической микроирригации медикаментозно-новокаиновой смеси на эволюцию парапанкреатита ...	89
4.1.5 Анализ причин неэффективности парапанкреатической микроирригации медикаментозно-новокаиновой смеси у пациентов с распространенным ферментативным парапанкреатитом	93
4.2 Оценка результатов лапароскопической декомпрессии забрюшинной клетчатки	96
4.2.1 Сравнительная оценка пациентов групп 2А и 2В на момент поступления	96
4.2.2 Оценка влияния лапароскопической декомпрессии забрюшинной клетчатки на длительность госпитализации, летальность, гнойно- некротические осложнения	98
4.2.3 Оценка влияния лапароскопической декомпрессии забрюшинной клетчатки на интегральных шкал и внутрибрюшного давления	100
4.2.4 Оценка влияния лапароскопической декомпрессии забрюшинной клетчатки на эволюцию парапанкреатита	101
ОБСУЖДЕНИЕ	104
ВЫВОДЫ	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	110
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В последние десятилетия отмечается постоянный рост заболеваемости острым панкреатитом (ОП). Так, если во второй половине XX века удельный вес этой патологии среди всех больных с острыми заболеваниями органов брюшной полости колебался от 0,8 до 2%, то в последнее десятилетие значительно увеличился и составляет от 8 до 28% [6, 40, 79, 125, 139]. Некоторые авторы отмечают, что в группе больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости острый панкреатит вышел на первое место, опережая острый аппендицит и острый холецистит [7, 78, 101]. Высокая медицинская и социальная значимость изучения ОП во многом объясняется длительностью госпитализации, высокой летальностью и как следствие большой финансовой нагрузкой на здравоохранение. Общая летальность при этой патологии колеблется от 3,1 до 6,3%. При деструктивных его формах она варьирует в пределах 20–30% [7, 78, 91, 101, 117, 145, 177].

В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе продолжает активно обсуждаться хирургическая тактика лечения острого деструктивного панкреатита, сроки оперативного пособия. Также предметом дискуссии остаются виды оперативных вмешательств и показания к ним. На ранних стадиях ОП большинством авторов предпочтение отдается консервативной терапии [54, 79, 94, 145, 151, 169, 220]. На протяжении всей истории изучения острого панкреатита подходы к лечению претерпевали постоянные изменения. В начале прошлого десятилетия использовалась сдержанная хирургическая тактика, оперативного лечения требовали только пациенты с ферментативным перитонитом с целью его санации, а также пациенты с хирургическими осложнениями в ранней фазе, такими как кровотечения и перфорации полых органов [28, 75, 79, 148, 169, 201]. В настоящее время исследования, направленные на изучение роли ферментативного парапанкреатита, все больше подтверждают, что он является одним из наиболее важных компонентов острого деструктивного панкреатита (ОДП). Патологический процесс, развивающийся в

парапанкреатической клетчатке в ранние сроки ОДП, во многом определяет тяжесть состояния пациентов, а также оказывает значимое влияние на количество гнойно-некротических осложнений и летальность. Изучение патогенеза формирования распространенных форм ферментативного парапанкреатита позволило обоснованно скорректировать хирургическую тактику и рассмотреть возможность применения минимально инвазивных хирургических методов лечения ОДП в ранние сроки заболевания [116, 118, 147, 148]. Основой для распространенного поражения парапанкреатической клетчатки в большинстве случаев является формирование внутреннего панкреатического свища на ранних сроках. Методы, направленные на прерывание сообщения главного панкреатического протока и парапанкреатической клетчатки, в исследованиях последних лет демонстрируют высокую эффективность [35].

Продолжение изучения роли парапанкреатита в течении острого деструктивного панкреатита, изучение методов воздействия на парапанкреатическую клетчатку в ранние сроки на нынешнем этапе развития панкреатологии представляется перспективным направлением.

Степень разработанности темы

Неполное представление о патогенезе ОП во многом объясняет неудовлетворительные результаты лечения. Длительное время наиболее признанной была теория ферментативного аутолиза поджелудочной железы (ПЖ). Несмотря на повсеместное признание теории аутолиза, она не объясняет всех пусковых механизмов [1, 89, 91, 141, 150, 207]. Опыт показывает, что в большинстве случаев, при своевременно проводимой рациональной терапии, включающей ингибиторы протеаз и препараты, угнетающих экзокринную функцию ПЖ, радикально купировать патологический процесс при ОДП не удастся. В связи с чем, последние десятилетия активно обсуждается роль других

возможных механизмов развития и прогрессирования острого деструктивного панкреатита.

Многими авторами признается важнейшее значение парапанкреатической клетчатки в развитии осложнений деструктивного панкреатита и непосредственное участие ее в этом процессе. А лечение поздней фазы острого деструктивного парапанкреатита связано во многом с осложнениями, развившимися в парапанкреатической клетчатке [1, 143, 148]. В отечественной литературе широко применяется термин «парапанкреатит», но он не отражает особенности поражения забрюшинной клетчатки при ОДП, в то время как учет закономерностей поражения различных ее отделов является важным при выполнении некр- и секвестрэктомии [91, 97]. Также следует признать, что методы терапевтического воздействия на тот или иной тип парапанкреатита резко ограничены, что и определило цели и задачи научно-исследовательской работы.

Цель исследования

Цель исследования: улучшить результаты лечения пациентов с острым деструктивным панкреатитом путем применения минимально инвазивных хирургических методов его лечения в ранней фазе.

Задачи исследования

1. Оценить эволюцию парапанкреатита и объем поражения парапанкреатической клетчатки при остром деструктивном панкреатите.
2. Обосновать методики минимально инвазивного хирургического лечения ферментативного парапанкреатита у пациентов с острым деструктивным панкреатитом.

3. Проанализировать результаты применения парапанкреатической микроирригации у пациентов с острым деструктивным панкреатитом в ранней фазе.
4. Проанализировать результаты применения лапароскопической декомпрессии забрюшинной клетчатки у пациентов с острым деструктивным панкреатитом в ранней фазе.
5. Определить показания для выполнения парапанкреатической микроирригации и лапароскопической декомпрессии забрюшинной клетчатки в раннюю фазу острого деструктивного панкреатита.

Научная новизна

Проанализированы особенности поражения парапанкреатической и забрюшинной клетчатки в различные фазы острого деструктивного панкреатита. Обосновано деление парапанкреатита на пять типов во всех фазах острого деструктивного панкреатита. Исследовано влияние парапанкреатической микроирригации на динамику внутрибрюшного давления (ВБД) и показателей интегральных шкал SAPS 2 и SOFA. Изучены результаты применения микроирригации медикаментозно–новокаиновой смеси и лапароскопической декомпрессии забрюшинной клетчатки при лечении острого деструктивного панкреатита в ранней фазе. Сформулированы и обоснованы показания для выполнения каждого из методов.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании клинических, инструментальных и операционных данных проанализированы основные особенности формирования, распространения и эволюции патологического процесса в забрюшинной клетчатке. Доказано высокое практическое значение выделения пяти типов парапанкреатита на протяжении

всех фаз острого деструктивного панкреатита, так как это влияет на прогноз и лечебную тактику. Изучены результаты применения парапанкреатической микроиригации медикаментозно-новокаиновой смеси и лапароскопической декомпрессии забрюшинной клетчатки у пациентов с острым деструктивным панкреатитом. Обоснован дифференциальный подход к применению минимально инвазивных хирургических методов лечения острого деструктивного панкреатита в ранней фазе. Разработаны показания для применения различных методов лечения ферментативного парапанкреатита в комплексной терапии острого деструктивного панкреатита в раннюю фазу.

Методология и методы исследования

Основой диссертационного исследования явилось последовательное применение методов научного познания. Работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины, в дизайне ретроспективного и когортного проспективного исследований. В исследовании использовались клинические, инструментальные, лабораторные, аналитические, статистические методы исследования. Объект исследования – больные острым деструктивным панкреатитом, находящиеся на стационарном лечении. Предмет исследования – особенности клинических, лабораторных, эндоскопических, гистологических характеристик различных вариантов течения острого деструктивного панкреатита на протяжении всех периодов его развития: в ферментативной, инфильтративной и гнойно-некротической фазах.

Положения, выносимые на защиту

1. Поражение парапанкреатической клетчатки носит эволюционный характер, в зависимости от его объема целесообразно выделить пять типов парапанкреатита во всех фазах острого деструктивного панкреатита.

2. Хирургические методы лечения в ранней фазе деструктивного панкреатита должны применяться по строгим показаниям.
3. Метод микроиригации медикаментозно-новокаинового комплекса является высоко эффективной операцией при лечении пациентов с острым деструктивным панкреатитом и ферментативным парапанкреатитом тип В и С, позволяющим снизить общую летальность.
4. Лапароскопическая декомпрессия забрюшинной клетчатки является эффективным методом у пациентов с наиболее тяжелым течением острого деструктивного панкреатита в сочетании с ферментативным перитонитом и ферментативным парапанкреатитом тип D и E.

Апробация работы и внедрение результатов работы в практику

Полученные данные используются при обучении студентов на кафедре общей хирургии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова.

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ. Материалы исследования представлены в тезисной форме на Общероссийском хирургическом форуме - 2018 совместно с XXI Съездом Общества эндоскопической хирургии России (РОЭХ) (Москва, 03-06 апреля 2018г.); IV Всероссийской конференции молодых ученых «Современные проблемы хирургии и хирургической онкологии» (Москва, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России 24 - 25 января 2019 г.); Общероссийском хирургическом Форуме - 2019 совместно с XXII Съездом Общества эндоскопической хирургии России (РОЭХ им. академика В.Д. Федорова) (Москва, 10-12 апреля 2019г.).

В результате проведенной работы минимально инвазивные хирургические методы лечения ферментативного парапанкреатита внедрены в алгоритм лечения пациентов с острым деструктивным панкреатитом и широко применяются в

клиниках НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова, в Гатчинской клинической межрайонной больнице, в ГБУЗ Городской больнице Святого Георгия, Санкт-Петербург.

Личный вклад автора в исследование

Диссертантом самостоятельно изучены и проанализированы истории болезни пациентов с острым деструктивным панкреатитом, в том числе тех, в лечении которых применялись минимально инвазивные хирургические методы лечения ферментативного парапанкреатита. Автор принимал непосредственное участие в курации пациентов, на различных этапах течения острого деструктивного панкреатита, в выполнении диагностических и лечебных мероприятий. Произвел самостоятельный сбор материала, анализ, статистическую обработку и обобщение результатов. Непосредственно в качестве оператора или ассистента участвовал в операциях, а также в разработке и внедрении в практику микроирригации новокаиново-медикаментозной смеси.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 132 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, клинической характеристики обследованных больных, результатов собственных исследований и их обсуждения в заключении, а также выводов и списка литературы. Список литературы включает 105 отечественных и 115 иностранных работ. Научно-исследовательская работа иллюстрирована 41 рисунками и 15 таблицами.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология и этиология острого панкреатита

Впервые острый панкреатит был описан систематически R. Fitz в 1889 году. До внедрения в середине XX века методов определения уровня амилазы в крови острый панкреатит диагностировался лишь во время операции или аутопсии. По данным В.М. Воскресенского (1951г.) с 1889 по 1942 гг. в нашей стране было задокументировано всего двести случаев острого панкреатита. На протяжении последних десятилетий в развитых странах отмечается неуклонный рост заболеваемости острым панкреатитом. По разным статистическим данным острый панкреатит встречается от 200 до 800 пациентов на 1 млн. населения [70, 116, 145]. Большинство авторов определяют острый панкреатит как одно из главенствующих заболеваний в структуре ургентной хирургической патологии, отдавая ему третье место [145, 175, 182]. Однако на территории Российской Федерации отмечается тенденция к увеличению доли острого панкреатита среди заболеваний группы «острого живота». В работе, посвященной анализу лечения больных острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости в Санкт-Петербурге за 50 лет А.Е. Борисов и соавт. (1997г.) указывают, что с 1994 года острый панкреатит занимает второе место по заболеваемости, уступая только острому аппендициту, а с 2000 г. ОП занял первое место [7, 11, 78, 101].

Несмотря на применение в лечении острого деструктивного панкреатита современных детоксикационных технологий, разработку новых методов хирургических вмешательств, совершенствование медикаментозной терапии, летальность, как в России, так и за рубежом остается неизменно высокой, достигая 20% при стерильном панкреонекрозе, а при инфицированных формах ОДП - 60-80%, что обуславливает высокую актуальность поиска новых лечебных подходов [13, 29, 50, 78, 82, 103, 145, 175, 179].

Современные представления об этиологии развития острого панкреатита основываются на данных, свидетельствующих о полиэтиологическом характере заболевания. Известно более 130 различных факторов, увеличивающих риск развития острого панкреатита. Наиболее встречаемыми являются желчекаменная

болезнь, алиментарные факторы, а также злоупотребление алкоголем, приоритет которых варьирует в зависимости от социально-экономических и культурных особенностей страны. В 70-80% случаев острый панкреатит вызван этими причинами [12, 52, 145, 175, 196]. На долю других факторов (травматических, аутоиммунных, сосудистых, медикаментозных, инфекционных, аллергических, дисгормональных) приходится 10-15% случаев заболевания. В 10-15% случаев этиологическую причину заболевания установить не удастся [178, 212, 216]. Настораживает увеличение доли алкогольного фактора в развитии острого панкреатита. По данным С.Ф. Багненко и соавт. (2002г.), алкогольно-алиментарный фактор встречается в 40% случаев, билиарный - в 35%; по данным Савельева В.В. (2016г.) 52,8% и 22,8%, соответственно [4, 76].

На территории постсоветского пространства доминирующим этиологическим фактором является алкогольно-алиментарный, доля которого составляет 55%. Среди государств Евросоюза доля алкогольного панкреатита составляет 20%, занимая второе место среди всех острых панкреатитов. Лидирующие позиции на территории Европы отдаются билиарным причинам острого панкреатита (40-50%). В остальном же, панкреатиты другой этиологии (травматической, в том числе операционной или после ЭРХПГ, аутоиммунные процессы, сосудистая недостаточность, васкулиты, лекарственные препараты, инфекционные заболевания аллергические факторы, дисгормональные процессы, опухоли гепатопанкреатодуоденальной области) встречаются примерно с одинаковой частотой [12, 71, 126, 137, 178, 200, 212, 216].

Существует связь заболеваемости острым панкреатитом, особенно его деструктивными формами, и временем года. В зимний период частота деструктивных форм острого панкреатита увеличивается, что связывают с изменением характера питания населения, преобладанием в рационе зимних месяцев мясной и жирной пищи, недостаточным потреблением свежих овощей и фруктов, дефицитом витаминов, сезонным изменением иммунного статуса [12, 71, 72].

1.2 Терминология и классификации острого панкреатита

До 1992г. не существовало единого определения, как острого панкреатита, так и процессов сопровождающих его развитие. Также не существовало единой классификации, европейские панкреатологи различали три вида ОП: легкий, среднетяжелый и тяжелый, североамериканские же в свою очередь использовали классификацию, состоящую из 2 типов: легкий и тяжелый. В 1992 году на международной согласительной конференции в Атланте была принята подробная классификация ОП, которая выглядела следующим образом:

Острый панкреатит:

- а) легкий;
- б) тяжелый.

Острое скопление жидкости (в ткани поджелудочной железы, околопанкреатической клетчатке).

Панкреонекроз:

- а) стерильный;
- б) инфицированный.

Панкреатическая ложная киста.

Панкреатический абсцесс.

Однако предложенная классификация имеет ряд недостатков, которые активно обсуждались на IX Всероссийском съезде хирургов (2000г.). Неясность границ понятий между тяжелым панкреатитом и панкреонекрозом, инфицированным панкреонекрозом и панкреатическим абсцессом. Не учитывалась фазовость течения острого панкреатита, отсутствие четко сформулированных протоколов, для различных клинических ситуаций, обозначенных Атланта-1992 [124]. Все это послужило причиной к разработке отечественной классификации, за основу которой были взяты работы В.И Филина «Фазы и клинические формы острого панкреатита» (1979г.), и патоморфологическое подразделение панкреонекрозов по Н.К. Пермякову (1979г.) на ограниченный, распространенный и тотальный [66, 95].

Классификация Пермякова-Филина легла в основу современных представлений об остром деструктивном панкреатите и была доработана с учётом классификации Атланта–1992 и её модификаций, предложенных в г. Кочин в 2011г. (Международная Ассоциация Панкреатологов, International Association of Pancreatology) и Международной рабочей группой по классификации острого панкреатита (Acute Pancreatitis Classification Working Group) в 2012г [112, 124, 133, 181, 190]. И в 2014г. национальными рекомендациями по лечению острого деструктивного панкреатита была предложена классификация Российского Общества хирургов – 2014г., согласно которой острый панкреатит – это первоначально асептическое воспаление поджелудочной железы, при котором возможно поражение окружающих тканей и отдаленных органов, а также систем [67].

Клинически и патоморфологически выделяются 2 формы – отечная и деструктивная, и 3 степени тяжести:

- Острый панкреатит лёгкой степени. Панкреонекроз при данной форме острого панкреатита не образуется (отёчный панкреатит) и органная недостаточность не развивается.
- Острый панкреатит средней степени. Характеризуется наличием либо одного из местных проявлений заболевания: перипанкреатический инфильтрат, псевдокиста, отграниченный инфицированный панкреонекроз (абсцесс), – или/и развитием общих проявлений в виде транзиторной органной недостаточности (не более 48 часов).
- Острый панкреатит тяжёлой степени. Характеризуется наличием либо неотграниченного инфицированного панкреонекроза (гнойно-некротического паранекротиза), или/и развитием персистирующей органной недостаточности (более 48 часов).

Так же в этой классификации выделяются фазы течения острого панкреатита, которые характерны только для деструктивных форм. Выделяются 2 фазы, которые в свою очередь имеют 2 периода.

Терминологически определяются следующие понятия:

- Отёчный панкреатит - характеризуется диффузным (или иногда локальным) увеличением поджелудочной железы из-за воспалительного отека.
- Некротический панкреатит (панкреонекроз) - диффузные или очаговые зоны нежизнеспособной паренхимы поджелудочной железы, которые, как правило, сочетаются с некрозом забрюшинной жировой клетчатки.
- Стерильный панкреонекроз – панкреонекроз, который не содержит патогенной микрофлоры и не сопровождается развитием гнойных осложнений.
- Инфицированный панкреонекроз - бактериально обсемененный некроз ткани поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки с гнойным их расплавлением и секвестрацией. Инфицированный панкреонекроз, не имеющий отграничения от здоровых тканей называется гнойно-некротическим парапанкреатитом. Инфицированный панкреонекроз, имеющий отграничение от здоровых тканей, следует расценивать, как панкреатический абсцесс.
- Перипанкреатический инфильтрат - это экссудативно-пролиферативный воспалительный процесс в поджелудочной железе и окружающих тканях, который сопровождается острым скоплением жидкости (с панкреонекрозом или без панкреонекроза), располагающейся внутри или около поджелудочной железы и не имеющей стенок из грануляционной или фиброзной ткани.
- Псевдокиста поджелудочной железы - это скопление жидкости (с секвестрами или без секвестров), отграниченное фиброзной или грануляционной тканью, возникающее после приступа острого панкреатита. Возникает в сроки после 4-х недель от начала заболевания, в фазе асептической секвестрации некротического панкреатита. Как правило, является исходом инфильтрата. Содержимое кисты может быть асептическим и инфицированным. Бактериальная контаминация содержимого кисты часто не имеет клинического проявления, но вероятность её инфицирования всегда выше при наличии секвестров. Инфицированную кисту более корректно называть панкреатическим абсцессом.

Следует отметить, что в данной классификации, так и в пересмотре национальных рекомендаций по лечению острого панкреатита от 2019г.,

процессы, развивающиеся в парапанкреатической и забрюшинной клетчатке, рассматриваются в терминах инфицированный панкреонекроз и парапанкреатический инфильтрат, но не демонстрируют особенностей эволюции процессов, происходящих в парапанкреатической клетчатке [10, 155, 159].

Для более точной характеристики процесса, развивающегося в парапанкреатической клетчатке, авторами используются дополнительные понятия. Ферментативный парапанкреатит, термин, предложенный А.Д. Толстым и Р.В. Вашетко в 2003г. в одноименной монографии, подразумевает под собой первично асептическое воспаление с выраженным альтеративным, значительным экссудативным и слабым пролиферативным компонентом, развивающееся с первых часов острого деструктивного панкреатита [18, 89, 91]. Инфильтративный парапанкреатит или перипанкреатический инфильтрат, который определяется так же, как и в классификации общества хирургов 2014г., гнойно-некротический парапанкреатит - гнойно-некротический процесс, развивающийся в забрюшинной клетчатке чаще на поздних сроках заболевания и являющийся септическим воспалением. Использование данных терминов, по мнению авторов, необходимо для демонстрации патогенетической связи этих процессов [3, 67].

1.3 Ферментативная теория острого панкреатита

В течение последних ста лет главенствующая роль в патогенезе острого панкреатита, в современной концепции его развития, отдается процессу аутолиза, который лежит в основе ферментативной теории развития острого панкреатита [40, 41, 150, 151].

Ферментативная теория – теория, согласно которой в основе всех морфологических, системных и функциональных изменений, протекающих в организме во время течения острого панкреатита, лежит повреждение панкреатоцита, попадание в межклеточное пространство литических ферментов,

активация этих ферментов, которые в свою очередь являются фактором альтерации для интактных панкреатоцитов [42, 150, 151]. Триггерным механизмом травмы ацинарных клеток служат следующие причины: гиперпродукция панкреатического секрета, повышение его вязкости, нарушение оттока панкреатического секрета вследствие механической обструкции, изменение рН секрета поджелудочной железы в сторону закисления, все вышеперечисленные причины неизменно приводят к повреждению ацинарных клеток и активации литических ферментов. К наиболее значимым, с точки зрения развития острого панкреатита ферментам, следует отнести трипсин и химотрипсин. Эти два фермента обладают протеолитической активностью, а также активируют фосфолипазу А2. В отсутствие патологического процесса фосфолипаза А2 синтезируется панкреатоцитами в виде профермента и превращается в активную форму в двенадцатиперстной кишке под действием трипсина и химотрипсина в присутствии кальция. Активация фосфолипазы А2 в ткани поджелудочной железы приводит к разрушению мембран панкреатоцитов, за счет ее липолитической активности [57]. Разрушенные панкреатоциты являются новым источником фосфолипазы, трипсина и кальция, за счет чего происходит расширение патологического процесса. Также не менее значимым путем расширения альтерации в поджелудочной железе являются продукты фосфолипидного расщепления, например, арахидоновая кислота. Имеются два пути ее метаболизма в организме: липооксигеназный и циклооксигеназный, конечными продуктами которых являются лейкотриены, тромбоксаны, а также простагландины - значимые индукторы воспаления. Эти вещества обладают как местным, так и системным воздействием на организм. Разрыв этого патологического круга уже на ранних стадиях позволил бы локализовать процесс [15, 108, 150].

Если повреждение панкреатоцитов локализуется на данном этапе под действием антиферментных систем, тогда формируется жировой панкреонекроз, вокруг которого образуется демаркационная воспалительная реакция, характер которой регулируется степенью вовлеченности местных регуляторов воспаления

– гистамина, серотонина, катехоламинов, калликреин-кининовой системы. Часто происходит самостоятельное купирование аутолитического процесса и быстрая инволюция мелкоочагового панкреонекроза, abortивные формы которого клинически выделяются как отечный панкреатит.

Расширение патологического процесса за счет накопления свободных жирных кислот, как в межклеточном, так и внутриклеточном пространстве приводит к смещению рН до 3,5-4.5, внутриклеточный трипсиноген переходит в трипсин, освобождая большие объёмы лизосомальных ферментов, наиболее значимыми из которых являются эластазы и коллагеназы. Те в свою очередь вызывают разрушение веноулярных стенок и междольковых соединительнотканых перемычек, за счет чего формируется геморрагическое пропитывание и распространение патологического процесса за пределы поджелудочной железы [80]. За счет разрушения сосудистых стенок, капиллярных и лимфатических, в том числе и в парапанкреатической клетчатке, попадание трипсина в просвет сосудов приводит к внутрисосудистой активации калликреин-кининовой, плазминовой и тромбиновой систем. Развиваются выраженные нарушения локальной микроциркуляции, микротромбозы, усиливаются плазмо- и лимфоррагия, развивается ферментативный парапанкреатит, который в условиях лимфатической и капиллярной изоляции является источником эндогенной интоксикации (Рисунок 1) [1, 8, 19, 91].

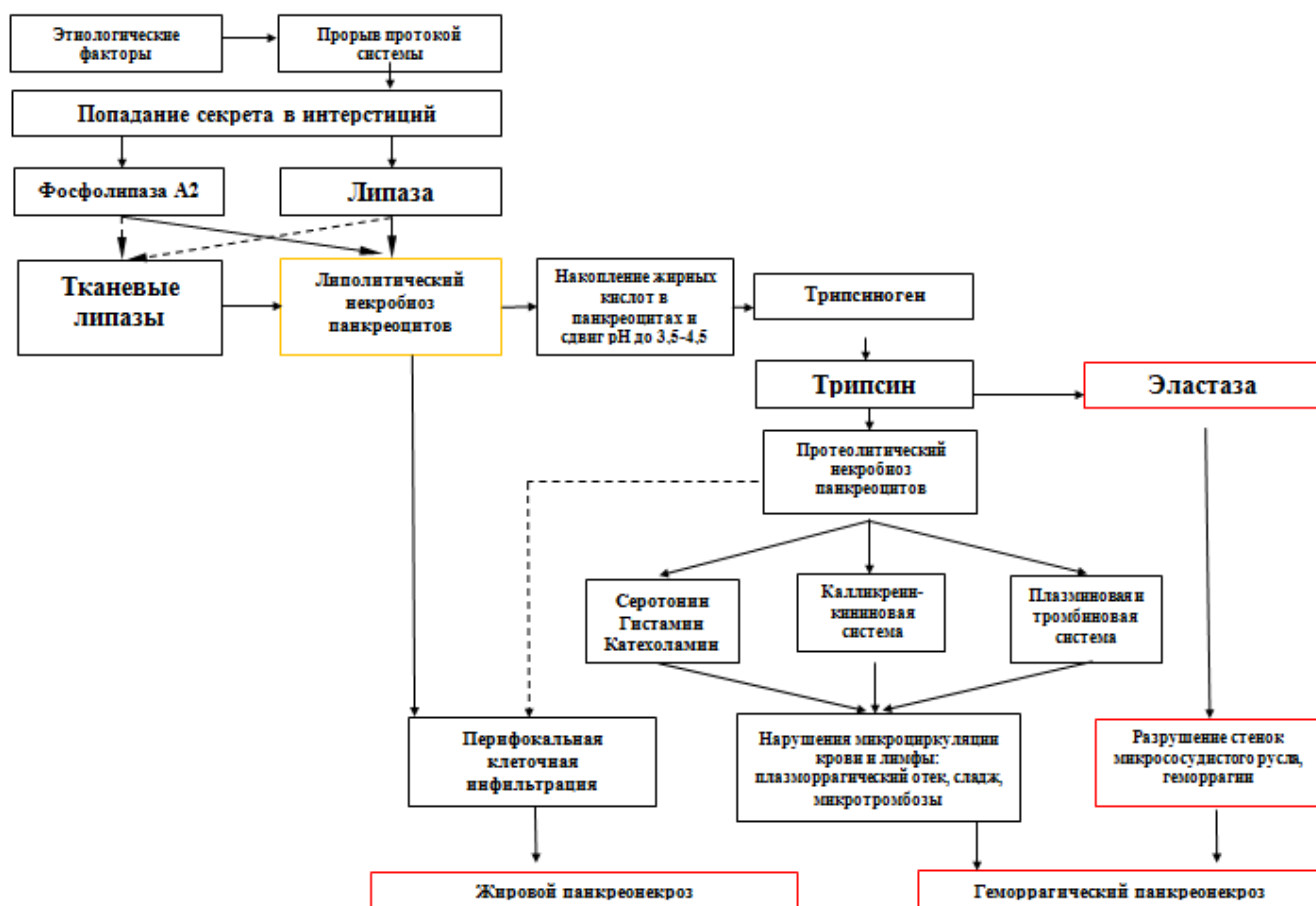


Рисунок 1 - Схема патогенеза острого панкреатита

Таким образом, каскад патофизиохимических механизмов развития острого панкреатита происходит в два этапа. На первом этапе ключевым звеном патогенеза является активация фосфолипазы A2, что приводит к отечному панкреатиту, локализованным и определяющимся только микроскопически, очагам панкреонекроза. Второе ключевое звено - это изменение внутриклеточной кислотности и активация эластазы [19, 20, 23].

1.4 Фазовое течение острого панкреатита

В настоящее время общепринятым положением является представление о том, что острый панкреатит имеет фазовое течение. В основе такого клинического проявления лежит стадийность патоморфологических процессов, протекающих в поджелудочной железе и парапанкреатической клетчатке, что и формирует

определенную клиническую картину для каждой фазы острого панкреатита [23, 29, 72, 95].

Впервые основа для данной классификации была предложена В.И. Филиным (1979г.). В настоящий момент, на основании национальных клинических рекомендаций по лечению острого панкреатита, она выглядит следующим образом. Выделяется острый панкреатит легкой степени, который соответствует отечной форме, имеет минимальное количество системных и местных осложнений, не имеет фазового течения и легко поддается консервативной терапии. Острому деструктивному панкреатиту же соответствуют среднетяжелый и тяжелый острый панкреатит, имеющие два пика летальности, разной степени выраженности системные и местные проявления, а также фазовое течение [23, 30, 47, 89].

В течении острого деструктивного панкреатита выделяют две фазы, которые следует рассматривать отдельно, в связи с особенностями их клинического течения, применяемой тактикой лечения, на основании патологических процессов, происходящих в различные этапы течения острого деструктивного панкреатита [6, 89, 91, 95, 96].

Фаза 1 - ранняя фаза, как правило, продолжительностью две недели от начала заболевания, подразделяется на 2 периода.

Первый период - фаза 1А, развивается от момента начала заболевания и длится от нескольких часов до 7 дней. Началом ее и острого панкреатита, соответственно, следует считать появление характерного болевого синдрома, однако до появления болевого синдрома каскад патобиохимических реакций уже запущен, а болевой синдром обусловлен отеком поджелудочной железы, перерастяжением протоковых структур и капсулы. Масштаб панкреонекроза, скорость его развития индивидуальны и зависят от этиологических факторов, выраженности первичной альтерации поджелудочной железы, работы антиферментных и антиоксидантных систем, которые в главной степени участвуют в локализации некроза и препятствуют вторичному реперфузионному повреждению панкреатоцитов [18, 23, 96]. Тяжесть состояния пациентов в этот

период варьируется и определяется ферментной токсемией, которая в свою очередь приводит к системной воспалительной реакции [141, 161, 204]. При этом при фульминантных формах острого деструктивного панкреатита, в связи с масштабным поражением поджелудочной железы, выходом процесса за ее пределы, степень эндогенной интоксикации достигает максимальных значений.

Все вышеперечисленное приводит к развитию эндотоксинового шока и полиорганной недостаточности. На фазу 1А приходится первый пик летальности, достигающий 30% при тяжелых формах острого деструктивного панкреатита [68, 91, 99, 188]. Следует отметить, что основным источником эндогенной интоксикации при остром деструктивном панкреатите является не сам панкреонекроз, а ферментативный парапанкреатит, так как он является депо ферментативной экссудации. Поражение парапанкреатической клетчатки происходит при всех формах острого деструктивного панкреатита в различной степени [91]. Это вытекает из особенностей формирования панкреонекроза. Чаще всего поражаются периферические отделы поджелудочной железы, так как этиологические факторы агрессии в наибольшей степени реализуются в наиболее удаленных от главного панкреатического протока группах секретирующих клеток, именно здесь в наибольшей степени развиваются нарушения эвакуации и гипертензия протоков малого калибра с их разрушением [17, 34]. Активация эластазы и коллагеназы в этих отделах приводит к прорыву капсулы поджелудочной железы и выходу токсического экссудата в парапанкреатическую клетчатку, тем самым увеличивая объем поступления токсического экссудата, содержащего ферменты и продукты перекисного окисления в кровеносное русло [49, 72, 170]. Исходя из выше перечисленного, можно сделать вывод, что одним из механизмов снижения ранней летальности, может быть, ограничение процесса распространения токсического экссудата за пределы поджелудочной железы.

Развивающаяся воспалительная реакция в поврежденных тканях, в большей степени в парапанкреатической клетчатке, клинически сопровождающаяся явлениями резорбтивной лихорадки и формированием инфильтративного парапанкреатита, характеризует фазу 1Б, которая в полной мере развивается со

второй недели заболевания. В эту фазу наиболее активно происходит эволюция очагов некроза, небольшие очаги жирового некроза в эту фазу рассасываются, так как являются коагуляционными. Характер изменений крупных очагов некроза иной. Это связано с этиологической причиной их формирования, обычно крупные очаги не имеют выраженной демаркационной линии, соответственно тенденции к быстрому отграничению. Такой характер некроза обусловлен поражением тканей трипсином [18, 130]. Очаги ишемической этиологии, которые формируется в последнюю очередь, и связаны как с кислородным дефицитом на фоне отека и тромбоза сосудов мелкого калибра, так и с реперфузионным синдромом [142, 203].

Клинически парапанкреатический инфильтрат, сформированный в 1Б фазу, может либо самостоятельно подвергнуться регрессии, либо, что чаще происходит при крупноочаговом некрозе, развиться секвестрация, которая может быть, как септической, так и асептической.

