МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

ШИРШОВ ИГОРЬ ВЛАДИМИРОВИЧ

ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ НЕКРОТИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

14.01.17 – хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Васильев А.А.,
к.м.н., доцент

Донецк – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение …….4

Глава 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФИЦИРОВАННОГО НЕКРОТИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ……12

Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ …….....44

2.1. Общая характеристика больных ……..44

2.2. Методы исследований ……...49

Глава 3. ПРИЧИНЫ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ И ФАКТОРЫ ИНФИЦИРОВАНИЯ ТЯЖЕЛОГО НЕКРОТИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА …….....56

3.1. Причины летальных исходов у больных острым инфицированным некротическим панкреатитом ……..... 56

3.2. Факторы риска летального исхода при остром инфицированном некротическом панкреатите ……....59

3.3. Летальность при остром инфицированном некротическом панкреатите в зависимости от способа оперативного вмешательства ……72

Глава 4. ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФИЦИРОВАННЫМ НЕКРОТИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ НА ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ ……...76

4.1. Показатели системного гомеостаза на этапах лечения у больных с отграниченными и неотграниченными инфицированными жидкостными скоплениями ……77

4.2. Показатели системного гомеостаза на этапах лечения в зависимости от исхода у пациентов острым инфицированным некротическим панкреатитом ……103

Глава 5. ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ……...111

Заключение ……....130

Выводы ……...……....143

Практические рекомендации ……145

Перспективы дальнейшего развития темы ……. 147

Список использованной литературы …….. 148

Список сокращений и условных обозначений ……...173

Приложение

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Несмотря на значительные успехи мировой науки, достигнутые в патофизиологии острого панкреатита (ОП), в понимании фазового течения тяжелого ОП, внедрении миниинвазивных вмешательств (МИВ) в хирургию ОП – результаты лечения больных деструктивным ОП остаются неудовлетворительными.

С одной стороны это связано с ростом заболеваемости среди населения, а с другой – с увеличением количества больных с некротической формой заболевания и высокой летальностью, особенно при инфицированном некротическом панкреатите (ИНП). Большую часть пациентов составляют лица трудоспособного возраста. Большие экономические затраты, длительность стационарного лечения, высокая летальность, связанные с лечением острого инфицированного некротического панкреатита (ОИНП), выводят эту проблему далеко за рамки медицинской (Багненко С.Ф., 2009, Banks P.A., 2013, van Dijk S.M., 2017).

Инфицирование панкреонекроза во многом зависит от длительности заболевания, распространенности некротического воспалительного процесса в поджелудочной железе (ПЖ) и в парапанкреальной клетчатке, от тактики консервативного и хирургического лечения (Дюжева Т.Г., 2013, Рахимов Б.М., 2015, Parekh D., 2006). В этот период болезни наиболее опасным осложнением является сепсис, который приводит к развитию полиорганной недостаточности и определяет высокую летальность, достигающую 13-35 % (Fritz S., 2010, van Baal M.C., 2011, Tenner S., 2013, Zeng Y.B., 2014).

Поздняя диагностика инфицированного панкреонекроза ведет к запоздалому выполнению оперативного вмешательства, прогрессированию сепсиса, росту летальности (Ившин В. Г., 2015). Внедрение в широкую практику

ультразвукового исследования (УЗ) значительно улучшило топическую диагностику ОП и его местных осложнений, определило целое направление в хирургии ОП (МИВ под контролем УЗ) (Дарвин В.В., 2012, Чернов В.Н., 2014, Uomo G., 2010, van Brunschot S., 2013, Lichi Ke, 2016).

До настоящего времени нет единого мнения об оптимальных сроках оперативного вмешательства, о предпочтении консервативной или хирургической тактики в конкретных клинических ситуациях (Савельев В.В. и соавт., 2012, Lim C.L. et al, 2015, WSES Congress 2019: Holland). Общепризнано, что стерильный панкреонекроз без явлений полиорганной недостаточности (ПОН) не нуждается в хирургическом лечении, в то время, как инфицированный панкреонекроз является абсолютным показанием к хирургическому лечению (Кубышкин В.А. и соавт., 2012, Андреев А.В. и соавт., 2015, Forsmark C.E., 2016).

Степень разработанности темы исследования Современный период развития хирургической панкреатологии характеризуется возрастающей технологичностью и меньшим травматизмом внедряемых оперативных пособий. Несмотря на это, во многих клиниках ближнего и дальнего зарубежья сохраняются неудовлетворительные клинические результаты лечения больных с ОИНП. Большое количество осложнений, высокая послеоперационная летальность приводят к поиску новых способов диагностики, различных методов ранней стратификации больных по степени тяжести ОП и новых методов лечения данного заболевания (Копчак В.М., 2006, Кубышкин В.А., 2009, Tong Z., 2012, Van Brunschot S., 2014, Затевахин И.И., 2016).

Не решены вопросы дифференцированного подхода к лечению данной категории пациентов: показаний и сроков выполнения хирургического вмешательства, выбора способа и объема операции на этапах лечения, что определяет необходимость дальнейшего проведения исследований в данном направлении, конечной целью которого будет снижение летальности, уменьшение количества послеоперационных осложнений, сроков пребывания пациента в стационаре, разработка и поиск эффективных мероприятий, направленных на профилактику инфицирования очагов некроза.

Связь работы с научными программами, темами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького и является фрагментом НИР кафедры хирургии и эндоскопии «Обоснование применения миниинвазивных вмешательств в хирургическом лечении острого панкреатита» (государственный регистрационный номер 0106U010870, шифр работы УН 06.04.07).

Цель исследования улучшить результаты лечения больных острым некротическим панкреатитом путем разработки мероприятий, направленных на профилактику инфицирования некротического панкреатита.

Задачи исследования

1. Изучить результаты лечения больных острым панкреатитом.

2. Выявить факторные признаки, связанные с риском летального исхода у больных острым инфицированным некротическим панкреатитом.

3. Разработать экспертную систему для прогнозирования вероятности летального исхода у больных острым инфицированным некротическим панкреатитом.

4. Изучить маркеры эндогенной интоксикации у больных острым инфицированным некротическим панкреатитом в динамике лечения.

5. Определить показания и оптимальные сроки выполнения хирургических вмешательств у больных острым инфицированным некротическим панкреатитом.

6. Усовершенствовать комплекс лечебных мероприятий, направленных на снижение удельного веса больных с инфицированным некротическим панкреатитом, и оценить их эффективность.

Объект исследования больные острым панкреатитом.

Предмет исследования факторы инфицирования некротического панкреатита, показатели системного гомеостаза у больных с инфицированным панкреонекрозом, клинические особенности и результаты лечения острого инфицированного некротического панкреатита, летальность и осложнения при

остром инфицированном некротическом панкреатите, хирургическая тактика у больных острым инфицированным некротическим панкреатитом.

Научная новизна полученных результатов

Методом многофакторного статистического анализа выявлены признаки, связанные с риском летального исхода (ЛИ) при ОИНП, по степени значимости которых определены критерии прогнозирования вероятности летального исхода при ОИНП.

Впервые разработана оригинальная компьютерная модель прогнозирования вероятности ЛИ при ОИНП.

Выявлены особенности эндогенной интоксикации у больных с неотграниченными и отграниченными инфицированными жидкостными скоплениями на этапах хирургического лечения ОИНП.

Впервые выявлены прогностические биохимические маркеры ЛИ у больных ОИНП.

Разработаны полезные модели для контроля развития синдрома интраабдоминальной гипертензии и этапа оперативного лечения при остром некротическом панкреатите: «Устройство для продленной вакуумной терапии и ретроперитонеальной санации у больных некротическим панкреатитом и «Устройство для измерения внутрибрюшного давления у оперированных больных».

Разработан и внедрен комплекс лечебных мероприятий, направленный на снижение удельного веса инфицированных форм некротического панкреатита.

Определен и обоснован выбор сроков применения дренирующих оперативных вмешательств при воспалительной инфильтрации забрюшинного клетчаточного пространства.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Выявлены информативные и доступные критерии риска ЛИ при ОИНП. Разработана оригинальная компьютерная модель прогнозирования риска ЛИ при ОИНП. Разработаны лечебные мероприятия, направленные на снижение инфицирования НП. Определен и обоснован выбор времени применения

дренирующих оперативных вмешательств при воспалительной инфильтрации забрюшинного клетчаточного пространства.

Предложенные полезные модели (пат. 86149 Украина А61М 27/00. «Устройство для продленной вакуумной терапии и ретроперитонеальной санации у больных некротическим панкреатитом» [63]; пат. 99187 Украина А61М 27/00. «Устройство для измерения внутрибрюшного давления у оперированных больных» [64]) позволяют эффективнее лечить больных с НП.

Разработанная тактика лечения позволила уменьшить число больных с инфицированным некротическим панкреатитом (ИНП), уменьшить общую и послеоперационную летальность при среднетяжелом (СТОП) и тяжелом ОП (ТОП).

Представленная в диссертации усовершенствованная тактика лечения больных ОИНП внедрена в хирургических отделениях клиники хирургии и эндоскопии ГОО ВПО ДОННМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО на базе ГБУ «Центральная городская клиническая больница № 16 г. Донецка» и «Центральная городская клиническая больница № 24 г. Донецка», «Клиническая рудничная больница г. Макеевки».

Основные положения и результаты диссертационной работы используются для обучения студентов VI курса, врачей-интернов и ординаторов ГОО ВПО ДОННМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО.

Методы исследования аналитические, клинические, лабораторные, микробиологические, инструментальные нейросетевое моделирование, статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Раннее выявление факторных признаков летального исхода у пациентов с ОИНП позволяет своевременно определить хирургическую тактику, а выявление прогностических биохимических маркеров летального исхода позволяет своевременно определить рациональные сроки для дренирующей операции.

2. Применение миниинвазивных дренирующих и многоэтапных оперативных вмешательств позволяет улучшить результаты лечения инфицированного некротического панкреатита.

3. Усовершенствованная лечебная тактика позволяет улучшить результаты лечения острого некротического панкреатита, снизить общую и послеоперационную летальность.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Комиссией по проверке состояния первичной документации диссертационной работы установлено, что имеющиеся результаты соответствуют определенным разделам диссертации, объективно подтверждают достоверность исследования. Выводы вытекают из полученных результатов и соответствуют фактическому материалу. В работе использованы современные методы исследований. Проверена достоверность проведенной статистической обработки. Анализ первичной документации свидетельствует о полной достоверности всех материалов, на изучении и обработке которых написана диссертация. Изложенные в работе сведения получены в результате исследования и обработки достоверных фактов. При сверке обобщенных данных с фактическими материалами обнаружено их полное соответствие (получен соответствующий акт).

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на заседаниях Донецкого областного научного общества хирургов (2011, 2012, 2013, 2014 гг.) и Республиканского научно-практического общества хирургов (Донецк, 2016, 2017 гг.); IV Украинской научно-практической конференции «Актуальные проблемы хирургической гастроэнтерологии» (Донецк-Святогорск, 2011); Всеукраинской научно-практической конференции с международным участием «Сучасні технології в хірургії (діагностика, лікування, профілактика, реабілітація)» (Запорожье, 2011); международной междисциплинарной научно-практической конференции «Гепатопанкреатодуоденальний альянс – фізіологія, патологія, клінічні прояви, шляхи корекції», (Ужгород, 2011); научно-практической конференции

«Актуальні питання клінічної хірургії» (Днепропетровск, 2012); V научно-практической конференции с международным участием «Осложненная желчнокаменная болезнь» (Анапа, 2012); научно-практической конференции «Сучасні аспекти абдомінальної хірургії» (Киев, 2012); XIX Международном конгрессе хирургов-гепатологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии», (Иркутск, 2012); XX Юбилейном международном конгрессе ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии», (Донецк, 2013); научно-практической конференции «Инновационные технологии в медицине неотложных состояний» (Донецк, 2017), международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать…болезнь» (Донецк, 2017, 2020).

Личный вклад соискателя

Представленные в работе результаты исследования получены автором лично. Автор выполнил критический анализ литературных источников, самостоятельно создал компьютерную базу данных, обобщил результаты клинического материала, провел анализ возможностей использования различных методов диагностики и лечения пациентов с ОИНП.

Диссертант совместно с научным руководителем осуществил выбор темы, разработал теоретические и практические положения работы, определил цели и задачи исследования, провел анализ и статистическую обработку полученных данных.

Автор непосредственно участвовал в обследовании и лечении, определении тактики у больных с ОИНП. Лично оперировал и участвовал в выполнении хирургических вмешательств в качестве ассистента. Соавторство других исследователей в научных работах, напечатанных по материалам диссертации, состояло в консультативной помощи и участии в лечебно-диагностическом процессе.

Публикации

По теме диссертации опубликована 21 научная работа, в т.ч. 13 в рецензируемых изданиях; получены 2 патента на полезные модели: «Устройство

для продленной вакуумной терапии и ретроперитонеальной санации у больных некротическим панкреатитом» и «Устройство для измерения внутрибрюшного давления у оперированных больных».

Объем и структура диссертации

Основной текст диссертации изложен на 174 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 24 таблицами, 27 рисунками. Список использованной литературы включает в себя 236 работы, среди которых 99 источников кириллицей, 137 – латиницей.

ГЛАВА 1
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФИЦИРОВАННОГО НЕКРОТИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Острый панкреатит представляет собой острое полиэтиологическое воспаление поджелудочной железы, возникающее в результате процессов аутоферментативной агрессии, некроза и эндогенного инфицирования с вовлечением в процесс окружающих ее тканей забрюшинного пространства и брюшной полости, а также комплекса органных систем внебрюшинной локализации, и проявляется как отеком железы, так и панкреонекрозом (очаговым, субтотальным, тотальным) [39, 74].

Этиология и патогенез ОП интенсивно исследовались в течение многих столетий во всем мире. Несмотря на многочисленные исследования патогенетические теории ОП носят противоречивый характер [124, 176].

В последние годы количество лиц заболевших ОП возросло в 2-3 раза, что связанно со злоупотреблением алкоголя, особенно суррогатного, и составляет около 40 % всех случаев. По данным разных авторов от 20 до 40 % острых панкреатитов развиваются в результате заболеваний желчевыводящих путей (желчнокаменная болезнь). В 5-10 % случаев острый панкреатит развивается в результате других причин.

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике, интенсивной и антибактериальной терапии, хирургических методов лечения, в т.ч. с использованием малоинвазивной хирургии, общая летальность при ТОП на протяжении последних десятилетий сохраняется на высоком уровне (10-30 %) и достигает при инфицированном панкреонекрозе 20-45 % [Затевахин И.И., 2016, van Brunschot S, 2018, Goodchild G., 2018, Ari Leppäniemi, 2019 et al.].

Существующие многочисленные теории этиопатогенеза говорят о неоднозначности мнений и определенной сложности в установлении истинных причин ОП. По-прежнему не хватает фундаментальных и клинических исследований в области изучения механизмов воспалительного процесса в поджелудочной железе, в т.ч. способности управлять им [61, 69, 177, 235].

По мнению В.С. Савельева и соавторов (2005) острый панкреатит следует рассматривать, как полиэтиологическое заболевание, в основе которого лежит один или сочетание нескольких патогенных факторов: механических, нейро-гуморальных и токсических. Механические факторы обусловлены нарушением пассажа и эвакуации панкреатического сока по протоковой системе поджелудочной железы, связанные с патологией билиарного тракта (холедохолитиаз, папиллит, папиллостеноз, врожденные аномалии желчевыводящих путей). Сюда же относят и последствия эндоскопических транспапиллярных вмешательств на желчевыводящих путях, травмы поджелудочной железы, операционные травмы (резекция желудка, грубые манипуляции на ПЖ и др.). Рефлюкс желчи и дуоденального содержимого, содержащего энтерокиназу в панкреатический проток при дуоденостазе и дисфункции сфинктера Одди способствует переходу трипсиногена в трипсин. Нарушение кровоснабжения поджелудочной железы, в том числе венозного оттока, атеросклероз, эмболии, тромбозы могут также быть причиной развития ОП.

Большинство исследователей признают, что основными факторами при остром билиарном панкреатите являются панкреатическая гиперстимуляция и желчно-панкреатическая обструкция. Повышение давления в панкреатическом протоке ПЖ приводит к последующей нерегулируемой активации трипсина в ацинарных клетках ПЖ. Предполагается, что острый панкреатит билиарной и небилиарной этиологии имеют общий патогенез [107, 198].

Увеличение интрапанкреатического давления, связанное с дисфункцией сфинктера Одди и желчным сладжем также является спорным. У большинства

пациентов с билиарным сладжем характерно бессимптомное течение заболевании либо с преходящим болевым синдромом, характерным для ОП [156].

Существует мнение, что гипертензия в панкреатических протоках приводит к травматическому повреждению ацинуса железы, которая разрушая клетки высвобождает цитокиназу, обладающей способностью активировать превращение трипсиногена в трипсин, что является пусковым моментом в патогенезе ОП. Таким образом возникновение ОП связано с перегрузкой внутриклеточных защитных механизмов предотвращения активации трипсиногена или снижения активности трипсина [106].

Различные сопутствующие заболевания такие как сахарный диабет, гиперкальциемия, гиперлипидемия, гиперпаратиреоз, вирусный гепатит, СПИД, васкулиты, заболевания печени и двенадцатиперстной кишки, опухоли ПЖ, различные виды шока, обусловливающие нарушения метаболических функции и иннервации ПЖ, относят к нейро-гуморальным факторам. Токсический фактор возникновения ОП обусловлен воздействием экзо- и эндогенных токсических метаболитов различной природы: алкоголь и его суррогаты, некоторые лекарственные препараты, фосфорорганические вещества [74].

Причины ОП могут быть легко идентифицированы у 75-85 % пациентов. В развитых странах наиболее частыми причинами ОП являются закупорка общего желчного протока камнями (38 %) и злоупотребление алкоголем (36 %) [204]. Несмотря на это точные механизмы, с помощью которых инициируется ОП неизвестны. Кроме того, из-за его быстрого течения и относительной недоступности ткани поджелудочной железы для исследования во время острого воспаления, исследования механизмов, лежащих в основе этих патобиологических процессов, затруднены [139, 217].

В настоящее время большинство учёных придерживаются ферментативной теории патогенеза ОП. Данные современных публикаций указывают на то, что патогенетические механизмы ОП протекают однотипно в три фазы: 1) повреждение тканей активированными панкреатическими ферментами; 2) экссудация с развитием асептического парапанкреатита, которая

определяет выраженность синдрома эндогенной интоксикации, полиорганной недостаточности (ПОН) и риск развития инфицирования панкреонекроза; 3) собственно, воспалительная реакция [2, 24].