Процессы секвестрации достигают своего пика к третьей неделе заболевания, которую принято считать началом фазы 2. Инфицирование парапанкреатического инфильтрата достигает 40-70%. Такой высокий процент септических осложнений обусловлен иммунодефицитом, формирующимся еще с первых часов заболевания [5]. Таким образом, при рассмотрении острого деструктивного панкреатита с точки зрения фазового течения и ферментативной теории его развития, острый деструктивный панкреатит представляет собой изначально асептический некроз, в ответ на который происходит воспалительный ответ организма с формированием вторичных ишемических некрозов с высоким риском их инфицирования [86, 159]. Исходя из этого, в патогенезе острого панкреатита выявляются два ключевых звена, определяющих 2 пика летальности, - прорыв протоковой системы поджелудочной железы с формированием ферментативного парапанкреатита и инфицирование инфильтративного парапанкреатита [25, 34, 35, 39].

1.5 Оценка тяжести и прогноз течения острого панкреатита

Прогнозирование и выявление деструктивных форм панкреатита остается актуальной задачей панкреатологии [21, 45, 58, 69, 86, 192]. С целью выбора адекватной лечебно-диагностической тактики тяжесть панкреатита должна быть определена в течение 48 часов от поступления в стационар [81, 111, 113, 115, 151, 154]. Летальность при остром панкреатите зависит от сроков оказания и адекватности объема медицинской помощи. При недооценке тяжести панкреатита и недостаточном объеме терапии летальность возрастает в несколько раз [21, 132]. В современной литературе отмечается, что точная оценка тяжести острого панкреатита в первые сутки заболевания возможна лишь в 40-50% случаев [111, 115, 125, 151, 155, 163, 210].

За последние 20 лет в медицинскую практику успешно введена оценка тяжести острого панкреатита на основе мультифакторных критериев прогноза, так называемых интегральных шкал [48, 59, 151, 155, 210]. Количество прогностических систем, шкал и коэффициентов приближается к 20. Не все они одинаково ценны, но большинство успешно прошли проверку в крупных лечебных учреждениях, как в России, так и за рубежом [59, 62]. В первую очередь к ним относят шкалы APACHE II [60, 136, 162], SAPS [136], MODS, SOFA, Glasgow [120], Ranson [138, 186, 187] и многие другие [50, 122, 128]. Существенным недостатком большинства интегральных методов оценки тяжести острого панкреатита является их громоздкость и невозможность предсказать форму и динамику развития острого панкреатита ранее, чем через 48 часов с момента поступления [59, 129, 151]. Наибольшую эффективность прогностические системы показали при рандомизированных исследованиях для выделения сопоставимых групп. Системы оценки и прогноза основанные на клинико-биохимических показателях показали свою низкую эффективность в первые 48 часов заболевания, однако после двух суток заболевания прогностическая ценность приближается к 80%. Например, прогностическая ценность системы APACHE II для прогноза тяжелого панкреатита при поступлении около 61% . По заключению конференции Европейского общества

интенсивной терапии (1998), шкалы APACHE II и SAPS слишком громоздки и трудоемки для принятия решения у постели больного, в связи с чем, редко используются в клинической практике [59, 63, 151].

Системы, учитывающие степень дисфункции сердечно-сосудистой, дыхательной систем, печени, почек, ЦНС и системы крови, шкалы MODS и SOFA более информативны в оценке динамики патологического процесса. Несмотря на глубокую оценку соматического статуса пациента с учетом максимального числа параметров, точность прогноза для тяжелых больных составляет 40-60% [63, 68]. Также значимым недостатком описанных выше интегральных шкал является, тот факт, что эти системы прогнозируют вероятность летального исхода, а не течение острого панкреатита [194]. Особенности острого панкреатита таковы, что при схожей начальной клинической картине заболевания у одних пациентов патологические процессы в ткани железы могут носить полностью обратимый характер, а у других могут приводить к формированию некрозов, присоединению бактериальной инфекции с последующим развитием полиорганной недостаточности и септического шока.

В связи с этим предпринимаются попытки выявления и применения множества качественных и количественных критериев оценки тяжести повреждения поджелудочной железы. Чувствительность, специфичность и достоверность этих показателей являются предметом постоянных исследований. Повышение таких показателей, как С-реактивный белок - выше 130 мг/л [114, 170, 171], глюкоза - выше 160мг/100мл, кальций - выше 8,5 мг/мл, липаза - выше 10000Ед/л [111, 115, 140], α_1 -рег III (панкреатит-ассоциированного белка) [158, 219], неоптерин - выше 30ммоль/л [204], fPSA [217], hPASP [189], ИЛ-10 [171], ИЛ-1 [168], прокальцитонина выше 25 fmol/ml [106, 172, 173, 195], фосфолипазы A2 [109] происходит лишь через 12-24ч от начала заболевания. Кроме того, на вторые сутки заболевания происходит повышение уровня амилоида А [167], карбоксипептидазы В [189] и трипсиногена в моче [93, 192, 193], снижение цинка [217], кальция (ниже 1,65 ммоль/л) [172, 209], глутатионпероксидазы, селена [214] плазмы крови. Также снижение агрегации тромбоцитов на 30% является

прогностическим фактором неблагоприятного исхода [14, 83, 84, 102]. Перечисленные маркеры позволяют диагностировать уже наступившие изменения в поджелудочной железе и не дают возможности прогнозировать развитие деструкции на момент поступления больного в хирургический стационар. Все вышеописанные показатели отражают уже наступившие изменения в поджелудочной железе и не дают возможности прогнозировать развитие деструкции на момент поступления больного в хирургический стационар.

Учитывая, что прогностическая ценность шкал, применяемых в настоящее время, остается относительно невысокой (APACHE II, SAPS и другие), следует отметить, что общим недостатком указанных выше систем является трудоемкость при их использовании, а нередко и невозможность определения по техническим причинам отдельных составляющих. Отсутствие хотя бы одного признака исключает их использование. На практике диагностика степени тяжести ОП должна быть основана на простых критериях, определение которых в условиях неотложной хирургии не требует трудоемких и длительных по времени методов их исследования.

Наиболее удовлетворяющая вышеперечисленным требованиям система: шкала первичной экспресс-оценки тяжести острого панкреатита (СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе – 2006г.), рекомендованная к применению национальными рекомендациями по лечению острого панкреатита 2014г., включает в себя:

- перитонеальный синдром;
- олигурия (менее 250 мл за последние 12 часов);
- кожные симптомы (гиперемия лица, «мраморность», цианоз);
- систолическое артериальное давление менее 100 мм.рт.ст.;
- энцефалопатия;
- уровень гемоглобина более 160 г/л;
- количество лейкоцитов более 14×10^9 /л;
- уровень глюкозы крови более 10 ммоль/л;
- уровень мочевины более 12 ммоль/л;

- метаболические нарушения по данным ЭКГ;
- вишнёвый или коричнево-чёрный цвет ферментативного экссудата, полученного при лапароскопии (лапароцентезе);
- выявление при лапароскопии распространённого ферментативного парапанкреатита, выходящего за границы сальниковой сумки и распространяющийся по фланкам;
- наличие распространённых стеатонекрозов, выявленных при лапароскопии;
- отсутствие эффекта от базисной терапии.

Пять и более признаков - панкреатит тяжелый, 2-4 - средней тяжести, менее 1 - легкий панкреатит [6, 67].

Согласно этой системе в исследование включались пациенты с суммой баллов 2 и более, то есть со средней и тяжелой формами острого панкреатита.

1.6 Компоненты ранней фазы острого деструктивного панкреатита и их лечение

В течении ранней фазы острого деструктивного панкреатита можно выделить три компонента - панкреонекроз, парапанкреатит, ферментативный перитонит.

Формирующийся под воздействием этиологических факторов панкреонекроз определяет выраженность остальных компонентов ранней фазы, а его характер, объем и локализация являются наиболее значимыми параметрами для формирования парапанкреатита и ферментативного перитонита. Если поражение парапанкреатической клетчатки в той или иной степени происходит при всех формах панкреатита, что связано с анатомическими особенностями поджелудочной железы, которая располагается забрюшинно и имеет с трех сторон только тонкую капсулу, отделяющую ее от парапанкреатической клетчатки [77, 96, 123]. Ферментативный перитонит, по сравнению с парапанкреатитом, формируется реже, в 1–5% у больных с острым панкреатитом

и у 30–70% пациентов с деструктивными его формами. Данный факт связан с более выраженной изоляцией поджелудочной железы от брюшной полости, наличием, помимо собственной капсулы, париетального листка брюшины [91].

Формирование и выраженность парапанкреатита и ферментативного перитонита также зависят от направления распространения токсического экссудата и лимфы. Клинически можно выделить 3 варианта распространения экссудата: в преимущественно в брюшную полость с формированием изолированного ферментативного перитонита; в преимущественно в забрюшинное пространство с формированием изолированного парапанкреатита; и одновременное распространение, как в брюшную полость, так и в забрюшинное пространство [7].

Первично развивающийся панкреонекроз продолжается около трех суток и в дальнейшем не прогрессирует. Успешно проведенная терапия обрыва дает хороший клинический эффект, что говорит о высокой терапевтической управляемости такого компонента острого деструктивного панкреатита, как панкреонекроз.

На начальных этапах острого деструктивного панкреатита основными методами лечения являются консервативные, а хирургическое лечение показано пациентам с осложнениями такими, как деструктивный холецистит, желудочно-кишечное кровотечение, абдоминальный компартмент-синдром, острая кишечная непроходимость и др. [28, 44, 53, 85, 197].

К настоящему моменту отсутствует медикаментозное лечение ОП с доказанной эффективностью [116, 121, 127, 153, 174, 203]. Вот далеко не полный перечень лекарственных средств весьма популярный у российских врачей, которые не эффективны при лечении ОП: ингибиторы протеаз (апротинин, гордокс, контрикал), антисекреторные препараты, октреотид (синтетический аналог соматостатина), противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды, антиоксиданты и т.п. Несмотря на отсутствие высокоэффективной консервативной терапии панкреонекроза, этот компонент острого панкреатита имеет достаточно высокую терапевтическую управляемость,

хотя в настоящий момент в его лечении существуют спорные вопросы [18, 110, 119, 174]. Но значимость начала ранней инфузионной терапии имеет высокий уровень доказательности и выражено влияет как на раннюю, так и на позднюю летальность [118, 127, 134, 156, 165, 211].

Основываясь на экспериментальных и клинических данных возможно говорить об открытом терапевтическом окне, которое составляет 72 часа. В этом промежутке времени эффективность консервативной терапии наиболее высокая. Это объясняется незаконченностью формирования панкреонекрозов и возможностью, на фоне применения терапии, ограничения объема деструкции поджелудочной железы [32, 174, 180].

Все крупные исследования последнего десятилетия подтверждают, что единственным методом снижения летальности острого деструктивного панкреатита в ранней фазе является терапия обрыва [27, 33, 88, 90, 92]. Поддержание в ткани поджелудочной железы минимально-достаточного уровня микроциркуляции за счет начатой инфузионной терапии в первые 24 часа, позволяет предотвратить и ограничить панкреонекроз [27, 33, 88, 90, 92, 152, 202]. Минимально допустимый объем инфузионной терапии составляет 40мл/кг массы тела, достигая при этом 4-6л за первые сутки. Основные задачи, которые необходимо достичь с помощью инфузионной терапии: восполнение дефицита жидкости, потерянной с рвотными массами и депонированной в петлях кишечника, поддержание среднего АД на уровне 70-80 мм.рт.ст., ЧСС <120 в минуту, темпа диуреза 0,5-1,0л/кг/ч, не допуская при этом снижения уровня Ht <35%. Определение объема инфузии должно происходить с учетом сопутствующей патологии и быть индивидуализировано [156, 208, 211].

Одним из неотъемлемых и не менее важных компонентов лечения острого деструктивного панкреатита является адекватная обезболивающая терапия. Нестероидные противовоспалительные препараты являются более предпочтительной группой по сравнению с опиатными анальгетиками, которые при сопоставимом эффекте имеют большее количество осложнений и большую стоимость, что подтверждено результатами исследований на небольших группах

[213]. Грудная эпидуральная анестезия в последние годы представляется перспективным направлением в лечении острого деструктивного панкреатита и привлекает внимание все большего количества исследователей [98, 126, 157, 215].

По данным работы, опубликованной в 2015г., которая является самым большим проспективным исследованием в России, оценившим на основании 220 случаев острого деструктивного панкреатита эффект грудной эпидуральной анестезии выполненной в первые 48 часов от начала заболевания [98]. Авторы продемонстрировали, что применение адекватной интенсивной терапии в сочетании с грудной эпидуральной анестезией, выполненной в ранние сроки заболевания, приводит к снижению общей летальности и числа жизнеугрожающих осложнений. Однако в настоящее время остаются не решенными такие задачи, как оптимальные сроки установки эпидурального катетера, продолжительность эпидуральной блокады, тип анестетиков и уровень блока [135, 215].

Неопределенной остается и роль такого простого метода обезболивания, как выполнение различных новокаиновых блокад (круглой связки печени, ретропанкреатической клетчатки). Распространенный и активно изучаемый метод анальгезии в отечественной хирургии 70-80 гг. XX в., имеющий высокую эффективность, простоту выполнения, а при использовании современных методов навигации, таких как УЗ-контроль, и минимальное число осложнений, так же требует углубленного изучения для определения его роли в лечении ранней фазы острого панкреатита [64]. Особенно перспективным направлением представляется сочетание новокаиновых блокад с различными медикаментозными агентами, для местного воздействия на поджелудочную железу и парапанкреатическую клетчатку [56].

Сложным и не до конца определенным вопросом в лечении острого деструктивного панкреатита является роль ранней антибиотикопрофилактики, согласно метаанализу 14 рандомизированных клинических исследований, назначение антибиотиков с профилактической целью не показано [152, 208]. Назначение антибактериальной терапии может быть рекомендовано при

клиническом подозрении на инфицирование панкреонекроза, а также при явлениях внепанкреатической инфекции (холангит, катетер-инфекции, бактериемия, инфекции мочевыводящих путей, пневмонии) [184]. Препаратами выбора служат антибиотики, имеющие высокую биодоступность в ткани поджелудочной железы, к ним относятся: цефалоспорины III–IV поколений или фторхинолоны II–III поколений в сочетании с метронидазолом [31, 139, 145, 153].

С другой стороны, в 2015г. G. Rada и J. Peña провели исследование, в которое вошли 18 систематических обзоров, включающих 19 проспективных рандомизированных исследований с 1975г. по 2015г. По заключению исследователей назначение антибиотиков с профилактической целью может сократить смертность и продолжительность нахождения в стационаре [185].

Таким образом, вопрос применения антибактериальных препаратов в I фазу ОДП остается дискуссионным. А тот факт, что на сегодняшний день ведущим механизмом, влияющим на исходы острого деструктивного панкреатита, являются инфекционные осложнения, развитие которых обуславливает вторую фазу заболевания, на которую приходится наибольший пик летальности в течении острого деструктивного панкреатита, делает профилактику инфекционных осложнений одним из ведущих вопросов неотложной панкреатологии.

Развитие катаболического криза у пациентов с острым деструктивным панкреатитом, выраженный нутритивный дефицит, формирующийся с ранних суток, а также исследования роли ЖКТ в развитии местных и системных осложнений ОП - все это послужило основанием для рассмотрения раннего энтерального питания (ЭП) как патогенетически важного компонента в лечении острого деструктивного панкреатита [2, 43, 87, 100]. Избыточная колонизация ЖКТ, нарушение барьерной функции кишечника могут быть причинами развития инфекционных осложнений, а высвобождение эндотоксинов может поддерживать продукцию медиаторов воспаления и прогрессирование органной недостаточности [2, 107, 146, 164]. Опубликованный в 2004г. мета-анализ 6 рандомизированных и контролируемых исследований продемонстрировал, что на фоне применения ЭП, вводимого в назоинтестинальный зонд, уменьшается общее

число инфекционных осложнений, частота хирургических вмешательств и длительность госпитализации [166]. Во многих работах, так же отмечается снижение финансовых затрат при использовании ЭП. В систематическом обзоре М. Petrov et al. 2009 проанализировано 11 исследований, и обнаружено, что раннее начало ЭП (в течение 48 ч после поступления) более эффективно, чем парентеральное питание и отсроченное назначение ЭП [183].

Выраженность ферментативного перитонита зависит от степени деструкции поджелудочной железы. При отечной форме вначале экссудат определяется в сальниковой сумке, при прогрессировании деструкции в поджелудочной железе он распространяется на все отделы брюшной полости. Экссудат может иметь серозный, серозно-геморрагический или геморрагический характер, а при холецистопанкреатите он часто содержит желчные пигменты. Количество экссудата в брюшной полости и активность ферментов (трипсина, химотрипсина, липаз) максимальны в первые двое суток от начала болезни, а затем снижаются к 4-5 дню. В дальнейшем выпот, особенно при отечной форме острого панкреатита, может рассасываться. Ферментативный перитонит развивается двухфазно. Вначале жидкость скапливается в сальниковой сумке, откуда она попадает в брюшную полость, вызывает выраженный серозно-фибринозный перитонит, часто с рассеянными очагами жирового некроза. Микроскопически отмечаются дистрофические и некробиотические изменения в мезотелии, слушивание его, межклеточный отек, гемоциркуляторные расстройства, выпадение фибрина, стеатонекрозы пред- и забрюшинной клетчатки, сальника, связок и умеренная перифокальная лейкоцитарная инфильтрация. Основным морфологическим субстратом ферментативного перитонита являются перитонеальный экссудат, отек и гиперемия брюшины, субсерозные кровоизлияния, выпадение фибрина, очаги жирового некроза с перифокальной лейкоцитарной инфильтрацией [51, 91].

Необходимость ранней эвакуации токсического экссудата из брюшной полости в современной литературе не находит противников. Однако, исследования последних лет, все чаще констатируют возможность отказа от лапароскопической санации брюшной полости и выполнения эвакуации токсического экссудата

посредством дренирования брюшной полости под УЗ-контролем [9, 55, 73, 159, 176, 198]. В настоящее время в большинстве хирургических клиник данная задача решается использованием эндовидеохирургической методики, что признано «золотым стандартом». Однако, несмотря на малую инвазивность метода, лапароскопическое вмешательство вследствие необходимости наложения пневмоперитонеума, проведение наркоза может иметь свои осложнения [74, 160, 198]. С другой стороны, дренирование под УЗ-контролем имеет свои ограничения, а главное не решает дифференциально-диагностических и дополнительных лечебных задач, что позволяет выполнить лапароскопия. Учитывая все вышесказанное, роль дренирующих операций под УЗ-контролем в лечении острого панкреатита требует дополнительных крупных исследований для определения точных сформированных показаний к этому минимально инвазивному и сопоставимому по своей эффективности методу лечения ферментативного перитонита [9, 16, 74].

Ферментативный парапанкреатит, который при присоединении воспалительного ответа, клинически со второй недели заболевания, определяется как парапанкреатический инфильтрат или инфильтративный парапанкреатит, следует признать наиболее тяжелым компонентом острого деструктивного панкреатита. Он представляет собой патологический процесс, охватывающий забрюшинную и парапанкреатическую клетчатку. Поражение парапанкреатической клетчатки является компонентом местного патологического процесса при тяжёлых формах острого деструктивного панкреатита [91, 135, 144]. Ранняя летальность при деструктивных формах панкреатита, даже при удачной терапии «обрыва», обусловлена некупированным парапанкреатитом и связана с объемом пораженной парапанкреатической клетчатки. Так как ферментативный парапанкреатит является самостоятельным источником эндогенной интоксикации с плохим терапевтическим контролем, трудности консервативной терапии ферментативного парапанкреатита обусловлены лимфо-артерио-венозным блоком парапанкреатической клетчатки за счет спазма и микротромбозов сосудов различного типа под действием факторов агрессии панкреатического секрета.

Смертность во второй фазе течения острого деструктивного панкреатита связана с гнойно-некротическими осложнениями и их объемом. В свою очередь объем этих изменений зависит от успешности терапевтического контроля и регресса ферментативного парапанкреатита [27, 88, 90, 92, 206].

Несмотря на важнейшую роль парапанкреатита в течении острого деструктивного панкреатита, следует признать, что в современной панкреатологии патогенетические методы его лечения резко ограничены.

К методам лечения инфильтративного парапанкреатита и профилактике его гнойно-некротической эволюции следует отнести применение антибактериальных препаратов и раннее энтеральное питание. Также перспективными направлениями в лечении этого компонента острого деструктивного панкреатита можно отнести минимально инвазивные вмешательства в ранние сроки, такие как введение различных медикаментозных смесей в парапанкреатическую клетчатку, декомпрессию парапанкреатической клетчатки при выполнении санационной лапароскопии. К примеру, исследования антиферментных препаратов в экспериментальных моделях показывает их высокую антипротеазную активность, при этом применение этой группы препаратов в клинических испытаниях при внутривенном введении оказывается неэффективной, за счет быстрой инактивации и минимальной тканевой биодоступности [110, 119, 191, 199, 202, 203]. При анализе современных источников литературы отсутствуют исследования, оценивающие эффективность, безопасность и обоснованность применения локальной медикаментозной терапии ферментативного парапанкреатита.

При этом локальная медикаментозная терапия в сочетании с УЗ-навигацией представляется простым методом, позволяющим максимально увеличить биодоступность препаратов в патологическом очаге.

1.7 Новокаиновые блокады в лечении острого панкреатита

В современной литературе встречается множество указаний на использование различных методов новокаиново-медикаментозных блокад. Особенную популярность этот метод лечения приобрел в 70-80-е годы XX века [64]. Несмотря на простоту, относительную безопасность, экономическую оправданность, роль данного метода до сих пор не определена в современной панкреатологии.

Наиболее распространёнными вариантами медикаментозно-новокаиновых блокад являются: вагосимпатическая и паранефральная по А.В. Вишневскому, поясничная забрюшинная по Л.И. Роману, субксифоидальная, сакроспинальная, через круглую связку печени и многие другие. Несмотря на подобное разнообразие, как вариантов доступа, так и состава непосредственно смеси, в современной литературе нет определенного мнения о преимуществе того или иного варианта. Однако клиническая практика показывает, чем ближе медикаментозно-новокаиновая смесь подводится к патологическому очагу и нервным сплетениям, тем более выраженный эффект достигается. Также немалую роль, по мнению авторов, играет, и длительность взаимодействия лекарственной смеси с патологическим очагом [135].

Состав лекарственной смеси, подводимой к поджелудочной железе, является не менее дискуссионным вопросом. Исходя из особенностей патогенеза острого деструктивного панкреатита и ферментативного парапанкреатита с последующим его переходом в парапанкреатический инфильтрат, медикаментозная смесь должна обладать следующими свойствами: анестетический эффект для блокады как болевой рецепции, так и для снижения влияния эффектов вегетативной нервной системы, данной задачи возможно достичь с помощью применения любого местного анестетика. Однако важным требованием непосредственно к препарату является его повсеместная доступность и низкая контролируемая токсичность. Таким требованием удовлетворяет раствор 0,25% новокаина [15, 22, 46, 61, 65, 105].

Следующим важным требованием, предъявляемым к медикаментозно-новокаиновой смеси, является ее антипротеазная активность. Препаратом выбора для решение поставленной задачи может служить апротинин в дозировке 30000ЕД. Несмотря на свою низкую клиническую эффективность при внутривенном введении, он показывает высокую антипротеазную активность *in vitro* [191]. Неэффективность его при системном введении, обусловлена низкой специфичностью, в связи с чем происходит быстрая инаktivация препарата в кровеносном русле, которое изобилует различными ферментами, несвязанными с патогенезом острого панкреатита [199, 202, 203]. Также медикаментозно-новокаиновая смесь должна обладать выраженным противовоспалительным эффектом для купирования патологического иммунного ответа в парапанкреатической клетчатке, который является фактором агрессии 3 и 4 порядка. Данным требованиям удовлетворяют препараты глюкокортикостероидного ряда [24, 131].

Таким образом важным требованием, предъявляемым к подобного рода инвазивным манипуляциям, является безопасность и контролируемость [198].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика клинических наблюдений

С целью решения поставленных задач были изучены результаты лечения пациентов с острым деструктивным панкреатитом и наличием ферментативного парапанкреатита, госпитализированных в НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова за период с 2014 по 2019гг. и в панкреатологическое отделение НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. В исследование включено 234 пациента с диагнозом острый деструктивный панкреатит в возрасте от 21 до 91 года. Пациентов в возрасте до 60 лет - 184 человека, в возрасте более 60 лет - 50 человек, что говорит о том, что основной группой населения, подверженной острому деструктивному панкреатиту, являются люди трудоспособного возраста (Таблица 1).

Возраст (лет)	Мужчины (Абс./%)	Женщины (Абс./%)	Всего (Абс./%)
До 30	11 (7,4%)	9 (10,3%)	20 (8,5%)
31–40	45 (30,6%)	26 (29,8%)	71 (30,3%)
41–50	30 (20,4%)	19 (21,8%)	49 (20,9%)
51-60	28 (19,0%)	16 (18,3%)	44 (18,8%)
61-70	17 (11,5%)	5 (5,7%)	22 (9,4%)
71 и более	16 (10,8%)	12 (13,7%)	28 (11,9%)
итого	147 (100%) (63%)	87 (100%) (37 %)	234 (100%)

Таблица 1 - Распределение пациентов с острым деструктивным панкреатитом по полу и возрасту

Среди общей группы пациентов с острым деструктивным панкреатитом количество женщин составило 87 (37%), мужчин 147 (63%). При этом следует отметить, что мужчины преобладали во всех возрастных категориях (Рисунок 2).



Рисунок 2 - Распределение пациентов острым деструктивным панкреатитом по полу

При анализе этиологических причин острого панкреатита в 116 (49,5%) случаях панкреатит был алкогольной этиологии, в 90 (38,4%) случаях причиной панкреатита была погрешность в диете, в 20 (8,5%) случаях - ЖКБ, в 7 (2,9%) случаях послужили травматические причины, прямая травма поджелудочной железы, в том числе послеоперационная и ЭПСТ. У одного пациента развился панкреатит лекарственной этиологии на фоне приема эритромицина при лечении хеликобактер-ассоциированной язвы желудка (Рисунок 3).

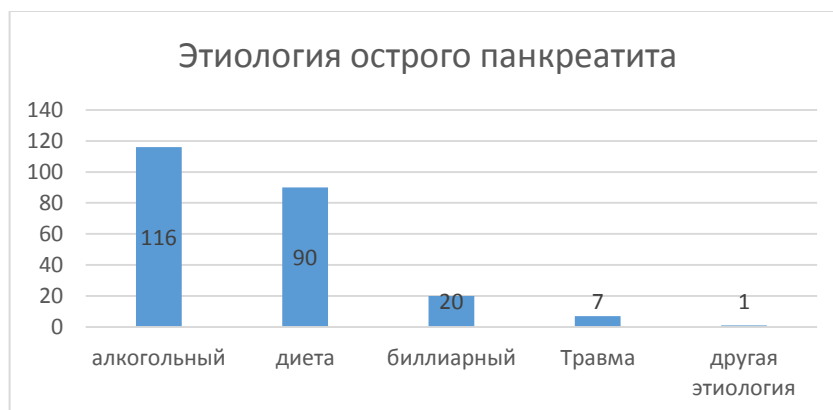


Рисунок 3 - Распределение пациентов с острым панкреатитом по этиологии

Среди пациентов с панкреатитом алкогольной этиологии преобладают мужчины, 68,1% (79) случаев, что составляет 53,7% от всех панкреатитов среди мужчин. Среди женщин основной причиной панкреатита является алиментарная 45,9% (50) случаев (Рисунок 4).



Рисунок 4 - Распределение пациентов с острым панкреатитом по этиологии и полу

В исследование включались пациенты, у которых от момента появления симптоматики до поступления в стационар прошло не более трех суток, что позволяет рассчитывать у данных пациентов на удачную терапию «обрыва» Средний срок поступления пациентов в стационар составил $2,1 \pm 0,7$ ($p=0,193$) (Таблица 2).

Сроки поступления (день болезни)	0-1	1-2	2-3
Число пациентов (абс.)	119	53	62
Число пациентов (%)	50,9%	22,6%	26,5%

Таблица 2 - Распределение пациентов по срокам поступления

При этом в первые сутки от начала заболевания поступило 50,9% ($n=119$) пациентов, с первых по вторые сутки - 22,6% ($n=53$) пациентов, со вторых по третьи сутки - 26,5% ($n=62$) пациентов.

Диагноз острый деструктивный панкреатит подтверждался по результатам лабораторных данных, инструментальных методов обследования (УЗИ брюшной полости, компьютерная томография брюшной полости), а также у 3,8% ($n=9$) пациентов диагноз деструктивный панкреатит установлен на основании интраоперационных данных.

С целью решения поставленных задач были изучены результаты лечения пациентов с острым деструктивным панкреатитом, госпитализированных в НИИ

хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова за период с 2014 по 2019гг. и в панкреатологическое отделение НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. В исследование включены 234 пациента с диагнозом острый деструктивный панкреатит в возрасте от 21 до 91 года. Пациентов в возрасте до 60 лет было 184 человека, в возрасте более 60 лет - 50 человек.

Критерии включения пациентов в исследование были следующие: наличие острого панкреатита, подтвержденного клинически, лабораторно и инструментально, сумма баллов по экспресс-шкале оценки тяжести острого панкреатита НИИ СП им. И.И. Джанелидзе 2 и более, сроки до начала терапии не более 3-х суток.

Первым этапом проанализированы особенности эволюции ферментативного парапанкреатита, его влияние на течение острого деструктивного панкреатита у 131 пациента, получающего стандартный комплекс лечения согласно национальным клиническим рекомендациям.

Вторым этапом произведена оценка применения минимально инвазивных хирургических методов лечения острого деструктивного панкреатита.

Двести тридцать четыре пациента были разделены согласно двум клиническим моделям. В группу 1 вошло 117 пациентов, клиническая модель которых выглядела следующим образом: панкреонекроз, ферментативный парапанкреатит. В группу 2 вошло 117 пациентов, клиническая модель которых выглядела следующим образом: панкреонекроз, ферментативный парапанкреатит, ферментативный перитонит.

Каждая группа была разделены на 2 подгруппы: группа 1А, n=63 (53,8%) пациента, которые получали стандартный объем лечения согласно национальным клиническим рекомендациям по лечению острого панкреатита; группа 1В, n=54 (46,2%) пациента, - стандартный лечебный комплекс был дополнен микроиригацией медикаментозно-новокаиновой смеси в парапанкреатическую клетчатку в течение трех суток. Группа 2А, n=68 (58,1%) пациентов, получали стандартный объем терапии согласно национальным клиническим рекомендациям по лечению острого панкреатита, а также в связи с явлениями ферментативного

перитонита выполнялась санационная лапароскопия. Группа 2В, n=49 (41,8%) пациентов, - санационная лапароскопия дополнялась лапароскопической декомпрессией забрюшинной клетчатки в местах наибольшего ее изменения (Таблица 3).

Группы	Кол-во пациентов (Абс/%)	Пол (Абс/%)		Возраст (лет)
		мужчины	женщины	
Группа 1А	n=63 (53,8%)	34 (54%)	29 (46%)	46,5 ± 4,2
Группа 1В	n=54 (46,2%)	35 (65%)	19 (35%)	49,7 ± 3,1
р		0,122		0,323
Группа 2А	n=68 (58,1%)	45 (66,2%)	23 (33,8%)	48,5 ± 5,3
Группа 2В	n=49 (41,8%)	33 (67,3%)	16 (32,7%)	47,8 ± 2,4
р		0,467		0,436

Таблица 3 – Распределение пациентов группы 1 и 2 по полу и возрасту

Таким образом для оценка эффективности парапанкреатической микроирригации и определения показаний для данного метода определялась на основании результатов лечения группы 1. На основании результатов лечения пациентов из группы 2 определялась эффективность и показания для выполнения лапароскопической декомпрессии забрюшинной клетчатки.

2.2 Методы клинической, лабораторной и инструментальной диагностики

На момент поступления тяжесть состояния пациентов оценивалась по шкале первичной экспресс-оценки тяжести острого панкреатита НИИ СП им. И.И. Джанелидзе (в исследование включались пациенты с суммой баллов 2 и более), qSOFA, SAPS 2.

Средняя сумма баллов по шкале НИИ СП им. И.И. Джанелидзе составила $4,8 \pm 1,3$ баллов ($p=0,227$).

Среди пациентов, включенных в исследование, 57,0% ($n=134$) составили пациенты с суммой баллов от 2 до 4, что соответствует деструктивному панкреатиту средней тяжести. Удельный вес пациентов с суммой баллов 5 и более, что соответствует тяжелому острому деструктивному панкреатиту, составил 43,0% ($n=100$) (Рисунок 5).



Рисунок 5 - Соотношение пациентов с острым деструктивным панкреатитом тяжелой и средней степени

При установке окончательного диагноза на момент завершения лечения пациентов со средней тяжестью деструктивного панкреатита выявлено 66,6% ($n=156$) случаев, а пациентов с панкреатитом тяжелой степени - 33,3% ($n=78$) случаев. В 9,0% ($n=22$) случаев окончательный диагноз не соответствовал прогнозируемому шкалой НИИ СП им. И.И. Джанелидзе (Рисунок 6). Во всех 22 случаях наблюдался ложноположительный результат. Ложноотрицательных результатов не наблюдалось. Прогностическая ценность положительного результата составила 90,6%.

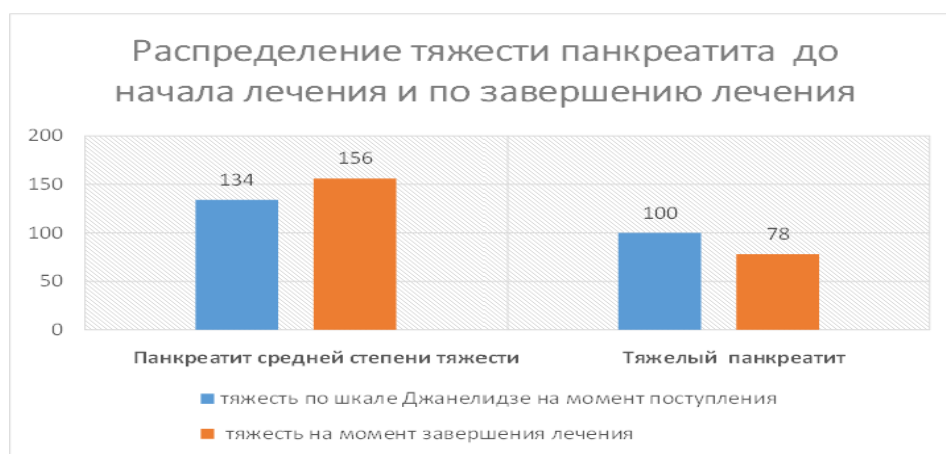


Рисунок 6 - Распределение пациентов с тяжелым и среднетяжелым острым панкреатитом на момент поступления и после проведения базисной терапии

Таким образом, шкала первичной экспресс-оценки тяжести острого панкреатита (СПб НИИ СП имени И.И. Джанелидзе – 2006г.) имеет высокую прогностическую значимость и позволяет исключить недооценку тяжести состояния пациента на момент поступления.