По современным представлениям первичным активатором каскада тяжелых патологических биохимических реакций в ПЖ является трипсин. Выраженность патологических реакций объясняется действием интегральной совокупности всех ферментных систем ПЖ (трипсина, химотрипсина, липазы, фосфолипазы А, эластазы, карбоксипептидазы, коллагеназы и др.) [6, 74, 107].

Активированные ферменты ПЖ выступают в качестве первичных факторов агрессии, оказывая, при этом, как местное, так и системное действие. Выход пищеварительных ферментов осуществляется как в интерстиций самой ПЖ, так и в системный кровоток. Под действием трипсина активизируются все ферменты ПЖ, калликреин-кининовая, плазминовая и тромбиновая системы. Трипсин и химотрипсин осуществляет протеолиз белков тканей, фосфолипаза А разрушает мембраны клеток, липаза гидролизует внутриклеточные триглицериды до жирных кислот, которые соединяясь с кальцием, образуют элементы структуры жирового некроза в ПЖ, забрюшинной клетчатке и брюшине. Эластаза разрушает стенку сосудов и межтканевые соединительнотканные структуры, что приводит к развитию геморрагического некроза [22, 46, 57].

Ферментативный аутолиз ПЖ запускает реакцию системного воспалительного ответа с участием клеток иммунной системы. Важным звеном патогенеза ОП является активация трипсином калликреин-кининовой системы с образованием вторичных факторов агрессии – гистамина, брадикинина, серотонина. Именно активация кининов способствует нарушению микроциркуляции, увеличению сосудистой проницаемости, формированию отека ПЖ и забрюшинной клетчатки, развитию диссеминированных микротромбозов и повышенной экссудации в брюшную полость [16, 18].

Считается, что деструкция ПЖ связана не только с непосредственным действием ряда токсинов на паренхиму железы, но и с тем, что активные ферменты и вазоактивные пептиды (калликреин, брадикинин, серотонин),

проникая в соединительную ткань ПЖ, вызывают в ней прогрессирующий отек, сдавление проходящих там сосудов и как следствие – ишемию паренхимы железы, что является дополнительным повреждающим фактором [58].

Такие медиаторы воспаления как цитокины (ЦК) относят к факторам агрессии третьего порядка, принимающие участие в патогенезе местной и системной воспалительной реакции. Возникающие нарушения микроциркуляции и системной гемодинамики, ПОН и определяют способность к прогрессированию ОП, что в значительной степени определяет тяжесть и исход заболевания [2, 69, 142, 191].

Цитокины регулируют интенсивность, распространенность и продолжительность воспаления, и в зависимости от конкретных условий могут выполнять роль как факторов агрессии, так и защиты. Плазменная концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИФН-γ, ФНО-α) повышается с первых часов клинического проявления ОП. ЦК принимают участие в патогенезе ОП, инициируя и регулируя альтеративные, экссудативные и восстановительные процессы в тканях ПЖ и парапанкреатической клетчатки. Провоспалительные ЦК усиливают явления альтерации, деструкции, стимулируют синтез острофазовых белков.

С-реактивный белок (СРБ) один из наиболее широко определяемых на практике острофазовых белков. СРБ является высокочувствительным системным маркером воспаления и тканевой деструкции. Данный протеин не является специфичным для какого-либо определенного заболевания, но характерен для острого воспалительного процесса и может служить признаком его активности. СРБ играет важную роль в удалении из организма биоактивных лизофосфолипидов и жирных кислот, образующихся при повреждении собственных клеточных мембран [83, 236].

Противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-17) с одной стороны ингибируют воспаление, угнетая синтез провоспалительных ЦК и образование высокоактивных метаболитов азота и кислорода, а с другой – стимулируют пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов в

плазматические клетки (ИЛ-4), синтез иммуноглобулинов. Считается, что раннее развитие адекватных воспалительных процессов способствует ограничению очага поражения, повышению барьерных функций, регенерации, репарации, предотвращению системных осложнений [91, 161, 169].

Баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами является важным моментом в регуляции воспалительной реакции, и от него во многом зависит характер течения болезни и ее исход. Многие исследователи полагают, что баланс цитокинов в воспалительный период определяет последующую форму иммунного ответа [77, 90].

При повреждении ацинуса образуются свободные кислородные радикалы, которые оказывают существенное влияние на воспалительный процесс в ПЖ, заключающийся в развитии интерстициального отека, секвестрации воспалительных клеток в ПЖ и выработке воспалительных медиаторов ацинарными и неацинарными клетками ПЖ, легких путем активации перекисного окисления липидов (ПОЛ). Доказано, что в ферментативной фазе ОП наблюдается резкое повышение ПОЛ в сочетании со снижением антиоксидантной защиты. В дальнейшем наблюдается постепенное снижение интенсивности этих процессов на протяжении первых двух недель от момента развития ОП, приближаясь к нормальным значениям при неосложненном течении. На стадии секвестрации наблюдается вторая волна повышения ПОЛ, что наряду с другими клинико-лабораторными данными может указывать на развитие гнойных осложнений [52, 68].

При прогрессировании ОП агрессивные эндотоксические вещества выбрасываются в сосудистое русло и депонируются в различных тканях и органах (в легких, в печени, в почках, в головном мозге, в сердце, в кишечнике и т.д.). [75, 127, 152]. Эндотоксины вместе с лимфой и эритроцитами попадают в брюшную полость и забрюшинное пространство в виде ферментативного выпота (ферментативный перитонит и парапанкреатит). Активация трипсина и аутолиз ПЖ приводит к активации полиморфноядерных нейтрофилов и макрофагов, которые являются источником токсичных метаболитов. Образование во время

фагоцитоза кислородпроизводных свободных радикалов из молекулярного кислорода в процессе дыхания ощутимо углубляет эндотоксикоз [47, 149].

Ряд авторов [3, 7, 87, 134] считают, что развитие эндотоксикоза при ОП напрямую связано и зависит от некомпенсированного усиления процессов ПОЛ, повышающим проницаемость клеточных мембран, что приводит к нарушению мембранных структур, как наиболее чувствительных к действию активных форм кислорода, а нарастание концентрации продуктов липопероксидации находится в прямой зависимости от тяжести воспалительных изменений в ткани ПЖ. Накопление продуктов ПОЛ в избыточных концентрациях усугубляет эндотоксикоз и утяжеляет течение патологического процесса вследствие развития гистотоксической гипоксии и приводит к срыву компенсаторных механизмов основных органов и систем. Энзимы, иммунокомпетентные клетки и метаболиты различной этиологии, которые образуются при ОП в поджелудочной железе, забрюшинной клетчатке, брюшной полости и просвете желудочно-кишечного тракта, попадают в системный кровоток (через грудной лимфатический проток и портальную систему) и приводят к развитию панкреатогенной токсинемии, обусловливающую системную вазодилятацию и гиповолемию, что в свою очередь усугубляет эндотоксикоз и как следствие способствует развитию панкреатогенного шока, сердечно-сосудистой, печеночно-почечной и дыхательной недостаточности, вплоть до смертельного исхода [79, 214].

Сегодня особое внимание уделяется роли эндотелиальной дисфункции в развитии воспалительных процессов, под которой понимают дисбаланс между различными системами эндотелиальных медиаторов, проявляющийся отсутствием адекватной реакции сосудистой стенки в ответ на раздражители и регуляторные воздействия. Основным звеном дисфункции эндотелия является нарушение синтеза эндотелиальных факторов в ответ на повреждение эндотелиоцитов различными токсическими факторами (продукты ПОЛ, молекулы средней массы, цитокины, токсины бактерий и др.) [27, 34, 138].

Функциональная недостаточность эндотелия – это критический момент в развитии системной воспалительной реакции (СВР). По глубине нарушения

функций эндотелия можно судить о раннем развитии СВР при острой хирургической патологии [5].

Значительная роль в патогенезе септических осложнений при ОП принадлежит метаболиту L-аргинина – оксиду азота (NO), который вызывает вазодилятацию, увеличивает проницаемость различных мембран, стимулирует секвестрацию тромбоцитов, нарушает транспорт кислорода, вызывает метаболические и структурные повреждения клеток эндотелия, обладает цитотоксическим эффектом [10]. NO образуется из L-аргинина под влиянием фермента NO-синтазы, локализующихся в эндотелиальных клетках сосудов. Оксид азота «живет» всего несколько секунд, быстро теряя активность при контактах с гемоглобином, кислородом и супероксиддисмутазой. Конечными продуктами инактивации NO являются нитриты и нитраты [80]. У больных ОП отмечается эндотелиальный дисбаланс за счет повышения уровня оксида азота (NO) и эндотелина-1 [167].

Молекулы средней массы (МСМ) сегодня рассматриваются для оценки метаболического статуса и прогноза дальнейшего развития эндогенной интоксикации, являясь классом соединений с молекулярной массой до 5000 Д. МСМ подразделяются на две большие группы – вещества средней молекулярной массы и олигопептиды.

При исследовании МСМ выявлено повышенное их содержание как катаболического пула, регистрируемых с длиной волны 238-260 нм, так и анаболической составляющей, содержащей нетоксические аминокислоты (длина волны 280 нм). Катаболический пул – в основном представлен продуктами протеолиза белка, что свидетельствует о глубоких метаболических нарушениях у больных деструктивным панкреатитом [25, 84].

В составе белков острой фазы (α1-гликопротеин, α1-антитрипсин, трансферрин, макроглобулин и другие) присутствуют сиаловые кислоты, которые являются ацильными производными нейраминовой кислоты. Интерес к сиаловым кислотам определяется их функциональным значением в составе гликопротеидов, которые присутствуют почти во всех биологических жидкостях организма.

Занимая концевое положение в олигосахаридной цепи многих гликопротеидов, сиаловые кислоты влияют на проявление их специфических функций. Определение уровня сиаловых кислот в крови позволяет получить представление о развитии воспалительного процесса в организме или оценить степень его активности [82, 230].

При воспалительных и некробиотических процессах, особенно при ОП, увеличивается общее содержание серогликоидов. В случае разрушения, деградации или повреждения соединительной ткани организма, серомукоиды, входящие в ее состав, поступают в плазму крови. В состав серомукоидов (серогликоиды) входит не менее 15 различных белково-углеводных комплексов, в том числе преальбумин, хлорно-растворимый альбумин, орозомукоид, альфа-1-антитрипсин, альфа-1-гликопротеин, гаптоглобин, эритропоэтин, бета-1-гликопротеин, не содержащий сиаловой кислоты и т.п. [32, 33].

В последнее время появилось большое количество работ, посвященных изучению патогенеза ОП именно на молекулярном уровне, что является ключом к пониманию этого заболевания и является перспективным направлением [4, 120, 191].

Согласно теории ферментативного аутолиза формирующиеся очаги некроза с перифокальной демаркационной зоной воспаления в ПЖ и забрюшинной клетчатке (ЗК) первично асептичны. Панкреатический некроз является очаговой или диффузной частью нежизнеспособной паренхимы ПЖ, которая обычно ассоциирована с перипанкреатическим некрозом клетчатки. Инфицирование ПЖ и парапанкреальной клетчатки происходит в результате транслокации бактерий из кишечника и характерно для больных тяжелым и среднетяжелым некротическим панкреатитом.

Бактериальная транслокация (БТ) – это процесс миграции кишечной микрофлоры через гастроинтестинальный слизистый барьер, вследствие его ишемического повреждения во время гиповолемической фазы ОП либо провоспалительными цитокинами [39, 49, 74, 139].

Микроорганизмы из толстой или тонкой кишки проникают через брюшину, лимфатические сосуды или брыжеечные вены к ложу поджелудочной железы. Микрофлора в гнойных очагах представлена грамотрицательными микроорганизмами кишечника, однако могут быть выявлены грамположительные микроорганизмы и грибы [35, 73, 110].

В клинической практике у пациентов с критическими состояниями часто обнаруживается бактериемия при невыявленном очаге инфекции. [Goris et al.] показал, что септический очаг не определялся клинически или даже на вскрытии у 34 % больных с бактериемией, у которых развился сепсис или синдром ПОН. Кишечник, пребывающий в парезе, является резервуаром бактерий или бактериальных продуктов (эндотоксины, экзотоксины и фрагменты клеточной стенки), которые могут поступать из просвета кишки в мезентериальные лимфатические узлы, кровоток и иные органы. БТ была доказана у лабораторных животных на основе мониторинга миграции бактерий с использованием гистологии тканей, микробных культур внутренних органов и диссеминации специфически меченых кишечных бактерий. У людей же количество данных, продемонстрировавших кишечную БТ, ограничено. Обнаружение живых кишечных бактерий из мезентериальных лимфатических узлов считается одним из наиболее чувствительных прямых методов для демонстрации недостаточности кишечного барьера и БТ [130].

В понимании инфекционного процесса положена теория ССВР и сепсиса. У больных в критических состояниях кишечник является не только мишенью, но и местом, отвечающим за выработку воспалительных медиаторов, которые могут способствовать и запускать ССВР (SIRS), а также бактериемию, сепсис и синдром ПОН [72].

Постнекротические инфицированные панкреатические и/или парапанкреатические жидкостные скопления в сальниковой сумке (абсцесс поджелудочной железы или сальниковой сумки) и забрюшинной клетчатке (флегмона забрюшинной клетчатки), гнойный перитонит могут быть вызваны каким-либо одним микроорганизмом, но чаще смешанной микрофлорой.

Полимикробный характер инфицирования чаще отмечается у больных с панкреатогенными абсцессами. БТ в экспериментальных моделях ОП происходит очень рано, что обусловлено повышением кишечной проницаемости. Повреждение физиологического кишечного барьера приводит к скоплению и проникновению кишечных бактерий в клетки кишечника. Кишечные бактерии были обнаружены при экспериментальном ОП в лимфатических узлах брыжейки, в печени, в легких, в ПЖ уже через 6 часов от начала патологического процесса [39].

Ранняя транслокация бактерий и/или токсинов через стенку кишки может запускать ССВР и приводить к дисфункции отдаленных органов путем активации кишечного воспалительного ответа. В этих условиях кишка может стать продуцентом цитокинов и других провоспалительных факторов, а мезентериальная микроциркуляция – местом активации циркулирующих нейтрофилов. Положение о том, что кишечные лимфатические узлы являются важным патологическим путем для токсинов или провоспалительных факторов, продуцируемых кишкой, которыми впоследствии обогащается системная циркуляция, подтверждается клиническими и экспериментальными данными. Лимфатические мезентериальные узлы являются первой и часто единственной тканью, в которой обнаруживается положительная культура кишечных микроорганизмов [129].

С другой стороны, поздняя БТ во время повреждения кишечного барьера индуцирует много факторов у иммунодефицитных хозяев и пораженных пациентов, находящихся в терминальном состоянии вследствие бактериемии, сепсиса или синдрома ПОН [95, 166].

По данным литературных источников спектр микроорганизмов представлен, преимущественно микроорганизмами семейства Enterobacteriaceae, в частности Escherichia coli (17-36 %) и Klebsiella pneumonie (5-24 %). Обращает на себя внимание высокий уровень синегнойной (11-16 %, Pseudomonas aeruginosa), стафилококковой (10-15 %, S. aureus), стрептококковой и кандидозной инфекций (5-37 %), а также анаэробов Bacteroides spp. и клостридий [29, 60, 71, 85, 117].

Кишечник играет ключевую роль в патофизиологии острого инфицированного панкреатита. Увеличение проницаемости кишечного тракта как у животных моделей, так и у пациентов с ОП происходит через 72 часа с момента появления первых симптомов и механизмы, вызывающие этот процесс, противоречивы. Значительное снижение внутрислизистого PH связано с интенсивностью воспалительного процесса, предполагает кишечную ишемию, которая способствует повреждению слизистого барьера. Воздействие факторов дисфункции эндотелия (эндотелин-1, ICAM-1), принимающие участие в процессе ишемия/реперфузия, отсутствие возможности естественного приема пищи и парентеральное питание также могут способствовать кишечной ишемии. С другой стороны, значительная корреляция наблюдается между концентрацией эндотоксина в сыворотке крови и увеличением кишечной проницаемости. Уровень IgM к эндотоксину в сыворотке значительно ниже у пациентов с тяжелым течением ОП, чем у пациентов с нетяжелой формой заболевания. Это может объясняться тем, что антитела к ядру эндотоксина связываются с циркулирующим эндотоксином с образованием комплексов, которые впоследствии элиминируются из кровообращения. Кроме того, эндотоксин ответственен за нарушения иммунной функции у больных тяжелым ОП, такие как: истощение циркулирующих Т-хелперных лимфоцитов, нарушение функции мононуклеарных фагоцитов, расстройство функции ретикулоэндотелиальной системы. У больных с ОНП в тонком кишечнике отмечено значительное снижение высоты ворсинок, соотношения высота ворсинок/крипта и индекса тучных клеток [121].

Инфицирование некроза при некротизирующем панкреатите рассматривается как основная детерминанта исхода и как потенциальное осложнение после оперативного лечения стерильного некроза. В качестве основного фактора риска панкреатической инфекции и смерти при ТОП рассматривают развитие ранней мультисистемной полиорганной недостаточности. Вторичное инфицирование панкреатического некроза и микробная контаминация возникает спустя 5-6 суток и позже – в среднем через 2-

3 недели от начала заболевания. Путем множественной логистической регрессии доказано, что ранние дооперационные проявления мультисистемной полиорганной недостаточности (более 2 органов/систем) и распространенность внутрипанкреатического некроза являются основными факторами риска развития вторичного инфицирования при оперативном лечении стерильного панкреонекроза [195].

Перитонит является осложнением гнойного поражения самой ПЖ или следствием септического заноса в полость брюшины из других гнойных очагов вне железы. Одной из причин гнойного перитонита могут быть раннее инфицирование ферментативного выпота при ошибочно выполненной широкой лапаротомии в периоды шока и асептического течения некроза (особенно с широким раскрытием клетчаточных пространств через свободную брюшную полость), тампонада сальниковой сумки, гнойный оментобурсит, гнойно-некротический ОП, желудочно-кишечные свищи, нагноившаяся панкреатическая киста, особенно если происходит ее разрыв, а также кровотечение в брюшную полость. Многие авторы считают лапаротомию при ферментативном перитоните необоснованным хирургическим вмешательством [14, 36, 41, 78].

У пациентов с некротическим панкреатитом, бактериальное инфицирование грамотрицательными микроорганизмами поджелудочной железы и парапанкреатических тканей происходит параллельно изменениям кишечной проницаемости. С другой стороны, контролируемое исследование селективной кишечной деконтаминации (СДК) показывает, что панкреатической инфекции, вызванной грамотрицательными микроорганизмами, предшествует кишечная колонизация тем же бактериями. Несмотря на явные свидетельства системной эндотоксиновой транслокации, некоторые авторы предполагают, что процесс бактериальной транслокации может быть явлением локальным, а не системным, потому что они не могли обнаружить бактериальную ДНК в периферической крови пациентов с ОП. Результаты других наблюдений не согласны с этими выводами, поскольку бактериальная ДНК была обнаружена в 20 % образцов,

полученных в течение первой недели госпитализации у пациентов с ОП [163, 208].