Сумма баллов по шкале qSOFA на момент поступления у пациентов с острым деструктивным панкреатитом составила $2,5 \pm 0,4$ ($p=0,134$) балла, а по шкале SAPS 2 - $24,6 \pm 3,8$ ($p=0,277$) баллов. При этом у пациентов с острым панкреатитом средней тяжести сумма баллов по шкале qSOFA составила $1,9 \pm 0,6$ ($p=0,134$) баллов, SAPS 2 - $21,7 \pm 4,2$ ($p=0,230$) баллов. У пациентов с тяжелым деструктивным панкреатитом сумма баллов qSOFA равнялась $2,7 \pm 0,2$ ($p=0,102$) баллов, SAPS 2 - $32,9 \pm 3,2$ ($p=0,278$) баллов (Таблица 4).

Шкалы	Деструктивный панкреатит (общ.) (n=234)	p	Деструктивный панкреатит средней тяжести (n=134)	p	Деструктивный панкреатит тяжелой степени (n=100)	p
НИИ СП имени И.И. Джанелидзе	$4,8 \pm 1,3$	0,227	$2,9 \pm 1,1$	0,177	$6,8 \pm 1,2$	0,224
qSOFA	$2,5 \pm 0,4$	0,134	$1,9 \pm 0,6$	0,134	$2,7 \pm 0,2$	0,102
SAPS 2	$24,6 \pm 3,8$	0,277	$21,7 \pm 4,2$	0,230	$32,9 \pm 3,2$	0,278

Таблица 4 - Показатели интегральных шкал у пациентов с острым деструктивным панкреатитом на момент поступления

Все пациенты с острым деструктивным панкреатитом обследовались по комплексной программе, включающую в себя анамнез, сбор жалоб, оценку объективного статуса больного, физикальный осмотр. Также проводилась лабораторная и инструментальная диагностика согласно поставленным задачам диссертационной работы и национальным рекомендациями по лечению острого панкреатита 2014г.

Лабораторные методы обследования.

Комплексная оценка лабораторных показателей у пациентов с острым деструктивным панкреатитом включала изучение клинического, биохимического анализов крови в динамике, показателей гемостаза. Наибольший интерес представляли амилаза, билирубин и его фракции, показатели функции печени - АЛТ, АСТ, показатели почечной функции - креатинин, мочевины, уровень калия, показатели общего белка. Для оценки воспалительного процесса оценивалась динамика уровня лейкоцитов, С-реактивного белка.

Инструментальные методы обследования.

Измерение внутрибрюшного давления.

Для измерения внутрибрюшного давления пациентов использовался непрямой катетерный метод с измерением давления в мочевом пузыре, предложенный I.Kron. Для этого в мочевой пузырь вводился катетер Фолея и изотонический раствор натрия хлорида в объеме 25 мл (объем рекомендуемый WSACS), за нулевое отметкой считался уровень лонного сочленения. Давление измерялось в сантиметрах водного столба, далее производился перевод в миллиметры ртутного столба.

Ультразвуковое исследование.

Ультразвуковое исследование проводилось на аппаратах «Aloka SSD-260» и «GE Logig PS» в режиме реального времени, при этом акцентировали внимание на контуры и размеры поджелудочной железы, ее эхогенность (гиперэхогенные - очаги жирового панкреонекроза, гипоехогенные – геморрагического), наличие жидкостных скоплений вокруг поджелудочной железы, в свободной брюшной

полости и забрюшинном пространстве. Полученные данные сравнивались с интраоперационными данными (лапаротомия и лапароскопия).

Рентгеновские методы исследования.

Для верификации осложнений (пневмония, ОРДС, реактивный плеврит и др.) и дифференциальной диагностики с другими заболеваниями выполнялись рентгеновские исследования грудной клетки и брюшной полости. В диагностике состояния внепеченочных желчных путей использовали ЭРХПГ.

Компьютерная томография.

КТ выполнялась на аппарате «SIEMENS SOMATOM AR SP». Метод является ценным и высокоинформативным. Обладая высокой чувствительностью, КТ обеспечивает более точную топическую диагностику патологического процесса. КТ позволяет определить контуры и размеры поджелудочной железы, структуру пораженного органа, наличие некроза в поджелудочной железе и забрюшинной клетчатке, секвестры жировой клетчатки и поджелудочной железы, жидкостные коллекторы различной локализации. Компьютерная томография выполнялась с внутривенным контрастированием, что существенно повышает ее информативность. Наибольшее внимание уделялось характеру панкреонекроза, его распространенности и взаимоотношению с главным панкреатическим протоком. Также не меньшее значение придавалось распространенности поражения забрюшинной клетчатки – парапанкреатиту во всех фазах течения острого деструктивного панкреатита, в связи с чем, выполнение КТ с внутривенным контрастированием выполнялось в динамике: на момент поступления 3, 7, 14 сутки от начала заболевания. Полученные при компьютерной томографии данные впоследствии сравнивались с результатами, полученными интраоперационно.

Эндоскопия.

Эзофагогастродуоденоскопию выполняли по общепринятой методике аппаратом «Olympus GIF – K» с торцевой и боковой оптикой. С диагностической и лечебной целью применяли лапароскопию с использованием эндовидеохирургической техники. Использовали комплект

эндовидеохирургической аппаратуры предприятий «Эфа» и «Cabot Medical», инструменты фирмы «Аксиома».

Статистическая обработка данных.

Статистическая обработка данных производилась с применением программы STATISTICA, версия 10.0, Statsoft Inc., USA. Для описания категориальных данных считались абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений. Обработка категориальных данных проведена с использованием лиц частот, лиц сопряженности, критерия χ^2 -квадрат или точного критерия Фишера.

Для количественных данных выполнялась проверка нормальности данных с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные переменные, распределение которых не отличалось от нормального, описаны через среднее значение и ошибку среднего. Количественные данные, распределение которых отличалось от нормального, описаны при помощи медианы и квартилей.

Для сравнения групп с различными методами лечения по нормально распределенному признаку использованы критерии однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с post-hoc анализом. Для признаков, распределение которых отличалось от нормального, использовались критерий Манна-Уитни или критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони для множественных сравнений.

2.3 Методика и техника выполнения парапанкреатической микроирригации медикаментозно-новокаиновой смеси и лапароскопической декомпрессии забрюшинной клетчатки

Для терапевтического воздействия на поджелудочную железу и парапанкреатическую клетчатку производится катетеризация ретропанкреатического пространства дренажем 8Fr. Пальпаторно и с помощью УЗ-навигации определяется точка пункции, которой является пересечение 12 ребра и длинной мышцы спины слева (Рисунок 6).

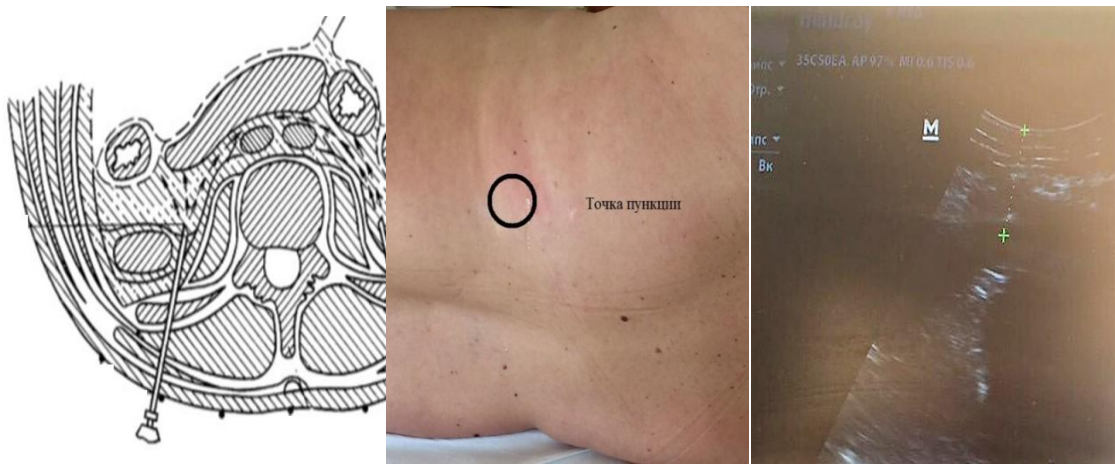


Рисунок 6 - Определение точки пункции

Пункция производится иглой диаметром 18-20G, причем направление движения и глубина введения иглы определяется анатомическим расположением органов парапанкреатической зоны, что позволяет избежать ятрогенных повреждений паренхимы или лоханки почки, нижней полой вены, плевральной полости, либо введения препарата в мышцы поясничной области. Расслаивая мягкие ткани парциальным введением раствора новокаина при эхоскопически визуализированном прохождении концом иглы внутрибрюшной фасции, необходимо добиться картины распространения раствора в парапанкреатической клетчатке. Важен на данном этапе ультразвуковой контроль, который позволяет избежать повреждения капсулы поджелудочной железы и ятрогенного прорыва протоков поджелудочной железы в парапанкреатическую клетчатку.

В просвет иглы вводится металлический проводник, после чего игла удаляется. По проводнику в парапанкреатическую клетчатку устанавливается дренаж диаметров 8FR, дренаж фиксируется к коже (Рисунок 7).



Рисунок 7 - Этапы катетеризации парапанкреатической клетчатки

Затем в парапанкреатическую клетчатку вводится 200мл 0,25% раствора новокаина, 30000ЕД аprotинина, 8мг дексаметазона 1 раз в сутки в течение 3 дней, далее дренаж удаляется (Рисунок 8).



Рисунок 8 - Распространение медикаментозно-новокаинового комплекса в парапанкреатической клетчатке

Для выбора оптимальной зоны катетеризации парапанкреатической клетчатки при остром деструктивном панкреатите учитывали результаты проведенных исследований на органокомплексах человека, а также данных УЗИ и компьютерной томографии, анатомические и топографо-анатомические особенности ПЖ и окружающих фасциально-клетчаточных пространств по данным литературы [66, 103, 104].

Основное внимание уделялось строению собственной фасции поджелудочной железы и взаимоотношению клетчаточных пространств, окружающих ее. Собственная фасция поджелудочной железы представлена в виде тонкой эластичной пластинки, окружающей головку ПЖ со всех сторон и сращенной со стенкой 12-перстной кишки.

В отношении тела и хвоста собственная фасция распространяется только на переднюю верхнюю и нижнюю поверхность поджелудочной железы, практически отсутствуя по задней поверхности. Брюшина покрывает всю переднюю поверхность поджелудочной железы. Она прочно соединена с железой на уровне головки, тела и рыхло на уровне хвоста. От нижнего края передней поверхности головки и тела поджелудочной железы брюшина расщепляется на два листка – передний и задний, которые дают начало корню брыжейки поперечной ободочной кишки, заполненной жировой клетчаткой. Последняя отделена от забрюшинного

клетчаточного пространства очень тонкой фасциальной пластинкой. Таким образом, собственная фасция поджелудочной железы и брюшина образуют футляр органа, имеющий непосредственный контакт с забрюшинной клетчаткой в виде узкой щели по нижнему краю железы в месте формирования корня брыжейки поперечной ободочной кишки. Собственной парапанкреальной клетчатки у поджелудочной железы нет, за исключением небольших жировых включений на уровне головки между паренхимой железы и собственной фасцией. Жировая клетчатка, непосредственно контактирующая с ПЖ, представлена передним отделом собственно забрюшинного клетчаточного пространства, являющегося большим отделом общего забрюшинного клетчаточного пространства, ограниченного по бокам паранефральными клетчаточными пространствами. Клетчатка, заполняющая это пространство, состоит из крупных жировых долек, разделенных тонкими пластинками. Учитывая наиболее интимное сообщение поджелудочной железы с СЗКП, и его контакт со всеми анатомически важными областями, отсутствие крупных сосудов в нем в проекции тела поджелудочной железы, расположение в нем вегетативных нервных сплетений, таких как чревное, его катетеризация представляется наиболее оптимальной зоной. Это пространство называется ретропанкреатическая сумка, которая является, за счет анатомических особенностей наиболее вероятным местном прорыва токсического экссудата в парапанкреатическую клетчатку. Заполнение этого пространства медикаментозно-новокаиновой смесью безопасно ввиду отсутствия в нем крупных сосудов, а также органов, что позволяет обеспечить подведение раствора анестетика к чревному сплетению и денервировать его. А также за счет введения достаточного объема и создания среды с антипротеазной активностью позволяет минимизировать воздействие токсического экссудата на другие важные клетчаточные пространства, объединенные понятием забрюшинное пространство, за счет их механического оттеснения и инактивации ферментов, составляющих основную часть экссудата поджелудочной железы (Рисунок 9, 10) [66, 104].

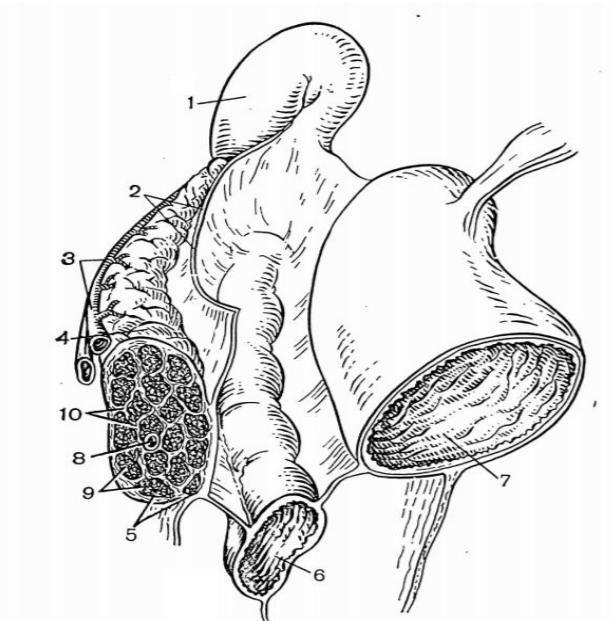


Рисунок 9 - Сагиттальное сечение поджелудочной железы и близлежащих органов (Пронин О.В., 1972) 1-селезенка, 2- брюшина, 3-селезеночные сосуды, 4-поджелудочная железа, 5-капсула поджелудочной железы, 6- поперечная ободочная кишка, 7-желудок, 8-панкреатический проток, 9-дольки поджелудочной железы, 10 междольковые соединительные прослойки.

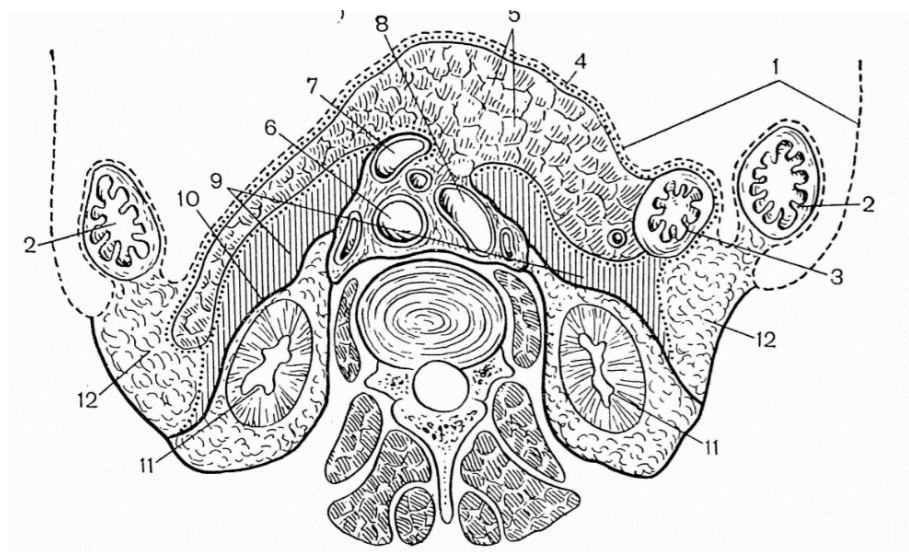


Рисунок 10 - Фронтальное сечение поджелудочной железы и забрюшинного пространства (Кочиашвили В.И. 1971) 1-брюшина, 2-толстая кишка, 3-двенадцатиперстная кишка, 4-собственная капсула поджелудочной железы, 5-поджелудочная железа, 6- брюшинная аорта, 7- воротная вена, 8- нижняя полая вена, 9- ретропанкреатическая сумка (щель), 10- околочеченочная фасция, 11-почки, 12- паракольные клетчаточные пространства.

Применяемая для введения в парапанкреатическую клетчатку в данном исследовании медикаментозно-новокаиновая смесь состоит из 200мл 0,25% раствора новокаина, аprotинина 30000ЕД, дексаметазона 8мг.

Новокаин.

Местное анестезирующее средство с умеренной анестезирующей активностью и большой широтой терапевтического действия, являясь слабым основанием, блокирует Na^+ -каналы, препятствует генерации импульсов в окончаниях чувствительных нервов и проведению импульсов по нервным волокнам. Изменяет потенциал действия в мембранах нервных клеток без выраженного влияния на потенциал покоя. Подавляет проведение не только болевых, но и импульсов другой модальности. За счет блокады чревного сплетения уменьшается болевой синдром. А за счет блокады вегетативной иннервации уменьшается спазм БДС, улучшается отток панкреатического сока и желчи, купируется внутрипротоковая гипертензия. Блокада афферентной иннервации так же позволяет эффективно бороться с парезом кишечника. Снятие сосудистого спазма улучшает кровоснабжение поджелудочной железы, обеспечивая доступ лекарственных препаратов к очагам панкреонекроза. Кислотность 0,25% раствора новокаина находится в пределах pH 5-8, а оптимальная кислотность для максимальной реализации патологического потенциала ферментов поджелудочной железы находится в пределах pH 3,5-4, исходя из чего можно ожидать от раствора новокаина ингибирующий эффект на ферменты поджелудочной железы [22, 46, 61, 65, 105].

Апротинин.

Апротинин является ингибитором широкого спектра сериновых протеаз, был выделен из легких крупного рогатого скота в 1936г., но впервые применен в медицине для лечения больных панкреатитом только в 1960г.

Образуя обратимые стехиометрические комплексы — ингибиторы ферментов, аprotинин подавляет активность плазменного и тканевого калликреина, трипсина, плазмина, ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов и поддерживает гомеостаз гликопротеинов. Апротинин уменьшает потерю

гликопротеинов Ib, IIb, IIIa тромбоцитами и препятствует экспрессии провоспалительных адгезивных гликопротеинов гранулоцитами. Однако, несмотря на такую высокую активность, подтвержденную лабораторно, в 4 крупных рандомизированных исследованиях влияние апротинина на летальность, образование псевдокист, абсцессов, необходимость оперативных вмешательств выявлено не было. Несмотря на это, исследование активности препарата *in vitro*, а также использование его как гемостатического и противошокового средства с высокой эффективностью в сердечно-сосудистой и других разделах хирургии, говорит о высокой, но неспецифической антипротеолитической активности. Невысокая эффективность применения апротинина при внутривенном введении, вероятно, обусловлена дефицитом потребления препарата в патологическом очаге. Локальное подведение его к патологическому очагу может позволить реализовать препарату свой антиферментный потенциал в отношении поджелудочной железы [110, 119, 199, 203].

Дексаметазон.

Взаимодействует со специфическими цитоплазматическими рецепторами и образует комплекс, проникающий в ядро клетки, вызывает экспрессию, в том числе или депрессию мРНК, изменяя образование на рибосомах белков, в том числе липокортина, опосредующих клеточные эффекты. Липокортин угнетает фосфолипазу A₂, подавляет либерацию арахидоновой кислоты и ингибирует биосинтез эндоперекисей, простагландинов, лейкотриенов, способствующих процессам воспаления. Препятствует высвобождению медиаторов воспаления из эозинофилов и тучных клеток. Тормозит активность гиалуронидазы, коллагеназы и протеаз. Снижает проницаемость капилляров, стабилизирует клеточные мембраны, в том числе лизосомальные, угнетает высвобождение цитокинов (интерлейкинов 1 и 2, гамма-интерферона) из лимфоцитов и макрофагов. Влияет на все фазы воспаления, антипролиферативный эффект обусловлен торможением миграции моноцитов в воспалительный очаг и пролиферации фибробластов [24, 131, 141, 218].

Для выполнения лапароскопической декомпрессии забрюшинной клетчатки, после наложения пневмоперитонеума, лапароскоп устанавливается в околопупочной точке. Манипулятор вводится на уровне пупка по правой передней подмышечной линии. Поочередно проводится осмотр органов верхнего этажа брюшной полости. Отмечаются изменения со стороны брюшины, количество и характер выпота (серозный, геморрагический, бурый). После удаления экссудата, пациента поворачивают на левый бок и приподнимают головной конец операционного стола, с целью удаления остатков выпота и осмотра правого бокового канала на предмет пропитывания забрюшинной клетчатки в этой зоне. В этом положении осматривается печечно-двенадцатиперстная связка, малый сальник, двенадцатиперстная кишка. После удаления выпота из левого бокового канала пациента поворачивают на правый бок и производят ревизию левого поддиафрагмального пространства. Удаляются остатки выпота из малого таза, после чего опускается головной конец операционного стола и, смещая в сторону большой сальник, осматриваются брыжейки поперечной ободочной и тонкой кишок. Последние наиболее часто вовлекаются в процесс при распространении процесса за пределы поджелудочной железы при остром деструктивном панкреатите. Косвенные признаки острого деструктивного панкреатита, диагностированные при ревизии, анализируются с целью определения дальнейшей операционной тактики. Такие признаки, как наличие геморрагического экссудата в брюшной полости, вздутие сальника, 12-перстной кишки или выходного отдела желудка, имбибиция серозным или геморрагическим экссудатом сальников, брыжейки поперечной ободочной или тонкой кишки, забрюшинной клетчатки, а также наличие жидкости в сальниковой сумке, выявленные до операции методами лучевой диагностики, представляют собой показания для ревизии сальниковой сумки.

С этой целью устанавливается троакар в левом подреберье, после чего на небольшом протяжении (минимально пропускающем лапароскоп) вскрывается желудочно-сальниковая связка. Визуализация сальниковой сумки осуществляется лапароскопом со скошенной оптикой. При наличии выпота последний удаляется

электроотсосом. После смещения задней стенки желудка манипулятором осматривается железа. Как правило, большая часть головки закрыта корнем брыжейки поперечно-ободочной кишки. Для лучшей визуализации железы в сальниковой сумке создается отграниченное газовое пространство, за счет введения углекислого газа по тубусу троакара. Рыхлые сращения разделяются лапароскопом. Следует отметить, что такая методика осуществима только в тех случаях, когда Винслово отверстие запаено. Если при доступе через желудочно-ободочную связку невозможно произвести ревизию сальниковой сумки, то можно использовать доступ через малый сальник. Головка поджелудочной железы наиболее доступна для осмотра через корень брыжейки поперечной ободочной кишки. В случае хорошей визуализации эндоскопическое обследование сальниковой сумки позволяет установить не только характер морфологических изменений со стороны ПЖ, но и распространение процесса на забрюшинную клетчатку и органы брюшной полости. Важным моментом лапароскопического вмешательства является удаление токсичного экссудата из брюшной полости и забрюшинных клетчаточных пространств. При наличии распространенного пропитывания забрюшинной клетчатки, захватывающего собственно забрюшинное пространство, проксимальные отделы параколитических клетчаточных пространств и клетчатку корней брыжеек поперечной ободочной и тонкой кишок, производится декомпрессия этих отделов. Завершая лапароскопическое вмешательство, промывается брюшная полость раствором антисептика с тщательной эвакуацией оставшейся жидкости, и дренированием. С этой целью устанавливаются 10 мм силиконовые дренажи в места вскрытия забрюшинной клетчатки и в сальниковую сумку. Наряду с этим устанавливаются дренажи в малый таз и в подпеченочное пространство. Дренажи удаляются после прекращения, отделяемого по ним.

ГЛАВА 3 ЭВОЛЮЦИЯ ПОРАЖЕНИЯ ПАРАПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ КЛЕТЧАТКИ ПРИ ОСТРОМ ДЕСТРУКТИВНОМ ПАРАПАНКРЕАТИТЕ

3.1 Критерии диагностики типа парапанкреатита в зависимости от объема поражения парапанкреатической клетчатки

Произведен анализ данных компьютерной томографии и данных ультразвукового исследования брюшной полости и забрюшинного пространства в различные фазы течения острого деструктивного панкреатита. При оценке данных учитывался характер и распространенность изменений парапанкреатической, параколитической и паранефральной клетчатки.

Учитывая фазовый характер течения острого деструктивного панкреатита, оценка изменений в парапанкреатической клетчатки производилась в фазу 1А, что соответствует 1 неделе заболевания, в фазу 1Б, что соответствует 2 неделе заболевания, а также во вторую фазу (фазу септической секвестрации), что позволяет охарактеризовать ферментативный, инфильтративный и гнойно-некротический парапанкреатит с точки зрения его распространённости.

Для оценки распространенности парапанкреатита в 3 его вариантах: ферментативный, инфильтративный, гнойно-некротический, использовалась классификация, разработанная в 1999г. коллективом авторов панкреатологического отделения НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе во главе с А.Д. Толстым.

Согласно данной классификации гнойно-некротический парапанкреатит делится следующим образом:

А - Единичный парапанкреатический абсцесс.

В - Множественные абсцессы по периметру поджелудочной железы.

С - Сливная некротическая флегмона без затеков.

Д - То же, что АВС плюс 1 гнойный затек в отдаленную от поджелудочной железы зону (паранефрий, параколон и т.п.).

Е - Обширное двустороннее поражение нескольких клетчаточных пространств (Рисунок 11).

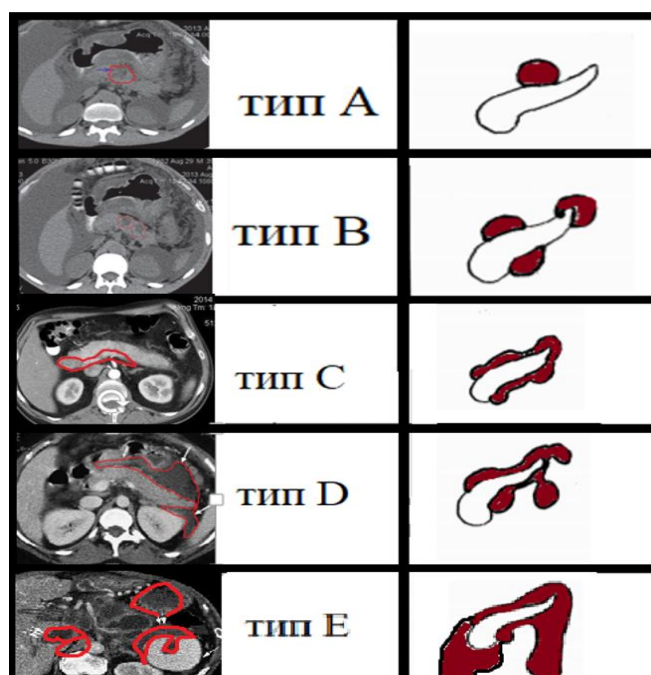


Рисунок 11 - Типы гнойно-некротического парапанкреатита

Несмотря на то, что данная классификация разработана для оценки распространённости гнойно-некротического парапанкреатита, по мнению авторов, она вполне успешно может быть использована для топической характеристики распространённости как ферментативного парапанкреатита, так и парапанкреатического инфильтрата.

В ферментативную и инфильтративную фазу инструментальным критерием парапанкреатита тип А является локальный участок отека парапанкреатической клетчатки, тип В - мозаичный отек парапанкреатической клетчатки вокруг поджелудочной железы, тип С – тотальный отек парапанкреатической клетчатки в пределах собственной фасции поджелудочной железы и ретропанкреатического пространства, тип D - распространение отека парапанкреатической клетчатки на одно из параколитических, паранефральных клетчаточных пространств, тип Е – отек распространяется на оба параколитических, паранефротических клетчаточных пространства (Рисунок 12).

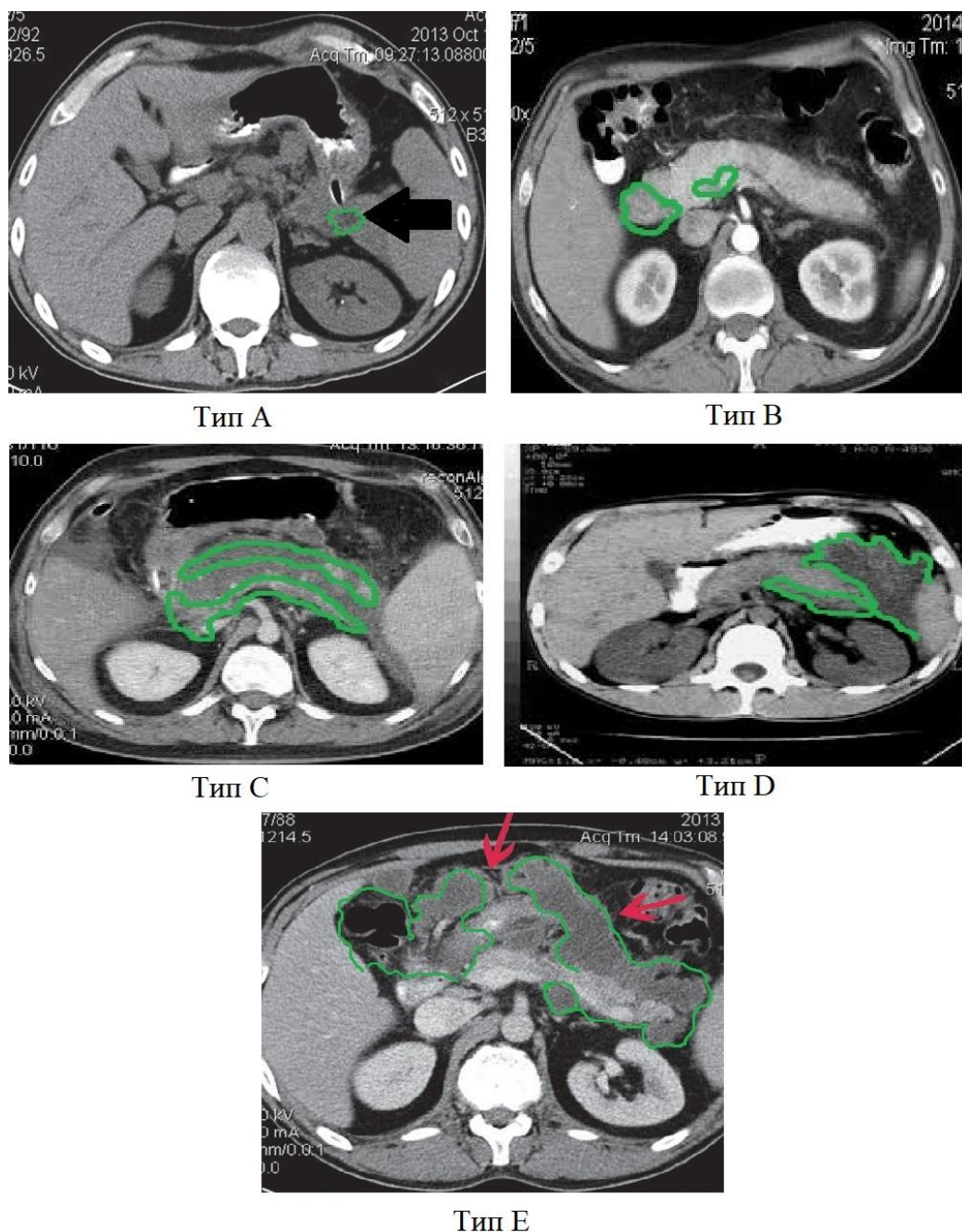


Рисунок 12 – Примеры инфильтративного и ферментативного парапанкреатита разных типов

Для изучения особенностей патогенеза, эволюции парапанкреатита и его влияния на осложнения и летальность острого деструктивного панкреатита была произведена оценка 131 случаев острого деструктивного панкреатита.

По основным показателям (пол, возраст, время до начала терапии, тяжести на момент поступления по шкале НИИ СП им. И.И. Джанелидзе) группа в достаточной мере однородна. Средний возраст пациентов составил $47,6 \pm 6,8$ лет ($p=0,182$), при этом минимальный возраст 21 год, а максимальный 91 год.

Половой состав был распределен следующим образом: женщины 39,7% (n=52) пациентов, мужчин 60,3% (n=79) пациентов. Средний балл по шкале НИИ СП им. И.И. Джанелидзе составил $4,2 \pm 1,4$ балла ($p=0,231$).

Критериями поражения парапанкреатической клетчатки в ферментативной фазе служило наличие ее отека, а также наличие жидкостных прослоек.

По данным инструментальных методов обследования (УЗИ БП, КТ БП) на момент поступления признаки ферментативного парапанкреатита были выявлены в 87,8% (n=115) случаев острого деструктивного панкреатита. В 12,2% (n=16) случаев адекватную оценку поражения парапанкреатической клетчатки произвести не представилось возможным в связи с экранированием зон интереса раздутыми петлями кишечника и конституциональными особенностями пациента. Однако при повторных исследованиях, признаки поражения парапанкреатической клетчатки были установлены у всех пациентов. Таким образом, можно сделать вывод о том, что деструктивные формы острого панкреатита всегда ассоциированы с поражением парапанкреатической клетчатки в той или иной степени. Наличие свободной жидкости в брюшной полости было выявлено 52% (n=68) случаев, в 48% (n=63) случаев свободной жидкости в брюшной полости выявлено не было. Наличие свободной жидкости в брюшной полости потребовало лапароскопической санации брюшной полости в связи с наличием ферментативного перитонита.