Тесная связь между инфекцией и неблагоприятным исходом при тяжелом панкреатите привела многих исследователей к гипотезе о том, что профилактическое назначение антибиотиков (в т.ч. СДК) может уменьшить инфицирование и тем самым снизить летальность. Однако, несмотря на эту возможную связь, результаты контролируемых клинических исследований говорят о недостаточных данных, чтобы рекомендовать использование селективной дезактивации пищеварительной системы при панкреонекрозе [112]. А проведение СДК при уже развившейся интраабдоминальной инфекции является нецелесообразным.

Дополнительными факторами инфицирования ПЖ и ЗК также считаются наличие хронической сопутствующей инфекции и высокий индекс массы тела (ИМТ). Результаты исследования Papachristou GI et al. показывают, что ожирение увеличивает тяжесть течения ОП, усиливая иммунный ответ на травму ПЖ [171]. При этом больные с ОП и ожирением достоверно чаще нуждаются в интенсивной помощи из-за увеличения частоты раннего шока, почечной и легочной недостаточности. Наиболее опасной, по мнению ряда авторов [19, 105, 154], является повышенное накопление абдоминального жира как значимого фактора риска развития ОП. Больные с ОП и ожирением в большей степени накапливают жир внутри и вокруг ПЖ, где зачастую развивается некроз. Воспалительный ответ резко увеличивается как в пери-, так и в интрапанкреатической жировой ткани, что и объясняет рост числа некротических осложнений у больных ОП с ожирением. Нарушение функции печени усиливает ССВР (ухудшение детоксикации медиаторов воспаления). У пациентов с ожирением имеет место несоответствие между вентиляцией (ограничение движения грудной стенки и диафрагмы, снижение дыхательного объема) и скоростью перфузии, которые приводят к ее гипоксии и дальнейшему усугублению повреждения ПЖ [234].

У пациентов с ТОП устанавливается множество внутривенных и других инвазивных катетеров, в т.ч. под контролем ультразвука в полость сальниковой

сумки, забрюшинной клетчатки (ПДО-УЗ), которые представляют собой потенциальные ворота для грамположительных микроорганизмов, которые также могут вторично инфицировать ПЖ и парапанкреальные ткани – чрездренажный путь инфицирования. Госпитальная инфекция также оказывает значительное влияние на смертность при ОП. Уменьшение случаев внутригоспитальной инфекции является важным шагом к улучшения результатов лечения больных с ОП [28, 53].

В последние годы изменилась структура летальности при ОП, что обусловлено совершенствованием и внедрением в широкую клиническую практику патогенетически обоснованной интенсивной терапии. Если 15-20 лет назад большая часть летальных исходов приходилась на раннюю фазу заболевания, то сейчас от 50 до 80 % пациентов погибают на более поздних стадиях течения заболевания, в основном, вследствие развития гнойно-септических осложнений. Высокая частота, так называемых, «поздних» летальных исходов свидетельствует о необходимости как поиска путей профилактики инфицирования при тяжелом панкреатите, так и своевременной диагностики уже развившихся гнойных осложнений [15, 193].

В клиническом течении ОП авторы рассматривают два пика летальности. Причиной смерти в первые 24-72 часа (первый пик) является полиорганная недостаточность, как проявление ферментативного шока в ответ на субтотально-тотальное асептическое поражение ПЖ и парапанкреатической клетчатки. У этих больных первично диагностируется тяжелое течение ОП в сочетании с ССВР и ПОН. Причиной второго пика летальности является тяжелый сепсис в ответ на инфицирование очагов некроза. Инфекция в некротизированных тканях ПЖ приводит к постоянному системному воспалительному ответу, сепсису и в конечном итоге к ПОН и летальному исходу [1, 53, 57, 67].

Важным является то обстоятельство, что процесс, начатый в ацинарных клетках у больных с тяжелым панкреатитом, связан с системным воспалительным ответом, который и определяет тяжесть ОП и прогноз на выздоровление. Синтез цитокинов или факторов воспалительной реакции, которые непосредственно

запускают механизм развития SIRS и MODS, у больных с ОП происходит в первые часы заболевания и достигает максимума в первые 36-48 часов от начала клинического проявления тяжелого ОП. Синдром полиорганной дисфункции (ПОД) развивается в первые 48-72 часа от начала тяжелого ОП. Таким образом, имеется так называемое временное терапевтическое окно, когда можно предупредить развитие синдрома ПОД [131, 136].

В 1992 году в Атланте (США) группой всемирно известных ученых была проведена международная конференция, целью которой было определение конкретных целей и задач для разработки единой клинической классификации ОП и его осложнений, алгоритмов лечения. Итогом встречи была унификация ряда клинических определений, касаемых самого ОП и его осложнений и определение курса на дальнейшее исследование проблемы. Классификация, принятая на этом симпозиуме была лаконичной и позволила на данном этапе разделять ОП по тяжести клинического проявления и выделять ряд его осложнений.

Согласно решениям Международного симпозиума по ОП 1992 года, острый панкреатит определяется как острый воспалительный процесс ПЖ с переменным участием других региональных тканей или удаленных органов и систем и классифицируются в легкой и в тяжелой формах [113]. Следует отметить, что впервые разделять больных ОП по тяжести течения заболевания предложил R. Fitz еще в 1889 году [141], однако актуальность такого подхода остро обозначилась в наши дни. Легкий ОП связан с минимальной дисфункцией органов и самостоятельным их восстановлением. Подавляющее большинство больных – это пациенты с нетяжелым панкреатитом, среди которых летальности нет.

Тяжелый ОП связан с панкреонекрозом и может привести к персистирующей органной недостаточности (более 48 часов) и/или местным осложнениям, поэтому такие пациенты госпитализируются в ОИТ для мониторинга тяжести состояния на фоне комплексной терапии ОНП [223]. Местные осложнения ОП включают жидкостные скопления (ЖС), острые псевдокисты, панкреатические абсцессы и локальные жировые некрозы.

Некротический панкреатит был разделен на стерильный и инфицированный. Для формирования псевдокист и абсцессов обычно требуется 3 и более недель от начала первых клинических проявлений ОП [175]. Некроз ПЖ определяется как очаговое или диффузное нежизнеспособное преобразование ПЖ, обычно связанное с перипанкреатическим некрозом. Некроз развивается на ранних стадиях ОП. Пациенты, как правило, обращаются за медицинской помощью с уже состоявшимся панкреонекрозом [162].

Согласно решений международного конгресса в Атланте, формирование жидкостных скоплений возникает в ранней стадии ОП примерно у 40 % больных с НП. Чаще всего жидкостные скопления формируются в перипанкреатической области и в свободной брюшной полости, реже в паранефральной клетчатке, в плевральной полости, в средостении. Примерно у 30-50 % больных небольшие по объему скопления разрешаются спонтанно [174, 192]. Скопление воспалительной жидкости в больших объемах в брюшной полости или в плевральных полостях приводит к повышению внутрибрюшного давления и к дыхательной недостаточности [155, 225]. ЖС в малом сальнике, в брыжейке ободочной кишки, в строме ПЖ могут обусловливать такие осложнения ОП, как обтурационная желтуха, дуоденальная непроходимость, кровотечения в просвет жидкостных образований. Другим осложнением ОНП является инфицирование ЖС, что подтверждается тонкоигольной аспирацией (транскутанной пункцией) их содержимого (жидкости, некротических масс) с микробиологическим и цитологическим исследованием пунктата [179, 205, 220, 222, 231]. Чрескожная тонкоигольная аспирация (ТИА, FNA - fine needle aspiration) показана пациентам без клинического улучшения в течение нескольких недель после начала панкреонекроза при отсутствии четких клинических признаков и визуализации зон панкреонекроза. Хотя существует мнение, что ТИА перипанкреатических коллекторов для обнаружения бактерии не всегда показана, так как клинические признаки (постоянная лихорадка, повышение маркеров воспаления) и визуальные признаки (наличие газа в перипанкреатических скоплениях) являются более точными критериями инфицированного некроза у большинства пациентов.

Несмотря на то, что панкреатическая инфекция должна быть подтверждена с помощью ТИА существует риск ложно-отрицательных результатов [128]. Согласно данным Rau B. ложно-отрицательные результаты ТИА у больных с инфицированным панкреонекрозом было зарегистрировано у 12,25 % пациентов [196].

ЖС успешно лоцируются как при сонографии, так и при СКТ. Например при СКТ можно выявить газ в забрюшинной клетчатке, представляющий собой рентгенологический признак инфицированного некроза. Использование УЗИ в диагностике ЖС с применением интервенционных методов лечения выглядит и с точки зрения лучевой нагрузки и экономически более выгодным. Корреляции между объемом и локализацией ЖС с тяжестью НП, летальностью и временем пребывания в стационаре не обнаружено. Инфицирование ЖС (другими словами, инфицированный НП) четко демонстрирует такую корреляцию [141].

Значение клинической классификации ОП, принятой в Атланте, сегодня оценивается как система динамической оценки эффективности методов диагностики и различных способов лечения, основанная на принципах доказательной медицины. Совершенствование самой классификации происходит непрерывно на основании стандартных понятий и определений, стандартных подходов к лечению, апробации новых способов консервативного и оперативного лечения на объединенном клиническом материале испытанных временем.

Авторитетная Рабочая группа по пересмотру классификации ОП Атланты, базируясь на многоцентровых клинических исследованиях, в 2007 году предложила новую редакцию классификации [119, 212], которая основана на концепции фазового течения заболевания. Практическое значение решений конференции в Атланте состоит в том, что приведенные дефиниции касаются патологических состояний, являющихся «узловыми точками» лечебно-тактических и диагностических алгоритмов. В настоящее время в литературе продолжается дискуссия по дальнейшему уточнению последней редакции классификации. Наибольшее число публикаций касается определения степени тяжести ОП. Авторами предлагаются введение понятий крайне-тяжелого

(фульминантного) и умеренного ОП, что видится своевременным и оправданным [140, 160, 186, 266, 228, 229].

В пересмотренной классификации 2007 года оценку системных нарушений рекомендуется проводить по шкале Marshall, хотя и не исключается и применения шкалы SOFA. Уточняется и время их применения [201].

Проведенные проспективные и ретроспективные многоуровневые исследования, посвященные сравнительной характеристике различных шкал оценки и прогнозирования ОП выявили, что для оценки органной недостаточности в первые 24 часа после поступления, шкалы MODS, SOFA и LOD оказались столь же точными, как и APACHE II. И в то же время менее громоздкими [111, 123, 157, 172, 188, 213, 216]. Простота балльной системы является одним из самых важных факторов для принятия решения, какую систему использовать в клинических условиях.

Согласно рекомендациям, разработанными рабочими группами по пересмотру международной классификации ОП и обновленными в 2013 году, а также рекомендациями Всемирного общества экстренной хирургии (WSES), разработанными и опубликованными в июне 2019 года, стратификация по степени тяжести ОП должная быть произведена в первые часы от поступления больного с использованием любых доступных клинических и инструментальных критериев. И только после 24 часов оценка динамики лечения больного в ОИТ осуществляется по шкалам, принятым для каждого отделения ОИТ. Успешная интенсивная терапия транзиторной органной недостаточности в первые 48 часов или наличие одного из местных проявлений заболевания: перипанкреатический инфильтрат, псевдокиста (абсцесс), определяет третью группу больных – средне-тяжелый панкреатит [59, 132, 223].

Технология любой из признанных прогностических шкал заключается в выявлении формирующейся или развившейся органной, или полиорганной дисфункции. В последние годы представлены и нашли распространение другие две специфические системы оценки тяжести ОП: шкала BISAP (The Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) и HAPS (The Harmless Acute Pancreatitis Score).

Пять параметров, необходимых для BISAP-анализа (мочевина крови, нарушение психического статуса, ССВР, возраст более 60 лет, плевральный выпот), просты, диагностически значимы и не требуют значительных затрат [100, 102, 215]. Преимущества BISAP (шкалы ранней идентификации пациентов с высоким риском госпитальной смерти) – специфичность к острому панкреатиту, высокая корреляция со шкалой APACHE II, минимальное количество параметров оценки общего состояния. Главное направление APACHE II для больных ОП – прогноз госпитальной летальности и динамическая оценка эффективности лечения больных с тяжелым острым панкреатитом в отделении интенсивной терапии (ОИТ) [143]. HAPS – наиболее простая система стратификации больных с ОП, которые не нуждаются в интенсивной терапии, и основана на отсутствии у пациента перитонеальной симптоматики при нормальных значениях гематокрита и сывороточного креатинина.

В конечном счете, технология любой известной системы оценки тяжести ОП заключается в лабораторном и/или инструментальном выявлении ССВР, формирующейся или развившейся органной недостаточностью, что и определяет тяжесть ОП при госпитализации больного.

Наряду с различными прогностическими системами балльной оценки в последнее десятилетие разработаны критерии оценки тяжести ОП и по биохимическим маркерам, таким как: С-реактивный протеин [83], IL-6 и IL-8, сывороточный амилоид (SAA), полиморфнонуклеарная эластаза (PMN), прокальцитонин (PCT), трипсиногенактивирующий пептид (TAP), пептид, активирующий карбоксипептидазу B (CAPAP), трипсиноген-2 (TRY), однако все перечисленные маркеры изучаются методом автоматизированного иммуноанализа и в широкой клинической практике не доступны [92, 118].

Если оценка тяжести ОП в первую неделю от начала заболевания выполняется по клиническим критериям, то согласно классификации рабочей группы, ОП во вторую неделю заболевания должен быть оценен по морфологическим параметрам [37, 43, 109], что для множества хирургических клиник нашей страны пока еще не доступно.

Наиболее актуальными вопросами в лечебной тактике у больных с инфицированным НП в настоящее время являются вопросы возможной профилактики инфицирования очагов НП и определения оптимальных сроков их хирургической санации.

На протяжении столетий хирурги считали наличие некротических очагов абсолютным показанием к их удалению. Отсутствие эффекта консервативного лечения становится показанием к хирургическому вмешательству. Хирургическая тактика при некротическом панкреатите в 30 годы XX столетия была определена выражением Ockinczyc P. – «Go right to the target, expose the gland, drain, and hope!» – «Следуй к цели, обнажай железу, дренируй и надейся!» [173]. К середине XX столетия развивается этап резекционных операций при панкреонекрозе. В 1963 году Watts E.G. успешно выполняет первую неотложную панкреатодуоденэктомию при фульминантном остром панкреатите [231]. Hollender L.F. и соавт. в Страсбурге в 1977 году показанием к операции считали неэффективность консервативного лечения в течение 48 часов. Выполнялись дистальная резекция ПЖ или дуоденопанкреатэктомия. Летальность составляла от 28 % при дистальной резекции железы и до 60 % при панкреатэктомии [147].

В конце 60-х годов стало совершенно очевидным, что не менее 80-85 % больных ОП выздоравливают при консервативном лечении, у 15-20 % развиваются тяжелые осложнения, требующие хирургического вмешательства. Выдающийся украинский хирург-панкреатолог академик Шалимов А.А. в 1970 году высказал мнение, что: "Лишь гнойный панкреатит и деструктивный холецистопанкреатит подлежат операции наряду с применением современных консервативных методов лечения".

Начало современной эры лечения больных ОП, по мнению большинства ученых, относится к 1974 году, когда появились первые предпосылки разделить группы больных с отечным и тяжелым некротическим панкреатитом. Была выражена надежда, что такое разделение позволит определить пациентов, нуждающихся в оперативном лечении и больных, которым достаточно проведения консервативного лечения. Первоначальная попытка определить

пациентов с тяжелым панкреатитом принадлежит Ranson J.H. и соавт. В 1974 году авторами была представлена шкала оценки степени тяжести ОП. Было представлено сочетание клинических наблюдений и легко доступных лабораторных тестов, которые были тесно связаны с тяжелым ОП. Вслед за Ranson J.H. ряд исследовательских групп предложили, чтобы наличие и распространение некроза ПЖ были главными определяющими факторами в определении степени тяжести ОП [189]. Сегодня доказано, что органная недостаточность более тесно коррелирует с клинической тяжестью ОП, чем наличие и распространение некроза.

В 1978 году на V Всероссийском съезде хирургов академик Савельев В.С. провозгласил “консервативно-хирургическую” тактику лечения, при которой соотношение медикаментозного и оперативного компонентов определялось формой ОП.

В 1981 году Филиным В.И., Краснороговым В.Б. и Гидиримом П.П. в Ленинградском НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе предложен метод многократной поэтапной некрсеквестрэктомии, с повторными ревизиями под общим обезболиванием в режиме «по графику». В этот период в хирургическом лечении ОНП все еще существенно преобладали резекционные виды операций. Летальность при объемных резекциях ПЖ оказалась значительно выше, чем при экономных секвестрэктомиях. Такой вывод потребовал от хирургов поиска альтернативных видов оперативных вмешательств.

В 1982 году Martin E.C., Karlson K.B., Fankuchen E.l. сообщили об успешном применении чрескожного дренирования постнекротических кист и абсцессов поджелудочной железы под рентгенкомпьютерным наведением. С этого времени, на наш взгляд, и был начат этап современной миниинвазивной хирургии некротического панкреатита.

Британская исследовательская группа во главе с Teerenhovi O. в 1988 году доказывает, что общая и послеоперационная летальность у больных с ОНП зависит не от объема операции, а от тех полиорганных изменений, которые возникают у больных вследствие стерильного ОНП или других его осложнений

[211]. В 1991 году Bradley E.L. обобщает уникальные данные об успешном консервативном лечении 194 больных со стерильным некротическим панкреатитом, которая подтверждалась многократными тонкоигольными аспирациями. Все пациенты выздоровели на фоне интенсивного медикаментозного лечения. Bradley E.L. делает осторожный, на то время вывод: ни сам стерильный некротический очаг, ни органная дисфункция не являются показанием к оперативному лечению [114]. Вслед за сообщением Bradley E.L. в мире проводятся множественные рандомизированные исследования об эффективности интенсивной терапии ОП. Однако результаты этих исследований не обнадежили: летальность при консервативном лечении стерильного ОНП существенно не отличалась, или даже превосходила послеоперационную летальность при хирургическом лечении [108, 202].

Gerzof S.G., Banks P.A., Robbins A.H. и соавторы в 1987 году продемонстрировали диагностическую точность, простоту и безопасность тонкоигольной аспирации содержимого некротического очага под КТ наведением с окрашиванием культуры по Граму [133].