Таким образом, на ранних этапах формирования поражения парапанкреатической клетчатки существуют два варианта распространения токсического экссудата - с прорывом в брюшную полость и изолированное поражение парапанкреатической клетчатки, что требует отдельного рассмотрения данных форм.

3.2 Анализ типов ферментативного парапанкреатита у пациентов с изолированным поражением забрюшинной клетчатки

Среди пациентов с изолированным поражением парапанкреатической клетчатки по данным инструментальных методов обследования (УЗИ БП и забрюшинного пространства, КТ БП) на момент поступления типы парапанкреатита распределились следующим образом: тип В - 17,5% (n=11) случаев, тип С - 44,4% (n=28) случаев, тип D - 30,2% (n=19) случаев, тип Е - 7,9% (n=5) случаев, при этом жидкостные прослойки в парапанкреатической клетчатки определялись в 53,9% (n=34) (Рисунок 13, 14).



Рисунок 13 - Типы ферментативного парапанкреатита на момент поступления

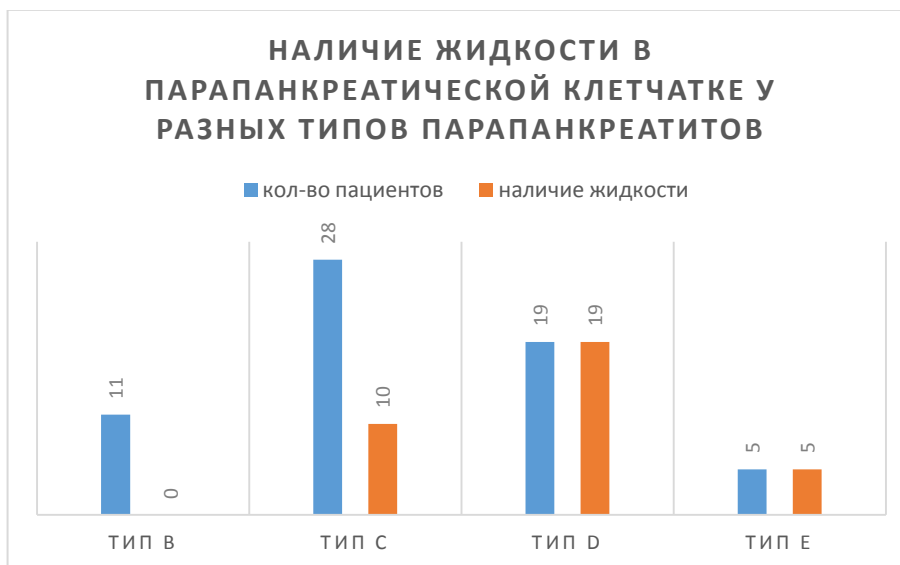


Рисунок 14 - Наличие жидкости в парапанкреатической клетчатки при разных типах парапанкреатита

Было отмечено, что признаки наличия жидкости в парапанкреатической клетчатки наблюдались чаще с нарастанием объема поражения парапанкреатической клетчатки.

3.2.1 Оценка влияния типа ферментативного парапанкреатита на показатели интегральных шкал тяжести состояния пациента у пациентов с изолированным поражением забрюшинной клетчатки

Сумма баллов на момент поступления в зависимости от типа, выявленного парапанкреатита, распределилась следующим образом: тип В - $3,5 \pm 0,9$ баллов, тип С - $3,8 \pm 1,2$ баллов, тип D - $3,5 \pm 1,1$ баллов, тип E - $4,4 \pm 2,2$ баллов ($p \geq 0,05$) (Таблица 5).

Тип ферментативного парапанкреатита	Тип В	Тип С	Тип D	Тип E
Сумма баллов по шкале НИИ Джанелидзе (баллы)	$3,5 \pm 0,9$	$3,8 \pm 1,2$	$3,5 \pm 1,1$	$4,4 \pm 2,2$
p	0,156	0,322	0,112	0,172

Таблица 5 - Сумма баллов по шкале НИИ СП им. И.И. Джанелидзе у пациентов различными типами ферментативного парапанкреатита

Корреляция между типом парапанкреатита и суммой баллов по шкале НИИ СП им. И.И. Джанелидзе на момент поступления, рассчитанная с помощью критерия Спирмена, равнялась 0,069, что говорит об отсутствии выраженной связи между этими двумя параметрами. Данный факт, вероятно, обусловлен тем, что ферментативный парапанкреатит в ранние сутки заболевания проходит этап формирования и еще не имеет значимого вклада в интоксикационный синдром, соответственно и в тяжесть состояния, которая обусловлена формирующимся панкреонекрозом. При оценке связи типа ферментативного парапанкреатита и продолжительности госпитализации пациентов коэффициент корреляции

Спирмена равен 0,41, а при оценке исходов данный коэффициент равен 0,63, что говорит о значимом влиянии ферментативного парапанкреатита на исходы заболевания.

Оценка показателей шкал SOFA, SAPS 2 показывает, что с увеличением объема поражения парапанкреатической клетчатки тяжесть состояния пациентов увеличивается. Так у пациентов с ферментативным парапанкритом тип В SOFA составила $4,4 \pm 3,2$ баллов, SAPS 2 - $26,1 \pm 2,3$ баллов. Тяжесть состояния по данным интегральных шкал у пациентов с увеличением объема поражения парапанкреатической клетчатки нарастала, при ферментативном парапанкреатите тип С SOFA составила $6,3 \pm 1,1$ баллов, SAPS 2 - $27,3 \pm 4,1$ баллов, при парапанкреатите тип D - SOFA - $10,7 \pm 2,6$ баллов, SAPS 2 - $33,2 \pm 3,2$ баллов, а при парапанкреатите тип E - SOFA - $18,7 \pm 2,1$ баллов, SAPS 2 - $43,4 \pm 5,6$ баллов ($p \leq 0,05$) (Рисунок 15).

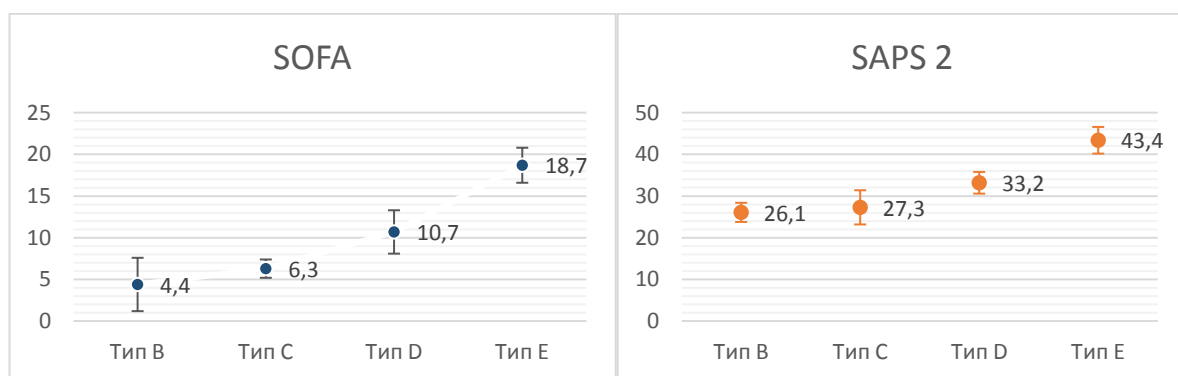


Рисунок 15 - Тяжесть состояния пациентов по шкале SAPS 2 и SOFA при разных типах ферментативного парапанкреатита

Таким образом, несмотря на то, что ферментативный парапанкреатит на начальных сроках острого деструктивного панкреатита не имеет определяющего значения в тяжести состояния пациентов, отмечается тенденция к ухудшению прогноза у заболевших с распространенными формами ферментативного парапанкреатита.

3.3 Анализ типов инфильтративного парапанкреатита у пациентов с изолированным поражением забрюшинной клетчатки

Для оценки эволюции парапанкреатита рассматривались данные инструментальных методов обследования на 7 сутки, по результатам которых инфильтративный парапанкреатит сформировался в 95% (n=57) случаев, то есть полное купирование явлений парапанкреатита произошло у 6 пациентов. Следует отметить, что все эти пациенты имели минимальный объем поражения парапанкреатической клетчатки в виде мозаичного отека вокруг поджелудочной железы, что соответствует ферментативному парапанкреатиту тип В. Сумма баллов по шкале НИИ СП им. И.И. Джанелидзе на момент поступления у этих пациентов составила 2 балла. К моменту повторного обследования произошло 2 летальных исхода, соответственно количество больных в группе уменьшилось до 55 человек. Стоит отметить, что летальные исходы произошли у пациентов с тотальным поражением парапанкреатической и забрюшинной клетчатки, что соответствует типу ферментативного парапанкреатита Е.

Типы инфильтративного парапанкреатита распределились следующим образом: тип А - 12,7% (n=7) случаев, тип В - 21,8% (n=12) случаев, тип С - 38,2 % (n=21) случаев, тип D - 18,2% (n=10) случаев, тип Е - 9,1% (n=5) случаев (Рисунок 16).

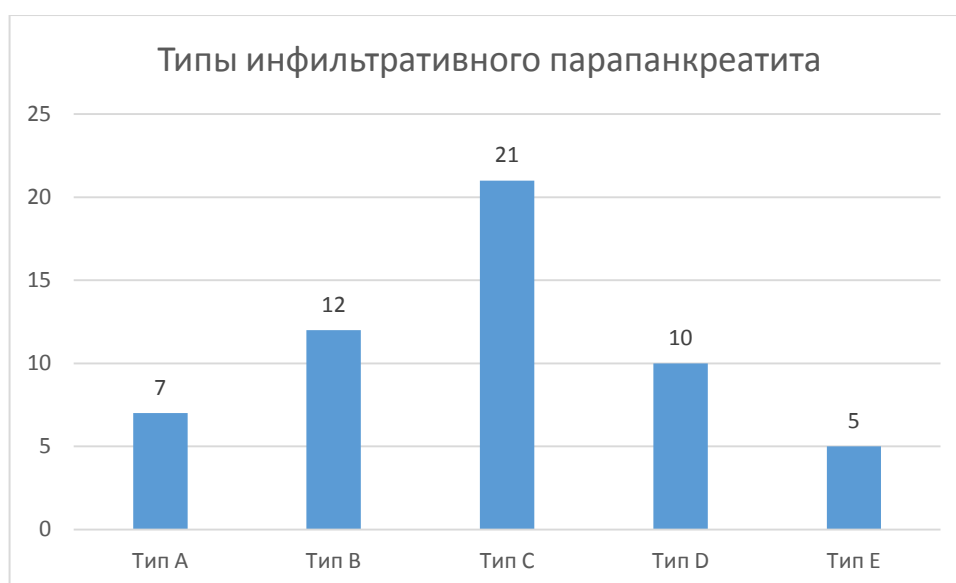


Рисунок 16 - Типы инфильтративного парапанкреатита

Наличие жидкостных скоплений в парапанкреатической клетчатке наблюдалось в 52,5% (n=32) случаев, что говорит об отсутствии регрессии признаков в виде наличия скоплений жидкости по данным инструментальных методов обследования к концу 1 недели заболевания.

Оценка эволюционных изменений патологического процесса в парапанкреатической клетчатке показывает, что в 9,5% (n=6) случаев произошел полный регресс изменений в парапанкреатической клетчатке, в 11,1% (n=7) случаев - частичная регрессия изменений с формированием инфильтративного парапанкреатита типа А, в связи с чем можно говорить о благоприятном течении процесса у 20,6% (n= 13) пациентов, при этом среди данной группы пациентов в 1 случае наблюдался SIRS (Таблица 6).

	Тип парапанкреатита					Всего (Абс.)
	Тип А	Тип В	Тип С	Тип D	Тип Е	
Ферментативная фаза (Абс.)	0	11	28	19	5	63
Полный регресс изменений в парапанкреатической клетчатке (Абс.)	-	6	0	0	0	6
Летальный исход (Абс.)	-	0	0	0	2	2
Положительная динамика (Абс.)	-	4	14	9	0	37
Отрицательная динамика (Абс.)	-	0	2	2	-	4
Без динамики (Абс.)	-	1	12	8	3	24
Инфильтративная фаза (Абс.)	7	12	21	10	5	55

Таблица 6 - Динамика парапанкреатита к инфильтративной фазе в зависимости от распространенности поражения парапанкреатической клетчатки

У пациентов с ферментативным парапанкреатитом тип В (n=11) увеличения объема поражения парапанкреатической клетчатки не наблюдалось, в 1 случае динамики в поражение парапанкреатической клетчатке не отмечено, а в 36,6% (n=4|11) случаев отмечалась положительная динамика в виде уменьшения объема поражения парапанкреатической клетчатки. В целом, учитывая, что в 6 случаях произошло полное купирование патологического процесса в парапанкреатической клетчатке у пациентов с ферментативным парапанкреатитом тип В, можно

говорить, что ферментативный парапанкреатит тип В ко второй недели заболевания имел положительное течение в 90,9% (n=10|11) случаев.

Пациентов с парапанкреатитом тип С выявлено наибольшее количество, как в ферментативную фазу заболевания 44,4% (n=28|63) случаев, так и в инфильтративную 38,2% (n=21|55) случаев. Положительная динамика у пациентов с ферментативным парапанкреатитом тип С наблюдалась в 50,0% (n=14|28) случаев, при этом в 39,3% (n=11|28) случаев сформировался инфильтративный парапанкреатит тип В, а в 10,7% (n=3|28) случаев инфильтративный парапанкреатит тип А. Отрицательная динамика наблюдалась в 7,1% (n=2|28) случаев, а отсутствие динамики отмечено в 42,9% (n=12|28) случаев. Также, следует отметить, что явления SIRS отмечались в 42,9% (n=12|28) случаев. Все пациенты с явлениями SIRS не имели динамики, или она была отрицательной. В целом, можно сделать вывод о том, что ферментативный парапанкреатит тип С имеет благоприятное течение в 50,0% случаев.

У пациентов с ферментативным парапанкреатитом тип D положительная динамика наблюдалась в 47,4% (n=9|19) случаев, однако, несмотря на уменьшение объема поражения парапанкреатической и забрюшинной клетчатки, явления SIRS наблюдались в 36,8% (n=7|19) случаев из числа пациентов с положительной динамикой патологического процесса в клетчаточных пространствах. Отрицательная динамика у пациентов с ферментативным парапанкреатитом тип D отмечена в 10,5% (n=2|19) случаев, а отсутствие динамических изменений в забрюшинной и парапанкреатической клетчатке выявлено в 42,1% (n=8|19) случаев. Все пациенты с ферментативным парапанкреатитом тип D, у которых отмечалось либо отсутствие динамики объема поражения клетчаточных пространств, либо отрицательная динамика, клинически протекали с явлениями SIRS.

Ферментативный парапанкреатит типа Е сформировался в 7,9% (n=5) случаев, следует отметить, что среди этих пациентов наблюдалось 2 летальных исхода в раннюю фазу. Положительной динамики среди данной группы пациентов не наблюдалось, явления SIRS отмечались в 100% случаев

3.3.1 Оценка влияния типа инфильтративного парапанкреатита на показатели интегральных шкал тяжести состояния пациента у пациентов с изолированным поражением забрюшинной клетчатки

Оценка тяжести состояния пациентов по шкалам SOFA, SAPS 2 в инфильтративную фазу заболевания показывает, что у пациентов с инфильтративным парапанкреатитом тип А сумма баллов по шкале SOFA составила $0,7 \pm 0,2$ балла, SAPS 2 – $16,2 \pm 2,3$ балла. У пациентов с инфильтративным парапанкреатитом тип В сумма баллов SOFA составила $0,9 \pm 0,2$ балла, SAPS 2 – $18,3 \pm 2,2$ балла. Среди пациентов с инфильтративным парапанкреатитом тип С сумма баллов SOFA составила $6,4 \pm 2,4$ балла, SAPS – $26,8 \pm 3,5$ балла. Наиболее прогностически неблагоприятные показатели наблюдались у пациентов с инфильтративным парапанкреатитом тип D – SOFA $12,8 \pm 2,2$ балла, SAPS 2 – $32,7 \pm 4,2$ балла, и у пациентов с инфильтративным парапанкреатитом тип E – SOFA $20,2 \pm 1,2$ балла, SAPS 2 – $40,7 \pm 3,8$ балла ($p \leq 0,05$) (Рисунок 17).

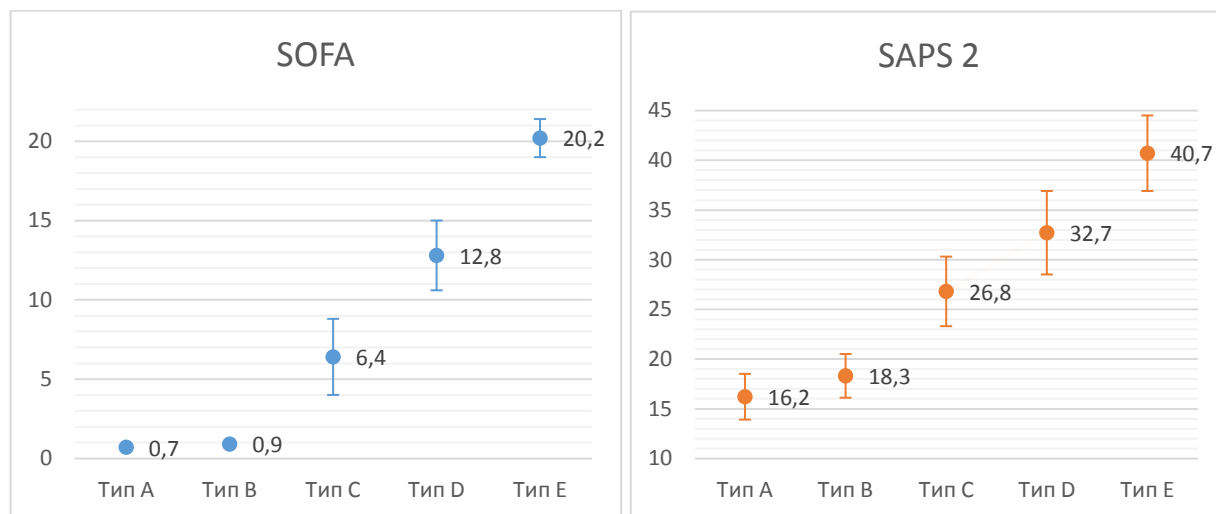


Рисунок 17 – Тяжесть состояния пациентов по шкале SAPS 2 и SOFA при разных типах инфильтративного парапанкреатита

Анализ полученных результатов демонстрирует значимое увеличение тяжести состояния пациентов с инфильтративным парапанкреатитом с нарастанием распространенности поражения забрюшинной клетчатки.

3.4 Анализ типов гнойно-некротического парапанкреатита у пациентов с изолированным поражением забрюшинной клетчатки

Гнойно-некротический парапанкреатит сформировался в 30,9% (n=17|55) случаев. Типы гнойно-некротического парапанкреатита распределились следующим образом: тип А - в 5,9% (n=1) случаев, тип В - 5,9% (n=1) случаев, тип С - 35,3% (n= 6) случаев, тип D - 23,5 %(n=4) случаев, тип E - 29,4 % (n=5) случаев (Рисунок 18).

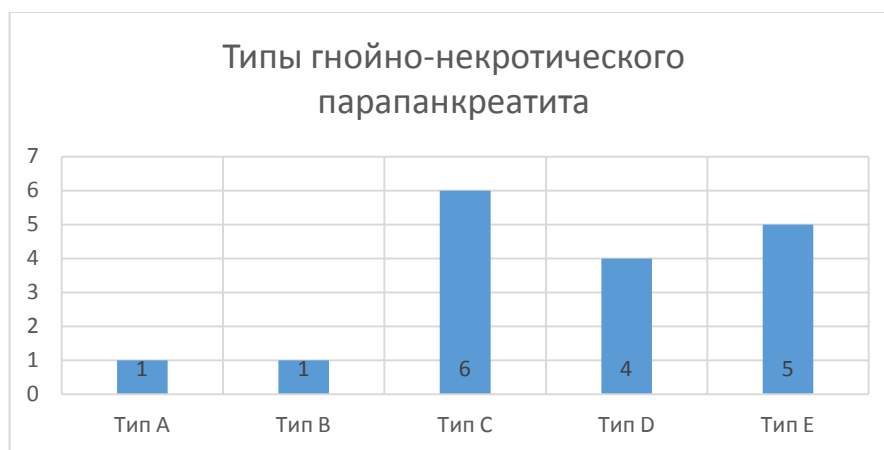


Рисунок 18 - Типы гнойно-некротического парапанкреатита

Гнойно-некротический парапанкреатит сформировался у пациентов с типом инфильтративного парапанкреатита тип С в 19,0% (n=4|21) случаев, при этом в 1 случае сформировался единичный абсцесс, что соответствует типу гнойно-некротического парапанкреатита А, в 1 случае - парные абсцессы, что соответствует типу гнойно-некротического парапанкреатита В. В 2 случаях сформировался гнойно-некротический парапанкреатит тип С. Среди пациентов с инфильтративным парапанкреатитом тип D гнойно-некротический парапанкреатит сформировался в 38,1%(n=8|10) случаев, при этом гнойно-некротический парапанкреатит тип С сформировался в 4 случаях так же, как и тип D. У пациентов с инфильтративным парапанкреатитом тип E гнойно-некротические осложнения сформировались в 100,0%(n=5|5) случаев, что говорит о наиболее неблагоприятном течении данного типа парапанкреатита (Рисунок 19).

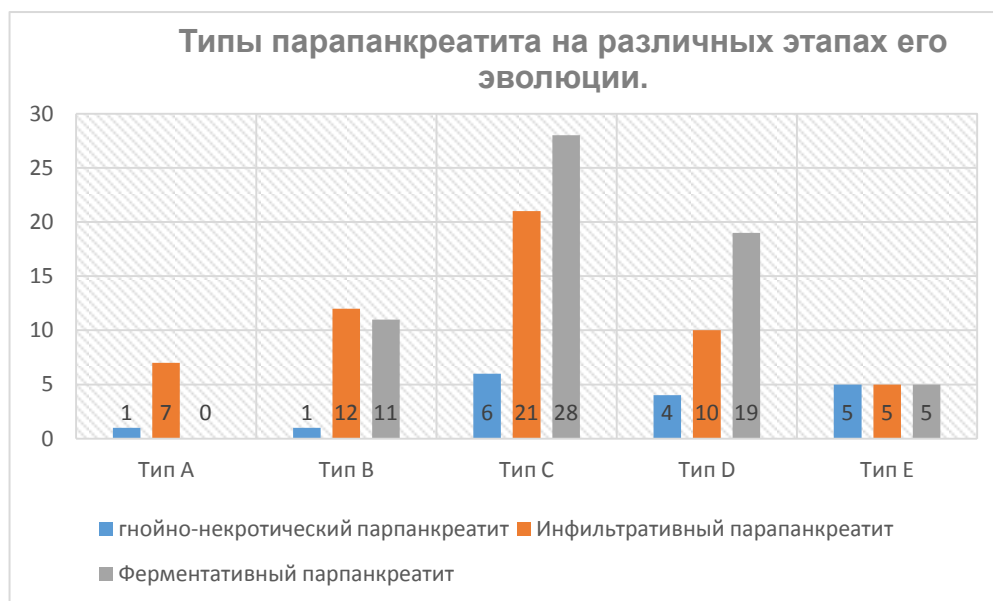


Рисунок 19 - Типы парапанкреатита на различных этапах его эволюции

При сравнении площади многоугольников на графике отмечается общая тенденция к уменьшению объема пораженной парапанкреатической клетчатки в течение эволюции парапанкреатита на фоне стандартного лечения (Рисунок 20).

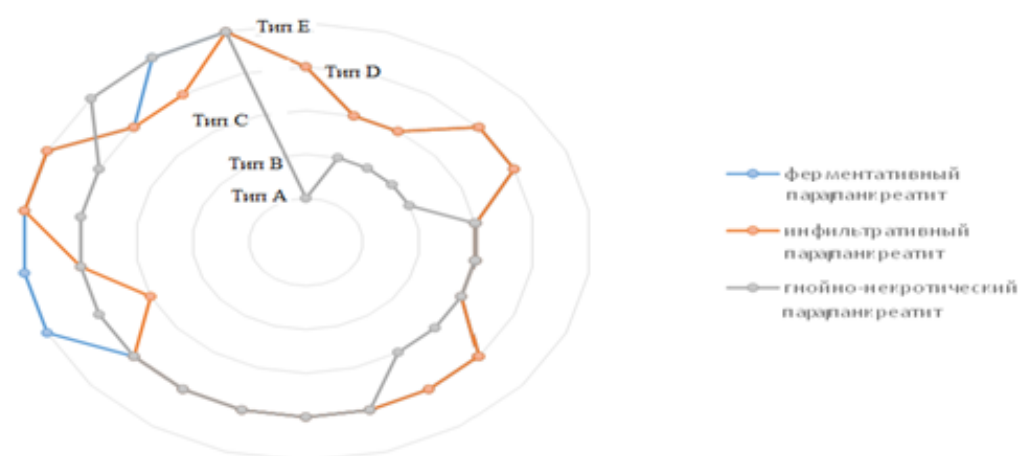


Рисунок 20 - Динамика объема поражения парапанкреатической клетчатки среди пациентов со сформировавшимся гнойно-некротическим парапанкреатитом

В 40,9% (n=9) случаев типы ферментативного, инфильтративного и гнойно-некротического парапанкреатита не изменились. В 50,0% (n=11) случаев отмечалась положительная динамика в виде уменьшения объема пораженной парапанкреатической клетчатки. В 9,1% (n=2) случаев патологический процесс в парапанкреатической клетчатки имел отрицательную динамику.

3.4.1 Оценка влияния типа гнойно-некротического парапанкреатита на показатели интегральных шкал тяжести состояния пациента у пациентов с изолированным поражением забрюшинной клетчатки

Тяжесть состояния пациентов в гнойно-некротическую фазу оценивалась по шкалам SAPS 2, SOFA. В зависимости от типа гнойно-некротического парапанкреатита они распределились следующим образом: тип А – SOFA - $6,3 \pm 1,2$ баллов, SAPS 2 - $10,4 \pm 2,8$ баллов, тип В - SOFA - $7,2 \pm 1,7$ баллов, SAPS 2 - $14,2 \pm 4,4$ баллов, тип С - SOFA - $19,6 \pm 3,6$ баллов, SAPS 2 - $40,2 \pm 2,4$ баллов, тип D - SOFA - $20,4 \pm 4,6$ баллов, SAPS 2 - $42,7 \pm 2,8$ баллов, тип Е - SOFA - $22,2 \pm 2,5$ баллов, SAPS 2 - $52,9 \pm 3,2$ баллов ($p \leq 0,05$) (Рисунок 21).

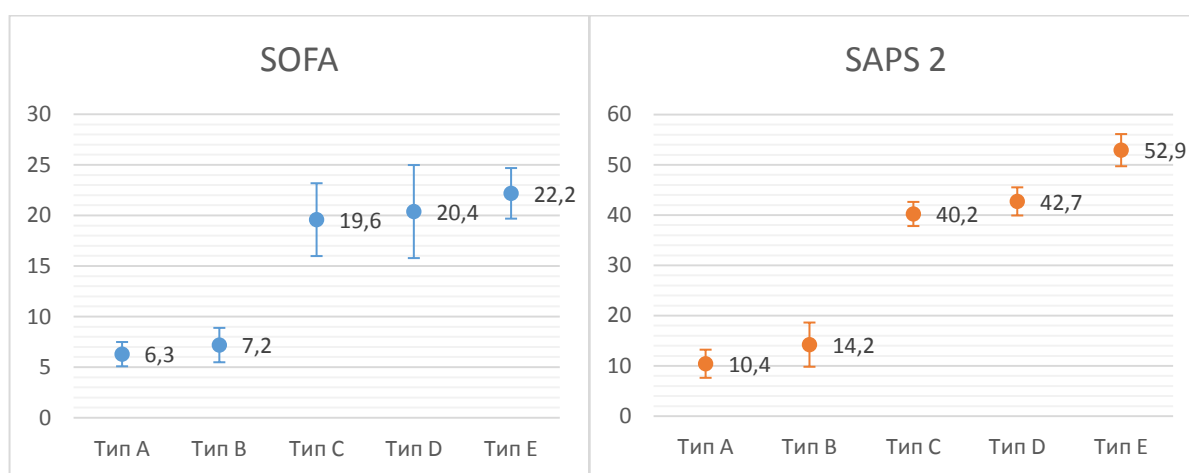


Рисунок 21 - Тяжесть состояния по шкале SAPS 2, SOFA у пациентов с гнойно-некротическим парапанкреатитом

При оценке влияния типа гнойно-некротического парапанкреатита на исходы заболевания с помощью корреляционного критерия Спирмена, который равнялся 0,82, выявлено выраженное влияние типа гнойно-некротического парапанкреатита на исходы заболевания.

Проведя анализ типов парапанкреатита у пациентов с изолированным поражением забрюшинной клетчатки (ферментивный и гнойно-некротический парапанкреатит) и оценив влияние типа парапанкреатита на тяжесть состояния пациентов, можно сделать вывод о том, что степень выраженности ферментативного парапанкреатита в начале его развития хоть и не влияет на тяжесть состоянию пациента, однако в значимой мере определяет течение

последующих фаз острого деструктивного панкреатита. При этом полному обратному развитию подвержены лишь формы ферментативного парапанкреатита с малым объемом поражения парапанкреатической клетчатки (А, В), с нарастанием объема поражения парапанкреатической клетчатки, закономерно увеличивается количество гнойно-некротических осложнений. С эволюцией изменений в парапанкреатической клетчатке и с переходом от ферментативного парапанкреатита к инфильтративному увеличивается влияние типа парапанкреатита на тяжесть состояния пациента.

3.5 Оценка интраоперационных данных и их влияния на показатели интегральных шкал тяжести состояния у пациентов с ферментативным парапанкреатитом и ферментативным перитонитом

Пациентам с острым деструктивным панкреатитом в сочетании с ферментативным парапанкреатитом и ферментативным перитонитом (52% (n=68) случая) для оценки поражения парапанкреатической клетчатки первично использовались данные, полученные при лапароскопической санации брюшной полости. По данным лапароскопической ревизии брюшной полости оценивались изменения в четырех зонах - правое параколярное пространство, левое параколярное пространство, брыжейка поперечной ободочной кишки, изменения в проекции сальниковой сумки и брыжейки тонкой кишки. Также учитывался характер этих изменений.

По характеру изменений в парапанкреатической клетчатке выявлено 3 типа ферментативного парапанкреатита: серозный - 52,9% (n=36) случая, геморрагический - 41,2% (n=28) случая, смешанный - 5,9% (n=4) случая. Под смешанным типом парапанкреатита подразумевается, что в различных анатомических зонах характер поражения был отличный друг от друга (Рисунок 22).

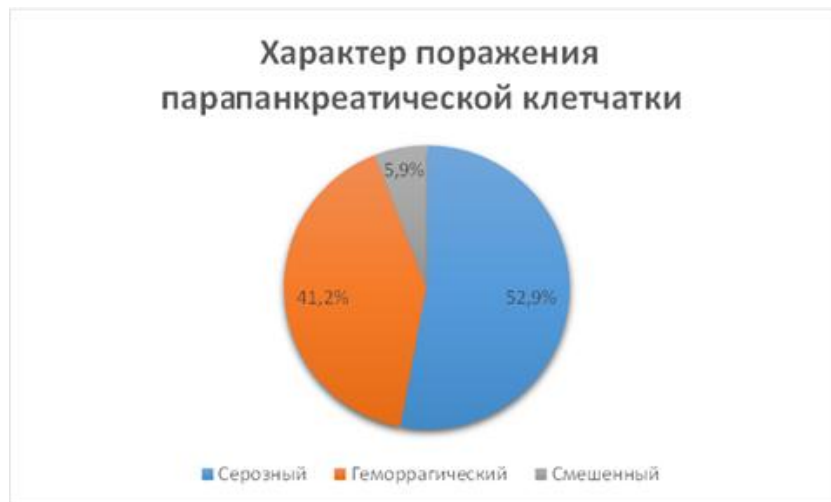


Рисунок 22 - Характер поражения парапанкреатической клетчатки по данным лапароскопической санации брюшной полости

Сроки от начала заболевания до начала лечения, в зависимости от характера поражения парапанкреатической клетчатки у пациентов с острым деструктивным панкреатитом, по данным лапароскопии составили при геморрагическом парапанкреатите $2,2 \pm 0,8$ суток, при серозном - $2,0 \pm 0,4$ суток, при смешанном - $1,78 \pm 0,3$ суток ($p \leq 0.05$) (Рисунок 23).