Сложившиеся веками представления хирургов о гнойной инфекции определяют хирургическую тактику при инфицированном НП в пользу лапаротомии, продолжение которой в 80-90 годы XX столетия выглядит, как экономная секвестрэктомия и проточное дренирование сальниковой сумки с возможными программными санациями путем релапаротомии. В эти годы уровень послеоперационной летальности сохраняется в диапазоне 30-60 %. Наиболее частыми причинами хирургических неудач являются пролонгирование повторных вмешательств, недостаточный контроль за очагом воспаления и связанные с ними аррозивные кровотечения или прогрессирование сепсиса.

В 1988 году Bradley E.L. с коллегами совершенствуют хирургическую тактику при инфицированном ОНП: на первом этапе выполняются экономные этапные секвестрэктомии при открытой брюшной полости, а после очищения сальниковая сумка дренируется через поясничные области, а брюшная стенка

зашивается, проточное дренирование забрюшинного пространства продолжается. Методика получила название «open packing» [115].

Howard J.M., в 1996 году, сравнивая результаты открытых программируемых секвестрэктомий при ИНП показал, что послеоперационная летальность при инфицировании ПЖ значительно выше, чем при инфицированном парапанкреатите [176].

Наличие среди больных с ИНП пациентов с высокой степенью операционного риска для лапаротомии, отказ пациентов по различным причинам от традиционного лечения с развитием миниинвазивных технологий и совершенствованием методов лучевой диагностики исторически предопределили группу больных с миниинвазивными хирургическими вмешательствами. В литературе стали появляться сообщения об успешном лечении таких больных без лапаротомии [138].

В период 1980-90 гг. самым дискутабельным становится вопрос о времени применения оперативного вмешательства при НП. Сторонники ранних (в течение первой недели) операций оперировали преимущественно стерильный НП. Сторонники поздних операций (спустя 2-4 недели от начала заболевания) сталкивались с инфицированным НП и его поздними осложнениями. Отказавшись от хирургии стерильного НП, преимущества отсроченных операций стали очевидными. Возможность применения отсроченных операций сегодня определяется высоким качеством лучевой диагностики некротических изменений в очаге воспаления и вокруг него, управлением процессом разграничения некротических изменений и здоровой ткани [20, 21, 50, 93, 148].

В 1997 году дискуссия по этому вопросу в мировой литературе была завершена. Проспективное рандомизированное исследование Mier J., Leon E.L., Castillo A. et al. доказало уменьшение послеоперационной летальности при отсроченных операциях в сравнении с летальностью после ранних операций при тяжелом некротическом панкреатите в 3,4 раза [135].

Van Santvoort H.C. и др. считают, что у пациентов с доказанными инфицированным панкреонекрозом или подозрением на инфицирование

инвазивное вмешательство (чрескожное дренирование, эндоскопическое транслюминальное дренирование/некрэктомия, миниинвазивная или открытая некрэктомия) должно быть отложено, где это возможно, по крайней мере до 4-х недель от начала заболевания, чтобы позволить жидкостным коллектором отграничиться, сформироваться секвестрам (GRADE 1C, strong agreement), а ранняя открытая некрэктомия ассоциируется с неблагоприятным исходом. У ряда пациентов нет возможности отсрочить вмешательство до 4-х недель. Сроки повторных вмешательств (чрескожное дренирование, повторная эндоскопическая некрэктомия) должны быть основаны на клинических и визуализационных (УЗИ, КТ, МРТ) критериях [101, 155].

За период с 1992 года до наших дней диагностическая лапароскопия и лучевая диагностика позволили более качественно диагностировать ОП и его осложнения. Число диагностированных нетяжелых форм ОП увеличилось. Увеличение числа нетяжелых форм ОП привело к относительному снижению удельного веса больных с НП до 15-20 % от общего числа госпитализированных. Благодаря совершенствованию методов визуализации стремительно развивается новое направление в лечебной тактике – интервенционная радиология. Становится реальным микробиологическое исследование некротического очага (диагностика панкреатической инфекции – FNA) и миниинвазивное дренирование ЖС при НП.

Целый ряд исследователей выступили за необходимость миниинвазивного дренирования ЖС при их состоявшемся инфицировании [125, 164, 179, 182, 206].

Накопленный опыт дренирующих операций под контролем КТ и УЗ определил их приоритет для лечения панкреатических абсцессов и острых постнекротических кист [8, 89, 94].

Отношение исследователей к миниинвазивному дренированию стерильных ЖС до настоящего времени остается сдержанными из-за предположения о высокой вероятности ятрогенного инфицирования НП [181, 257]. Применение миниинвазивных дренирующих операций (МИДО) со временем продемонстрировало, что примерно у 10-20 % больных с ИНП удалось избежать

традиционного оперативного вмешательства. В большей степени успех был достигнут у тех больных, у которых удалось вымыть через дренаж секвестрированную ткань. Обширный инфицированный некроз, преобладание в нем «сухого» плотного компонента значительно удлиняли сроки дренирования, а соответственно и сроки стационарного лечения. Последнее обстоятельство подтолкнуло хирургов к разработке других способов секвестрэктомии при ИНП с минимальной травмой для больного: дренирование некротических полостей под контролем ультразвука при лапароскопии дренажами большего диаметра [14-30F], видеоскопические методы внебрюшинной секвестрэктомии люмбальным доступом, чрезгастральные эндоскопические способы некрсеквестрэктомии и др. [122, 137, 180, 184, 185, 218, 227, 232, 233]. Сводные статистические данные Bruennler и соавт. уже в наше время продемонстрировали общую летальность в диапазоне 12-30 % среди больных, которым в качестве хирургического лечения применялись только МИДО различными доступами и различными диаметрами дренажей [183].

При флегмоне забрюшинной клетчатки дренирование очага инфекции путем МИДО достигается хуже, да и не всегда это необходимо. Поэтому пути возможного решения вопроса заключаются в УЗИ-мониторинге (МРТ) с последующей вакуум-аспирационной терапией (ВАТ). Отрицательное давление обеспечивает более эффективную непрерывную эвакуацию экссудата из гнойно-некротической полости, ускоряет формирование и отторжение секвестров, что позволяет перевести лечение открытой раны в контролируемый управляемый процесс в закрытой среде и способствует более раннему купированию ССВР [65, 170].

NPWT – терапия (Negative pressure wound treatment) при гнойном перитоните снижает риск возникновения компартмент-синдрома и развитие тяжелого абдоминального сепсиса, приводит к снижению летальности, сокращает длительность пребывания в стационаре, в т.ч. стоимость лечения [200].

О том, что МИДО ведут к коренному изменению лечебной тактики при ОНП, впервые сообщил Mortelé K.J. в 2009 году [126]. Опыт применения МИДО у

241 больного имел минимальное количество осложнений, а послеоперационная летальность составила 8 %.

МИДО в лечении ИНП наряду с рациональной целенаправленной антибактериальной терапией позволили управлять сепсисом без опасной лапаротомии, а в случае крупноочагового НП контролировать инфекционный очаг и адекватно готовить больного к отсроченной операции – панкреатосеквестрэктомии (ПСЭ), которую следует производить не раньше 5-6 недель от начала заболевания. Положительный опыт миниинвазивного дренирования ЖС при ОНП нашел свое отражение в современных рекомендациях рабочих групп по изучению острого панкреатита в США [150, 199], Дании [210], Италии [187], Великобритании [224], Японии [158], Российской Федерации [11, 76].

Базируясь на результатах многоцентровых клинических исследованиях UK Working Party on Acute Pancreatitis в 2005 году публикует новые рекомендации по лечению ОП. Британской рабочей группой была определена и мультидисциплинарная бригада специалистов, участвующих в лечении больного с ОП: хирург, эндоскопист, врач интенсивной терапии, анестезиолог, гастроэнтеролог и специалист по нутритивной поддержке. Хирургическое вмешательство рекомендуется пациентам с инфицированным некрозом для достижения полного опорожнения всех полостей, содержащих некротический материал (уровень рекомендации B). Было отмечено, что существует противостояние между методами миниинвазивного дренирования под радиологическим контролем и хирургической некрсеквестрэктомией при ведении инфицированного панкреатического и перипанкреатического некроза. Миниинвазивное дренирование под радиологическим контролем должно предполагать, что чрескожный ширококанальный дренаж может быть достаточным для ведения инфицированного некроза [224].

Parekh D. в 2001-2006 гг. (США) выполняет некрсеквестрэктомии видеоссистированным лапароскопическим трансабдоминальным доступом. В группе из 18 больных у 15 одноэтапная, а у 3 многоэтапная лапароскопическая

секвестрэктомия явилась окончательным видом лечения. У 14 больных из 18 на первом этапе были выполнены дренирующие операции под радиологическим контролем. Операции были предприняты в среднем на 65 день после госпитализации (от 22 до 154 дня). Лапаротомий, операционных осложнений и летальности не было. Отсроченные секвестрэктомии вновь показали свою эффективность [151].

Миниинвазивные вмешательства все больше играют важную роль для приобретения драгоценного времени, необходимого для коррекции тех системных нарушений, которые угрожают жизни больного [31, 48, 51, 197, 226].

Британская рабочая группа заключила, что на время исследования (2002 год) не существует доказанной специфической терапии для лечения ОП [146]. Несмотря на первоначальные обнадеживающие результаты, эффективность антипротеаз (gabexate), антисекреторных пептидов (октреотид), и противовоспалительных препаратов (lexipafant) была опровергнута большими рандомизированными исследованиями [103, 150].

В 2006 году Датская рабочая группа по изучению ОП (the Dutch Acute Pancreatitis Study Group) приступила к рандомизированному контролируемому исследованию, посвященному изучению эффективности миниинвазивных хирургических вмешательств. Подобное исследование проводилось впервые. Научная программа получила название PANTER (**PA**ncreatitis, **N**ecrosectomy versus s**TE**p up app**R**oach). В исследуемую группу были включены пациенты, у которых применялась «пошаговая» или «расширяющая» (step-up approach) миниинвазивная методика хирургического лечения ОНП, суть которой состоит в первичном дренировании некротического очага (чрескожно или трансгастрально эндоскопически) с последующей (отсроченной на определенное время) видеоассистированной ретроперитонеальной некрсеквестрэктомией (VARD). В группу сравнения включены пациенты которым выполнялась первичная “открытоугольная” некрсеквестрэктомия [98, 165]. В 2010 году результаты программы PANTER были опубликованы. Рандомизированы 88 больных с инфицированным ОНП, имеющих местные и системные осложнения. Первичная

открытая секвестрэктомия выполнена 45 больным; по методике “step-up approach” – пролечено 43 пациента. CTSI (индекс тяжести ОП) в группах был одинаков. Умерли после операций 7 (16 %) и 8 (19 %) больных. Повторные некрэктомии были характерными для обеих групп, однако общее число операций в группе “step-up approach” было значительно меньше: 53 против 91. Среднее пребывание в ОИТ для группы “step-up approach” так же оказалось меньшим: 9 (0-281) против 11 (0-111) дней. Так же отличались и средние сроки стационарного лечения: 50 и 60 дней. Впервые были опубликованы и экономические затраты на стационарное лечение с дальнейшим 6-месячным наблюдением за больными. Экономический эффект нового подхода к лечению больных с ИНП составил 12 %. Средний срок некрэктомии при технологии “step-up approach” авторы определяют в 28 дней и не ранее, чем 14 дней после манифестации ОП, если не возникают другие жизненные показания. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование PANTER продемонстрировало клиническую и экономическую эффективность этапных миниинвазивных технологий в лечении больных с ОИНП [104].

Современный период развития абдоминальной хирургии характеризуется возрастающей технологичностью и малым травматизмом внедряемых операций. В наши дни уже целый ряд хирургических центров публикуют результаты внедрения эндоскопического дренирования некротических очагов с достаточно высоким процентом больных, у которых подобный вид лечения оказался окончательным [1, 31, 96, 97, 221]. Подобные сообщения обнадеживают. Сегодня происходит накопление опыта применения различных доступов к некротическому очагу. Ряд авторов предпочитают трансабдоминальный доступ, другие выступают за ретроперитонеоскопию.

Инфицированный некротический панкреатит (ИНП) определяет высокую (20-30 %) летальность. Клиническая и прогностическая значимость ИНП постепенно привела к идее о том, что профилактика инфицирования некроза может дать положительные результаты [193, 194]. Некоторые клинические исследования поддержали идею о том, что раннее назначение антибиотиков широкого спектра действия способствует снижению частоты инфицирования НП

[104, 203]. Однако два более поздних рандомизированных двойных слепых исследования [132, 190] эффективности антибактериальной профилактики у больных с тяжелым ОНП не показали. Более того ранняя антибактериальная профилактика у больных с тяжелым НП вообще сомнительна и имеет отрицательные моменты, такие как формирование полирезистентности и в перспективе – сужение арсенала противомикробных средств для борьбы с панкреатической инфекцией, тогда, когда это действительно необходимо. Антибиотикотерапия в последующем приводит к изменению микробной обсемененности инфицированных парапанкреальных тканей от мономикробной и грамотрицательной микрофлоры (кишечная палочка, клебсиелла) до полимикробной инфекции с увеличением грамположительных штаммов (стафилоккоков, энтерококков) и грибковой инфекции [17, 41, 234].

С другой стороны было доказано, что у 30 % больных с длительным применением антибактериальной терапии (АБТ) развивается кандидозная суперинфекция, которая сама по себе может служить причиной смерти. Если проводится АБТ, то продолжительность ее должна быть ограничена 14 днями [108, 144]. Метаанализ, включивший в себя 841 пациента с ОНП [209] в 2011 году не подтвердил статистической значимости антибиотикопрофилактики при тяжелом НП у больных, пролеченных как консервативно, так и после хирургических вмешательств. Предполагается, что инфицирование зависит от объема некротического поражения ПЖ, от степени вовлечения в некроз смежных тканей и качества лечения в первые часы от начала заболевания [6, 9, 44, 62, 67, 70, 86].

Доказано, что инфицирование ОНП является главным фактором для развития ПОН. Общепризнано, что высокое внутрибрюшное давление (ВБД) является отягощающим фактором для восстановления функции органов при абдоминальной травме и при перитоните любой этиологии [207, 211]. ОП является заболеванием, обычно связанным с повышением ВБД. Этому способствует секвестрация воспалительной жидкости в забрюшинное пространство, в свободную брюшную и в плевральные полости, в просвет

кишечника, токсический нейрогенный паралич кишечника, преждевременное энтеральное питание и т.п. Прогрессирование ВБД совпадает во времени с развитием ССВО и ПОН [26, 30, 153]. Поэтому предотвращение развития синдрома критического абдоминального давления стратегически рационально. Эвакуация воспалительной жидкости из брюшной полости, выведение токсинов из сосудистого русла имеют первостепенное значение. Ранняя стратификация больных тяжелым ОП имеет определяющее значение. Комплексная ИТ является обоснованной для системного мониторинга и динамического контроля за ВБД. Устойчивое повышение ВБД следует рассматривать в качестве показания к изменению тактики лечения. В комплекс ИТ должны быть включены изоволемическая гемодилюция, продленная вено-венозная гемофильтрация (continuous veno-venous haemofiltration CVVH), продленная перидуральная анестезия, а не хирургическое вмешательство [223].

Таким образом, результаты современных экспериментальных и клинических исследований ОП позволили к началу нынешнего столетия определить ряд важных постулатов:

- Острый панкреатит берет начало с острого повреждения ацинарных клеток;
- Пусковой механизм ОП заключается в активации внутриацинарных зимогенов с последующим местным и общим их патологическим воздействием;
- Пациенты обращаются за медицинской помощью с уже состоявшимся некротическим панкреатитом;
- Острый некротический панкреатит протекает стадийно и первично стерилен;
- Инфицирование некротического очага возникает за счет трансклеточной миграции инфекционного начала из кишечника либо из очагов хронической инфекции;

- ССВР, как и синдром полиорганной дисфункции, развиваются в ответ на «цитокиновую бурю», пик активности которой находится в интервале 48-72 часов от начала заболевания.

В то же время проблема диагностики и выбора лечебной тактики острого панкреатита продолжает оставаться актуальной.

Послеоперационная летальность при инфицированном некротическом панкреатите остается высокой и в разы превышает летальность при неинфицированном панкреатите.

Само существование национальных и международных Рабочих групп по пересмотру классификации ОП, принятой в 1992 году в Атланте, свидетельствует о ее незавершенности и постоянной ее модификации по мере достижения новых научных данных.

В хирургическом лечении осложнений ОП наметился прогресс за счет внедрения современных малотравматичных технологий.

Актуальными и до конца не решенными вопросами в лечении ОП остаются вопросы антибактериальной профилактики и лечения, вопросы определения сроков, вида и объема хирургического лечения ОП.

ГЛАВА 2

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика больных

Изучены результаты обследования и лечения 2548 больных с острым панкреатитом, госпитализированных в клинику хирургии и эндоскопии ГОО ВПО ДОННМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО на базе КУ «ЦГКБ № 16 г. Донецка» в период с 2010 по 2019 год включительно. Все пациенты были разделены на три группы в зависимости от лечебной тактики, которая применялась и претерпевала изменения в различные периоды работы клиники.

В качестве основной была принята третья группа (2018-2019 гг., n = 486), в которой были использованы все предложенные и внедренные лечебно-диагностические методы. Первая (2010-2013 гг., n = 1238) и вторая (2014-2017 гг., n = 824) группы использованы как группы сравнения.

Длительность заболевания до 24 ч отмечена у 1098 (43,1 ± 1,0 %) больных, от 25 до 72 ч – у 519 (20,4 ± 0,8 %), более 72 ч – у 931 (36,5 ± 1,0 %) (Рисунок 2.1.1).

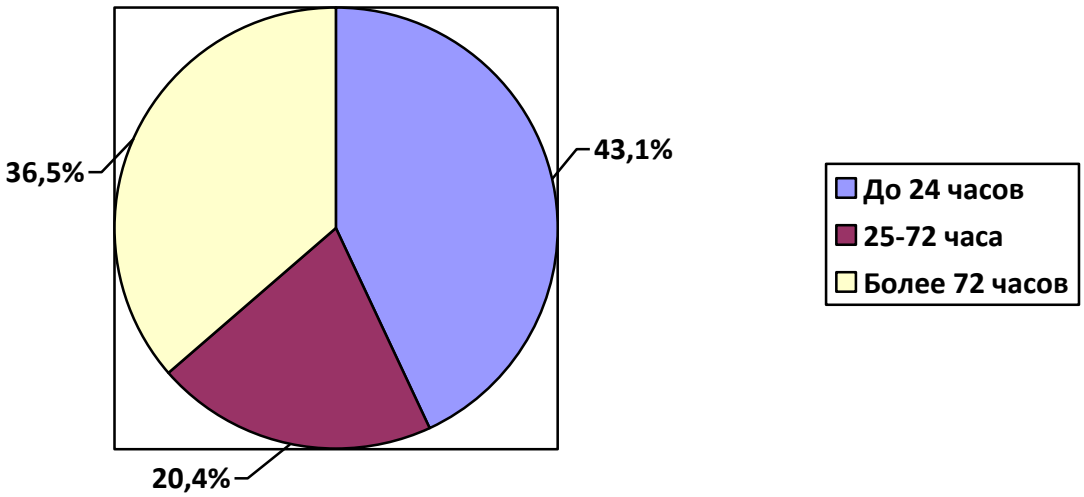


Рисунок 2.1.1. Длительность заболевания больных с острым панкреатитом

Возраст пациентов колебался от 18 до 80 лет, в т.ч. пациенты в возрасте до 50 лет составили 54,1 %. Средний возраст составил 48,6 ± 15,3 лет. Мужчин было 1572 (61,7 ± 1,0 %), женщин – 976 (38,3 ± 1,0 %).

Небилиарный панкреатит выявлен у 1942 (76,2 ± 0,8 %) больных, билиарный панкреатит – у 606 (23,8 ± 0,8 %). (Рисунок 2.1.2).

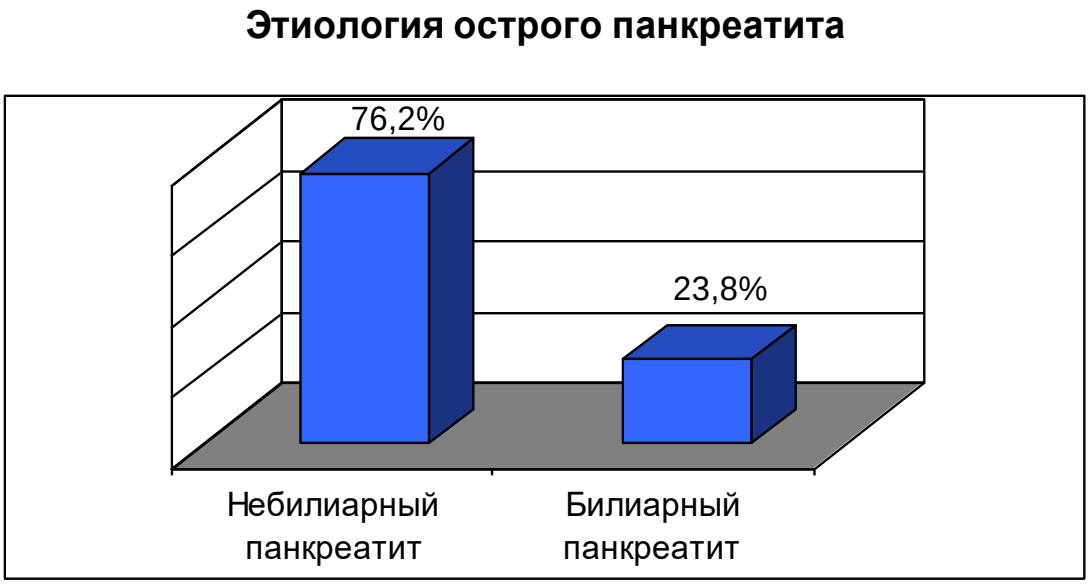


Рисунок 2.1.2. Этиология острого панкреатита

Оперировано 311 (12,2 ± 0,6 %) больных, консервативно пролечены – 2237 (87,8 ± 0,6 %). Легкий ОП выявлен у 2070 (81,2 ± 0,8 %) больных, среднетяжелый (СТОП) и тяжелый (ТОП) – у 478 (18,8 ± 0,8 %).

В первую группу (группа сравнения) вошли 1238 больных, пролеченных в период с 2010 по 2013 гг. Возраст пациентов от 25 до 80 лет. Пациенты в возрасте до 50 лет составили 54,9 %. Средний возраст составил 48,2 ± 14,6 лет. Мужчин было 874 (70,6 ± 1,3 %), женщин – 364 (29,4 ± 1,3 %). Длительность заболевания до 24 ч отмечена у 291 (23,5 ± 1,2 %) больных, от 25 до 72 ч – у 219 (17,7 ± 1,1 %), более 72 ч – у 728 (58,8 ± 1,4 %). Легкий ОП выявлен у 972 (78,5 ± 1,2 %) больных, среднетяжелый и тяжелый – у 266 (21,5 ± 1,2 %).

В этой группе больных применялась лечебная тактика, в основу которой была положена стратификация больных по степени тяжести ОП в момент

госпитализации, интенсивная терапия в условиях ОИТ для больных с ТОП. В качестве диагностических и консервативных лечебных мероприятий применялись: сонографический мониторинг, контроль внутрибрюшного давления, регидратационная терапия, продленная эпидуральная анестезия (ПЭА), раннее энтеральное питание, профилактика инфицирования некротических очагов в режиме антибактериальной терапии для больных с ТОП. Хирургические вмешательства включали: ранние (в первые сутки с момента обнаружения) пункционные дренируюшие вмешательства под контролем ультразвука, как при неинфицированных, так и при инфицированных отграниченных и неотграниченных ЖС. Показаниями к лапаротомии были: абдоминальный компартмент-синдром; аррозивное кровотечение; вклиненный конкремент в ампулу большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Показанием к люмботомии были инфицированные ЖС в забрюшинном пространстве.

Удельный вес инфицирования некротического панкреатита среди больных с ТОП и СТОП (n = 235) составил – 37,9 ± 3,2 % (89 пациентов) (Рисунок 2.1.3).

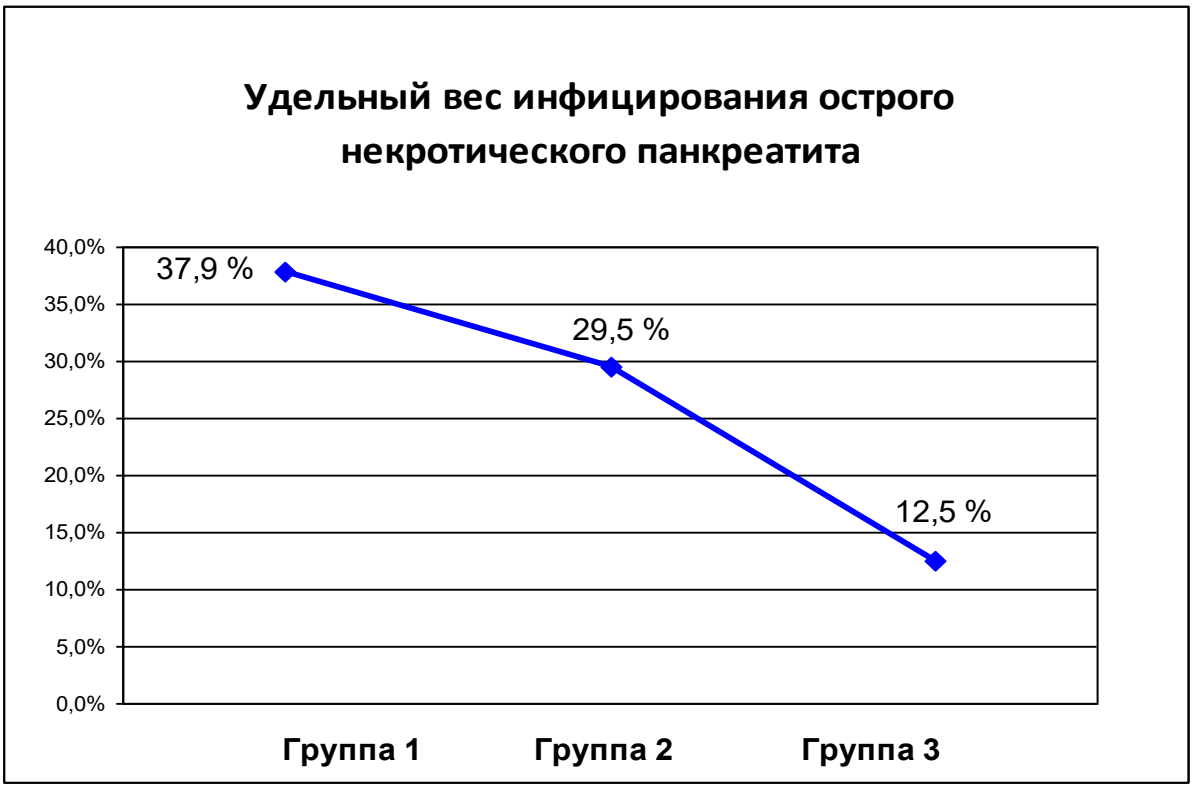


Рисунок 2.1.3. Удельный вес больных в группах с острым инфицированным некротическим панкреатитом с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания

Инфекционных осложнений и летальных исходов у пациентов с легким течением заболевания всех исследуемых групп не отмечено, однако включение данной категории пациентов в исследование считаем обязательным, так как профилактика инфицирования острого панкреатита и снижение летальности зависят от своевременной стратификации по степени тяжести, которая и определяет хирургическую тактику уже на этапе приемного отделения.

Во вторую группу (группа сравнения) вошли 824 пациента, пролеченных в клинике в период с 2014 по 2017 гг. включительно. Возраст пациентов от 18 до 80 лет. Пациенты в возрасте до 50 лет составили 51 %. Средний возраст составил 50,5 ± 16,8 лет. Мужчин было 572 (69,4 ± 1,6 %), женщин – 252 (30,6 ± 1,6 %). Длительность заболевания до 24 ч отмечена у 162 (19,6 ± 1,4 %) больных, от 25 до 72 ч – у 125 (15,2 ± 1,2 %), более 72 ч – у 537 (65,2 ± 1,7 %). Легкий ОП выявлен у 647 (78,5 ± 1,4 %) больных, среднетяжелый и тяжелый – у 158 (19,2 ± 1,4 %).

В этой группе больных была применена усовершенствованная лечебная тактика ведения больных, главными отличиями которой явились: ограничение показаний к применению пункционных дренирующих операций – отказ от МИДО при неинфицированных жидкостных коллекторах; отказ от антибактериальной профилактики инфицирования очагов некроза у больных с ТОП в комплексе лечения; операции путем люмботомии при инфицированных и неинфицированных парапанкреатитах завершали вакуум-аспирационной терапией (ВАТ). Удельный вес инфицирования НП среди больных с ТОП и СТОП (n = 146) составил – 29,5 ± 3,8 % (43 пациента) (Рисунок 2.1.3).

В третью группу (основная группа) вошли 486 больных, пролеченных в клинике в период с 2018 по 2019 гг. включительно. Возраст пациентов от 23 до 78 лет. Пациенты в возрасте до 50 лет составили 53 %. Средний возраст составил 52,1 ± 14,5 лет. Мужчин было 310 (63,8 ± 2,2 %), женщин – 176 (36,2 ± 2,2 %). Длительность заболевания до 24 ч отмечена у 173 (35,6 ± 2,2 %) больных, от 25 до 72 ч – у 96 (19,8 ± 1,8 %), более 72 ч – у 217 (44,6 ± 2,3 %). Легкий ОП выявлен у 432 (88,9 ± 1,4 %) больных, среднетяжелый и тяжелый – у 54 (11,1 ± 1,4 %).

В лечебную тактику третьей группы было внесено следующее изменение: люмботомию проводили уже на этапе воспалительной инфильтрации паранефрия (забрюшинного пространства) у больных с прогностическими биохимическими маркерами летального исхода с последующей ВАТ.

Удельный вес инфицирования НП среди больных с ТОП и СТОП (n = 48) составил – 12,5 ± 4,8 % (6 пациентов) (Рисунок 2.1.3).

Летальность во всех группах больных характеризовалась двумя ее пиками (Рисунок 2.1.4).

Рисунок 2.1.4. Пики летальности в группах больных с острым панкреатитом

Первый пик летальности обусловлен полиорганной недостаточностью в период эндотоксинового шока у больных с тотальным или субтотальным некротическим панкреатитом. Все пациенты (49 пациентов, 10,3 ± 1,4 %) скончались в ОИТ. У 21 (4,4 ± 0,9 %) пациента летальные исходы последовали в первые 36-72 часа с момента появления абдоминальной боли. Противошоковые мероприятия были безуспешными. Во всех случаях ранней смерти больных некротические изменения в ПЖ и в парапанкреальной клетчатке были стерильными.

Летальность в группах отражена на Рисунке 2.1.5.

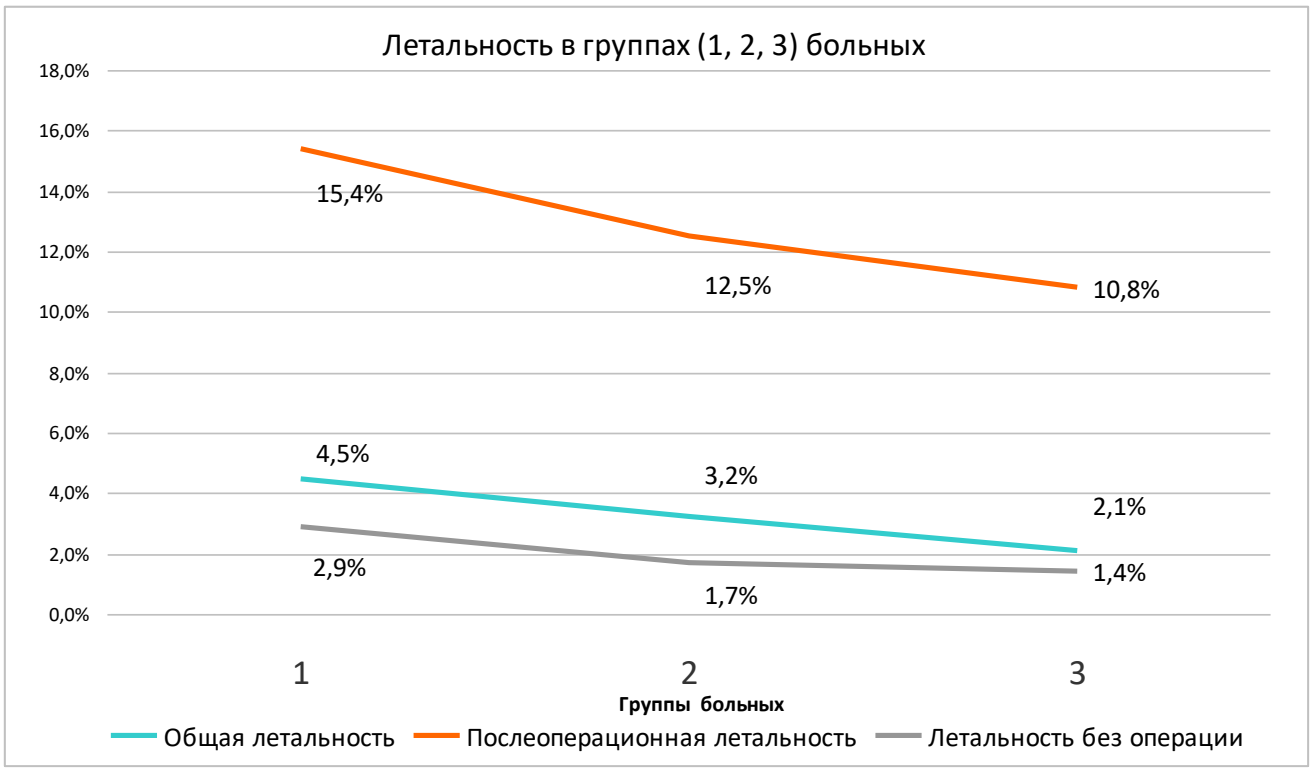


Рисунок 2.1.5. Летальность в группах больных с острым панкреатитом

Второй пик летальности был связан с развитием тяжелого сепсиса (Рисунок 2.1.4). Умерло 43 (9,0 ± 1,3 %) пациента. Летальные исходы второго временного пика относились к концу 4-й недели и позже от начала заболевания.

2.2. Методы исследований

Клинические исследования.

В обследовании больных с ОП придерживались рекомендаций, разработанных национальными рабочими группами по пересмотру международной классификации Острого панкреатита, предложенной в Атланте в 1992 году и обновленных в 2013 году [119, 151], а также рекомендациями Всемирного общества экстренной хирургии (WSES), разработанными и опубликованными в июне 2019 года [212, 223].

Острый панкреатит считали доказанным, если при характерной клинической картине имелись повышение уровня сывороточной α-амилазы в два

раза и более и сонографические признаки ОП или его местных осложнений (неотграниченные и отграниченные жидкостные скопления, парапанкреальная инфильтрация).

Стратификация больных по степени тяжести ОП в приемном покое в первой группе проводилась по клиническим критериям (Багненко С.Ф. и соавт., 2004г.), а во второй и третьей группах – по клиническим признакам и рутинным лабораторным критериям, разработанным в клинике [12, 13]. Первично, в день обращения, все пациенты с ОП имели две дефиниции – нетяжелый (легкий) ОП и тяжелый ОП. Все пациенты с тяжелым ОП были госпитализированы в ОИТ. Пациенты с нетяжелым ОП госпитализировались в общехирургические отделения.

Ожирение пациентов подтверждали согласно критериям Всемирной организации здравоохранения по ожирению (IOTF WHO TRS 894) при индексе массы тела (ИМТ) $\geq$ 30 кг/м^2.

Перитонеальную симптоматику подтверждали клинически и при наличии любого количества выпота в брюшной полости, документированного при УЗИ или при лапароцентезе (лапароскопии).

Плевральный выпот и гидроперикард регистрировали сонографически и рентгенологически.

Оценка системной воспалительной реакции выполнялась по рекомендациям международной согласительной конференции Sepsis-3 [219].

Ультразвуковое исследование.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, плевральной полости и забрюшинного пространства выполнялось всем пациентам, доставленным в клинику с подозрением на ОП. Исследования выполнялись на аппаратах УЗ-диагностики: SONOACE-6000MT (Medison, Корея), TOSHIBA XARIO SSA – 660A (Япония) с применением мультичастотных датчиков, использованием цветового допплеровского картирования и энергетического сканирования в реальном масштабе времени.

Пункционные дренирующие операции (ПДО-УЗ) под контролем ультразвука выполняли под общей седацией больного, под местным обезболиванием, одно- и двухступенчатой методиками с использованием стилет-дренажей типа «Pig tail» различных фирм-производителей.

Объем некротического поражения ПЖ классифицировали по критериям клиники Mayo (1974 год), где объем головки ПЖ соответствует 50 %, перешеек – 10 %, тело – 30 %, хвост – 10 % объема [145].

Ультразвуковая диагностика ОП и его осложнений осуществлялась при госпитализации больного, а также в динамике каждые 24 часа при нахождении в ОИТ и каждые 48 часов при нахождении пациента в хирургическом отделении. При рецидиве ССВР проводили УЗ-контроль.

Лабораторные исследования.

Общеклинические анализы крови и мочи, биохимические лабораторные исследования выполнены в клинической и биохимической лабораториях ГБУ «ЦГКБ № 16 г. Донецка». Все лабораторные показатели оценивались в динамике.