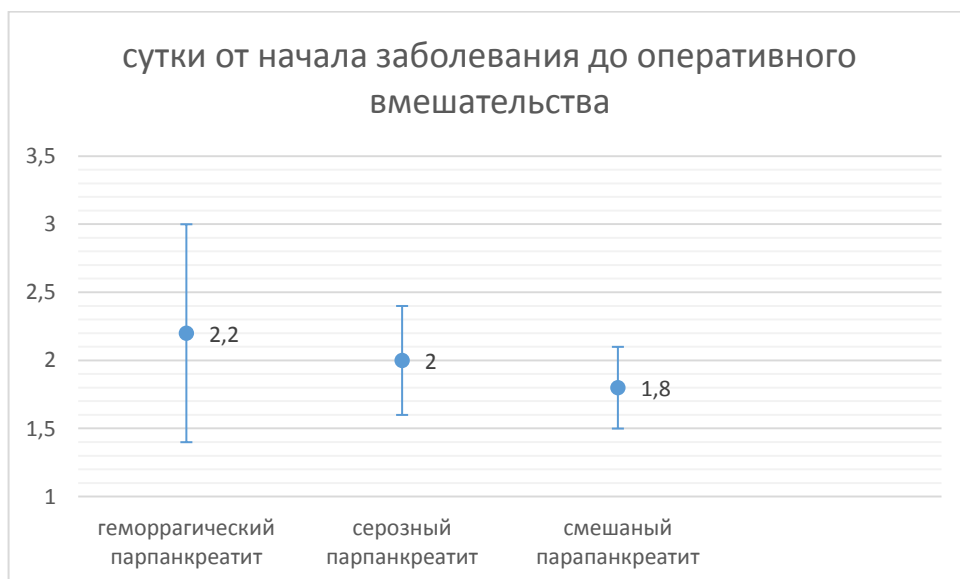


Рисунок 23 - Сроки до начала лечения при различных вариантах поражения парапанкреатической клетчатки

Коэффициент корреляции равен 0,02, что говорит об отсутствии связи между длительностью острого деструктивного панкреатита и характером поражения парапанкреатической клетчатки. Данный факт указывает на то, что поражение

парапанкреатической клетчатки может остановиться на этапе серозных изменений, наличие переходных форм - о возможности эволюции одной формы в другую, а также о том, что геморрагическое поражение парапанкреатической клетчатки может существовать как самостоятельная изолированная форма.

По распространённости изменений в парапанкреатической клетчатке пациенты распределились следующим образом: 1 зона - 25% (n= 17) случаев, 2 зоны - 57,3% (n= 39) случаев, 3 зоны - 8,8% (n=6) случаев, 4 зоны- 8,8% (n= 6) случаев. При этом с увеличением распространенности поражения парапанкреатической клетчатки начинает преобладать геморрагический характер поражения парапанкреатической клетчатки (Рисунок 24).



Рисунок 24 - Объем поражения парапанкреатической клетчатки и характер ее поражения

Сумма баллов при оценке тяжести состояния пациентов на момент поступления по шкале НИИ СП им. И.И. Джанелидзе в зависимости от количества пораженных зон составила: 1 зона - $4,4 \pm 1,3$ балла, 2 зоны - $4,6 \pm 1,6$ балла, 3 зоны - $5,8 \pm 1,2$ балла, 4 зоны - $7,3 \pm 1,4$ балла ($p \leq 0.05$). Количество пораженных зон имеет достаточно выраженную связь, коэффициент корреляции Спирмена равен 0,44. При этом с увеличением распространенности парапанкреатита, увеличивается тяжесть состояния пациентов (Рисунок 25).

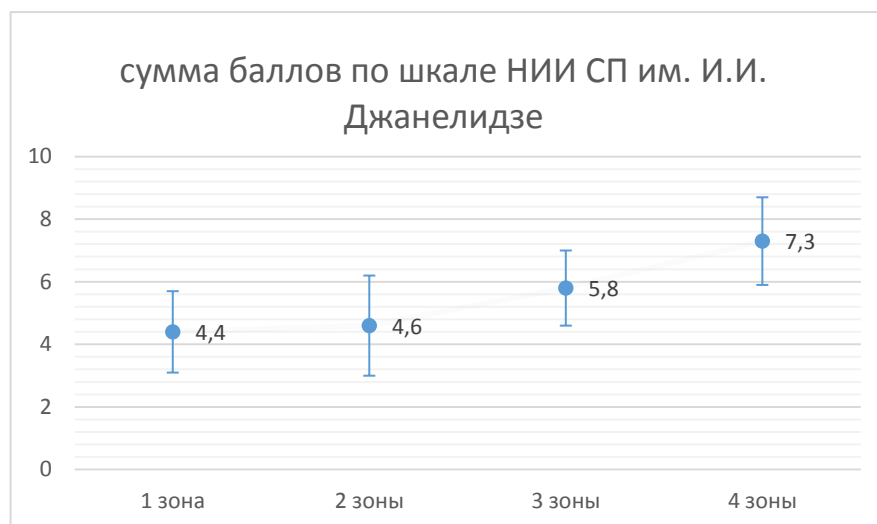


Рисунок 25 - Объем поражения парапанкреатической и тяжесть состояния по шкале НИИ СП им. И.И. Джанелидзе на момент поступления

Сумма баллов при оценке тяжести состояния пациентов по данным шкалы SOFA в зависимости от количества пораженных зон распределилась следующим образом: 1 зона - $10,2 \pm 1,4$ балла, 2 зоны - $11,4 \pm 2,2$ балла, 3 зоны - $14,5 \pm 3,6$ балла, 4 зоны - $18,3 \pm 2,2$ балла ($p \leq 0,05$). С увеличением количества пораженных зон отмечается усугубление органной недостаточности у пациентов с острым деструктивным панкреатитом (Рисунок 26).

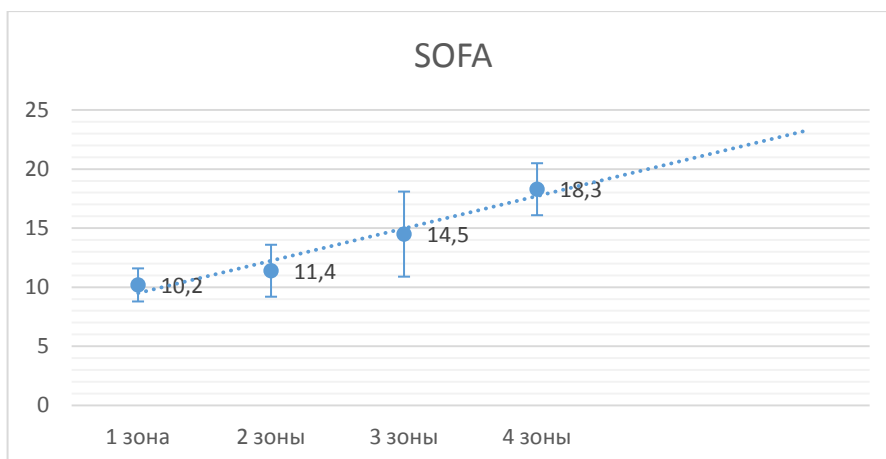


Рисунок 26 - Объем поражения парапанкреатической и тяжесть состояния по шкале SOFA

Сумма баллов при оценке тяжести состояния пациентов по данным шкалы SAPS 2 в зависимости от количества пораженных зон распределилась следующим образом: 1 зона - $18,4 \pm 2,6$ балла, 2 зоны - $22,3 \pm 3,3$ балла, 3 зоны - $25,4 \pm 3,7$ балла, 4

зоны - $27,3 \pm 4,2$ балла ($p \leq 0.05$). С увеличением количества пораженных зон отмечается тенденция к увеличению риска летального исхода (Рисунок 27).

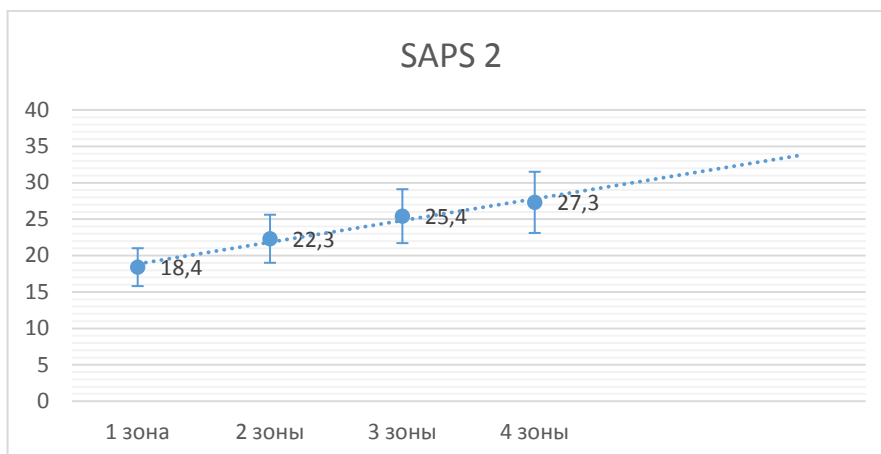


Рисунок 27 - Объем поражения парапанкреатической и тяжесть состояния по шкале SAPS 2

При оценке тяжести состояния по шкале НИИ СП им. И.И. Джанелидзе в зависимости от характера поражения парапанкреатической клетчатки значения распределились следующим образом: при серозном характере поражения парапанкреатической клетчатки тяжесть составила $4,2 \pm 0,8$ балла, при геморрагическом - $5,5 \pm 1,0$ балла, при смешанном - $4,2 \pm 0,9$ балла ($p \leq 0.05$), коэффициент корреляции равен 0,25 (Рисунок 28).

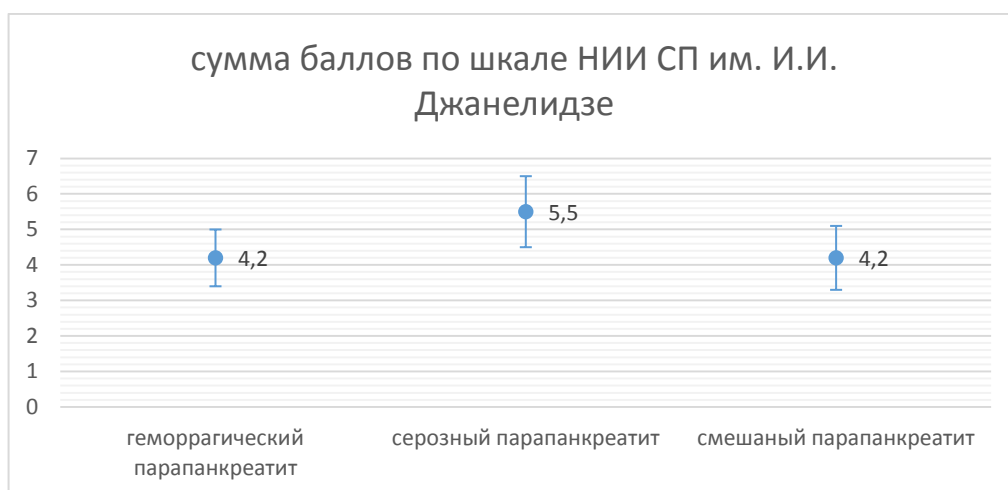


Рисунок 28 - Характер поражения парапанкреатической клетчатки и тяжесть состояния на момент поступления по шкале НИИ СП им. И.И. Джанелидзе

При оценке тяжести состояния по шкале SOFA результаты были следующими: при серозном характере поражения парапанкреатической клетчатки - $17,3 \pm 2,2$

балла, при геморрагическом - $14,5 \pm 3,6$ балла, при смешанном - $12,3 \pm 4,1$ балла ($p \leq 0.05$) (Рисунок 29).



Рисунок 29 - Характер поражения парапанкреатической клетчатки и тяжесть состояния на момент поступления по шкале SOFA

При оценке тяжести состояния по шкале SAPS 2 результаты составили следующее: при серозном характере поражения парапанкреатической клетчатки - $26,2 \pm 4,4$ балла, при геморрагическом - $28,3 \pm 2,3$ балла, при смешанном - $24,1 \pm 6,1$ балла ($p \leq 0.05$) (Рисунок 30).

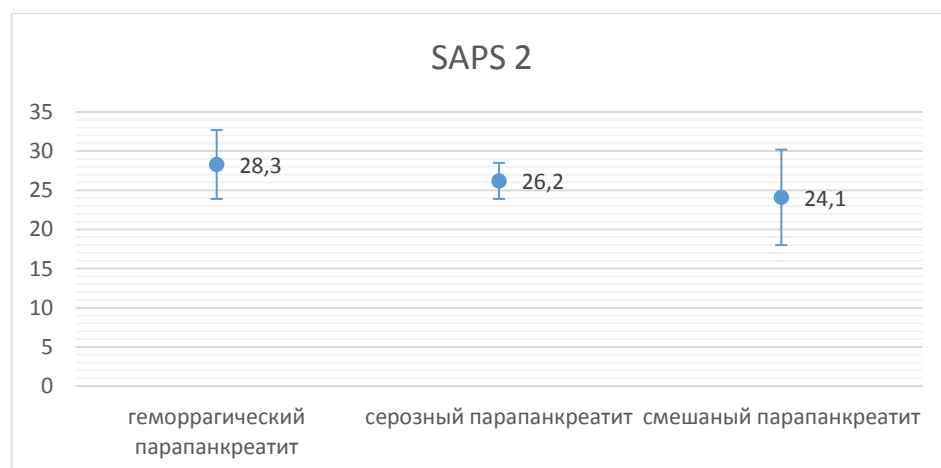


Рисунок 30 - Характер поражения парапанкреатической клетчатки и тяжесть состояния на момент поступления по шкале SAPS 2

Таким образом, значимых отличий в тяжести состояния, рассчитанных с помощью шкал SOFA, SAPS 2 в зависимости от характера ферментативного парапанкреатита, нет.

При оценке значимости влияния на тяжесть состояния пациента наибольшее влияние оказывает площадь распространения парапанкреатита (коэффициент корреляции Спирмена 0,44), нежели характер поражения парапанкреатической клетчатки (коэффициент корреляции Спирмена 0,25). Вероятно, это обусловлено увеличением зоны всасывания токсического экссудата.

3.6 Анализ типов ферментативного парапанкреатита на основании инструментальных данных у пациентов с ферментативным парапанкреатитом и ферментативным перитонитом

При оценке типа ферментативного парапанкреатита по данным инструментальных методов обследования результаты распределились следующим образом: тип В - 14,7% (n=10) случая, тип С - 41,2% (n=28) случая, тип D - 32,4%(n=22) случая, тип Е - 11,8% (n=8) случая (Таблица 7).

Тип парапанкреатита по данным инструментальных методов обследования	Ферментативный парапанкреатит, ферментативный перитонит (%)	Изолированный ферментативный парапанкреатит (%)
Тип А	0	0
Тип В	14,7% (n=10)	17,5% (n=11)
Тип С	41,2% (n=28)	44,4% (n=28)
Тип D	32,4% (n=22)	30,2% (n=19)
Тип Е	11,8% (n=8)	7,9% (n=5)
Всего	100% (n=68)	100% (n=63)

Таблица 7 - Типы ферментативного парапанкреатита по данным инструментальных методов исследования

Пациенты, как с ферментативным перитонитом, так и без него, имели схожий объем поражения парапанкреатической клетчатки, выявленный инструментально. Статистически достоверных отличий в объеме поражения парапанкреатической клетчатки между пациентами с ферментативным парапанкреатитом в сочетании с ферментативным перитонитом и пациентами с изолированным ферментативным

парапанкреатитом выявлено не было ($p=0,127$), что говорит об универсальности патологического процесса, развивающегося в парапанкреатической клетчатке, в независимости от клинического варианта течения острого деструктивного парапанкреатита.

3.6.1 Влияние типа ферментативного парапанкреатита на показатели интегральных шкал и исходы заболевания у пациентов с ферментативным парапанкреатитом и ферментативным перитонитом

При оценке тяжести состояния на момент поступления по шкале НИИ СП им. И.И. Джанелидзе выявлены следующие результаты: тип В - $3,7 \pm 1,2$ балла, тип С - $4,3 \pm 1,1$ балла, тип D - $5,1 \pm 1,4$ балла, тип E - $6,6 \pm 1,1$ балла ($p \leq 0.05$) (Рисунок 31).

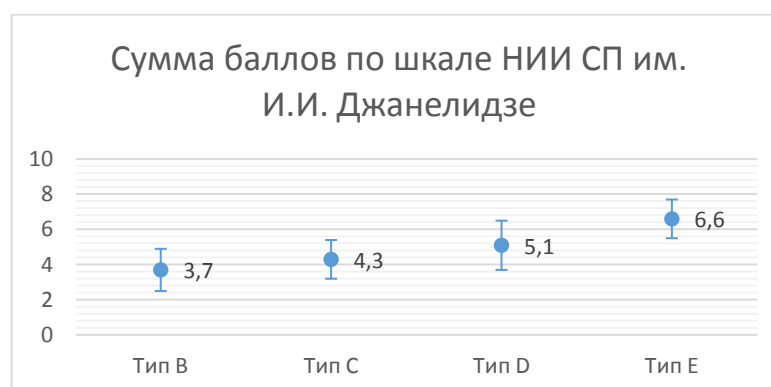


Рисунок 31 - Типы ферментативного парапанкреатита на основании инструментальных данных и тяжесть состояния на момент поступления по шкале НИИ СП им. И.И. Джанелидзе

При этом коэффициент корреляции Спирмена между суммой баллов на момент поступления по шкале НИИ СП им. И.И. Джанелидзе и типом ферментативного парапанкреатита по данным инструментальных методов обследования равен 0,49, что говорит о высокой связи этих двух параметров.

Таким образом, наиболее значимую связь с тяжестью состояния пациента на момент поступления имели характеристики, учитывающие объем поражения парапанкреатической клетчатки - количество пораженных зон по данным

лапароскопии (коэффициент корреляции Спирмена - 0,44) и тип ферментативного парапанкреатита по данным инструментальных методов обследования (коэффициент корреляции Спирмена - 0,49). При этом трактовка изменений, выявленных как интраоперационно, так и инструментально имеет практически одинаковую зависимость с тяжестью состояния пациента, что говорит об универсальности процесса, протекающего в парапанкреатической клетчатке, и о высокой значимости оценки изменений парапанкреатической клетчатки по данным лапароскопии у пациентов для определения тактики лечения, прогноза эволюции парапанкреатита и течения острого деструктивного парапанкреатита.

Летальные исходы среди пациентов с острым деструктивным панкреатитом, ферментативным перитонитом и ферментативным парапанкреатитом наступили в 26,5% (n=18) случаев, при этом летальные исходы в раннюю фазу заболевания - в 16,1% (n=11) случаев, летальные исходы в фазу гнойно-некротических осложнений - в 10,3% (n=7) случаев. Преобладание ранней летальности среди данной категории пациентов говорит о более выраженной токсической нагрузке при формировании ферментативного перитонита. Пациенты с летальным исходом в раннюю фазу имели тип ферментативного парапанкреатит D и E.

Гнойно-некротический парапанкреатит сформировался в 29,4% (n=20) случаев. При оценке типа ферментативного и гнойно-некротического парапанкреатита выявляется тенденция к локализации процесса и уменьшения объема поражения парапанкреатической клетчатки.

На основании полученных данных при исследовании двух клинических моделей пациентов с формированием изолированного ферментативного парапанкреатита и пациентов с формированием ферментативного перитонита и ферментативного парапанкреатита можно сделать заключение о том, что ферментативный парапанкреатит формируется в большинстве случаев острого деструктивного парапанкреатита и имеет значимое влияние на исходы заболевания и тяжесть состояния пациентов. С увеличением объема поражения парапанкреатической клетчатки увеличивается, как количество летальных исходов, так и количество гнойно-некротических осложнений. Поражение

парапанкреатической клетчатки носит эволюционный характер, протекает универсально в независимости от характера клинического течения, как с формированием ферментативного перитонита, так и с изолированным поражением парапанкреатической клетчатки. Учитывая определяющую роль ферментативного парапанкреатита в дальнейшем течении острого деструктивного панкреатита, патогенетическое лечение этого компонента представляется достаточно перспективным.

ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ПАРАПАНКРЕАТИТА

4.1 Оценка результатов парапанкреатической микроирригации медикаментозно-новокаиновой смеси

4.1.1 Сравнительная оценка пациентов групп 1А и 1В на момент поступления

Для оценки эффективности парапанкреатической микроирригации медикаментозно-новокаиновой смеси в исследование включено 117 пациентов (группа 1), клиническая модель пациента удовлетворяла следующим требованиям: сумма баллов по экспресс-шкале оценки тяжести состояния пациента НИИ СП им. И.И. Джанелидзе - 2 и более, наличие панкреатита и ферментативного парапанкреатита, доказанного инструментально и лабораторно, сроки от начала заболевания до поступления не более трех суток. Все пациенты были разделены на 2 группы. Группу 1А составили 63 (53,8%) человека. Пациенты этой группы получали комплекс лечения согласно национальным клиническим рекомендациям по лечению острого панкреатита 2014г. Группу 1В составили 54 человека (46,2%), в этой группе стандартный лечебный комплекс был дополнен парапанкреатической микроирригацией медикаментозно-новокаиновой смеси, выполняемой в первые 12 часов от момента поступления.

В группе 1 данные по возрасту распределились следующим образом: группа 1А - $46,5 \pm 4,2$ лет, группа 1В - $49,7 \pm 3,1$ лет ($p=0,323$). В группе 1А женщины составили 29 (46%) человек, мужчины - 34 (54%) человек. В группе 1В женщины - 19 (35%) человек, мужчины – 35 (65%) человек ($p=0,122$).

Средние сроки от появления первых симптомов до начала терапии в группе 1А составили $2,0 \pm 0,7$ суток, в группе 1В - $2,1 \pm 0,5$ суток ($p=0,112$) (Таблица 8).

	Кол-во пациентов (Абс./%)	Пол (Абс./%)		Возраст (лет)	Сроки поступления (сутки)
Группа 1 А	n=63 (53,8%)	мужчины	женщины	46,5±4,2	2,0±0,7
		34 (54%)	29 (46%)		
Группа 1 В	n=54 (46,2%)	мужчины	женщины	49,7±3,1	2,1±0,5
		35(65%)	19 (35%)		
p		0,122		0,323	0,112

Таблица 8 - Основные характеристики пациентов группа 1А и 1В

При сравнении основных клинических характеристик групп 1А и 1В с применением точного двустороннего критерия Фишера для определения однородности проводился сравнительный анализ возраста, половой принадлежности, времени до начала терапии. По результатам анализа статистически значимых различий не выявлено, в связи с чем, установлено, что группы в достаточной степени однородны и сопоставимы по оцениваемым параметрам.

В группе 1А сумма баллов по шкале НИИ СП им. И.И. Джанелидзе на момент поступления составила 3,7±0,8 балла, в группе 1В - 3,7±1 балла (p=0,156). Сумма баллов по шкале qSOFA в группе 1А составила 2,3±0,4 балла, в группе 1В - 2,4±0,6 балла (p=0,423.) Сумма баллов по шкале SAPS 2В группе 1А составила 22,7±4,3 балла, в группе 1В - 23,1±3,8 балла (p=0,322) (Таблица 9).

	Кол-во пациентов (Абс./%)	Шкала экспресс оценки тяжести острого панкреатита НИИ СП им.И.И. Джанелидзе (баллы)	qSOFA (баллы)	SAPS 2 (баллы)
Группа 1 А	n=63 (53,8%)	3,7±0,8	2,3±0,4	22,7±4,3
Группа 1 В	n=54 (46,2%)	3,7±1,0	2,4±0,6	23,1±3,8
p		0,156	0,156	0,423

Таблица 9 – Показатели интегральных шкал тяжести состояния пациентов группы 1А и 1В

Статистически достоверных отличий в характеристика отражающих тяжесть состояния на момент поступления среди группы 1А и 1В выявлено не было.

По данным инструментальных методов обследования (УЗИ БП и забрюшинного пространства, КТ БП) в группе 1А типы ферментативного парапанкреатита распределились следующим образом: тип В - 17,5% (n=11) случаев, тип С - 44,4% (n=28) случаев, тип D - 30,2% (n=19) случаев, тип Е - 7,9% (n=5) случаев. В группе 1В типы ферментативного парапанкреатита распределились следующим образом: тип В - 16,9% (n=9) случаев, тип С - 46,2% (n=25) случаев, тип D - 28,7% (n=16) случаев, тип Е - 8,2% (n=4) случаев (Рисунок 32).

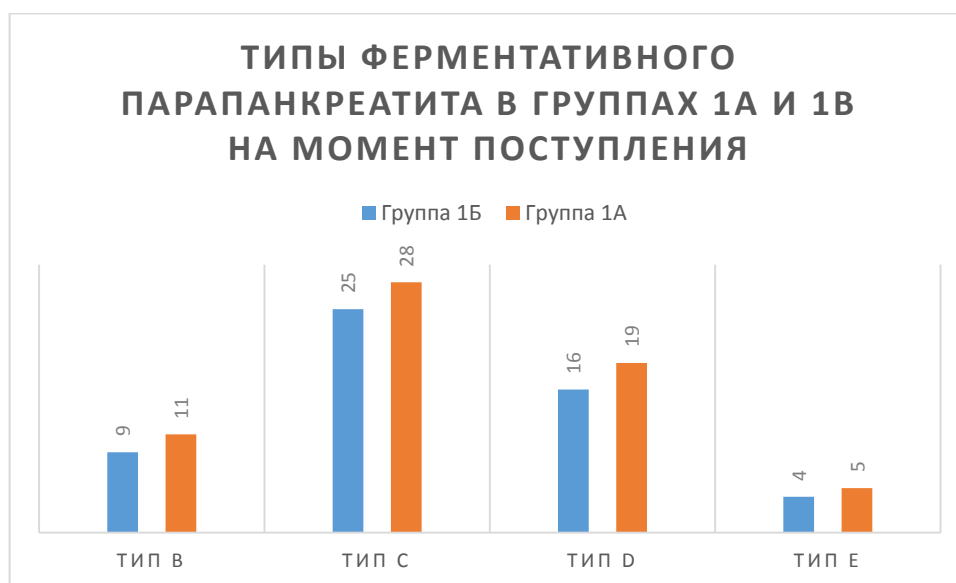


Рисунок 32 - Типы ферментативного парапанкреатита на момент поступления

Статистически достоверных отличий в объемных показателях поражения парапанкреатической клетчатки выявлено не было ($p=0,223$).

Таким образом, пациенты группы 1А и 1В сопоставимы не только по основным оцениваемым параметрам, но и по характеру поражения парапанкреатической клетчатки.

4.1.2 Оценка влияния парапанкреатической микроирригации медикаментозно-новокаиновой смеси на длительность госпитализации, летальность, гнойно-некротические осложнения

Конечная эффективность парапанкреатической микроирригации медикаментозно-новокаиновой смеси оценивалась по следующим показателям: длительность госпитализации, летальность, гнойно-некротические осложнения (Таблица 10).

	Группа 1А (n=63) (Абс./%)		Группа 1В (n=54) (Абс./%)		p-Vuale
Летальность	общая	7 (11,1%)	общая	4 (7,4%)	0,036
	ранняя	2 (28,6%)	ранняя	1 (25%)	
	поздняя	5 (71,4%)	поздняя	3 (75%)	
Длительность госпитализации	19,8 ± 4,2		17,1 ± 3,8		0,042
Гнойно-некротические осложнения	17 (26,9 %)		8 (14,8%)		0,023

Таблица 10 - Основные результаты применения парапанкреатической микроирригации медикаментозно-новокаиновой смеси

Результатом применения парапанкреатической микроирригации (группа 1В) стало статистически достоверное снижение общей летальности на 3,7% (p=0,036), длительности госпитализации пациентов с острым деструктивным панкреатитом на 2,7 суток (p=0,042), а так же достоверное уменьшение гнойно-некротических осложнений на 12,1% (p=0,023).

4.1.3 Оценка влияния парапанкреатической микроирригации медикаментозно-новокаиновой смеси на показатели интегральных шкал и внутрибрюшное давление

Дополнительно в группах 1А и 1В оценивалось влияние парапанкреатической микроирригации на парез кишечника. Для этого производилось измерение

внутрибрюшного давления непрямым катетерным методом на момент поступления, 1, 3, 7 сутки от начала лечения.

На момент поступления внутрибрюшное давление в группе 1А составляло $12,3 \pm 3,2$ mm Hg, в группе 1В - $13,1 \pm 2,9$ mm Hg. Статистически достоверной разницы на момент поступления в уровне внутрибрюшного давления выявлено не было ($p=0,322$). В группе 1В, начиная с 3 суток, отмечается статистически достоверное снижение внутрибрюшного давления по сравнению с группой 1А. Уровень внутрибрюшного давления в группе 1А на 3 сутки $8,6 \pm 2,3$ mm Hg, в группе 1В - $6,7 \pm 1,7$ mm Hg ($p=0,027$). Нормализация внутрибрюшного давления в группе 1А отмечается лишь с 7 суток, которое к этим срокам равнялась $5,7 \pm 3,6$ mm Hg (Рисунок 33).

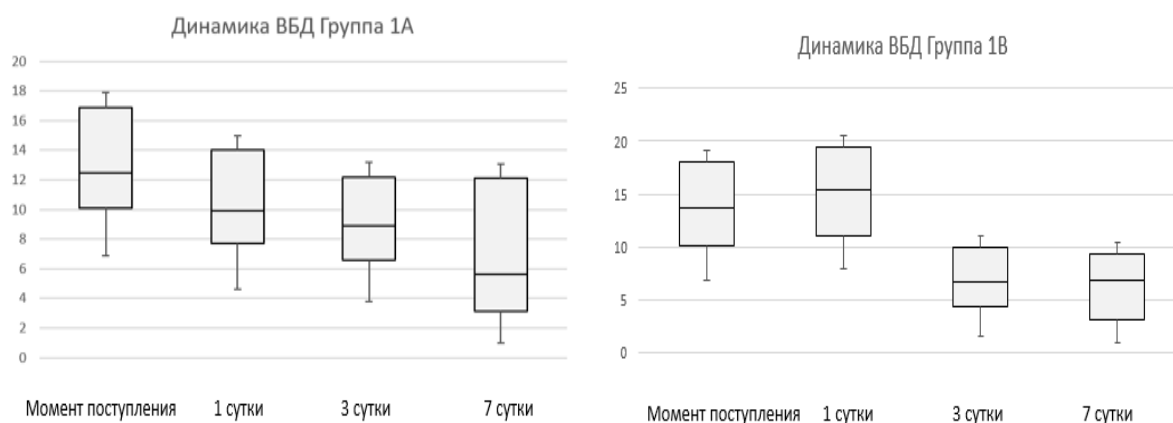


Рисунок 33 - Динамика внутрибрюшного давления в группах 1А и 1В

Таким образом, применение парапанкреатической микроирригации медикаментозно-новокаинового комплекса позволило в более ранние сроки нормализовать внутрибрюшное давление, что, вероятно, обусловлено ранним купированием пареза кишечника, уменьшением отека парапанкреатической клетчатки и ограничением распространенности парапанкреатита на фоне применения парапанкреатической микроирригации медикаментозно-новокаинового комплекса.

Оценка показателей шкал SOFA и SAPS 2 так же производилась на момент поступления, 1, 3, 7 сутки. На момент поступления сумма баллов по шкале SAPS 2 группе 1А составила $22,7 \pm 4,3$ балла, в группе 1В - $23,1 \pm 3,8$ балла. При этом

статистически достоверной разницы в этих показателях на момент поступления нет ($p=0,423$). Однако, начиная с третьих суток от момента поступления, выявляется статистически достоверная разница в показателях шкалы SAPS 2, сумма баллов на 3 сутки в группе 1А составила $19,4\pm 4,1$ балла, в группе 1В - $12,6\pm 2,7$ балла ($p=0,029$). На момент поступления сумма баллов по шкале SOFA составляла в группе 1А $10,1\pm 1,7$ балла, в группе 2В - $11,3\pm 2,3$ балла. Статистически достоверной разницы в показателях шкалы SOFA на момент поступления выявлено не было ($p=0,113$). Сумма баллов по шкале SOFA на 3 сутки в группе 1А составляла $12,1\pm 3,1$ балла, в группе 1В - $6,9\pm 3,9$ балла ($p=0,043$), что говорит о статистически достоверном уменьшении суммы баллов по шкале SOFA в группе 1В по сравнению с группой 1А, начиная с третьих суток от момента поступления (Рисунок 34).

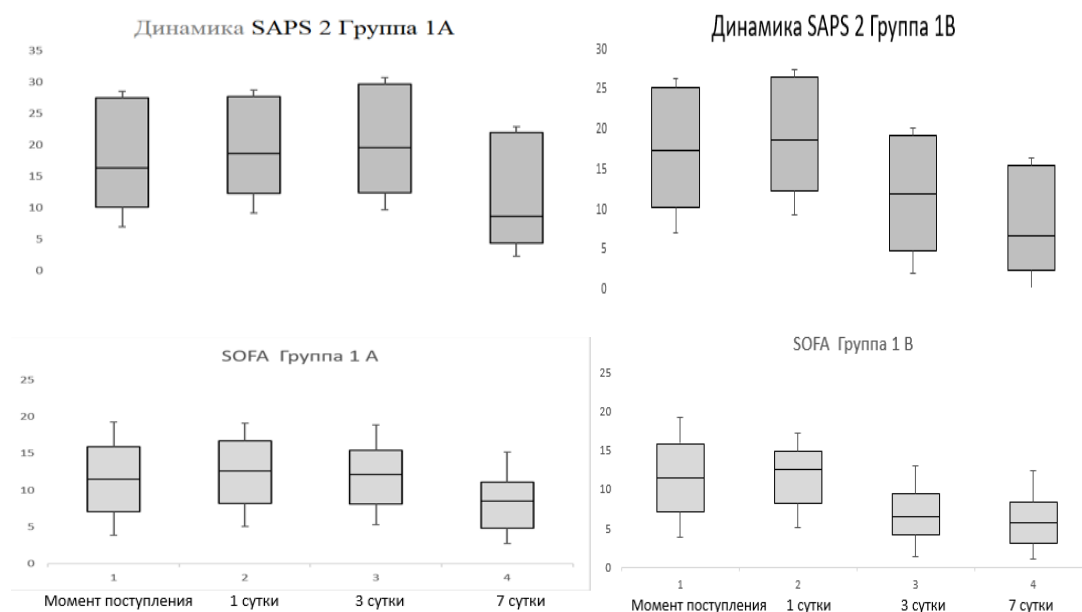


Рисунок 34 - Динамика шкал SAPS 2 и SOFA в группах 1А и 1В

Таким образом, парапанкреатическая микроиригация медикаментозно-новокаиновой смеси позволяет достичь более раннего снижения показателей интегральных шкал, что говорит о более благоприятном течении острого деструктивного панкреатита в группе 1В.