Биохимические исследования. С целью определения активности воспалительного процесса, уровня эндогенной интоксикации и эффективности лечения больных ОИНП, находившихся в клинике с 2014 по 2017 гг., исследовали показатели системного гомеостаза (С-реактивный белок (СРБ), сиаловые кислоты, молекулы средней массы (МСМ), окисленные модифицированные белки (ОМБ), метаболиты оксида азота (МОА), серомукоиды) на этапах лечения (до начала оперативного лечения, на 1-3, 7-10, 12-15, 20-25 сутки после оперативного вмешательства) согласно карты обследования пациента (приложение № 1) в центральной научно-исследовательской лаборатории ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

Контрольными значениями послужили референтные границы исследуемых показателей.

Уровень СРБ определяли с помощью набора реагентов «СРБ-ОЛЬВЕКС» (ООО «ОЛЬВЕКС-ДИАГНОСТИКУМ», г. Санкт-Петербург, Россия) методом латекс-агглютинации. Нормальные значения для взрослых – до 6 мг/л.

Количество серомукоидов в сыворотке крови определяли турбидиметрическим методом по калибровочной кривой в относительных единицах мутности, построенной на основании колориметрирования суспензии сернокислого бария [82]. Референтные величины составляют 0 – 5 относительных единиц мутности.

Метод определения сиаловых кислот основан на их реакции с хлорной кислотой и реактивом Эрлиха с регистрацией оптической плотности окрашенного комплекса на спектрофотометре «Specord 200» при длине волны 540 нм [81]. Референтные величины: 1,9 – 2,5 ммоль/л.

Сумму метаболитов оксида азота – нитритов (NO_2) и нитратов (NO_3) в сыворотке крови определяли с помощью реактива Грисса с последующим колориметрическим измерением оптической плотности продукта реакции розово-красного цвета на КФК-3 [55]. Референтные величины: 4,2 – 4,6 мкмоль/л.

Для определения уровня маркеров эндогенной интоксикации молекул средней массы (МСМ) применяли скрининговый метод, основанный на осаждении белков из исследуемой жидкости 10 % раствором трихлоруксусной кислоты (ТХУ) с последующим центрифугированием и определением спектров поглощения света кислоторастворимой фракции сыворотки крови в диапазоне 238 нм – 280 нм [38]. Референтные величины: МСМ 238 нм 0,56 – 0,76, МСМ 254 нм 0,18 – 0,24, МСМ 260 нм 0,16 – 0,28, МСМ 280 нм 0,18 – 0,30 Е/мл.

Окисленные модифицированные белки (ОМБ) определяли с помощью регистрации оптической плотности динитрофенилгидразонов на спектрофотометре «Specord 200» при длине волны 370 нм [54]. Референтные величины 12,0 – 20,0 мкмоль/л.

Бактериологическое исследование.

Бактериологическое исследование пункционного и операционного материала из некротического очага проводили в коммерческой бактериологической лаборатории «Био-Лайн», в бактериологической лаборатории «Университетской клиники» ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО.

Эндоскопические исследования.

Эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, ретроградную холангиографию, эндоскопическую папиллосфинктеротомию и механическую литоэкстракцию выполняли в эндоскопическом отделении клиники. Использовали эндоскопическое оборудование фирм OLYMPUS (VIDEO SYSTEM CENTER CV – 150, GIF TYPE Q150, TJF TYPE 150) и PENTAX (JAPAN, ED-3490TK, EG-2990i, EC-3890Li/Fi/Mi/Fi2/Mi2).

Статистическая обработка, анализ данных и прогнозирование.

Клинические, ультразвуковые, эндоскопические, лабораторные данные, хирургические операции, медикаментозная терапия, исход заболевания (всего 78 параметров) были организованы в виде электронных таблиц программы *LibreOffice Calc*.

Анализ результатов исследования проводился с использованием пакета анализа Medstat. Построение и статистический анализ нейросетевых моделей для выявления факторных признаков, связанных с риском летального исхода при остром инфицированном некротическом панкреатите, осуществлен в пакете анализа *Statistica Neural Networks 4.0C (StatSoft Inc., 1999)* [40, 45, 56].

Модели прогнозирования реализованы в среде табличного процессора *LibreOffice Calc*. Были использованы методы построения и анализа логистических моделей регрессии, методы построения многофакторных моделей классификации. Для выявления факторов, связанных с риском летального исхода при ОИНП использовался метод «генетического алгоритма» отбора, поскольку стандартные методы пошаговой регрессии могли привести к ошибочным заключениям, а метод полного перебора неосуществим из-за большого количества анализируемых факторных признаков. Качество построенных моделей оценивалось их чувствительностью и специфичностью, рассчитывался 95 % доверительный интервал (95 % ДИ) показателей. Для оценки адекватности многофакторных математических моделей и тестов прогнозирования эффективности лечения использовались показатели площади под ROC-кривой (AreaUnderCurve – AUC).

Статистическая обработка показателей системного гомеостаза проводилась в несколько этапов. На первом этапе изучалось соответствие собранного статистического материала нормальному закону распределения. Как известно [42], один из способов оценки нормальности распределения основан на сравнении средней арифметической, моды и медианы. Они должны быть равны или близки по значению между собой, а коэффициенты эксцесса и асимметрии равны или близки нулю. Анализ показал, что ни один из изучаемых нами биохимических признаков не соответствует нормальному закону распределения. В связи с этим дальнейшая статистическая обработка проводилась с использованием непараметрических методов обработки статистических данных.

Математическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ «STATISTICA 6.5» [99]. На первом этапе рассчитывали групповые показатели описательной статистики – среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней (m), медиану (Me), а также минимум и максимум значений в выборке. Формат представления данных в тексте и таблицах следующий: M ± m; Me (Минимум – Максимум).

Расчет средних значений ($\bar{X}$) и оценку их достоверности ($S_{\bar{X}}$) проводили по формулам:

$$\bar{X} = \frac{\Sigma vp}{n}. \qquad (2.1)$$

$$S_{\bar{X}} = \frac{\delta}{\sqrt{n}}, \qquad (2.2)$$

где $\sum Vp$ – сумма произведений вариант и частот;

p – частота встречаемости вариант.

n – общее число наблюдений, или объем выборки;

σ – стандартное отклонение для всей выборки, которое определялось по формуле:

$$\delta = \frac{\sum (v - \bar{x})^2 \times p}{n}, \qquad (2.3)$$

где $(v - \bar{x})$ – отклонение варианты от средней арифметической.

Для каждой выборки данных проводили тесты нормальности (Колмогорова-Смирнова). Проверку гипотезы о равенстве генеральных средних арифметических значений в группах сравнения проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни для независимых переменных. Нулевую гипотезу отвергали в случае $p < 0,05$.

Для попарного сравнения средних значений в двух независимых группах данных мы использовали U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney test), который является наиболее мощной непараметрической альтернативой t-критерию Стьюдента [66]. Расчет проводили по формуле:

$$U = (n_1 \times n_2) + \frac{n_x \times (n_x + 1)}{2} - T_x, \quad (2.4)$$

где n_1 и n_2 – количество испытуемых в выборках 1 и 2;

T_x – большая из двух ранговых сумм;

n_x – количество испытуемых в группе с большей суммой баллов.

При изучении динамики изменения средних значений показателей в исследуемых группах мы использовали Т-критерий Вилкоксона (Wilcoxon test), который также является непараметрической альтернативой t-критерия сравнения средних в двух зависимых (сопряженных) выборках [88].

Расчет критерия Вилкоксона проводили по формуле:

$$T = \sum R_r \quad (2.5)$$

где R_r – ранговые значения сдвигов с более редким знаком.

Для показателей, характеризующих качественные (или альтернативные) признаки, указывалось абсолютное число и относительная частота в процентах (P, %) с ошибкой репрезентативности (± m).

Попарное сравнение таких признаков в группах между собой проводили с помощью t-критерия Стьюдента для не связанных групп по формуле:

$$t = \frac{P_1 - P_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} \quad (2.6)$$

ГЛАВА 3
ПРИЧИНЫ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ И ФАКТОРЫ ИНФИЦИРОВАНИЯ ТЯЖЕЛОГО НЕКРОТИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

3.1. Причины летальных исходов у больных с острым инфицированным некротическим панкреатитом

Для выявления причин летальных исходов у больных острым инфицированным некротическим панкреатитом (ОИНП) нами проведен ретроспективный анализ результатов лечения 231 больного ОИНП, пролеченных в хирургических отделениях клиники хирургии и эндоскопии Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького с 2000 по 2013 гг. на базе Центральной городской клинической больницы № 16 г. Донецка.

Данная группа больных была организована для изучения факторов риска летального исхода среди наибольшего числа умерших от гнойных осложнений НП. Хирургическая тактика в этой группе больных определялась наличием и распространенностью неинфицированных и инфицированных жидкостных скоплений.

В данной дополнительной группе больных женщин было 85 (36,8 ± 3,2 %), мужчин – 146 (63,2 ± 3,2 %). Возраст пациентов от 18 до 80 лет. Средний возраст составил 48,3 ± 14,9 лет. Некроз паренхимы поджелудочной железы (ПЖ) менее 30 % ее объема (очаговый, R1) выявлен у 21 (9,1 ± 1,9 %) пациента, некроз паренхимы ПЖ от 30 до 50 % (R2) – у 143 (61,9 ± 3,2 %) пациентов, более 50 % некроза паренхимы ПЖ (субтотально-тотальный, R3) – у 67 (29,0 ± 3,0 %).

Тяжесть ОП определяли при госпитализации больного по клиническим критериям (Багненко С.Ф. и соавт., 2004 г.). Оценку органной недостаточности и динамику заболевания у больных с ТОП, находившихся на лечении в ОИТ – по шкале SOFA [123, 211].

У всех больных этой группы применялась антибактериальная профилактика (АБП) инфицирования некротических очагов ПЖ и парапанкреатических жидкостных скоплений для больных с ТОП в комплексе лечения при госпитализации в ОИТ.

МИДО применялись при отграниченных и неотграниченных неинфицированных и инфицированных жидкостных скоплениях (ЖС). У 47 (20,3 ± 2,6 %) пациентов данной группы при неинфицированных ЖС произведены ранние (в первые сутки с момента обнаружения) пункционные дренируюшие вмешательства под контролем ультразвука, из которых у 32 (68,1 ± 6,8 %) выявлено инфицирование очагов некроза и жидкостных коллекторов даже на фоне проводимой АБП в режиме антибактериальной терапии (АБТ), что было подтверждено бактериологическими данными.

Открытые способы дренирования применялись при неотграниченных инфицированных ЖС и при крупноочаговом инфицированном отграниченном поражении ПЖ. При открытом способе операций преобладали люмботомии и оментобурсостомии. Послеоперационная летальность у больных ОИНП в этой группе отражена в Таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1

Послеоперационная летальность (в %) у больных с отграниченными (ОИЖС) и неотграниченными инфицированными ЖС (НОИЖС)

	Кол-во больных	Умерло	
		Абс.	%
ОИЖС	126 (54,5 %)	12	9,5 ± 2,6
НОИЖС	105 (45,5 %)	28	26,7 ± 4,3
Всего	231 (100 %)	40	17,3 ± 2,5

Летальность у больных с ТНП, осложненным НОИЖС оказалась в 2,8 раза выше, чем у больных с ОИЖС. Причинами смерти у 36 (90,0 ± 4,7 %) пациентов

явился тяжелый сепсис, у 3 (7,5 ± 4,2 %) – аррозивное кровотечение из селезеночной артерии, у 1 (2,5 ± 2,5 %) – ТЭЛА.

У 149 (64,5 ± 3,1 %) больных этой группы имелись сопутствующие заболевания (Таблица 3.1.2).

Таблица 3.1.2

Структура сопутствующих заболеваний у больных острым инфицированным некротическим панкреатитом, n = 231

Сопутствующие заболевания	Показатель	
	Абс.	%
Гипертоническая болезнь, стадия I	46	19,9 ± 2,6
Гипертоническая болезнь, стадия II	60	26,0 ± 2,9
Нарушение сердечного ритма	31	13,4 ± 2,2
ИБС. Недостаточность кровообращения, ст. I	66	28,6 ± 3,0
ИБС. Недостаточность кровообращения, ст. II А	21	9,1 ± 1,9
ИБС. Недостаточность кровообращения, ст. II Б	2	0,9 ± 0,6
Острая пневмония (ОРДС)	31	13,4 ± 2,2
Постинфарктный кардиосклероз	4	1,7 ± 0,9
Сахарный диабет, II тип	25	10,8 ± 2,0
Бронхиальная астма	2	0,9 ± 0,6
Ожирение II-III степени	91	39,4 ± 3,2
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	7	3,0 ± 1,1
Хронический пиелонефрит, ХПН – 0-I	14	6,1 ± 1,6
Хроническая сосудистая мозговая недостаточность 1-2 степени	25	10,8 ± 2,0
Хронический гепатит	8	3,5 ± 1,2

Наибольше количество больных было с ожирением (39,4 ± 3,2 %), ИБС недостаточностью кровообращения, ст. I (28,6 ± 3,0 %), гипертонической болезнью I и II стадии (19,9 ± 2,6 % и 26,0 ± 2,9 %, соответственно).

Из 40 умерших пациентов у 25 (62,5 ± 7,7 %) имело место ожирение I (ИМТ ≥ 30 и < 35 кг/м^2) и II (ИМТ ≥ 35 и < 40кг/м^2) степени.

У 29 (72,5 ± 7,1 %) умерших отмечен некроз ПЖ более 50 % объема, у 10 (25,0 ± 6,8 %) – от 30 до 50 % объема ПЖ и у 1 (2,5 ± 2,5 %) – некроз ПЖ менее 30 % объема.

Анализ результатов лечения, структуры сопутствующей патологии, эффективности антибактериальной профилактики инфицирования НП и послеоперационной летальности у больных данной группы определил следующие клинические особенности:

1. Инфицирование очагов некроза и жидкостных коллекторов возникло у 68,1 % пациентов, перенесших МИДО по поводу асептических ЖС на фоне проводимой АБП в режиме АБТ.

2. Некроз ПЖ в объеме ее 30 % и выше, сопровождаемый парапанкреатитом у больных с ИМТ ≥ 30 кг/м^2, завершался инфицированием.

3. У больных ОИНП с тяжелым сепсисом, которым с момента госпитализации проводилась антибактериальная профилактика инфицирования, к выполнению санирующих операций высевались устойчивые ко всем используемым антибактериальным средствам ассоциации бактериальных штаммов.

4. Послеоперационная летальность у оперированных больных с неотграниченными инфицированными жидкостными скоплениями (26,7 ± 4,3 %) была в 2,8 раза выше, чем в группе с отграниченными (9,5 ± 2,6 %).

3.2. Факторы риска летального исхода при остром инфицированном некротическом панкреатите

Для выявления факторных признаков, связанных с риском летального исхода при остром инфицированном некротическом панкреатите (ОИНП) нами был использован метод построения и анализа нейросетевых моделей.

3.2.1. Прогнозирование риска летального исхода при остром инфицированном некротическом панкреатите

При построении нейросетевой модели использовали результаты лечения 231 пациента с ОИНП, которые были пролечены в хирургических отделениях КУ «ЦГКБ № 16 г. Донецка».

В 191 (82,7 ± 2,5 %) случаях лечение завершилось благоприятно, в 40 (17,3 ± 2,5 %) случаях исход был летальным. Все клинические случаи с использованием генератора случайных чисел были разделены в 3 множества: обучающее (181 случай), контрольное (20 случаев) и подтверждающее (30 случаев).

В качестве результирующего признака рассматривался исход лечения (переменная Y): в случае летального исхода Y = 1, в случае благоприятного исхода Y = 0. В качестве факторных признаков при проведении анализа рассматривались 78 признаков: пол, возраст, давность заболевания, объем некроза паренхимы поджелудочной железы (R1 – < 30 %, R2 – 30-50 %, R3 – > 50 %), этиология (небилиарная: одностороннее питание с преимущественным приемом жирной пищи, употребление алкоголя или его суррогатов; билиарная), наличие абсцесса сальниковой сумки, абсцесса парапанкреальной клетчатки, флегмоны парапанкреальной клетчатки (одно- или двусторонняя, тазовая) либо их сочетание, гнойного перитонита, синдрома системной воспалительной реакции, сепсиса, геморрагического характера ферментативного выпота, ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м^2), нарушение ментального статуса (делирий, кома, энцефалопатия) при поступлении, оперативные пособия (лапароцентез/лапароскопия, пункционно-дренирующие операции под контролем ультразвука, лапаротомия, программные санации брюшной полости, люмботомия, панкреатосеквестрэктомия, этапные секвестрэктомии), время операции от момента поступления, физиологические параметры (АД при поступлении, диастаза мочи, наличие выпота при лапароцентезе/лапароскопии, амилаза выпота, лейкоциты крови и лейкоцитарная формула, лейкоцитарный индекс интоксикации, СОЭ, эритроциты, амилаза крови, билирубин и его фракции, мочевина, остаточный азот, общий белок, альбумин,

гематокрит, сахар крови, уровень трансаминаз). Также учитывали содержимое патологического очага, полученное во время операции (гнойное, геморрагическое или серозное), ультразвуковое исследование при поступлении (наличие асептических постнекротических панкреальных и парапанкреальных жидкостных скоплений, билиарной гипертензии, парапанкреального инфильтрата, паралитического илеуса, абсцесса ПЖ/СС, парапанкреальной флегмоны). В том числе анализировались стартовая антибактериальная профилактика в режиме антибактериальной терапии (группы: карбапенемы, цефалоспорины 3-4 поколений, фторхинолоны, пенициллины), наличие гипотонии (АДср < 70 мм рт.ст.), требующей вазопрессорной терапия (мезатон, допамин, кортикостероиды), применение перидурального блока, 5-фторурацила, синтетических аналогов соматостатина, гастроцепина, блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов (ранитидин, фамотидин), ингибиторов протонной помпы (омепразол), нестероидных противовоспалительных препаратов, активной детоксикации (плазмаферез), иммуномодуляторов.

На первом этапе исследования строилась линейная нейросетевая модель прогнозирования на основании всех 78 признаков. Модель адекватна, чувствительность модели на обучающем множестве составила 100 % (95 % ДИ 94,5 % – 100 %), специфичность – 95,9 % (95 % ДИ 91,2 % – 98,1 %).

Для выявления факторов, связанных с риском летального исхода, был проведен отбор наиболее значимых признаков с использованием генетического алгоритма (ГА) отбора. В результате было отобрано 5 факторных признаков: распространенность некроза поджелудочной железы (ПЖ), абсцесс поджелудочной железы и/или сальниковой сумки (ОИЖС), геморрагический характер ферментативного выпота, ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м$^{2)}$, гипотония (АДср < 70 мм рт. ст.) в первые 24-48 часов при госпитализации в ОИТ. На выделенном наборе признаков была построена линейная нейросетевая модель прогнозирования риска летального исхода. Чувствительность этой модели на обучающем множестве составила 82,4 % (95 % ДИ 67,4 % – 93,4 %), специфичность – 84,4 % (95 % ДИ 78,0 % – 89,8 %), на подтверждающем

множестве чувствительность модели составила 75,0 % (95 % ДИ 6,2 % – 100 %), специфичность – 76,9 % (95 % ДИ 58,2 % – 91,3 %). При сравнении показателей модели на обучающем и подтверждающем множествах статистически значимого различия не выявлено (p = 0,75 при сравнении чувствительности, p = 0,52 при сравнении специфичности), что свидетельствует об адекватности построенной модели. Для выявления силы и направленности влияния пяти выделенных факторных признаков была построена логистическая модель регрессии, модель адекватна (χ^2 = 79,9, p < 0,001). Результаты анализа коэффициентов логистической модели регрессии приведены в Таблице 3.2.1.1.

Таблица 3.2.1.1

Коэффициенты пятифакторной модели регрессии прогнозирования риска летального исхода при остром инфицированном некротическом панкреатите

Факторный признак	Значение коэффициентов модели прогнозирования, b ± m	Уровень значимости отличия коэффициента от 0	Показатель отношения шансов, ОШ (95 % ДИ)
Распространенность панкреонекроза (R3-R1)	1,8 ± 0,4	< 0,001*	5,9 (1,4 – 14,4)
ОИЖС (Абсцесс ПЖ/СС)	1,0 ± 0,5	0,04*	0,4 (0,1 – 0,9)
Геморрагический выпот	1,0 ± 0,5	0,03*	2,7 (1,1 – 6,8)
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м^2)	1,9 ± 0,5	< 0,001*	7,0 (2,8 – 17,6)
Гипотония в первые 24-48 часа (АДср < 70 мм рт.ст.)	1,2 ± 0,5	0,02*	3,4 (1,2 – 10,1)

Для проведения оценки рассчитывался показатель отношения шансов (ОШ), а также их 95 % ДИ. Величина ОШ более единицы означает повышенный риск случая, а величина менее единицы – пониженный риск.

Из анализа коэффициентов логистической модели регрессии следует, что риск летального исхода выше (p < 0,001) при субтотально-тотальном (R3) некрозе

ПЖ (> 50 %), ОШ = 5,9 (95 % ДИ 1,4 – 14,4) по сравнению с очаговым (R1, некроз ПЖ < 30 %). При ОИЖС (абсцессе ПЖ и/или СС) риск летального исхода статистически значимо (p = 0,04) снижается, ОШ = 0,4 (95 % ДИ 0,1 – 0,9) по сравнению с НОИЖС. Данный факт еще раз подтверждает, что наиболее благоприятным течением инфицированного некротического панкреатита является отграничение гнойного процесса в сальниковой сумке или парапанкреальной клетчатке.

Возрастание (p = 0,03) риска летального исхода выявлено при наличии геморрагического характера ферментативного перитонита во время лапароцентеза (лапароскопии), ОШ = 2,7 (95 % ДИ 1,1 – 6,8). Риск летального исхода возрастает (p < 0,001) при наличии ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м^2), ОШ = 7,0 (95 % ДИ 2,8 – 17,6) Возрастание (p = 0,02) риска летального исхода, ОШ = 3,4 (95 % ДИ 1,2 – 10,1) выявлено при исходной гипотонии (АДср < 70 мм рт. ст.) в первые 24-48 часов при госпитализации в ОИТ, требующей применения вазопрессорных препаратов в комплексном лечении НП для поддержания эффективной гемодинамики.

3.2.2. Построение компьютерной модели прогнозирования риска летального исхода при остром инфицированном некротическом панкреатите

Для выявления наличия нелинейных связей факторных признаков с риском летального исхода была построена нелинейная нейросетевая модель (типа многослойный персептрон) прогнозирования этого риска (переменная Y) для выделенных пяти факторных признаков: распространенность некроза поджелудочной железы, R1-R3 (X1), ОИЖС (X2), геморрагический характер ферментативного выпота (X3), ожирение (X4), исходняя гипотония (X5). На Рисунке 3.2.2.1 представлена архитектура модели.

Чувствительность этой модели на обучающем множестве составила 85,3 % (95 % ДИ 71,1 % – 95,3 %), специфичность – 87,8 % (95 % ДИ 81,9 % – 92,6 %), на подтверждающем множестве чувствительность модели составила 75,0 % (95 % ДИ 6,2 %–100 %), специфичность – 80,8 % (95 % ДИ 62,8 % – 93,8 %).

Для проведения сравнения прогностических качеств построенных моделей прогнозирования летального исхода, был использован метод построения и анализа кривых операционных характеристик моделей.

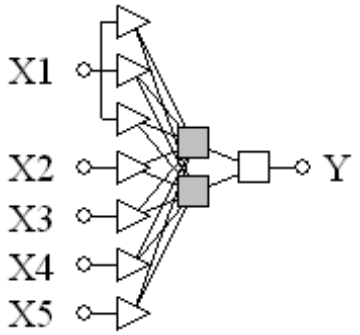


Рисунок 3.2.2.1. Архитектура нейросетевой модели прогнозирования риска летального исхода (треугольниками обозначены нейроны входного слоя, серыми квадратами – нейроны скрытого слоя, белым квадратом – нейрон выходного слоя).

На Рисунке 3.2.2.2 представлены ROC-кривые нейросетевых моделей, построенных на различных наборах факторных признаков.

При проведении анализа рассчитывались площади под ROC-кривыми моделей (AUC – Area Under Curve). Для линейной нейросетевой модели, построенной на 78 факторных признаках AUC1 = 0,98 (95 % ДИ 0,95 – 0,99), статистически значимо превышает 0,5 ($p < 0,001$), модель адекватна.

Для линейной нейросетевой модели, построенной на пяти факторных признаках AUC2 = 0,89 (95 % ДИ 0,85 – 0,93), статистически значимо превышает 0,5 ($p < 0,001$), модель адекватна.

Для нелинейной нейросетевой модели, построенной на пяти факторных признаках AUC3 = 0,92 (95 % ДИ 0,88 – 0,95), статистически значимо превышает 0,5 ($p < 0,001$), модель адекватна.

При проведении сравнения прогностических характеристик моделей установлено, что модели 2 и 3 статистически ($p = 0,19$) значимо не различаются, модель 1 показывает ненамного лучшие результаты, чем модели 2 и 3, что является подтверждением адекватности выделенных факторных признаков.

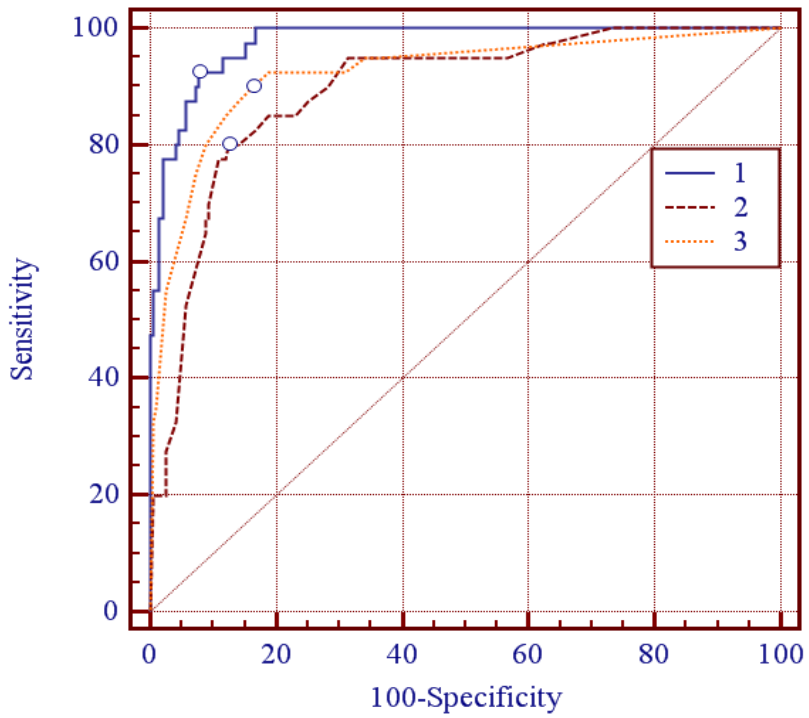


Рисунок 3.2.2.2. ROC-кривые моделей прогнозирования риска летального исхода (о – обозначены оптимальные значения чувствительности и специфичности моделей): линейная нейросетевая модель, построенная на 78 факторных признаках (1), линейная нейросетевая модель, построенная на 5 факторных признаках (2), нелинейная нейросетевая модель, построенная на 5 факторных признаках (3).

После обучения модели была проведена оптимизация порога принятия – отвержения с использованием ROC процедуры. Оптимальный порог принятия решения Y_{crit} = 0,2683 при $Y \geq Y_{crit}$ прогнозируется высокий риск летального исхода, в противном случае – благоприятный исход лечения.

На Рисунке 3.2.2.3 приведен интерфейс автоматизированной системы прогнозирования риска летального исхода.

Для проведения вычислений пятифакторная нелинейная нейросетевая модель была реализована в среде табличного процессора *LibreOffice Calc*.

Для работы в программе необходимо ввести значения факторных признаков для исследуемого случая в соответствующие ячейки табличного процессора (Рисунок 3.2.2.3).

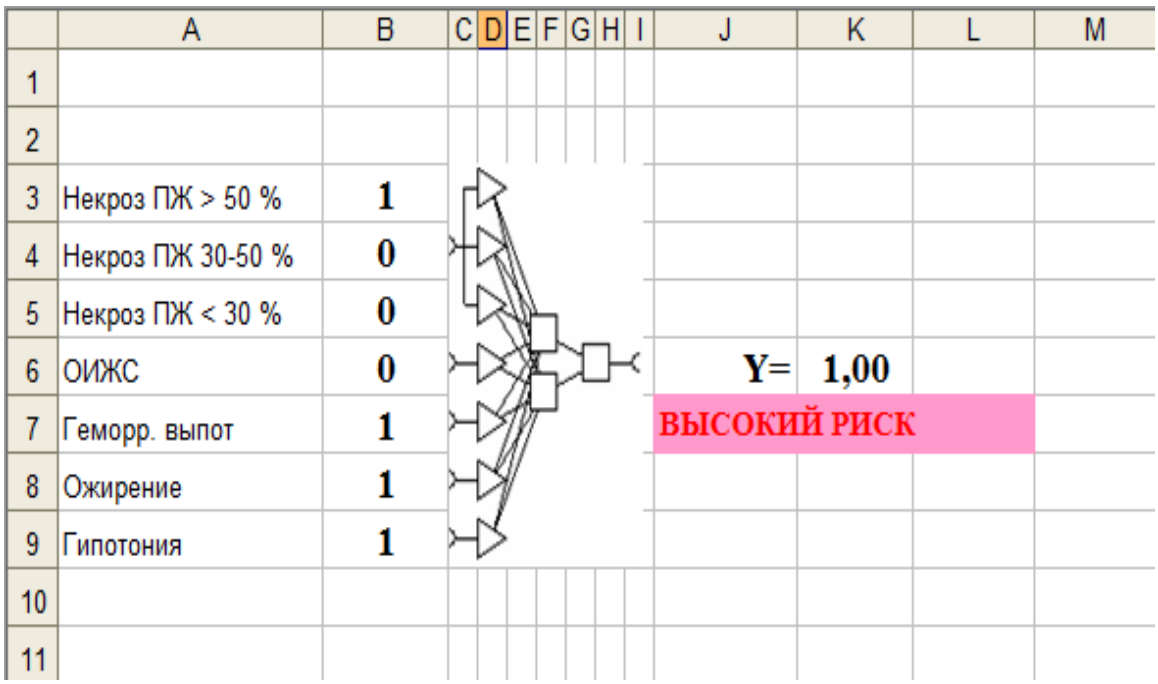


Рисунок 3.2.2.3. Интерфейс автоматизированной системы прогнозирования риска летального исхода при остром инфицированном некротическом панкреатите.

В экспертной системе будет выдан прогноз – риск летального исхода.

3.2.3. Прогнозирование риска летального исхода с отграниченными гнойными осложнениями некротического панкреатита

Для анализа особенностей развития очага гнойного воспаления (абсцесса сальниковой сумки, абсцесса парапанкреальной клетчатки, флегмоны парапанкреальной клетчатки) при некротическим панкреатите (НП) был использован метод построения и анализа нейросетевых моделей для каждой группы больных отдельно при отграниченных и неотграниченных осложнениях НП.

В группе больных с отграниченными гнойными осложнениями НП (ОИЖС, абсцесс поджелудочной железы и/или сальниковой сумки, абсцесс парапанкреальной клетчатки) при построении модели использованы результаты лечения 126 (54,5 ± 3,3 %) больных: в 114 (90,5 ± 2,6 %) случаях лечение привело к выздоровлению, в 12 (9,5 ± 2,6 %) случаях исход был летальным.

Все случаи (с использованием генератора случайных чисел) были разделены в 3 множества: обучающее (включало 86 случаев), контрольное (15

случаев) и подтверждающее (25 случаев). В качестве результирующего признака рассматривался исход лечения при абсцессе ПЖ и/или СС (переменная Y): в случае летального исхода Y = 1, в случае благоприятного исхода Y = 0.

В качестве факторных признаков при проведении анализа рассматривались 68 признаков (из 78 указанных выше ФП были исключены факторы, связанные с неотграниченными гнойными ЖС, их локализация, УЗ (КТ) характеристика). В качестве результирующего признака рассматривался исход заболевания. Для выявления факторов, связанных с риском летального исхода, был проведен отбор наиболее значимых признаков с использованием генетического алгоритма (ГА) отбора.

На первом этапе исследования была построена линейная нейросетевая модель прогнозирования на основании всех 68 признаков. Для выявления факторов, связанных с риском ЛИ, был проведен отбор наиболее значимых признаков с использованием метода ГА. В результате было отобрано три факторных признака: распространенность панкреонекроза (R1-R3), ожирение и гипотония в первые 24-48 часов при госпитализации в ОИТ.

На выделенном наборе признаков была построена линейная нейросетевая модель прогнозирования риска ЛИ при отграниченном гнойном воспалении. Чувствительность этой модели на обучающем множестве составила 100 % (95 % ДИ 55,2 % – 100 %), специфичность – 89,0 % (95 % ДИ 81,3 % – 94,9 %), на подтверждающем множестве чувствительность модели составила 50,0 % (95 % ДИ 0 % – 100 %), специфичность – 81,0 % (95 % ДИ 60,5 % – 95,1 %).

Для выявления силы и направленности влияния трех выделенных факторных признаков была построена логистическая модель регрессии, модель адекватна ($\chi^2 = 32,8$, $p < 0,001$).

Результаты анализа коэффициентов логистической модели регрессии приведены в Таблице 3.2.3.1.

Таблица 3.2.3.1

Коэффициенты трехфакторной модели регрессии прогнозирования риска летального исхода при ОИЖС

Факторный признак	Значение коэффициентов модели прогнозирования, b ± m	Уровень значимости отличия коэффициента от 0	Показатель отношения шансов, ОШ (95 % ДИ)
Распространенность панкреонекроза (R3-R1)	0,9 ± 0,8	0,249	–
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м^2)	3,0 ± 1,1	0,009*	19,8 (2,1 – 183)
Гипотония в первые 24-48 часов (АДср < 70 мм рт.ст.)	2,6 ± 1,2	0,026*	13,2 (1,4 – 127)

Таким образом, анализ полученных коэффициентов логистической модели регрессии показал, что риск летального исхода при отграниченных гнойных осложнениях некротического панкреатита возрастает (p = 0,026 и p = 0,009) при исходной гипотонии, ОШ = 13,2 (95 % ДИ 1,4 – 127) и при наличии ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м^2), ОШ = 19,8 (95 % ДИ 2,1 – 183).

3.2.4. Прогнозирование риска летального исхода у больных с неотграниченными гнойными осложнениями некротического панкреатита

Аналогичный анализ был проведен для выявления факторов риска летального исхода в группе больных с неотграниченными гнойными осложнениями НП (НОИЖС, флегмона парапанкреальной клетчатки).

При построении модели использованы результаты лечения 105 (45,5 ± 3,3%) больных с флегмоной забрюшинного пространства: в 77 (73,3 ± 4,3 %) случаях лечение привело к выздоровлению, в 28 (26,7 ± 4,3 %) случаях исход был летальным. Все случаи (с использованием генератора случайных чисел) были разделены в 3 множества: обучающее (включало 75 случаев), контрольное (10 случаев) и подтверждающее (20 случаев). В качестве результирующего признака

рассматривался исход лечения (переменная Y): в случае летального исхода Y = 1, в случае благоприятного исхода Y = 0. В качестве факторных признаков при проведении анализа рассматривались 74 признака.

На первом этапе исследования строилась линейная нейросетевая модель прогнозирования на основании всех 74 признаков. Дополнительно исследованы локализация и распространенность неотграниченных инфицированных жидкостных коллекторов. Модель адекватна, чувствительность модели на обучающем множестве составила 100 % (95 % ДИ 91,3 % – 100 %), специфичность – 100 % (95 % ДИ 96,5 % – 100 %), на подтверждающем множестве чувствительность модели составила 83,3 % (95 % ДИ 34,3 % – 100 %), специфичность – 85,7 % (95 % ДИ 60,8 % – 99,0 %). Для выявления факторов, связанных с риском летального исхода, был проведен отбор наиболее значимых признаков с использованием метода ГА.

В результате было отобрано 6 факторных признаков: распространенность панкреонекроза (R1-R3), одно- или двустороннее поражение паракольной клетчатки, геморрагический характер ферментативного выпота, ожирение, паралитический илеус, антибактериальная профилактика (АБП), которая проводилась в режиме антибактериальной терапии (АБТ) в ОИТ (карбапенемы, фторхинолоны, цефалоспорины).

На выделенном наборе признаков была построена линейная нейросетевая модель прогнозирования риска летального исхода. Чувствительность этой модели на обучающем множестве составила 95,2 % (95 % ДИ 81,3 % – 100 %), специфичность – 68,5 % (95 % ДИ 55,3 % – 80,4%), на подтверждающем множестве чувствительность модели составила 100 % (95 % ДИ 71,7 % – 100 %), специфичность – 35,7 % (95 % ДИ 11,9 % – 64,2 %).