Оценка болевого синдрома производилась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) со значениями от 0 - нет боли, до 10 - самая сильная боль, испытываемая в

жизни. Болевой синдром оценивался на момент поступления на 1 и 3 сутки, а также при учете сроков купирования болевого синдрома были исключены пациенты, подвергшиеся оперативному вмешательству, и пациенты с летальным исходом.

В группе 1А сумма баллов по ВАШ на момент поступления составила $7,6 \pm 1,5$ балла, в группе 1В - $7,3 \pm 2,1$ балла. На 1 сутки болевой синдром в группе 1А снизился до $4,9 \pm 0,4$ баллов, в группе 1В – до $3,9 \pm 0,7$ баллов, на 3 сутки болевой синдром в группе 1А составлял $3,3 \pm 1,2$ балла, в группе 1В - $3,4 \pm 1,1$ балла. (Рисунок 35).

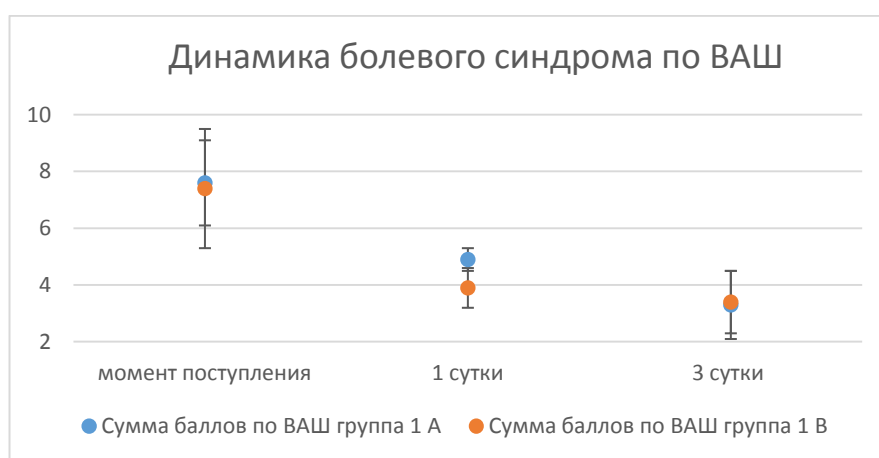


Рисунок 35 - Динамика болевого синдрома у пациентов группы 1А и 1В

Таким образом, наиболее выраженный обезболивающий эффект парапанкреатическая микроирригация медикаментозно-новокаиновой смеси оказывала на 1 сутки после ее начала.

4.1.4 Оценка влияния парапанкреатической микроирригации

медикаментозно-новокаиновой смеси на эволюцию парапанкреатита

Для определения показаний к парапанкреатической микроирригации медикаментозно-новокаинового комплекса проанализировано влияние метода на эволюцию патологического процесса в парапанкреатической клетчатке в зависимости от типа ферментативного парапанкреатита.

В группе 1А ферментативный парапанкреатит тип В выявлен в 17,5% (n=11) случаев, в группе 1В – в 16,9% (n=9) случаев. По результатам применения парапанкреатической микроиригации медикаментозно новокаинового комплекса ко второй неделе заболевания полное купирование явлений парапанкреатита наблюдалась в группе 1В – в 44,4% (n=4|9) случаев, в отличие от группы 1А, где среди пациентов с типом ферментативного парапанкреатита В полное купирование явления парапанкреатита наблюдалось в 18,2%(n=2|11) случаев. При этом отрицательная динамика в виде увеличения объема поражения парапанкреатической клетчатки к инфильтративной фазе среди пациентов группы 1А наблюдалась в 27,3%(n=3|11) случаев, в группе 1В отрицательной динамики не наблюдалось. В группе 1А количество пациентов с типом ферментативного парапанкреатита С составило 44,4%(n=28) случаев, в группе 1В - 46,2% (n=25) случаев. Положительная динамика в виде уменьшения объема парапанкреатита к инфильтративной фазе заболевания наблюдалась в 3,6% (n=1|28) случаев среди пациентов группы 1А, в группе 1В в 20,0% (n=5|25) случаев. Отрицательная динамика в группе 1А отмечена в 14,3% (n=4|28) случаев, в группе 1В - в 4% (n=1|25) случаев. Среди пациентов без динамики явления SIRS наблюдались в группе 1А в 34,8% (n=8|23) случаев, в группе 1В – в 25,0% (n=5|25) случаев. Среди пациентов с ферментативным парапанкреатитом тип D различий в динамики патологического процесса в парапанкреатической клетчатки между группами 1А и 1В выявлено не было, так же, как и среди пациентов с ферментативным парапанкреатитом тип Е (Таблица 11).

		Группа 1А (n=63)				Группа 1В (n=54)			
Ферментативны й парапанкреатит (Абс./%)		Тип В	Тип С	Тип D	Тип Е	Тип В	Тип С	Тип D	Тип Е
		17,5% (n=11)	44,4% (n=28)	30,2% (n=19)	7,4% (n=5)	16,9% (n=9)	46,2% (n=25)	28,7% (n=16)	8,2% (n=4)
Инфилъ тративн ый парапан креатит (Абс./%)	поло жител ьная	18,2% (n=2 11)	3,6% (n=1 28)	63,2% (n=12 1 9)	0	44,4% (n=4 9)	20,0% (n=5 25)	68,8% (n=11 16)	0
	Без динам ики	54,5% (n=5 11)	82,1% (n=23 2 8)	36,8% (n=7 19)	60,0% (n=3 5)	56,6% (n=5 9)	76,0% (n=19 2 5)	31,3% (n=5 16)	75,0% (n=3 4)
	отриц атель ная	27,3% (n=3 11)	14,3% (n=4 28)	5,2% (n=1 19)	40,0% (n=2 5)	0	4% (n=1 25)	0	25,0% (n=1 4)

Таблица 11 - Динамика объема поражения парапанкреатической клетчатки

При анализе гнойно-некротических осложнений, с учетом летальных исходов в фазу септических осложнений, их количество составило в группе 1А 17 (26,9%) случая, при этом характер гнойно-некротических осложнений выглядел следующим образом: тип А - 1,6% (n=1) случая, тип В - 1,6% (n=1) случая, тип С - 9,5% (n=6) случая, тип D - 6,3% (n=4) случая, тип Е - 7,9% (n=5) случая. В группе 1В гнойно-некротические осложнения выявлены в 8 (14,6%) случаях. Типы гнойно-некротического парапанкреатита распределились следующим образом: тип А - 5,6% (n=3) случая, тип В - 1,9% (n=1) случая, тип С - 1,9% (n=1) случая, тип D - 3,7% (n=2) случая, тип Е - 1,9% (n=1) случая. При этом следует отметить, что летальность от гнойно-некротических осложнений в группе 1А составила 5 (7,9%) случаев, в группе 1В составила 3 (5,5%) случая (Рисунок 36).

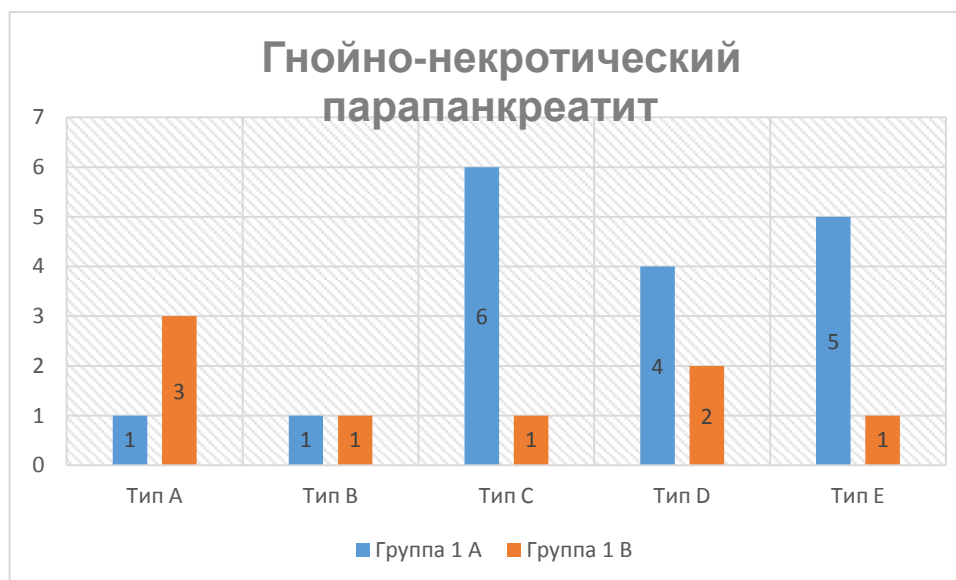


Рисунок 36 - Типы гнойно-некротического парапанкреатита в группах 1А и 1В

На основании данных анализа можно сделать вывод о том, что парапанкреатическая микроиригация медикаментозно-новокаиновой смеси уменьшает количество гнойно-некротических осложнений на 12,1%, уменьшает летальность на 3,7%, увеличивает процент благоприятных исходов на 13,9%, также позволяет уменьшить объем гнойно-некротических осложнений в случае их развития. Количество сформировавшихся парапанкреатических инфильтратов уменьшается на 3,7%, вероятно, за счет более раннего купирования воспалительной реакции в парапанкреатической клетчатке. Парапанкреатическая микроиригация медикаментозно-новокаиновой смеси позволяет более эффективно на более ранних сроках купировать болевой синдром в сравнении со стандартным комплексом лечения, а также она оказывает значительный положительный эффект на моторику ЖКТ, что приводит к более быстрому снижению ВБД, а это в свою очередь позволяет начать более раннее энтеральное питание пациента в связи с более ранним купированием явлений пареза кишечника. Влияние парапанкреатической микроиригации на гнойно-некротические осложнения, вероятно, обусловлено значимым влиянием на моторику желудочно-кишечного тракта, который является основным источником инфицирования парапанкреатической клетчатки.

4.1.5 Анализ причин неэффективности парапанкреатической микроиригации медикаментозно-новокаиновой смеси у пациентов с распространенным ферментативным парапанкреатитом

У пациентов с парапанкреатитом тип D и тип E микроиригация не оказывала значимого эффекта на эволюцию патологического процесса в забрюшинной клетчатке. Для анализа причин полученных результатов изучены данные компьютерной томографии. Основываясь на данных исследований, проведенных коллективом авторов во главе с Т.Г. Дюжевой, изучены характеристики панкреонекроза в ранние сроки заболевания [26, 35-39].

В группе 1А пациентов с распространенными формами ферментативного парапанкреатита выявлено 38,1% (n=24|63) случаев, из них пациентов с типом ферментативного парапанкреатита тип D 79,2% (n=19|24) случаев, пациентов с ферментативным парапанкреатитом тип E 20,8% (n=5|24) случаев. В группе 1В пациентов с распространенными формами ферментативного парапанкреатита выявлено 37,0% (n=20|54) случаев, из них пациентов с типом ферментативного парапанкреатита тип D - 80,0% (n=16|20) случаев, пациентов с ферментативным парапанкреатитом тип E - 20,0% (n=4|20) случаев. Распределение распространенных форм ферментативного парапанкреатита в группе 1А и 1В не отличалось. Общее количество пациентов с распространенными формами ферментативного парапанкреатита составило 44 случая.

В обеих группах оценивался тип панкреонекроза (Рисунок 37).

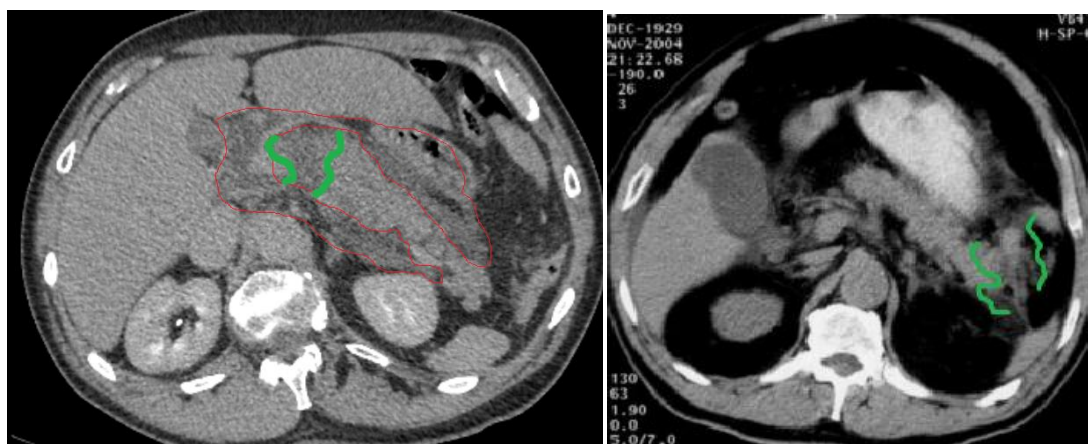


Рисунок 37 – Панкреонекроз Тип 1 (слева) и Тип 2 (справа)

Тип 1 соответствовал наличию неизменной паренхимы дистальнее поперечного некроза поджелудочной железы, сохраняющей функцию секреции панкреатического сока, при типе 2 - дистальнее поперечного некроза поджелудочной железы, значимого количества неизменной паренхимы железы не определялось.

Также в группе 1А и 1В оценивалась глубина поперечного некроза, согласно рекомендациям авторов данной классификации. Учитывались три варианта поперечного некроза: глубина поперечного некроза менее 50%, глубина поперечного некроза более 50% и полный поперечный некроз.

В группе 1А признаки некроза поджелудочной железы выявлены 83,3% (n=20|24) случаев, некроз типа 1 выявлен в 90,0% (n=18|20) случаев, некроз типа 2 выявлен в 10,0% (n=2|20) случаев. Из пациентов группы 1А с типом некроза поджелудочной железы 1 пациенты с глубиной поперечного некроза менее 50% составили 22,2% (n=4|18) случаев, с глубиной некроза более 50% - 66,7% (n=12|18) случаев, полный поперечный некроз выявлен в 11,1% (n=2|18) случаев. При этом следует отметить, что летальные исходы наблюдались лишь среди пациентов с типом панкреонекроза 1 и глубиной его проникновения либо более 50%, либо с полным поперечным некрозом.

В группе 1В признаки некроза поджелудочной железы выявлены 85,0% (n=17|20) случаев, некроз типа 1 выявлен в 82,4% (n=14|17) случаев, некроз типа 2 - в 17,6% (n=3|17) случаев. Из пациентов группы 1В с типом некроза поджелудочной железы 1 пациенты с глубиной поперечного некроза менее 50% составили 14,3% (n=2|14) случаев, с глубиной некроза более 50% - 78,6% (n=11|14) случаев, полный поперечный некроз выявлен в 7,1% (n=1|14) случаев. При этом следует отметить, что летальные исходы наблюдались лишь среди пациентов с типом панкреонекроза 1 и глубиной его проникновения либо более 50%, а также у пациентов с полным поперечным некрозом (Таблица 12).

	Группа 1А			Группа 1В		
Распространенный ферментативный парапанкреатит (Абс.)	24			20		
Панкреонекроз (Абс./%)	Тип 1	Тип 2	Всего	Тип 1	Тип 2	Всего
	90,0% (n=18)	10,0 % (n=2)	100% (n=20)	82,4% (n=14)	17,6% (n=3)	100% (n=17)
Поперечный панкреонекроз менее 50% (Абс./%)	22,2% (n=4 18)	0	20,0% (n=4 20)	14,3% (n=2 14)	66,7% (n=2 3)	23,5% (n=4 17)
Поперечный панкреонекроз более 50% (Абс./%)	66,7% (n=12 18)	50,0% (n=1 2)	65,0% (n=13 20)	78,6% (n=11 14)	33,2% (n=1 3)	70,6% (n=12 17)
Полный поперечный панкреонекроз (Абс./%)	11,1% (n=2 18)	50,0% (n=1 2)	15,0% (n=3 20)	7,1% (n=1 14)	0	5,9% (n=1 17)

Таблица 12 – Характеристика панкреонекроза у пациентов с распространенными формами ферментативного парапанкреатита

Опираясь на исследования Т.Г. Дюжевой и соавторов, которые демонстрируют, что характеристики панкреонекроза, приводящие к формированию внутреннего панкреатического свища, являются его поперечное распространение более 50% или полный поперечный панкреонекроз, а также наличие жизнеспособной паренхимы поджелудочной железы дистальнее зоны некроза паренхимы поджелудочной железы (тип панкреонекроза 1).

Таким образом, среди пациентов с распространенным ферментативным парапанкреатитом группы 1А (n=24) клиническая картина панкреонекроза, угрожающая развитием внутреннего панкреатического свища выявлена в 58,3% (n=14|24) случаев. Среди пациентов с распространенным ферментативным парапанкреатитом группы 1В (n=20) клиническая картина панкреонекроза, угрожающая развитием внутреннего панкреатического свища выявлена в 60,0% (n=12|20) случаев.

Массивное поступление панкреатического сока в парапанкреатическую клетчатку по сформированному внутреннему панкреатическому свищу во многом объясняет неэффективность парапанкреатической микроирригации у пациентов с типом ферментативного парапанкреатита D и E. Наиболее значимые результаты применения исследуемой методики получены у пациентов с типом ферментативного парапанкреатита тип В и С. Таким образом, парапанкреатическая микроирригация может быть рекомендована данной категории больных как эффективный метод минимально инвазивного хирургического лечения острого деструктивного панкреатита в ранней фазе.

4.2 Оценка результатов лапароскопической декомпрессии забрюшинной клетчатки

4.2.1 Сравнительная оценка пациентов групп 2А и 2В на момент поступления

Для оценки результатов лапароскопической декомпрессии забрюшинного пространства в исследование было включено 117 (50%) пациентов - группа 2. Модель пациента выглядела следующим образом:

- 1) острый деструктивный панкреатит,
- 2) ферментативный парапанкреатит,
- 3) ферментативный перитонит.

В связи с наличием последнего всем пациентом выполнялась санационная лапароскопия.

Пациенты были разделены на 2 группы: группа 2А - лапароскопическая декомпрессия не выполнялась, и группа 2В - лапароскопическая декомпрессия выполнялась. В группу 2А вошло 68 (58,1%) человек, в группу 2В - 49 (41,8%) человек.

Диагноз острый панкреатит и его компоненты устанавливались по данным анамнеза, общего осмотра, лабораторно и инструментально. В исследование включались пациенты с суммой баллов по шкале первичной экспресс-оценки

тяжести острого панкреатита (СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, 2006г.) более 2 баллов, сроки от начала заболевания до момента поступления не более трех суток. При сравнении группы 2А и 2В по основным клиническим характеристикам применялся точный двухсторонний критерий Фишера. Для определения однородности проводился сравнительный анализ возраста, половой принадлежности, сроков от начала заболевания до оперативного вмешательства по поводу ферментативного перитонита.

В группе 2 пациенты по возрасту распределились следующим образом: группа 2А - $48,5 \pm 5,3$ человек, группа 2В - $47,8 \pm 2,4$ человек ($p=0,436$). В группе 2А женщины составляли 23 (33,8%) пациента, мужчины - 45 (66,2%) пациентов. В группе 2В - женщины - 16 (32,7%) пациентов, мужчины - 33 (67,3%) пациента ($p=0,467$).

Средние сроки от появления первых симптомов до оперативного вмешательства в группе 2А составили $2,0 \pm 0,8$ суток, в группе 2В - $2,1 \pm 0,3$ суток ($p=0,213$) (Таблица 13).

	Кол-во пациентов (Абс./%)	Пол (Абс./%)		Возраст (лет)	Сроки оперативного вмешательства (сутки)
Групп 2А	n=68 (58,1%)	мужчины	женщины	48,5±5,3	2,0±0,8
		45 (66,2%)	23 (33,8%)		
Группа 2В	n=49 (41,8%)	мужчины	женщины	47,8±2,4	2,1±0,3
		33 (67,3%)	16 (32,7%)		
р		0,467		0,436	0,213

Таблица 13 - Основные характеристики пациентов групп 2А и 2В

Таким образом, статистически значимых отличий между группами 2А и 2В по вышеуказанным характеристикам не было.

Тяжесть состояния на момент поступления оценивалась по шкале экспресс-оценки тяжести острого панкреатита НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, qSOFA, SAPS2. В группе 2А сумма баллов по шкале НИИ СП им. И.И. Джанелидзе на момент поступления составила $4,7 \pm 1,2$ балла, в группе 2В - $5,6 \pm 0,8$ балла ($p=0,256$). Сумма баллов по шкале qSOFA в группе 2А составила $2,6 \pm 0,4$ балла, в

группе 2В - $2,6 \pm 0,6$ балла ($p=0,133$). Сумма баллов по шкале SAPS2 в группе 2А составила $24,9 \pm 2,7$ балла, в группе 2В - $25,7 \pm 1,9$ балла ($p=0,272$) (Таблица 14).

	Кол-во пациенто в (Абс./%)	Шкала экспресс оценки тяжести острого панкреатита НИИ Джанелидзе (баллы)	qSOFA (баллы)	SAPS 2 (баллы)
Группа 2А	n=68 (58,1%)	$4,7 \pm 1,2$	$2,6 \pm 0,4$	$24,9 \pm 2,7$
Группа 2В	n=49 (41,8%)	$5,6 \pm 0,8$	$2,6 \pm 0,6$	$25,7 \pm 1,9$
p		0,256	0,133	0,272

Таблица 14 - Интегральные шкалы оценки тяжести пациентов групп 2А и 2В

Статистически достоверных отличий в характеристиках отражающих тяжесть состояния пациентов на момент поступления среди группы 2А и 2В выявлено не было.

4.2.2 Оценка влияния лапароскопической декомпрессии забрюшинной клетчатки на длительность госпитализации, летальность, гнойно-некротические осложнения

Результаты применения лапароскопической декомпрессии забрюшинной клетчатки в группе 2В оценивались по следующим показателям: сроки госпитализации, гнойно-некротические осложнения, общая летальность, ранняя летальность, поздняя летальность.

Сроки госпитализации в группе 2А составили $20,2 \pm 3,8$ суток, в группе 2В - $17,4 \pm 2,6$ суток. В результате применения лапароскопической декомпрессии забрюшинной клетчатки сроки госпитализации пациентов с острым деструктивным панкреатитом снизились на 2,8 суток ($p=0,012$). Гнойно-некротические осложнения в группе 2А составили 22,1% ($n=15$) случаев, в группе

2В - 18,4% (n=9) случаев. Несмотря на разницу в количестве гнойно-некротических осложнений между группами 2А и 2В в 3,7%, она не является статистически достоверной (p=0,231). Общая летальность в группе 2А составила 22,1% (n=15) случая, в группе 2В - 22,4% (n=11) случая (Таблица 15).

	Группа 2А (n=68)	Группа 2В (n=49)	p-Vuale
Сроки госпитализации (Сутки)	20,2±3,8	17,4±2,6	0,0127
Гнойно-некротические осложнения (Абс./%)	15 (22,1%)	9 (18,4%)	0,231
Ранняя летальность (Абс./%)	10 (14,7 %)	5 (10,2%)	0,0322
Поздняя летальность (Абс./%)	5 (7,4%)	6 (12,2%)	0,239
Общая летальность (Абс./%)	15 (22,1%)	11 (22,4%)	0,267

Таблица 15 - Основные результаты применения лапароскопической декомпрессии
забрюшинной клетчатки

Несмотря на то, что статистически достоверного влияния лапароскопической декомпрессии забрюшинной клетчатки на общую летальность не получено (p=0,267), ее влияние на раннюю летальность статистически достоверно (p=0,0322). Ранняя летальность в группе 2В снизилась на 4,5%, по сравнению с группой 2А.

4.2.3 Оценка влияния лапароскопической декомпрессии забрюшинной клетчатки на показатели интегральных шкал и внутрибрюшное давление

В группах 2А и 2В оценивалась динамика внутрибрюшного давления. Для этого производилось измерение внутрибрюшного давления непрямым катетерным методом на момент поступления, 1, 2, 7 сутки от оперативного вмешательства.

В группе 2А внутрибрюшное давления на момент поступления составило $12,4 \pm 2,2$ mm Hg, в группе 2В - $13 \pm 2,1$ mm Hg. Статистически достоверной разницы в показателя внутрибрюшного давления на момент поступления выявлено не было ($p=0,422$), так же, как и в динамики показателей на 1, 3, 7 сутки с момента оперативного вмешательства (Рисунок 38).

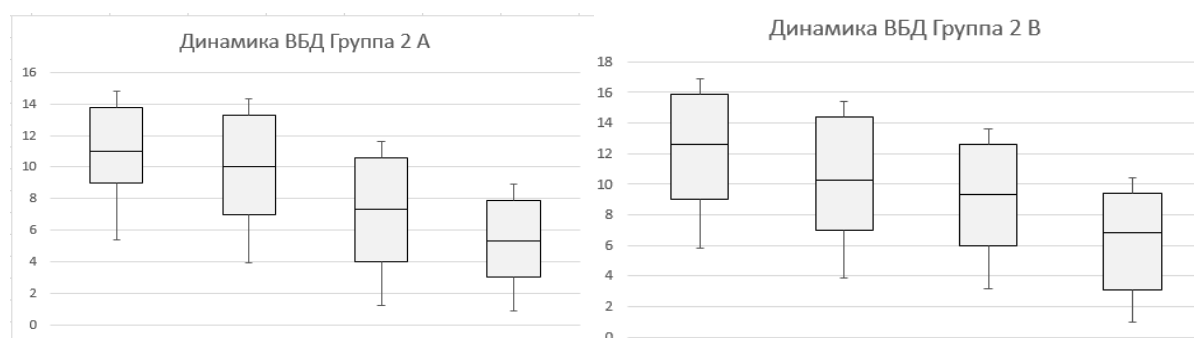


Рисунок 38 - Динамика внутрибрюшного давления в группах 2А и 2В

Таким образом, лапароскопическая декомпрессия забрюшинной клетчатки не оказывает значимого влияния на внутрибрюшное давление в различные сроки течения острого деструктивного панкреатита.

Оценка динамика показателей интегральных шкал SOFA и SAPS 2 у пациентов группы 2А и 2В производилась на момент поступления, 1, 3, 7 сутки (Рисунок 39).

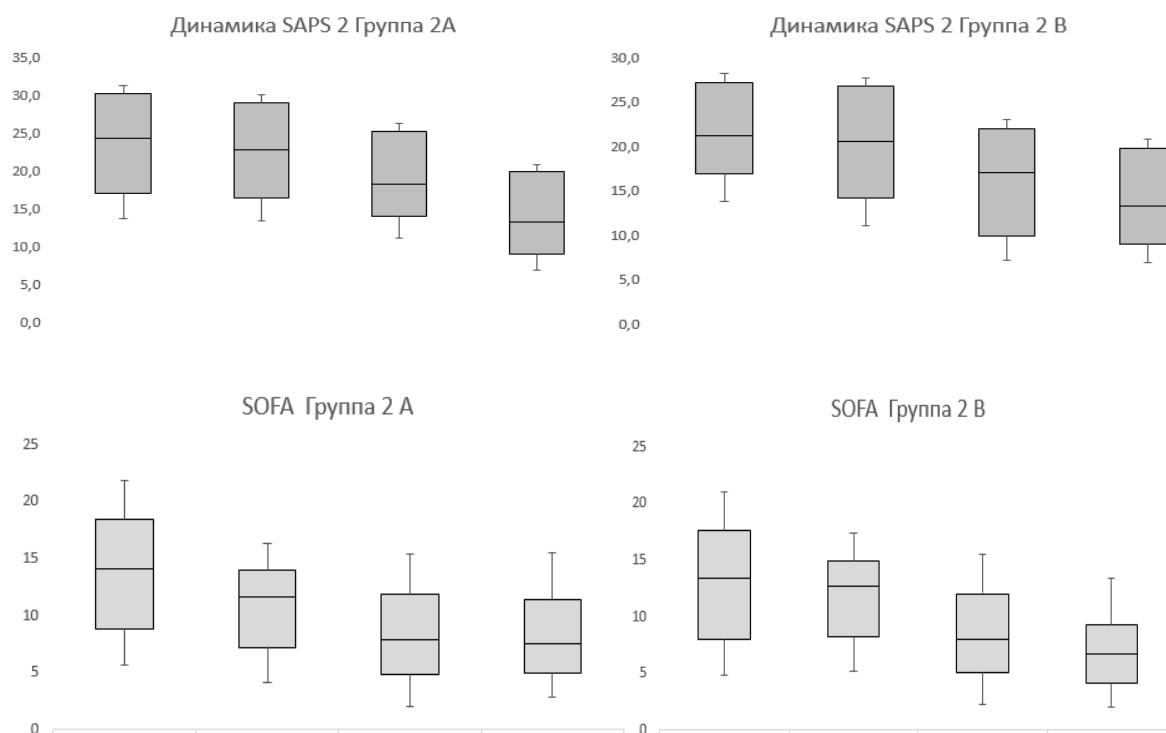


Рисунок 39 - Динамика интегральных шкал SOFA и SAPS 2 в группах 2А и 2В

В группе 2А сумма баллов по шкале SOFA на момент поступления составила $14,6 \pm 2,3$ баллов, по шкале SAPS 2 - $24,9 \pm 2,7$ баллов. В группе 2В сумма баллов по шкале SOFA составила $14,9 \pm 1,9$ баллов, по шкале SAPS 2 - $25,7 \pm 1,9$ баллов. Статистически достоверной разницы в показателях шкал SOFA и SAPS 2 на момент поступления выявлено не было ($p=0,134$ и $p=0,272$ соответственно).

Начиная с 3 суток от момента оперативного вмешательства, отмечается снижение показателей шкал SOFA и SAPS 2 в обеих группах. Однако достоверного влияния лапароскопической декомпрессии на динамику показателей шкал SOFA и SAPS 2 выявлено не было.

4.2.4 Оценка влияния лапароскопической декомпрессии забрюшинной клетчатки на эволюцию парапанкреатита

Оценка типа ферментативного парапанкреатита производилась на основании данных УЗИ брюшной полости и КТ брюшной полости и забрюшинного пространства. Исследования выполнялись на первые сутки поступления.

В группе 2А типы ферментативного парапанкреатита распределились следующим образом: тип В - 14,7% ($n=10$) случаев, тип С - 41,2% ($n=28$) случаев, тип D - 32,4% ($n=22$) случаев, тип Е - 11,8% ($n=8$) случаев. В группе 2В типы ферментативного парапанкреатита распределились следующим образом: тип В - 12,2% ($n=6$) случаев, тип С - 42,9% ($n=21$) случаев, тип D - 32,7% ($n=16$) случаев, тип Е - 12,2% ($n=6$) случаев. Достоверных отличий между группами 2А и 2В по типам ферментативного парапанкреатита выявлено не было ($p=0,135$). Следует отметить, что ранняя летальность наблюдалась только среди пациентов с распространёнными типами ферментативного парапанкреатита - тип D и тип Е. В группе 2А среди пациентов с типом ферментативного парапанкреатита D умерло 4 пациента, что составило 18,2% от общего числа пациентов с ферментативным парапанкреатитом тип D. В группе 2В умерло 2 пациента, что составило 12,5% от всех пациентов с ферментативным парапанкреатитом тип D. В группе 2А среди

пациентов с ферментативным парапанкреатитом тип Е умерло 6 человек, что составило 75,0% от всех пациентов с ферментативным парапанкреатитом тип Е, в данной группе. В группе 2В умерло 3 человека с ферментативным парапанкреатитом тип Е, что составило 50,0% от всех пациентов с ферментативным парапанкреатитом тип Е группы 2В (Рисунок 40).

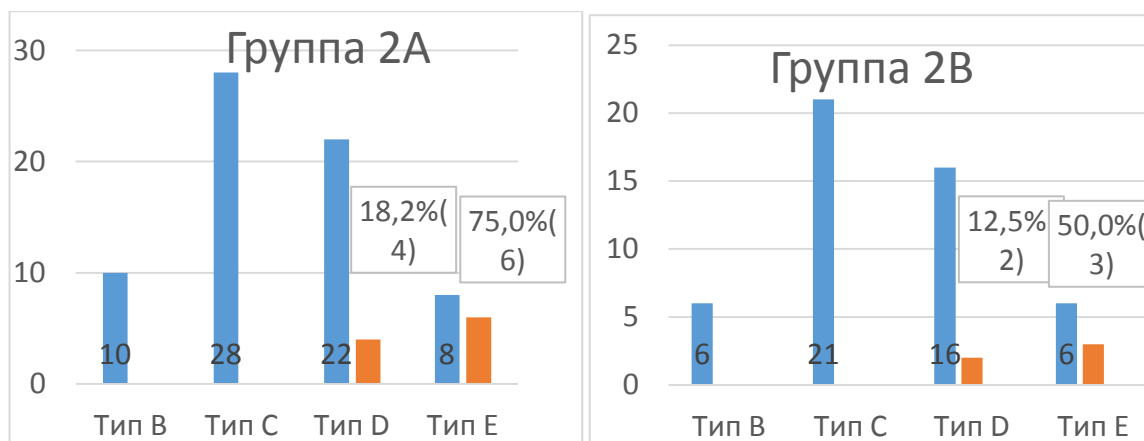


Рисунок 40 - Типы ферментативного парапанкреатита в группах 2А и 2В

Учитывая, что лапароскопическая декомпрессия забрюшинной клетчатки статистически достоверно снижает раннюю летальность на 4,5%, при этом летальные исходы наблюдаются только у пациентов с ферментативным парапанкреатитом тип D и тип Е, эффективное применение данного метода возможно лишь у этой категории пациентов.

Гнойно-некротические осложнения в группе 2А развились в 22,1% (n=15) случаев, в группе 2В - 18,4% (n=9) случаев. Типы гнойно-некротического парапанкреатита определялись по данным инструментальных методов обследования, оперативных вмешательств, и секционным результатам.

В группе 2А типы гнойно-некротического парапанкреатита распределились следующим образом: тип В - 6,7% (n=1) случая, тип С - 22,2% (n=2) случая, тип D - 33,3% (n=5) случая, тип Е - 26,7% (n=4) случая. В группе 2В типы гнойно-некротического парапанкреатита распределились следующим образом: тип С 42,9% (n=21) случая, тип D - 33,3% (n=3) случая, тип Е - 44,4% (n=4) случая. Достоверных отличий между группами 2А и 2В по типам гнойно-некротического парапанкреатита выявлено не было (Рисунок 41).

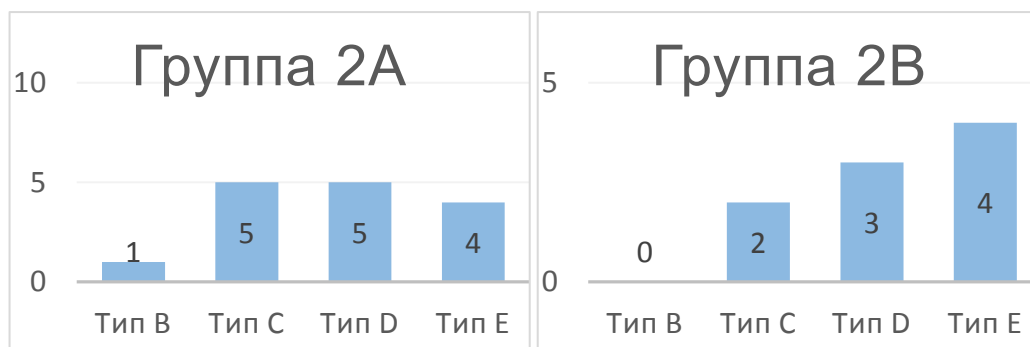


Рисунок 41 - Типы гнойно-некротического парапанкреатита в группах 2А и 2В

Таким образом, по результатам исследования было установлено, что декомпрессия забрюшинной клетчатки является эффективным методом снижения летальности в ранней фазе течения острого деструктивного парапанкреатита (на 4,5%), исполняя роль детоксикационной технологии, происходит снижение продолжительности госпитализации на 2,8 суток, но не оказывает значимого влияния на развитие гнойно-некротических осложнений, снижая их количество на 3,7%. Однако при развитии распространенного гнойно-некротического парапанкреатита летальность после выполнения лапароскопической декомпрессии забрюшинной клетчатки возрастает. Это обусловлено разрушением естественных барьеров, в связи с чем скорость распространения гнойно-некротического процесса повышается вместе с объемом гнойно-некротического парапанкреатита. Вследствие чего забрюшинная декомпрессия должна выполняться по строгим показаниям у пациентов с фульминантным развитием острого деструктивного панкреатита и выраженными признаками интоксикации. После ее выполнения обязательна пролонгированная антибиотикопрофилактика с переходом в антибиотикотерапию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Острый панкреатит составляет значимую часть структуры неотложных хирургических заболеваний. Сохраняющаяся высокая летальность при деструктивных формах острого панкреатита объясняет неудовлетворенность хирургического сообщества результатами лечения. Также следует отметить, что деструктивные формы острого панкреатита сопряжены с высокой экономической нагрузкой на государство в связи со значимой распространённостью острого деструктивного панкреатита среди населения трудоспособного возраста, длительностью сроков госпитализации и использованием различных высокотехнологичных методов диагностики и лечения. Все вышесказанное диктует необходимость поиска и разработки новых методов лечения острого деструктивного панкреатита.

Трудности в лечении острого деструктивного панкреатита обусловлены разнообразием этиологических причин, вариабельностью клинической картины в разные фазы его течения, а также быстрым распространением патологического процесса за пределы поджелудочной железы и вовлечением в патогенез различных систем. Острый деструктивный панкреатит, развивающийся как первично асептическое воспаление в поджелудочной железе, быстро вовлекает в патологический процесс близлежащие структуры, такие как парапанкреатическая и забрюшинная клетчатка. Данный факт диктует необходимость клинического понимания не только особенностей фазового течения острого деструктивного панкреатита, но и этапности развития процесса в забрюшинном пространстве и парапанкреатической клетчатке. Несвоевременно или недостаточно купированный ферментативный парапанкреатит эволюционирует в парапанкреатический инфильтрат и далее, при присоединении инфекции, в гнойно-некротический парапанкреатит. Последние два в значимой мере определяют течение и исходы заболевания, начиная со второй недели его начала. При этом сформированный ферментативный парапанкреатит является самостоятельным мощным источником эндогенной интоксикации, который при этом во много определяет раннюю летальность при остром деструктивном

панкреатите. Также следует признать, что методы лечения острого деструктивного панкреатита в ранней фазе заболевания практически не оказывают патогенетического влияния на ферментативный парапанкреатит вследствие его лимфо-венозно-артериальной изоляции.

Проведенный анализ особенностей поражения парапанкреатической клетчатки при остром деструктивном панкреатите позволил установить роль парапанкреатита как одного из наиболее важных компонентов течения острого деструктивного панкреатита. Оценка эволюции парапанкреатита от ферментативного к инфильтративному, и далее, при присоединении инфекции, к гнойно-некротическому, позволила доказать, что во всех фазах острого деструктивного панкреатита с увеличением объема поражения парапанкреатической и забрюшинной клетчатки увеличивается тяжесть состояния пациентов, оцениваемая на основании интегральных шкал SOFA, SAPS 2. В связи с чем, необходимо выделение 5 типов ферментативного, инфильтративного, гнойно-некротического парапанкреатита, так как это позволяет производить оценку объема поражения парапанкреатической и забрюшинной клетчатки с учетом эволюционного характера патологического процесса в ней. Если в ранние сроки заболевания тип ферментативного парапанкреатита имеет низкое влияние на тяжесть состояния пациентов (критерий Спирмена 0,069), то, начиная со второй недели заболевания, тип инфильтративного парапанкреатита напрямую связан с тяжестью состояния пациента так же, как и тип гнойно-некротического парапанкреатита. Тип ферментативного парапанкреатита имеет высокую корреляцию (критерий Спирмена 0,63) с исходами заболевания, что говорит о необходимости оценки распространенности патологического процесса в забрюшинной и парапанкреатической клетчатке на ранних сроках заболевания, так как это имеет прогностическое значение.

В исследовательской работе продемонстрировано, что применение патогенетически обоснованных методов минимально инвазивного хирургического лечения острого деструктивного панкреатита, направленных на купирование, ограничение распространения и уменьшения депонирования токсического

экссудата при формировании ферментативного парапанкреатита, улучшают исходы острого деструктивного панкреатита.

По результатам проведенного исследования продемонстрировано, что применение парапанкреатической микроирригации медикаментозно-новокаиновой смеси позволило достоверно снизить процент гнойно-некротических осложнений на 12,1%, а также снизить общую летальность на 3,7%. Применение данной методики также позволило увеличить процент благоприятных исходов - 41,2% в группе пациентов с применением стандартных подходов и 61,1% среди пациентов с применением парапанкреатической микроирригации не только за счет снижения летальности и гнойно-некротических осложнений, но и за счет уменьшения количества формирования парапанкреатических инфильтратов. Также парапанкреатическая микроирригация медикаментозно-новокаиновой смеси положительно влияет на динамику показателей интегральных шкал SOFA и SAPS 2. На фоне применения методики, начиная с третьих суток от момента поступления, получено достоверное снижение показателей шкалы SOFA на 5,2 балла ($p=0,043$), шкалы SAPS 2 на 6,8 балла ($p=0,029$). Также парапанкреатическая микроирригация медикаментозно-новокаиновой смеси положительно отражается на показателях внутрибрюшного давления. Начиная с третьих суток от момента поступления, продемонстрировано достоверное снижение показателей внутрибрюшного давления ($p=0,027$) на фоне применения методики по сравнению со стандартным лечебным подходом.

Таким образом, следует признать, что методика парапанкреатической микроирригации является эффективным, а также безопасным методом лечения острого деструктивного панкреатита в ранней фазе заболевания (осложнений, связанных с ее использованием выявлено не было). Также, по мнению авторов, наибольшая эффективность методики реализуется при применении ее у пациентов в первые трое суток от начала острого деструктивного панкреатита, так как в этот период происходит максимальное пропитывание парапанкреатической и забрюшинной клетчатки с формированием ферментативного парапанкреатита, а ограничение этого процесса приводит к наилучшим результатам лечения острого

деструктивного панкреатита. Однако значимого эффекта от применения парапанкреатической микроиригации медикаментозно-новокаиновой смеси удалось достичь лишь среди пациентов с типами ферментативного парапанкреатита В и С. Острый деструктивный панкреатит в сочетании с ферментативным парапанкреатитом тип В и С следует считать показанием для выполнения парапанкреатической микроиригации медикаментозно-новокаиновой смеси. У пациентов с острым деструктивным панкреатитом и распространенным ферментативным парапанкреатитом (тип D и тип E) в ранние сроки заболевания следует применять минимально инвазивные хирургические методики, направленные на прерывание сообщения между главным панкреатическим протоком и парапанкреатической клетчаткой, так как у данной категории больных клинические характеристики панкреонекроза, угрожающие развитием внутреннего панкреатического свища, выявлены в 59,9% (n=26|44) случаев. Этими характеристиками являются тип панкреонекроза 1, когда за поперечным некрозом поджелудочной железы остается жизнеспособная паренхима, глубина панкреонекроза более 50% или полный поперечный некроз железы. Подобная клиническая ситуация, выявленная по данным КТ, приводит к непрерывному поступлению панкреатического сока в окружающую поджелудочную железу клетчатку, что значительно ухудшает течение острого деструктивного панкреатита и увеличивает летальность. Наиболее перспективным методом устранения функционирующего внутреннего панкреатического свища, по мнению авторов, является стентирование главного панкреатического протока пластиковым стентом в ранние сроки заболевания.

Метод лапароскопической декомпрессии забрюшинной клетчатки у пациентов с острым деструктивным панкреатитом и ферментативным перитонитом является перспективным и доступным способом детоксикации, позволяющим снизить раннюю летальность на 4,5%. Однако тот факт, что лапароскопическая декомпрессия забрюшинной клетчатки в меньшей степени уменьшает количество гнойно-некротических осложнений, а летальность при их развитии увеличивается, то к ее выполнению необходим дифференциальный подход. Лапароскопическую

декомпрессию забрюшинной клетчатки необходимо выполнять среди группы пациентов с наиболее выраженными признаками эндогенной интоксикации на момент поступления и высокой суммой баллов по шкале НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, SAPS 2, SOFA и распространенным поражением забрюшинной клетчатки. Такие пациенты имеют наиболее неблагоприятный прогноз летального исхода в ранней фазе заболевания. Так как ранняя летальность обусловлена эндогенной интоксикацией, лапароскопическая декомпрессия забрюшинной клетчатки позволяет быстро и эффективно снизить уровень эндогенной интоксикации, тем самым увеличив шансы на благоприятный исход ранней фазы. Однако, учитывая то, что при выполнении лапароскопической декомпрессии забрюшинной клетчатки происходит разрушение естественных барьеров, которое создает благоприятные условия для распространения гнойно-некротического парапанкреатита, при его развитии, необходимо назначение пролонгированной антибиотикопрофилактики.

Методы минимально инвазивного хирургического лечения острого деструктивного панкреатита, направленные на патогенетическое воздействие на ферментативный парапанкреатит, представляются перспективным направлением панкреатологии. Стандартный комплекс лечения острого деструктивного панкреатита должен дополняться дополнительными методами воздействия на ферментативный парапанкреатит. Однако следует отметить, что применение минимально инвазивных хирургических методик лечения острого деструктивного панкреатита должно выполняться по строгим показаниям, определяемым на основании тщательной оценки анамнеза, статуса и тяжести состояния пациента, с использованием инструментальных визуализирующих методов исследования, таких как УЗИ, КТ, для определения характера поражения забрюшинной клетчатки.

ВЫВОДЫ.

1. Поражение забрюшинной клетчатки при остром деструктивном панкреатите носит эволюционный характер. Оно последовательно проходит фазы ферментативного парапанкреатита, инфильтративного парапанкреатита (панкреатического инфильтрата), гнойно-некротического парапанкреатита. Выделение пяти типов парапанкреатита (А, В, С, D, Е) определяет прогноз и лечебную тактику при остром деструктивном панкреатите.
2. Применение парапанкреатической микроирригации медикаментозно-новокаиновой смеси позволяет достоверно достичь более ранней нормализации внутрибрюшного давления и приводит к снижению показателей интегральных шкал SOFA и SAPS 2, положительно влияет на болевой синдром, снижая его в ранние сроки, а также позволяет достичь ограничения распространения токсического экссудата в забрюшинной и парапанкреатической клетчатке.
3. Лапароскопическая декомпрессия забрюшинной клетчатки является эффективным методом детоксикации у пациентов с острым деструктивным панкреатитом в сочетании с ферментативным перитонитом и обширным поражением забрюшинной клетчатки, что подтверждается достоверным снижением летальности в раннюю фазу заболевания.
4. Парапанкреатическая микроирригация медикаментозно-новокаиновой смеси позволяет достоверно уменьшить количество гнойно-некротических осложнений на 12,1% и уменьшает общую летальность на 3,7%.
5. Лапароскопическая декомпрессия забрюшинной клетчатки позволяет достоверно уменьшить количество гнойно-некротических осложнений на 3,7% и позволяет снизить летальность в раннюю фазу на 4,7%.
6. Показаниями к выполнению парапанкреатической микроирригации медикаментозно-новокаиновой смеси у пациентов с острым деструктивным панкреатитом являются ферментативный парапанкреатит тип В и С, а для лапароскопической декомпрессии - ферментативный перитонит в сочетании с ферментативным парапанкреатитом тип D и тип Е.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с острым деструктивным панкреатитом для оценки распространенности парапанкреатита и определения тактики лечения, рекомендовано выполнения КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием во всех фазах острого деструктивного панкреатита.
2. При оценке объема поражения парапанкреатической клетчатки по данным КТ брюшной полости следует выделять 5 типов парапанкреатита (А, В, С, D, Е) на протяжении всех фаз острого деструктивного панкреатита.
3. Пациентам с острым деструктивным панкреатитом и локализованными формами (А, В, С) ферментативного парапанкреатита показано выполнение парапанкреатической микроирригации медикаментозно-новокаиновой смеси.
4. Пациентам с острым деструктивным панкреатитом в сочетании с ферментативным парапанкреатитом и ферментативным перитонитом (тип D и Е) показано выполнение лапароскопической декомпрессии забрюшинной клетчатки.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БП – брюшная полость

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ВБД – внутрибрюшное давление

ГПП – главный панкреатический проток

КТ – компьютерная томография

ПЖ – поджелудочная железа

ЛПП – левое параколярное пространство

ОДП – острый деструктивный панкреатит

ОП – острый панкреатит

СЗКП – собственно забрюшинное клетчаточное пространство

ПНКП – паранефральное клетчаточное пространство

ППП – правое параколярное пространство

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭП – энтеральное питание

ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев, С.А. Морфоструктурные нарушения внутренних органов, обуславливающие развитие полиорганной недостаточности при остром некротизирующем панкреатите // С.А. Алексеев, О.Ф. Антиперович, В.С. Алексеев, Д.С. Алексеев // Научный взгляд в будущее. – 2018. – Т 3. - . №11. – С. 123-126.
2. Ахмедов, Ш.Х. Значение раннего энтерального питания у больных с синдромом интраабдоминальной гипертензии при тяжелом остром панкреатите / Ш.Х. Ахмедов, И.Ш. Шоназаров [и др.] // Инновационное развитие: потенциал науки и современного образования. – 2020. – С. 274-276.
3. Багненко, С.Ф. Классификация острого панкреатита: современное состояние проблемы / С.Ф. Багненко, В.Р. Гольцов, В.Е. Савелло, Р.В. Вашетко // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2015. - № 174(5) – С. 86-92.
4. Багненко, С.Ф. Лечение острого панкреатита на ранней стадии заболевания: учеб. пособие. СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе / С.Ф. Багненко, Н.В. Рухляда, А.Д. Толстой - СПб., 2002. – 24 с.
5. Багненко, С.Ф. Острый панкреатит – современное состояние проблемы и нерешенные вопросы / С.Ф. Багненко, В.Р. Гольцов // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского. - 2008. – Т. 3, № 3. – С. 104-112.
6. Багненко, С.Ф. Острый панкреатит. Протоколы диагностики и лечения / С.Ф. Багненко, А.Д. Толстой // Анн. хирургической гепатол. – 2006. – Т. 11, № 1. – С. 60–66.
7. Багненко, С.Ф. Хирургическая панкреатология / С.Ф. Багненко, А.А. Курыгин, Г.И. Синенченко. – СПб. : Речь, 2009. – 608 с.
8. Баранов, Г.А. ДВС-синдром при остром некротическом панкреатите / Г.А. Баранов, И.Р. Сумеди // Хирург. – 2018. - №1-2. – С. 4-11.
9. Белорусец, В.Н. Способ лапароскопического дренирования забрюшинной клетчатки в ранней фазе острого некротизирующего панкреатита / В.Н.

- Белорусец, А.С. Карпицкий, В.А. Сегодня // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 16. - № 4. – С. 462-467.
- 10.Болоков, М.С. Оптимальная тактика ведения больных с острым деструктивным панкреатитом / М.С. Болоков, Б.Н. Гурмиков, Ю.З. Шашев, Ю.З. Химишев // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2018. – №1. – С. 32-33.
- 11.Борисов, А.Е. Значение и возможности эндовидеохирургии в диагностике и комплексном лечении острого панкреатита / А.Е. Борисов, А.Г. Мирошниченко [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 1997. – № 1. – С. 52-54.
- 12.Брехов, Е.И. Прогнозирование острого послеоперационного панкреатита / Е.И. Брехов, В.В. Калинин, А.В. Сычев // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т. 16. - №1-2. – С. 44-45.
- 13.Брискин, Б.С. Выбор способа хирургического лечения гнойно-некротических осложнений панкреонекроза / Б.С. Брискин, М.Д. Дибиров, О.Х. Халидов, Г.С. Рыбаков, Д.З. Алиев, А.Э. Шебзухов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2007. - №4. – С. 38-40.
- 14.Бромберг, Б.Б. Особенности тромбоцитарной агрегации у больных острым панкреатитом / Б.Б. Бромберг, В.Ф. Киричук, А.А. Свирин // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. - 2009. - Т. 1, № 25. - С. 715-716.
- 15.Вальчинская, А.Б. Способ профилактики инфекционных осложнений при остром деструктивном панкреатите / А.Б. Вальчинская, Г.И. Синиченко, С.А. Шляпников, В.Р. Гольцов // Патент РФ №2672592 С1. – 2018. – Бюл. № 32.
- 16.Вальчинская, А.Б. Ультразвуковой метод в диагностическом алгоритме острого деструктивного панкреатита / А.Б. Вальчинская, А.Я Латышева // Биомедицинский журнал Медлайн.ру. – 2017. – Т. 18. - №2. – С. 511-530.

- 17.Вашетко, Р.В. Морфология местных и общих патологических процессов при остром панкреатите: дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.17 / Вашетко Ростислав Вадимович. - СПб, 1993. – 310 с.
- 18.Вашетко, Р.В. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы. / Р.В. Вашетко, А.Д. Толстой, А.А. Курыгин и др. - СПб.: Питер, 2000. - 320 с.
- 19.Винник, Ю.С. Особенности нарушения гемостаза при остром панкреатите / Ю.С. Винник, С.С. Дунаевская [и др.] // РМЖ, Медицинское обозрение. – 2018. – №12. – С. 3-6.
- 20.Винник, Ю.С. Развитие ранней органной недостаточности при некротизирующем остром панкреатите / Ю.С. Винник, С.С. Дунаевская, Д.А. Антюфьева, В.В. Деулина // Современные проблемы науки и образования. - 2018. - № 4. - С. 157-165.
- 21.Винник, Ю.С. Эффективность ранней визуализации для оценки объема поражения поджелудочной железы при некротизирующем панкреатите / Ю.С. Винник, С.С. Дунаевская, Д.А. Антюфьева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. - №9. – С. 71-73.
- 22.Вишневский, А.В. Собрание трудов: в 5 т. – М : изд-во АМН СССР, 1950. – 2 т. – 76-78 с.
- 23.Власов, А.П. Факторы прогрессирования острого панкреатита / А.П. Власов, В.А. Трофимов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2018. - № 5. - С. 47-58.
- 24.Волков, В.Е. Показания к применению глюкокортикоидных гормонов при остром некротическом панкреатите / В.Е. Волков, С.В. Волков, Н.Н. Чеснокова // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2015. - №6-4. – С. 23-25.
- 25.Гальперин, Э. И. Фиброз поджелудочной железы при хроническом панкреатите / Э. И. Гальперин, И. А. Семененко // Хирургия. – 2015. – № 12. – С. 96–102.

26. Гальперин, Э.И. Способ предупреждения распространенного парапанкреонекроза / Э.И. Гальперин, Т.Г. Дюжева [и др.] // Патент РФ №2428126 С1. – 2011. – Бюл. № 25.
27. Гольцов, В.Р. «Обрывающее» лечение острого деструктивного панкреатита: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Гольцов Валерий Ремирович. - СПб., 2000. - 146 с.
28. Гринцов, А.Г. Прогностические маркеры острых кровотокающих эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у больных острым панкреатитом / А.Г. Гринцов, Ю.Г. Луценко [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2017. – Т. 2. - №1. – С. 28-33.
29. Данилов, М.В. Руководство для врачей / М.В. Данилов, В.Д. Федоров – М. : Медицина, 2003 – 424 с.
30. Дарвин, В.В. Этапные эндоскопические секвестрнекрэктомии в лечении больных острым панкреатитом тяжелой степени в фазе септической секвестрации / В.В. Дарвин, С.В. Онищенко, Е.А. Краснов, П.Н. Колмаков, А.Л. Кострубин, Т.С. Варданян // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т. 16. – №1-2. – С. 42-43.
31. Дейла, М.М. Руководство по иммунофармакологии / М.М. Дейла, Дж.К. Форомена - М. : Медицина, 1998. – 332 с.
32. Демин, Д.Б. О необходимости переосмысления лечебной тактики при остром панкреатите в массовом хирургическом сознании / Д.Б. Демин, М.С. Фуныгин, Ю.Ю. Солодов, Ю.А. Соболев, Н.С. Гусев // Университетская Клиника. – 2017. - 4-1 (25). – С. 47-50.
33. Дибиров, М.Д. Принципы «обрыва» панкреонекроза в скорой помощи больницы / М.Д. Дибиров, Л.В. Домарев, Е.А. Шитиков, А.И. Исаев, Г.С. Карсотьян // Хирургия. – 2017. – 1. – С. 73-77.
34. Дибиров, М.Д. Роль эндоскопического стентирования главного панкреатического протока при остром панкреатите / М.Д. Дибиров, Л.В. Домарев, В.П. Ивлев, К.А. Свитина, Е.А. Шитиков // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т. 16. - №1-2. – С. 47-48.

- 35.Дюжева, Т.Г. 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, Э.И. Гальперин // Анналы хирургической гепатологии. – 2013., Т.18, №1. – С. 92-102.
- 36.Дюжева, Т.Г. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике острого панкреатита и локальных парапанкреатических осложнений / Т.Г. Дюжева, С.К. Терновой, Е.В. Джус, А.В. Шефер, Э.И. Гальперин // Медицинская визуализация. – 2011., № 4. – С. 137-139.
- 37.Дюжева, Т.Г. Парапанкреатит без кт-признаков некроза поджелудочной железы у больных острым панкреатитом / Т.Г. Дюжева, Е.В. Джус, А.В. Шефер, И.А. Семененко, Л.В. Платонова, Э.И. Гальперин // Анналы хирургической гепатологии. – 2016. – Т. 21, № 2. – С. 68-72.
- 38.Дюжева, Т.Г. Ранние КТ-признаки прогнозирования различных форм парапанкреонекроза / Т.Г. Дюжева, Е.В. Джус, В.Ш. Рамишвили, А.В. Шефер, Л.В. Платонова, Э.И. Гальперин // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. - Т. 14. № 4. – С. 54- 63.
- 39.Дюжева, Т.Г. Распространенный парапанкреатит определяет тяжесть больных острым панкреатитом в первую неделю заболевания / Т.Г. Дюжева, А.В. Шефер, И.А. Семененко, Т.Б. Шмушкович // Московский хирургический журнал. – 2018. - № 3. – С. 7-8.
- 40.Ермолов, А.С. Комплексное лечение острого панкреатита с применением современных технологий / А.С. Ермолов, Д.А. Благовестнов, С.Н. Новосел // Вестн. новых мед. технологий. – 2003. – Т. X, № 3. – С. 64–66.
- 41.Ермолов, А.С. Диагностика и лечение острого панкреатита / А.С. Ермолов [и др.]. - М. : Видар-М, 2013. - 384 с.
- 42.Ермолов, А.С. Иммунологическая оценка тяжести и прогноза острого панкреатита / А.С. Ермолов // Вест. хир. - 2005. - №6. - С. 22-28.
- 43.Зайратьянц, Г.О. Динамика морфологических изменений при остром почечном повреждении на фоне тяжелого острого панкреатита / Г.О.

- Зайратьянц, В.С. Фомин, Д.А. Гудков // Высокотехнологическая медицина. – 2019. – Т. 6. - №1. – С. 4-11.
- 44.Затевахин, И. И. Абдоминальная хирургия : Национальное руководство : краткое издание / под ред. И. И. Затевахина, А. И. Кириенко, В. А. Кубышкина - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 716-734 с.
- 45.Ивлев, В.В. Диагностическая и прогностическая значимость нарушений углеводного обмена в оценке лечения острого деструктивного панкреатита : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Ивлев Виталий Викторович. - СПб, 2014. – 113 с.
- 46.Казаков, В.Ф. Анатомо-топографическое обоснование способа подведения лекарственных растворов к поджелудочной железе в лечении острого панкреатита / В.Ф. Казаков, Н.Я. Кабанов // Раневой процесс в хирургии и военно-полевой хирургии. - 1996. - С. 231-233.
- 47.Каприн, И.А. Хирургическое лечение и осложнения операций при остром панкреатите тяжелого течения / И.А. Каприн, З.Э. Эльдарова, В.П. Глабай // Исследования и практика в медицине. – 2018. - Т.5. - №4. - С. 72-81.
- 48.Кашевкин, С.А. Оценка степени тяжести состояния пациентов и эффективность различных методов лечения при субтотально-тотальном панкреонекрозе / С. А. Кашевкин // Новости хирургии. - 2012. - № 2. -С. 14-19.
- 49.Кон, Е.М. Острый панкреатит с полиорганной дисфункцией: оптимизация подходов к диагностике и комплексному лечению: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.17 / Кон Екатерина Михайловна. – Пермь, 2001. - 43 с.
- 50.Кондратенко, П.Г. Острый панкреатит / П.Г. Кондратенко, А.А. Васильев, М.В. Конькова – Донецк : Изд-во «Новий світ», 2008. – 352 с.
- 51.Коровин, А.Я. Морфологическая оценка паренхимы поджелудочной железы при остром панкреатите при компьютерной томографии / А.Я. Коровин, В.В. Нарсия, Д.В. Туркин, М.П. Ралка // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2018. – №1. – С. 35-36.

- 52.Корольков, А.Ю. Холангит и билиарный сепсис на фоне холецистохоледохолитиаза. Критерии диагностики, лечебная тактика в стационарном отделении скорой медицинской помощи / А.Ю. Корольков, Д.Н. Попов, М.А. Китаева, А.О. Танцев, С.Ф. Багненко // Скорая медицинская помощь. - 2018. - Т. 19. - № 1. - С. 31-35.
- 53.Корымасов, Е.А. Абдоминальный компартмент-синдром при прогнозировании молниеносного течения острого панкреатита // Е.А. Корымасов, М.Ю. Хорошилов, С.А. Иванов // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т. 16. - №1-2. – С. 50-51.
- 54.Костюченко, А.Л. Эфферентная терапия / А.Л. Костюченко. – СПб.: Фолиант, 2000. – 432 с.
- 55.Коханенко, Н.Ю. Минимально инвазивные вмешательства в лечении острого панкреатита / Н.Ю. Коханенко, А.А. Кашинцев, С.В. Петрик, А.Л. Луговой, А.Л. Иванов, С.А. Данилов, С.А. Калюжный // Детская медицина Северо-Запада. – 2018. – Т. 7. - №1. – С. 170-171.
- 56.Куликов, Д.В. Нерешенные вопросы лечения острого деструктивного панкреатита / Д.В. Куликов, А.Ю. Корольков, В.П. Морозов, А.А. Ваганов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2019. – Т. 12, № 2. – С. 134-140.
- 57.Кухта, В.К. Биологическая химия: учебник / В.К. Кухта, Т.С. Морозкина, Э.И. Олецкий, А. Д. Таганович; под ред. А. Д. Тагановича. - М. : Изд-во БИНОМ, 2008. - 688 с.
- 58.Литвин, А.А. Инфицированный панкреонекроз / А.А. Литвин. - М.: Интеграция, 2011. - 240 с.
- 59.Литвин, А.А. Изучение эффективности новой шкалы тяжести острого панкреатита / А.А. Литвин, С.И. Сычев, А.С. Прокопцев, Е.М. Романов // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т. 16. - №1-2. – С. 45-46.
- 60.Литвиненко, Г.И. Хронофармокологические свойства мелатонина / Г.И. Литвиненко // Бюл. СО РАМН. - 2010. - Т. 30, № 6. - С.82-86.

- 61.Лубянский, В.Г. Применение длительных медикаментозных забрюшинных блокад для профилактики инфицирования стерильного панкреонекроза. / В.Г. Лубянский, А.М. Яцын // Актуальные вопросы гнойно-септической хирургии. Материалы к всероссийской конференции хирургов, посвященной памяти В.Ф. Войно-Ясенецкого. - Красноярск. - 2003. - С. 77-79.
- 62.Лутфарахманов, И.И. Сравнительная оценка современных подходов ранней идентификации тяжелого течения острого панкреатита / И.И. Лутфарахманов, П.И. Миронов, В.А. Руднов // Анестезиология и реаниматология - 2007. - №3. - С. 51-54.
- 63.Лысенко, М.В. Острый панкреатит: дифференцированная лечебно-диагностическая тактика / М.В. Лысенко [и др.]. - М.: Литтерра, 2010.- 176 с.
- 64.Макоха, Н.С. Поясничная забрюшинная блокада новокаином с антибиотиками и ингибиторами ферментов при остром панкреатите / Н.С. Макоха, Г.С. Косолапов, Н.Д. Широченко, Г.И. Серебряков // Вестник хирургии. - 1976. - №9. - С. 23-26.
- 65.Машковский, М.Д. Лекарственные средства : пособие для врачей: в 2 т. - 14-е изд., перераб. и доп. - М.: «Новая волна», 2001, - 1 т. - 292-293 с.
- 66.Мосоян, С.С. Роль и место антиоксидантной терапии, экстракорпоральных и оперативных методов детоксикации в лечении острого деструктивного панкреатита: дис. ... д-ра мед.наук : 14.01.17 / Мосоян Саркис Семенович. – СПб., 2014. – 17 с.
- 67.Национальные клинические рекомендации по острому панкреатиту 2015г. [Электронный ресурс] / пред. М.Д. Дибиров, С.Ф. Багненко, Д.А. Благовестнов, Э.И. Гальперин, Т.Г. Дюжева, М.И. Прудков, М.И. Филимонов, А.В. Чжао. // – 2015. – С. 9. Режим доступа: общество-хирургов.рф/stranica-pravlenija/unkr/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/nacionalnye klinicheskie-rekomendaci-po-ostromu-pankreatitu.

68. Орлов, Ю.П. Острый панкреатит глазами анестезиолога-реаниматолога: комментарии к российским рекомендациям по лечению острого панкреатита / Ю.П. Орлов, Н.В. Говорова, А.В. Глущенко, А.В. Колядко, Ю.А. Ночная // Вестник интенсивной терапии. – 2016. - № 4. – С. 34-40.
69. Паскарь, С.В. Оценка тяжести иммунологических нарушений и прогнозирование развития гнойных осложнений при остром деструктивном панкреатите / С.В. Паскарь, И.Д. Косачев, Ю.Н. Согрин // Вестн. С.-Петерб. ун-та. - 2012. - Сер. II, Вып. 4. - С. 132-139.
70. Пельц, В.А. Современное состояние диагностики и хирургического лечения острого панкреатита / В.А. Пельц // СМЖ (Томск). – 2010. - №4. – С. 10-14.
71. Полянцев, А.А. Оптимизация лечения больных острым деструктивным панкреатитом на ранних этапах заболевания / А.А. Полянцев, В.А. Иевлев, А.Е. Бубликов [и др.] // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2017. - № S1. – С. 1679-1680.
72. Пугаев, А.В. Острый панкреатит: монография / А.В. Пугаев, Е.Е. Ачкасов. – М. : Научно-издательский центр ИНФРА-М, 2019. – 121 с.
73. Ребров, А.А. Чрескожные миниинвазивные операции под ультразвуковым контролем в лечении больных ферментативным перитонитом при остром панкреатите тяжелого течения / А.А. Ребров, Д.Ю. Семенов, В.В. Мельников // Материалы конференции «Перитонит от А до Я». – СПб. – 2013. – С. 367-369.
74. Родоман, Г.В. Риск малоинвазивных вмешательств при тяжелом остром панкреатите / Г.В. Родоман, Т.И. Шалаева // Хирург. – 2018. - №1-2. – С. 33-42.
75. Рыбаков, Г.С. Эндоскопические технологии в лечении острого деструктивного панкреатита / Г.С. Рыбаков, В.П. Ивлев, Р.М. Шихахмедов, М.С. Нурбагомедов // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т. 16. - №1-2. – С. 48-49.
76. Савельев, В.В. Усовершенствование диагностической и лечебной тактики при панкреонекрозе с использованием методов физико-химической

биологии: дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.17 / Савельев Вячеслав Васильевич.
– Якутск, 2016. – 101 с.

77. Савельев, В.С. Деструктивный панкреатит. Доказательные методы диагностики и лечения: методические рекомендации / В.С. Савельев (ред.), Б.Р. Гельфанд, М.И. Филлимонов [и др.]. – 2-е изд. /– М., 2008. – 211 с.
78. Савельев, В.С. Деструктивный панкреатит. Стандарты диагностики и лечения (проект) / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд, С.З. Бурневич // Анн. хирургической гепатол. – 2001. – Т.6, №2. – С.115-122.
79. Савельев, В.С. Комплексное лечение панкреонекроза (дискуссия) / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд [и др.] // Анн. хирургической гепатол. – 2000. – № 5. – С. 61–66.
80. Савельев, В.С. Острый панкреатит / В.С. Савельев, В.М. Буянов, Ю.В. Огнев. - М. : Медицина, 1983. – 45 с.
81. Савельев, В.С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / В.С. Савельев (ред.). – М.: Триада-Х, 2004. – 54 с.
82. Сажин, В.П. Принципы дифференцированного лечения острого панкреатита / В.П. Сажин, А.Л. Авдовенко, В.А. Юришев // Вестн. хирургии. – 2004. – Т. 163, № 1. – С. 56–59.
83. Семенов, Д. Ю. Прогнозирование течения острого панкреатита на основании оценки изменений количественных и качественных характеристик тромбоцитов / Д.Ю. Семенов [и др.] // Избранные вопросы неотложной, хирургической и терапевтической гастроэнтерологии. - 2013. - С. 26-28.
84. Смолина, Е. Н. Динамика показателей тромбоцитарного пула и уровня TGF- β 1 при различных формах острого панкреатита / Е.Н. Смолина [и др.] // Вест, хирургии им. И.И. Грекова. – 2013. - Т. 172, № 3. - С. 73-75.
85. Совцов, С.А. Острый панкреатит – различные оперативные подходы при лечении его осложнений / С.А. Совцов // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т. 16. - №1-2. – С. 52-53.

- 86.Стяжкина, С.Н. Осложнения острого панкреатита / С.Н. Стяжкина, М.А. Булатова, Д.А. Гырдымова // Вестник науки. – 2018. – Т. 3. - № 9 (9). – С. 179-181.
- 87.Таха, Х.Д. Синдром энтеральной недостаточности и его проявления у больных острым панкреатитом / Х. Д. Таха, А. В. Федосеев, С. Ю. Муравьев, В. Н. Бударев // Пермский медицинский журнал. – 2015. – Т. 32. - №5. – С. 12-17.
- 88.Толстой, А.Д. Возможности «обрыва» деструктивного процесса на ранних стадиях панкреонекроза / А.Д. Толстой, В.Р. Гольцов // Общая реаниматология. – 2005. – 1 (30). – С. 58-60.
- 89.Толстой, А.Д. Деструктивный панкреатит и парапанкреатит / А.Д. Толстой, Р. А. Сопия, В. Б. Красногоров и др. - СПб.: Гиппократ, 1999. - 128 с.
- 90.Толстой, А.Д. Концепция «обрыва» панкреонекроза ключ к решению проблемы деструктивного панкреатита / А.Д. Толстой, В.Б. Красногоров, В.Р. Гольцов, В.Г. Двойнов // Вестн. хирургии. - 2001. - Т. 160, № 6. - С. 26-30.
- 91.Толстой, А.Д. Парапанкреатит (этиология, патогенез, диагностика, лечение) / А.Д.Толстой, В.П.Панов, В.Б.Красногоров. – СПб.: Ясный Свет, 2003. – 7 с.
- 92.Толстой, А.Д. Профилактика гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита / А.Д. Толстой, В.Б. Красногоров, В.Р. Гольцов, В.Г. Двойное, М.И. Андреев, Д.С. Шеянов, В.П. Панов // Санкт-Петербургский государственный НИИ скорой помощи им. проф. И.И Джанелидзе. - СПб., 2002. - 23 с.
- 93.Топузов, М.Э. Экспресс-тест на трипсиноген-2 мочи в диагностике острого панкреатита и прогнозировании его тяжести / М.Э. Топузов, Ш.И. Галеев, М.А. Рубцов // Вестн. Санкт-Петербургской гос. мед. акад. им. И.И. Мечникова. - 2009. - № 4. - С. 163-166.
- 94.Филимонов, М.И. Хирургическое лечение распространенного инфицированного панкреонекроза с позиции особенностей его

- патоморфологии / М.И. Филимонов, С.З. Бурневич, В.М. Куликов [и др.] // *Анналы хирургии*. – 2004. – № 5. – С. 29–32.
- 95.Филин, В. И. О фазах и периодах развития острого панкреатита в клинимоρφологическом освещении / В.И. Филин, Р.В. Вашетко, В.И. Ковальчук, А.Д. Толстой // *Вопросы острого холецистита: Сб. трудов СПбНИИ СП им. И. И. Джанелидзе*. Л., 1982. - С. 63-72.
- 96.Филин, В. И. Острые заболевания и повреждения поджелудочной железы / В.И. Филин. - Л.: Медицина, 1982. - 248 с.
- 97.Филин, В.И. Неотложная панкреатология: Справочник для врачей / В.И. Филин, А.Л. Костюченко. – СПб.: Питер. – 1994. – 416 с.
- 98.Фролков, В.В. Продленная эпидуральная блокада в комплексной интенсивной терапии тяжелого острого панкреатита / В.В. Фролков, М.Я. Красносельский, А.М. Овечкин // *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. – 2015. – № 1. – С. 38-44.
- 99.Халидов, О.Х. Острое повреждение почек при тяжелом остром панкреатите / О.Х. Халидов, Д.А. Гудков, В.С. Фомин // *Хирургическая практика*. – 2018. - №1 (33). – С. 57-64.
- 100.Чуклин, С.Н. Формула энтерального питания у больных тяжелым острым панкреатитом / С.Н. Чуклин, С.С. Чуклин, Г.В. Шершень, П.М. Попик // *Медицина неотложных состояний*. – 2018. - №8 (95). – С. 37-44.
- 101.Шелест, П.В. Диагностика и прогнозирование клинимоρφологических форм острого деструктивного панкреатита / П.В. Шелест, В.И. Миронов // *Сибирский мед. журн.* – 2007. – № 6. – С. 5–8.
- 102.Шляхова, М.А. Исследование качественных и количественных характеристик тромбоцитарного ростка периферической крови в диагностике острого панкреатита / М.А. Шляхова, В.А. Марийко, Е.В. Кудрявцева, М.С. Казаков // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2018. – Т. 25. - №4. – С. 37-45.
- 103.Шугаев, А.И. Острый панкреатит : пособие для врачей / А.И. Шугаев, И.Н. Гера, С.С. Мосоян. – СПб., 2009. – 87 с.

- 104.Шугаев, А.И. Топографоанатомические особенности «парапанкреальных» клетчаточных пространств и пути распространения патологического процесса при остром деструктивном панкреатите / А.И. Шугаев, В.Р. Кайсаров, С.С. Мосоян [и др.] // Вестн. хирургии. – 2005. – № 5. – С. 26–30.
- 105.Яцын, А.М. Лечение острого панкреатита с применением длительных регионарных блокад органных нервов чревного сплетения в сочетании с внутриартериальной интенсивной лекарственными терапиями: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Яцын Александр Михайлович. - Барнаул, 2004. - 21 с.
- 106.Ammori, B.J. Calcitonin precursors in the prediction of severity of acute pancreatitis on the day of admission / B.J. Ammori [et al.] // Br. J. Surg. - 2003. - Vol. 90, № 2. - P. 197-204.
- 107.Ammori, B.J. Role of the gut in the course of severe acute pancreatitis / B/J/ Ammori // Pancreas. – 2003. – Vol. 26. – P. 122–124.
- 108.Anil, B. Nagar. Acute Pancreatitis / Anil B. Nagar, Fred S. Gorelick // Current Opinion in Gastroenterology. - 2004. - № 20 (5). – P. 441-445.
- 109.Aufenanger, J. Pancreatic phospholipase A2 activity in acute pancreatitis: a prognostic marker for early identification of patients at risk / J. Aufenanger [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. - 2002. - Vol. 40, № 3. - P. 293-297.
- 110.Balldin, G. The effect of peritoneal lavage and aprotinin in the treatment of severe acute pancreatitis./ G. Balldin, A. Borgström, S. Genell, K. Ohlsson // Res Exp Med (Berl). – 1983. – 183. – P. 203–213.
- 111.Bang, C.S. Clinical efficacy of serum lipase subtype analysis for the differential diagnosis of pancreatic and non-pancreatic lipase elevation / C.S. Bang, J.B. Kim, S.H. Park, G.H. Baik, K.T. Su, J.H. Yoon [et al.] // Korean Journal of Internal Medicine. – 2016. – 31 (4). – P. 660-668.
- 112.Banks, P.A. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G.,

- Johnson C.D., Sarr M.G., Tsiotos G.G., Vege S.S. // Gut. – 2013. – V. 62, № 1. – P. 102-111.
- 113.Banks, P.A Practice guidelines in acute pancreatitis / P.A. Banks, M.L. Freeman // The American journal of gastroenterology. – 2006, Oct. – Vol. 101 (10). – P. 2379–2400.
- 114.Barauskas, G. C-reactive protein in early prediction of pancreatic necrosis / G. Barauskas [et al.] // Medicina (Kaunas). - 2004. - Vol. 40, № 2. - P. 135-140.
- 115.Barbieri, J.S. Amylase testing for abdominal pain and suspected acute pancreatitis / J.S. Barbieri, J.M. Riggio, R. Jaffe // Journal of Hospital Medicine. – 2016. – 11 (5). – P. 366-368.
- 116.Baron, T.H. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis / T.H. Baron, C.J. DiMaio, A.Y. Wang, K/A.Morgan // Gastroenterology. – 2020, Jan. – 158 (1). – P. 67-75.
- 117.Beger, H.G. Severe acute pancreatitis: clinical course and management / H.G. Beger, B.M. Rau // World. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. (13) 38. – P. 5043–5051.
- 118.Berberich, A.J. Conservative management in hypertriglyceridemia-associated pancreatitis / A.J. Berberich // Journal of internal medicine. - 2019. - T. 286. - №. 6. - C. 644-650.
- 119.Berling, R. Effects of high-dose intraperitoneal aprotinin treatment on complement activation and acute phase response in acute severe pancreatitis. / R. Berling, K. Ohlsson // J Gastroenterol.- 1996. – 31. – P. 702–709.
- 120.Blarney, S. L. Prognostic factors in acute pancreatitis / S.L. Blarney [et al.] // Gut. - 1984. -Vol. 12, № 25. - P. 1340-1346.
- 121.Bolado, F. Early Weight-Based Aggressive vs. Non-Aggressive Goal-Directed Fluid Resuscitation in the Early Phase of Acute Pancreatitis: An Open-Label Multicenter Randomized Controlled Trial (The WATERFALL Trial), Design, and Rationale / F. Bolado, J.L. Buxbaum, A. Vaillo-Rocamora, K. Cárdenas-Jaén, P. Maisonneuve, E. de-Madaria // Front Med (Lausanne). – 2020, Sep. – Vol. 7. – Art. 440. - P. 1-9.

- 122.Bollen, T.L. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis / T.L. Bollen, V.K. Singh, R. Maurer, K. Repas, H.W. von Es, P.A. Banks, et al.. Am J Gastroenterol. – 2012. - № 107:612 – P. 9.
- 123.Bradley, E.L. 3rd A fifteen year experience with open drainage for infected pancreatic necrosis / E.L. Bradley 3rd // SGO – 1993. - v.177, №3. – P. 215-22.
- 124.Bradley, E.L. 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the international symposium on acute pancreatitis, Atlanta, 1992 / E.L. Bradley 3rd. // Arch. Surg. – 1993. - Vol. 128. - P. 586-590.
- 125.Buchler, M.W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection / M.W. Buchler, B. Gloor, C.A. Muller [et al.] // Ann. Surg. – 2000. – Vol. 232 (5). – P. 619–626.
- 126.Bulvez, S. EPIPAN Study Group; AzuRea network. Epidural analgesia in critically ill patients with acute pancreatitis: the multicentre randomised controlled EPIPAN study protocol / S. Bulvez, B. Pereira, E. Caumon, E. Imhoff [et al.] // BMJ Open. – 2017, May 29. – 7 (5). - e015280. – P. 1-10.
- 127.Buxbaum, J.L. Early aggressive hydration hastens clinical improvement in mild acute pancreatitis / J.L. Buxbaum, M. Quezada, B. Da [et al.]. // Am J Gastroenterol – 2017. – 112. – P. 797–780.
- 128.Chatzicostas, C. Comparison of Ranson, APACHE II and APACHE III scoring systems in acute pancreatitis / C. Chatzicostas, M. Roussomoustakaki, I. Vlachonikolis // Pancreas. – 2002. – Vol. 25, № 4. – P. 331–335.
- 129.Chen, C.C. Serum markers in the early assessment of severity of acute pancreatitis: Which is the most useful? / C.C. Chen // J Chin Med Assoc. – 2004. - №67. – P. 439-41.
- 130.Chen, Y. Melatonin attenuated inflammatory reaction by inhibiting the activation of p38 and NF-κB in taurocholate-induced acute pancreatitis / Y. Chen, Q. Zhao, Q. Chen, Y. Zhang, B. Shao, Y. Jin, J. Wu // Mol Med Rep. – 2018, Apr. – 17 (4). – P. 5934-5939.

- 131.Chooklin, S. N-acetylcysteine and dexamethasone in the prevention of respiratory complications in acute pancreatitis / S. Chooklin, R. Vatsaba // *European Respiratory Journal*. – 2007. - 30. – P. 1-8.
- 132.DeBeaux, A.C. Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases / A.C. de Beaux, K.R. Palmer, D.C. Carter // *Gut*. – 1995, Jul. - 37(1). - P. 121–126.
- 133.Dellinger, E.P. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation / E.P. Dellinger, C.E. Forsmark [et al.] // *Ann. Surg.* – 2012. – V. 256, № 6. – P. 875–880.
- 134.De-Madaria, E. Aggressive fluid resuscitation in acute pancreatitis: in aqua sanitas? / E. De-Madaria, J.F. Martínez, J.R. Aparicio [et al.] // *Am J Gastroenterol*. – 2017. – 112. – P. 1617–1618.
- 135.Demirag, A. Epidural anaesthesia restores pancreatic microcirculation and decreases the severity of acute pancreatitis / A. Demirag, C.M. Pastor P. Morel, C. Jean-Christophe [et al.] // *World J Gastroenterol*. – 2006, Feb 14. – 12 (6). – P. 915-920.
- 136.Dominguez-Munoz, J. E. Evaluation of the clinical usefulness of APACHE II and SAPS systems in the initial prognostic classification of acute pancreatitis: a multicenter study / J.E. Dominguez-Munoz [et al.] // *Pancreas*. - 1993. - Vol. 8, № 6. - P. 682-686.
- 137.Frey, C.F. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001 / C.F. Frey, H. Zhou, D.J. Harvey [et al.] // *Pancreas*. – 2006. – 33. – P. 336–344.
- 138.Fukuda, J. K. Prognostico dos casos de pancreatite aguda pelo escore de PANC 3 / J.K. Fukuda [et al.] // *Arq. Bras. Cir. Dig.* - 2013. - Vol. 26, № 2. - P. 5-133.
- 139.García-Rayado, G. Towards evidence-based and personalised care of acute pancreatitis / G. García-Rayado, K. Cárdenas-Jaén, E. de-Madaria // *United European Gastroenterol J*. – 2020, May. – 8 (4). – P. 403–409. Питание

140. Gemelli, F. Valutazione della pancreatite acuta in urgenza con un sistema prognostico semplificato. Possibilita e limit / F. Gemelli, R. Magon // *Minerva Med.* - 2002. - Vol. 93, № 1.-P. 1-5.
141. Gloor, B. Hydrocortisone treatment of early SIRS in acute experimental pancreatitis / B. Gloor, W. Uhl, O. Tcholakov, A. Roggo, C.A. Muller, M. Worni, M.W. Büchler // *Dig Dis Sci.* – 2001, Oct. – 46 (10). – P. 2154-2161.
142. Gloor, B. Pancreatic disease in the elderly / B. Gloor, Z. Ahmed, W. Uhl, M.W. Buchler [et al.] // *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2002 – Vol. 16, № 1. – P. 159–170.
143. Gornat, I.P. Outcomes from minimal access retroperitoneal and open pancreatic necrosectomy in 394 patients with necrotizing pancreatitis / I.P. Gornat, C.M. Halloran, P. Ghaneh [et al.] // *Ann. Surg.* – 2015. – 263. – P. 992–1001.
144. Gotzinger, P. Surgical treatment for severe acute pancreatitis: extent and surgical control of necrosis determine outcome / P. Gotzinger // *World. J. Surg.* - 2009. – V. 26, № 4. - P.474-478.
145. Greenberg, J.A. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis / J.A. Greenberg, J. Hsu, M. Bawazeer [et al.] // *Can. J. Surg.* – 2016. – 59 (2). – P. 128–140.
146. Horibe, M. Timing of oral refeeding in acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / M. Horibe, T. Nishizawa, H. Suzuki [et al.] // *United European Gastroenterol J.* – 2016. – 4. – P. 725–732.
147. Hu, Y. Outcomes from different minimally invasive approaches for infected necrotizing pancreatitis / Y. Hu, X. Jiang, C. Li, Y. Cui // *Medicine (Baltimore).* – 2019, Jun. – 98 (24). - e16111. - P. 1-8.
148. Husu, H.L. Open necrosectomy in acute pancreatitis-obsolete or still useful? / H.L. Husu, J.A. Karonen, A.K. Leppäniemi, P.J. Mentula // *World J Emerg Surg.* – 2020, Mar 17. – 15 (1). - 21. – P. 1-9.

- 149.IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute Pancreatitis / Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines // Pancreatology. – 2013. - № 13. – P. 1-15.
- 150.Jakkampudi, A. Acinar injury and early cytokine response in human acute biliary pancreatitis / A. Jakkampudi, R. Jangala, R. Reddy, S. Mitnala, G.V. Rao, R. Pradeep, D.N. Reddy, R. Talukdar // Sci Rep. – 2017. – 7. – Art. 15276. – P. 1-13.
- 151.James, T.W. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours/ T.W. James, S.D. Crockett // Curr Opin Gastroenterol. – 2018, Sep. – 34 (5). – P. 330-335.
- 152.Jiang, K. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis. / K. Jiang, W. Huang, X.N. Yang, Q. Xia // World J Gastroenterol – 2012. - №18. – P. 279-282.
153. Jiang, X. Drug discovery and formulation development for acute pancreatitis / X. Jiang, Y.W. Zheng, S. Bao, H. Zhang, R. Chen, Q. Yao, L. Kou // Drug Deliv. – 2020. – 27 (1). – P. 1562–1580.
- 154.Johnson, C.D. Acute pancreatitis / C.D. Johnson , M.G. Besselink , R. Carter // BMJ. - 2014. - P.349-353.
- 155.Kadiyala, V. The Atlanta Classification, Revised Atlanta Classification, and Determinant-Based Classification of Acute Pancreatitis: Which Is Best at Stratifying Outcomes? / V. Kadiyala, S.L. Suleiman, J. McNabb-Baltar, B.U. Wu, P.A. Banks, V.K. Singh // Pancreas. – 2016, Apr. – 45 (4). – P. 510-515.
- 156.Kambhampati, S. Pharmacologic therapy for acute pancreatitis / S. Kambhampati, W. Park, A. Habtezion // World J. Gastroenterol. - 2014. – V. 20, № 45. – P. 16868-16880.
- 157.Katanov, E.S. Prevention of acute postoperative pancreatitis with epidural anesthesia / E.S. Katanov // Ros. Jour. Gastroenterology, hepatology, coloproctology. - 1997. - №5. - P. 121-122.
- 158.Kemppainen, E. Pancreatitis associated protein as an early marker of acute pancreatitis / E. Kemppainen [et al.] // Gut. - 1996. - Vol. 39, № 5. - P. 675-678.

- 159.Lan, L. Association between Timing of Surgical Intervention and Mortality in 15,813 Acute Pancreatitis / L. Lan, J. Luo, X. Yang, D. Yang, M. Li [et al.] // Comput Math Methods Med. – 2020, May. - Art. 1012796. – P. 1-8.
- 160.Lan, L. Classification of infected necrotizing pancreatitis for surgery within or beyond 4 weeks using machine Learning / L. Lan, Q. Guo, Z. Zhang, W. Zhao, X. Yang [et al.] // Front Bioeng Biotechnol. – 2020, Jun 4. – Vol. 8. – Art. 541. – P. 1-8.
- 161.Lankisch, P.G. Pharmacological prevention and treatment of acute pancreatitis: where are we now? / P.G. Lankisch, M.M. Lerch // Dig Dis. – 2006. – V. 24. P. 148–159.
- 162.Larvin, M. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis / M. Larvin, M. McMahon // Lancet. - 1989. - Vol. 22, № 2. - P. 201-205.
- 163.Larvin, M. Assessment of severity and prognosis in acute pancreatitis / M. Larvin // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 1997, Feb. - 9(2). – P. 122-130.
- 164.Lodewijkx, P.J. Nutrition in acute pancreatitis: a critical review / P.J. Lodewijkx, M.G. Besselink, B.J. Witteman [et al.] // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. – 2016. – 10. – P. 571–580.
- 165.Mao, E.Q. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis / E.Q. Mao, J. Fei, Y.B. Peng [et al.] // Chin Med J (Engl). – 2010. - 123. – P. 1639 – 1644.
- 166.Marik, P.E. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis / P.E. Marik, G.P. Zaloga // BMJ. – 2004. – Vol. 328, – N 7453. – P. 1407-1412.
- 167.Mayer, J.M Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C-reactive protein in acute pancreatitis / J.M. Mayer, M. Raraty, J. Slavin, E. Kempainen, J. Fitzpatrick, A. Hietaranta, P. Puolakkainen, H.G. Beger, J.P. Neoptolemos // Br J Surg. – 2002, Feb. - 89(2). – P. 163-171.

- 168.Mayer, J.M. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications / J.M. Mayer, B. Rau, F. Gansauge // Gut. - 2000. - Vol. 47, № 4. - P. 546-552.
- 169.Mayerle, J. Acute pancreatitis is one of the most common diseases in gastroenterology / J. Mayerle // Gastroenterol. Clin. N Clin N Am. – 2004. – Vol. 33. – P. 855–869.
- 170.Mayerle, J. Current management of acute pancreatitis / J. Mayerle, V. Hlouschek, M.M. Lerch // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol . - 2005. - Vol. 2, № 10. - P. 473-483.
- 171.Mayerle, J. Medical treatment of acute pancreatitis / J. Mayerle, P. Simon, M. Lerch // Gastroenterol. Clin. North Am. - 2004. - Vol. 33. - P. 855-869.
- 172.Mentula, P. Early prediction of organ failure by combined markers in patients with acute pancreatitis / P. Mentula [et al.] // Br J Surg. - 2005. - Vol. 92, № 1. - P. 68-75.
- 173.Modrau, I.S. The clinical value of procalcitonin in early assessment of acute pancreatitis / I.S. Modrau, A.K. Floyd // Am. J. Gastroenterol. - 2005. - Vol. 100, №7.-P. 1593-1597.
- 174.Moggia, E. Pharmacological interventions for acute pancreatitis / E. Moggia, R. Koti, A.P. Belgaumkar, F. Fazio, S.P. Pereira, B.R. Davidson, K.S. Gurusamy // Cochrane Database Syst Rev. – 2017, Apr 21. – 4 (4). – P. 123-125.
- 175.Moran R.A. Influence of age, body mass index and comorbidity on major outcomes in acute pancreatitis, a prospective nation-wide multicenter study / R.A., Moran, García-Rayado G, De La Iglesia-García D. [et al.]// United European Gastroenterol J – 2018. - 6. – P. 1508–1518.
- 176.Mowery, N.T. Surgical management of pancreatic necrosis: a practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma / N.T. Mowery, B.R. Bruns, H.G. MacNew, S. Agarwal, T.M. Enniss, M. Khan [et al.] // J. Trauma Acute Care Surg. – 2017. – 83. – P. 316–327.

- 177.Nathens, A.B. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis / A.B. Nathens, J.R. Curtis, R.J. Beale [et al.] // Critical care medicine. – 2004. – Vol. 32, № 12. – P. 2524–2536.
- 178.Nesvaderani, M. Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: a retrospective cohort study / M. Nesvaderani, G.D. Eslick, D. Vagg [et al.] // Int J Surg. – 2015. – V. 23. – P. 68–74.
- 179.Noor, M.T. Bacteriology of infection in severe acute pancreatitis / M.T. Noor [et al.] // J Pancreas (Online). – 2011 (Jan). - 12(1). – P. 19-25.
- 180.Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis / J. Norman // Am. J. Surg. – 1998. – V. 175, N 1. – P. 76-83.
- 181.Otsuki, M. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and Criteria for the diagnosis and severity stratification of acute pancreatitis / M. Otsuki [et al.] // World J. Gastroenterol. - 2013. - Vol. 19, No 35. - P. 5798-5805.
182. Peery, A.F. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update / A.F. Peery, S.D. Crockett, C.C. Murphy, J.L. Lund, E.S. Dellon, J.L. Williams [et al.] // Gastroenterology. - 2018. – 156 (1). P. 254–272.
- 183.Petrov, M.S. A systematic review on the timing of artificial nutrition in acute pancreatitis / M.S. Petrov, R.D. Pylypchuk, A.F. Uchugina // Br. J. Nutr. – 2009. – Vol. 101, N 6. – P. 787–793.
- 184.Piascik, M. The results of severe acute pancreatitis treatment with continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic: a randomized controlled study / M. Piascik, G. Rydzewska, J. Milewski, S. Olszewski [et al.] // Pancreas. – 2010. - Vol. 39. – P. 863-872.
- 185.Rada, G. Is antibiotic prophylaxis beneficial in acute pancreatitis: first update / G. Rada, J. Peña // Medwave. — 2015. — Vol. 15, № 3. — P. 6125.
- 186.Ranson, J.H. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review / J.H. Ranson // Am. J. Gastroenterol. - 1982. - Vol. 77, № 9. - P. 633-638.

- 187.Ranson, J.H. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis / J.H. Ranson [et al.] // Surg. Gynecol. Obstet. - 1974. - Vol. 139, № 1. - P. 69-81.
- 188.Raraty, M.G. Acute pancreatitis and organ failure: pathophysiology, natural history and management strategies / M.G. Raraty, S. Connor, D.N. Criddle, [et al.] // Curr Gastroenterol. Rep. – 2004.– Vol. 6, № 2. – P. 99–103.
- 189.Rau, B. The clinical value of human pancreas-specific protein procarboxypeptidase B as an indicator of necrosis in acute pancreatitis: comparison to CRP and DBP / B. Rau, M. Cebulla, W. Uhl // Pancreas. - 1998. - Vol. 17, № 2. - P. 134-139.
- 190.Revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. Acute Pancreatitis Classification Working Group, April 9, 2008 [Electronic resource].- 2009. - Mode of access: <http://pancreasclub.com/resources/AtlantaClassification.pdf/>. - Date of access: 06.08.2009.
- 191.Ribacoff, S. Study of the effect of trypsin inhibitor in acute hemorrhagic pancreatitis in dogs. / S. Ribacoff, A. Hurwitz, R. Khafif, F. Siegman // Surg Forum. – 1961. - № 12. – P. 370-372.
- 192.Rompianesi, G. Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis / G. Rompianesi, A. Hann, O. Komolafe [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. - 2017. - Issue 4. - Art. No.: CD012010. – P. 1-116.
- 193.Saez, J. A comparative study of the activation peptide of carboxypeptidase B and trypsinogen as early predictors of the severity of acute pancreatitis / J. Saez [et al.] // Pancreas. - 2004. - Vol. 29, № 1. – P. 9-14.
- 194.Schepers, N.J. Impact of characteristics of organ failure and infected necrosis on mortality in necrotising pancreatitis / N.J. Schepers, O.J. Bakker, M.G. Besselink, U. Ahmed Ali, T.L. Bollen, H.G. Gooszen [et al.] // Gut. – 2019, Jun. – 68 (6). - P. 1044-1051.

- 195.Schroder, J. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock / J. Schroder, K.H. Staubach, P. Zabel // *Langenbecks Arch. Surg.* - 1999. - Vol. 384, № 1. - P. 33-38.
- 196.Singh, V.K. An international multicenter study of early intravenous fluid administration and outcome in acute pancreatitis / V.K. Singh, T.B. Gardner G.I. Papachristou, M. Rey-Riveiro, M. Faghieh, E. Koutroumpakis [et al.] // *United Eur Gastroenterol J.* – 2017. – 5. – P. 491–498.
197. Smit M. et al. Abdominal compartment syndrome and intra-abdominal ischemia in patients with severe acute pancreatitis // *World journal of surgery.* - 2016. - T. 40. - №. 6. - C. 1454-1461.
- 198.Smith, I. Emerging role of endoscopic ultrasound in the Diagnostic evaluation of idiopathic pancreatitis / I. Smith, J. Ramesh, Kyanam Kabir Baig KR [et al.] // *Am J Med Sci.* – 2015. – 350. – P. 229–34.
- 199.Smith, M. Aprotinin in severe acute pancreatitis / M. Smith, H.M. Kocher, B.J. Hunt // *Int J Clin Pract.* – 2010. – 64. – P. 84–92.
- 200.Sternby, H. Determinants of Severity in Acute Pancreatitis: A Nation-wide Multicenter Prospective Cohort Study / H. Sternby, F. Bolado [et al.] // *Ann Surg.* – 2019, Aug. – 270 (2). – P. 348-355.
- 201.Takeda, K. Surgical aspects and management of acute necrotizing pancreatitis: Recent results of a cooperative national survey in Japan / K. Takeda, S. Matsuno, M. Sunamura [et al.] // *Pancreas.* – 1998. – Vol. 16, № 3. – P. 316–322.
- 202.Trapnell, J.E. A controlled trial of Trasylol in the treatment of acute pancreatitis / J.E.Trapnell, C.C. Rigby, C.H. Talbot, E.H. Duncan // *Br J Surg.* – 1974. – 61. – P. 177–182.
- 203.Trapnell, J.E. Proceedings: Aprotinin in the treatment of acute pancreatitis. / J.E.Trapnell, C.C. Rigby, C.H. Talbot, E.H. Duncan // *Gut.* - 1973. – 14. – P. 828-832.
- 204.Uomo, G. Inflammatory pancreatic diseases in older patients: recognition and management / G. Uomo // *Drugs. Aging.* – 2003. – Vol. 20, № 1. – P. 59–70.

205. Uomo, G. Neopterin in acute pancreatitis / G. Uomo, O.A. Spada, G. Manes // Scand J Gastroenterol. - 1996. - Vol. 31, № 10. - P. 1032-1036.
206. Van Brunschot, S. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial / S. Van Brunschot, J. Van Grinsven, H.C. Van Santvoort [et al.] // Lancet. – 2018. – 391. – P. 51–58.
207. Vege, S.S. Initial medical treatment of acute pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute technical review / S.S. Vege, M.J. DiMagno, C.E. Forsmark, M. Martel, A.N. Barkun // Gastroenterology. – 2018. – 154. – P. 1103–1139.
208. 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. - №5. - CD002941. – P. 1-9.
209. Waldron, R.T. The Orai Ca^{2+} channel inhibitor CM4620 targets both parenchymal and immune cells to reduce inflammation in experimental acute pancreatitis / R.T. Waldron, Y. Chen, H. Pham, A. Go, H.Y. Su [et al.] // J Physiol. – 2019, Jun. – 597 (12). – P. 3085-3105.
210. Wang, X. Value of the revised Atlanta classification (RAC) and determinant-based classification (DBC) systems in the evaluation of acute pancreatitis / X. Wang, L. Qin, J. Cao // Curr Med Res Opin. – 2018, Jul. – 34 (7). – P. 1231-1238.
211. Warndorf, M.G. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis / M.G. Warndorf, J.T. Kurtzman, M.J. Bartel [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. 2011. – 9. – P. 705-709.
212. Weissman, S. Ever-increasing diversity of drug-induced pancreatitis / S. Weissman, M. Aziz, R.B. Perumpail, T.I. Mehta, R. Patel, J.H. Tabibian // World J Gastroenterol. – 2020, Jun 14. – 26 (22). – P. 2902-2915.
213. Wenbo, M. Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: A systematic review / M. Wenbo, Y. Jinqiu, Z. Chuanlei [et al.] // Pancreatology - 13. - 2013. - P. 201-206.

- 214.Wereszczynska-Siemiatkowska, U. The importance of interleukin 18, glutathione peroxidase, and selenium concentration changes in acute pancreatitis / U. Wereszczynska-Siemiatkowska [et al.] // Dig. Dis. Sci. - 2004. - Vol. 49, № 4. - P. 642-650.
- 215.Windisch, O. Thoracic epidural analgesia: a new approach for the treatment of acute pancreatitis? / O. Windisch, C.P. Heidegger, R. Giraud et al. // Crit Care. - 2016. - № 20 (1). - P. 116-122.
- 216.Yadav, D. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review / D. Yadav, A.B. Lowenfels // Pancreas. - 2006. - 33. - P. 323-330.
- 217.Yavuz, N. Serum free prostate-specific antigen and zinc levels in experimental acute pancreatitis / N. Yavuz [et al.] // Biol Trace Elem Res. - 2005. - Vol. 106, № 3. -P. 205-210.
- 218.Yu, W.Q. Dexamethasone protects the glycocalyx on the kidney microvascular endothelium during severe acute pancreatitis / W.Q. Yu, S.Y. Zhang, S.Q. Fu, Q.H. Fu [et al.] // J Zhejiang Univ Sci B. - 2019, Apr. - 20 (4). - P. 355-362.
- 219.Zenilman, M.E. Comparison of reg I and reg III levels during acute pancreatitis in the rat / M.E. Zenilman [et al.] // Ann Surg. - 2000. - Vol. 232, № 5. - P. 646-652.
- 220.Zhang, Q. Four-steps surgery for infected pancreatic necrosis based on "Step-up" strategy: a retrospective study / Q. Zhang, L. Li, X.J. Lyu, H.Z. Chen, H. Chen [et al.] // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. - 2020, Nov 1. - 58 (11). P. 858-863.