Значительное снижение прогностичности модели при уменьшении числа факторных признаков может быть объяснено нелинейной связью риска летального исхода у пациентов с парапанкреальной флегмоной с факторами риска. Для выявления наличия нелинейных связей была построена нелинейная нейросетевая модель (типа многослойный персептрон) прогнозирования этого

риска (переменная Y) для выделенных 6-и факторных признаков. Чувствительность этой модели на обучающем множестве составила 95,2 % (95 % ДИ 81,3 % – 100 %), специфичность – 90,7 % (95 % ДИ 81,4 % – 97,0 %), на подтверждающем множестве чувствительность модели составила 66,7 % (95 % ДИ 17,4% – 99,2 %), специфичность – 78,6 % (95 % ДИ 51,5 % – 96,3 %). При сравнении показателей модели на обучающем и подтверждающем множествах статистически значимого различия не выявлено (p = 0,22 при сравнении чувствительности, p = 0,43 при сравнении специфичности), что свидетельствует об адекватности построенной модели.

Для выявления силы и направленности влияния выделенных факторных признаков методом пошагового отбрасывания были отобраны факторные признаки с порогом исключения p<0,3, на которых построена логистическая модель регрессии, модель адекватна ($\chi^2 = 54,7$, $p < 0,001$).

Результаты анализа коэффициентов логистической модели регрессии приведены в Таблице 3.2.4.1.

Анализ коэффициентов логистической модели регрессии показал, что риск летального исхода у пациентов при субтотально-тотальном (> 50 %) некрозе ПЖ, осложненным НОИЖС (парапанкреальная флегмона) выше (p = 0,002), чем при очаговом (некроз ПЖ < 30 %), ОШ = 9,5 (95 % ДИ 2,3 – 39). Риск летального исхода возрастает (p = 0,002) при геморрагическом характере ферментативного выпота в асептическую фазу панкреонекроза, ОШ = 9,3 (95 % ДИ 2,3 – 38). Также выявлено возрастание (p = 0,007) риска летального исхода у пациентов с парапанкреальной флегмоной при наличии ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м^2), ОШ = 6,7 (95 % ДИ 1,7 – 28) и паралитического илеуса (p = 0,03). Билатеральная флегмона повышает (p = 0,05) риск летального исхода, в сравнении с односторонним поражением, ОШ = 0,15 (95 % ДИ 0,02 – 0,99).

Анализ влияния стартовой антибактериальной профилактики инфицирования панкреонекроза выявил существенную нелинейность связи, что подтверждает малую или незначительную эффективность использования АБП у больных с ТНП (p = 0,08).

Таблица 3.2.4.1

Коэффициенты логистической модели регрессии прогнозирования риска летального исхода при НОИЖС

Факторный признак	Значение коэффициента модели прогнозирования b ± m	Уровень значимости отличия коэффициента от 0	Показатель отношения шансов, ОШ (95 % ДИ)
Распространенность панкреонекроза (R3-R1)	2,3 ± 0,7	0,002*	9,5 (2,3 – 39)
Геморрагический выпот	2,2 ± 0,7	0,002*	9,4 (2,3 – 38)
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м^2)	1,9 ± 0,7	0,007*	6,9 (1,7 – 28)
НОИЖС (флегмона латеральная, билатеральная)	1,9 ± 0,9	0,05*	0,15 (0,02 –0,99)
Паралитический илеус	1,2 ± 0,5	0,03*	3,24 (0,88 – 15,0)
Антибактериальная профилактика инфицирования НП	1,3 ± 0,7	0,08	-

Для пациентов с менее распространенным некротическим процессом в поджелудочной железе и парапанкреальной клетчатке (некроз не более 50% паренхимы поджелудочной железы, R1-R2), одностороннее поражение парапанкреальной клетчатки, отсутствие паралитического илеуса, ожирение) такой связи также не было выявлено.

А для пациентов с более распространенным некротическим процессом в поджелудочной железе (R3), и парапанкреальной клетчатке (некроз более 50% парехимы, двустороннее поражение парапанкреальной клетчатки, паралитическоий илеус, ожирение), было выявлено, что применение в качестве стартовой антибактериальной терапии цефалоспоринов III и IV поколения и фторхинолонов дает высокий риск летального исхода, а использование антибиотиков группы карбапенемов – низкий риск летального исхода и высокую вероятность благоприятного исхода.

Таким образом, нами было установлено, что главными факторами инфицирования тяжелого некротического панкреатита являются:

1. Распространенный некротический панкреатит ($p < 0,001$).
2. Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м^2) ($p < 0,001$).
3. Геморрагический характер ферментативного выпота в брюшной полости ($p = 0,002$).
4. Паралитический илеус ($p = 0,03$).

Системная антибактериальная профилактика инфицирования ПЖ и парапанкреальной клетчатки у таких больных была безуспешной.

3.3. Летальность при остром инфицированном некротическом панкреатите в зависимости от способа оперативного вмешательства

Для изучения послеоперационной летальности при ОИНП в исследуемой группе ($n = 231$) все пациенты разделены на 4 подгруппы в зависимости от распространенности гнойного воспаления в ПЖ, брюшной полости и ЗП: подгруппа 1 – пациенты с разлитым гнойным перитонитом; подгруппа 2 – больные, у которых имело место сочетание НОИЖС и ОИЖС в ПЖ/СС и парапанкреальной клетчатке; подгруппа 3 и подгруппа 4 – пациенты с НОИЖС и ОИЖС, соответственно.

При проведении анализа различных способов оперативного вмешательства при ОИНП выявлено статистически значимое ($p < 0,001$ по критерию хи-квадрат) различие уровня летальности между группами. Так, при отграниченном гнойном воспалении в ПЖ/СС (ОИЖС), летальность была ниже ($p < 0,001$), чем в других группах, ОР = 0,33 (95 % ДИ 0,18 – 0,60).

В подгруппе больных с разлитым гнойный перитонитом в случае одноэтапного оперативного лечения (лапаротомия, санация и дренирование брюшной полости с зашиванием брюшной полости) летальность составила 46,2 ± 13,8 %, а в случаях когда операцию заканчивали наложением лапаростомы и в послеоперационном периоде выполняли программные санации брюшной полости – 33,3 ± 15,7 %. Различие не является статистически значимым ($p= 0,805$).

В подгруппе больных при сочетании ОИЖС в ПЖ/СС и НОИЖС в парапанкреальной/паракольной клетчатке в случае одноэтапного лечения летальность составила 60,0 ± 21,9 %, в случае многоэтапного лечения, включающего в себя применение нескольких оперативных пособий (МИДО, люмботомия, лапаротомия либо их сочетания) – 33,3 ± 14 % (Рисунок 3.3.1). Различие не является статистически значимым (p = 0,645).

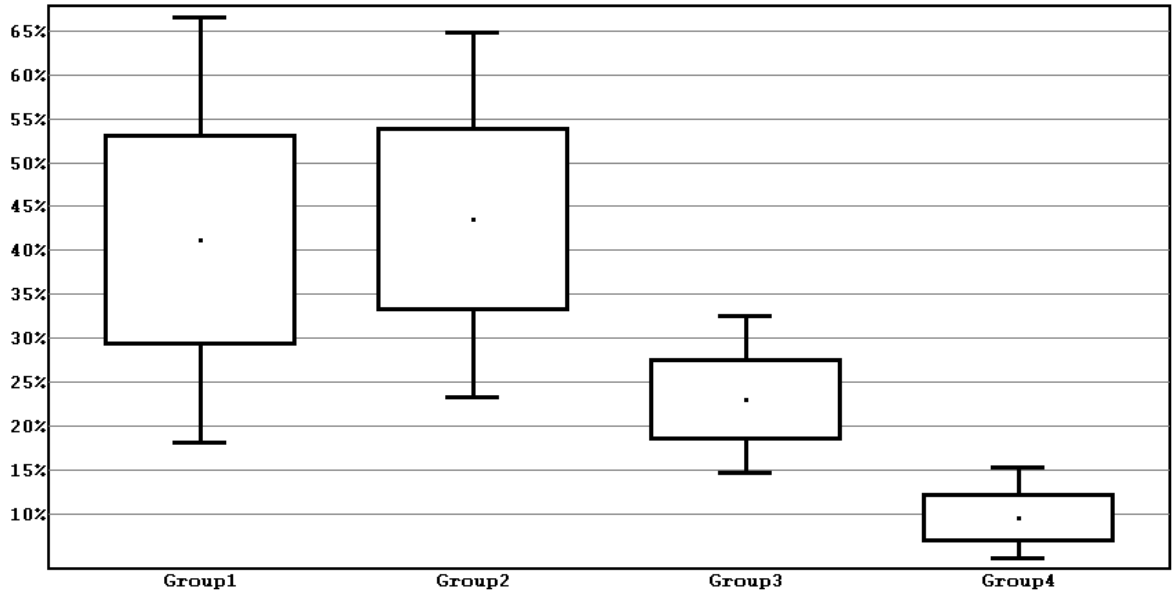


Рисунок 3.3.1. Летальность при остром инфицированном некротическом панкреатите в зависимости от формы гнойного воспаления в брюшной полости и парапанкреальной клетчатке.
Примечание. По оси абсцисс – подгруппы больных с ИНП. По оси ординат – летальность (в %).

В подгруппе больных с НОИЖС в парапанкреальной/паракольной клетчатке в случае одноэтапного лечения (одна операция) летальность составила 23,1 ± 5,2 %, а в случае многоэтапного лечения, включающего в себя применение нескольких оперативных пособий (МИДО, люмботомия, лапаротомия либо их сочетания) – 22,7 ± 5,9 %. Различие не является статистически значимым (p = 0,795).

В подгруппе больных с ОИЖС в ПЖ/СС и парапанкреальной клетчатке в случае применения МИДО летальность составила 3,9 ± 2,2 %, в случае применения лапаротомии – 17,3 ± 5,2 %. Различие является статистически

значимым (p = 0,027). Применение МИДО позволяют снизить летальность, ОР = 0,23 (95 % ДИ 0,06 – 0,79) по сравнению с лапаротомией.

При анализе факторных признаков, связанных с риском ЛИ в подгруппе больных с НОИЖС был использован метод построения логистических моделей регрессии. В качестве факторных рассматривались 6 признаков: МИДО, лапаротомия, программные санации брюшной полости, люмботомия, этапные секвестрэктомии, количество операций. Для отбора значимых признаков использовался метод поэтапного включения. В результате анализа было отобрано 3 фактора риска летального исхода: лапаротомия, этапные секвестрэктомии, количество операций. На Рисунке 3.3.2 приведена ROC-кривая полученной логистической модели регрессии. Модель адекватна, площадь под ROC-кривой составила AUC = 0,69 ± 0,06.

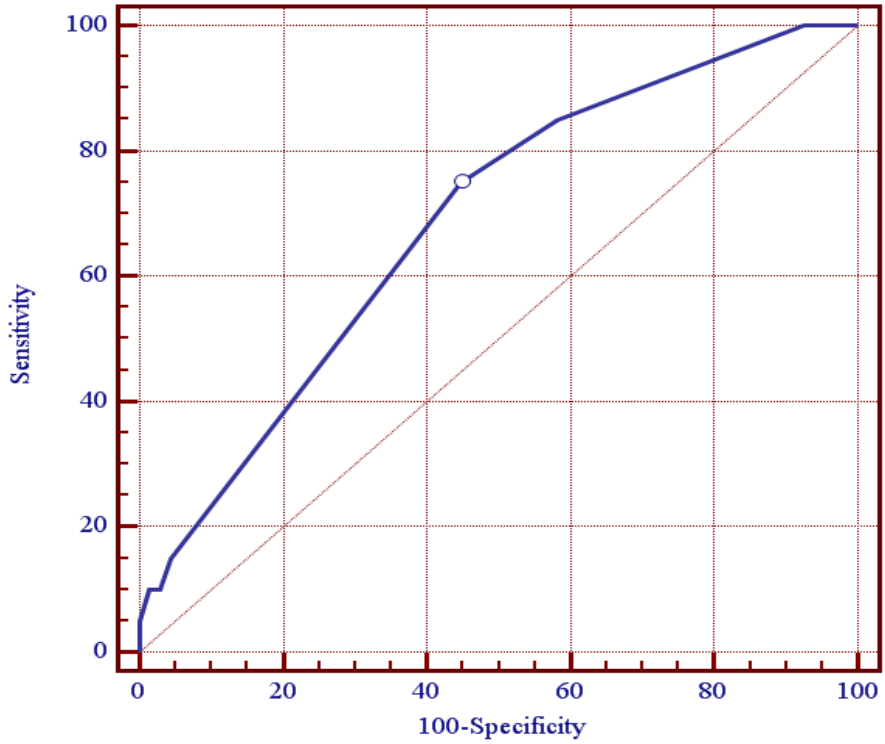


Рисунок 3.3.2. ROC-кривая модели прогнозирования риска летального исхода у больных с НОИЖС (о – обозначены оптимальные значения чувствительности и специфичности моделей).

Результаты анализа коэффициентов регрессии модели приведены в Таблице 3.3.1.

Таблица 3.3.1

Коэффициенты трехфакторной модели прогнозирования риска летального исхода у больных с НОИЖС

Факторный признак	Значение коэффициента модели прогнозирования b ± m	Уровень значимости отличия коэффициента от 0, p	Показатель отношения шансов, ОШ (95 % ДИ)
Лапаротомия	1,4 ± 0,6	0,04*	4,0 (1,1 – 15,0)
Этапные секвестрэктомии	3,1 ± 1,6	0,05	–
Количество операций	–0,7 ± 0,5	0,16	–

Из анализа коэффициентов логистической модели регрессии следует, что при стандартизации по остальным факторам риска, применение лапаротомии при НОИЖС, статистически значимо (p = 0,04) повышает риск летального исхода, ОШ = 4,0 (95 % ДИ 1,1 – 15,0) по сравнению с другими видами оперативного вмешательства.

Выводы

1. Послеоперационная летальность у больных с неотграниченными инфицированными ЖС (26,7 ± 4,3 %) в 2,8 раза выше, чем у пациентов с отграниченными инфицированными ЖС (9,5 ± 2,6 %).

2. Миниинвазивные дренирующие операции снижают послеоперационную летальность у больных с отграниченными инфицированными ЖС снижают риск (ОР = 0,23 (95 % ДИ 0,06 – 0,79)) летального исхода (p = 0,027), чем после операции путем лапаротомии.

3. Операции путем лапаротомии при неотграниченных инфицированных ЖС повышают шанс (ОШ = 4,0 (95 % ДИ 1,1 – 15,0)) летального исхода (p = 0,04).

4. Некротическое поражение поджелудочной железы объемом 40 % и выше, геморрагический характер ферментативного выпота, парез кишечника, ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м^2), двустороннее поражение забрюшинной клетчатки значительно повышают риск летального исхода.

ГЛАВА 4
ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФИЦИРОВАННЫМ НЕКРОТИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ НА ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ

С целью определения особенностей эндогенной интоксикации и маркеров летального исхода у больных ОИНП изучены показатели системного гомеостаза: С-реактивный белок (СРБ), окисленные модифицированные белки (ОМБ), молекулы средней массы (МСМ), сиаловые кислоты, серомукоиды, метаболиты оксида азота (МОА) до начала хирургического лечения, на 1-3, 7-10, 12-15, 20-25 сутки после оперативного вмешательства.

Биохимические исследования выполнены 44 больным с ОИНП, находившимся в клинике хирургии и эндоскопии ГОО ВПО ДОННМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО с 2012 по 2017 гг.

В данной группе больных мужчин было 33 (75,0 ± 6,5 %), женщин – 11 (25,0 ± 6,5 %). Длительность заболевания (от момента появления абдоминальной боли) до 24 часов отмечена у 7 (15,9 ± 5,5 %) больных, от 25 до 72 часов – у 6 (13,6 ± 5,2 %) пациентов, более 72 часов – у 31 (70,5 ± 6,9 %) человека.

Некроз паренхимы ПЖ менее 30 % ее объема выявлен у 1 (2,3 ± 2,2 %) пациента, некроз паренхимы ПЖ от 30 до 50 % – у 24 (54,5 ± 7,5 %) пациентов, более 50 % некроза паренхимы ПЖ (субтотально-тотальный) – у 19 (43,2 ± 7,5 %) больных.

С ОИЖС было 19 (43,2 ± 7,5 %) человек, с НОИЖС – 25 (56,8 ± 7,5 %) пациентов.

Все пациенты были оперированы. Выполнены: лапаротомия – 7 больным (15,9 ± 5,5 %), МИДО – 8 больным (18,2 ± 5,8 %), люмботомия – 4 пациентам (9,1 ± 4,3 %), их сочетания на этапах лечения – 25 пациентам (56,8 ± 7,5 %).

У больных с инфицированным некротическим панкреатитом применяли многоэтапное хирургическое лечение. На первом этапе, при диагностике очага инфицирования, выполняли МИДО или дренирование инфицированного коллектора путем люмботомии с последующей вакуум-аспирационной терапией. Подтверждение инфицирования являлось показанием к началу антибактериальной терапии.

Из 44 пациентов умерли 6 (13,6 ± 5,2 %) человек. Причинами смерти у всех пациентов явились НОИЖС, сепсис и полиорганная недостаточность. Все пациенты с ОИЖС выжили (86,4 ± 5,2 %).

4.1. Показатели системного гомеостаза на этапах лечения у больных с отграниченными и неотграниченными инфицированными жидкостными скоплениями

Результаты исследования концентрации сиаловых кислот (СК) в сыворотке крови пациентов представлены в Таблице 4.1.1. Референтные границы сиаловых кислот составляют 1,9 – 2,5 ммоль/л.

Таблица 4.1.1

Уровни сиаловых кислот (ммоль/л) в динамике наблюдения у больных ОИНП (M ± Sd)

Этапы наблюдения	ОИЖС n = 19	НОИЖС n = 25	Уровень значимости различий
1 – до начала хирургического лечения	3,70 ± 0,52	4,60 ± 0,88	P = 0,0007
2 – на 1-3 сутки после операции	3,99 ± 0,76	4,63 ± 0,89	P = 0,023
3 – на 7-10 сутки после операции	4,35 ± 0,98	5,18 ± 1,97	P = 0,079
4 – на 12-15 сутки после операции	4,30 ± 0,73	4,94 ± 0,83	P = 0,036
5 – на 20-25 сутки после операции	4,23 ± 0,91	4,35 ± 0,94	p = 1,0

До начала хирургического лечения уровень СК у пациентов с ОИЖС варьировал в пределах (2,80 – 4,73) ммоль/л с медианой 3,68 ммоль/л, а у пациентов с НОИЖС – от 3,21 ммоль/л до 6,18 ммоль/л с медианой 4,60 ммоль/л. Отмечены достоверные различия между группами по содержанию СК: исходные показатели в группе с НОИЖС были выше таковых у пациентов с ОИЖС на 24 %. В среднем концентрация СК в группе с ОИЖС до начала хирургического лечения превышала верхнюю границу референтных значений на 48 %, а в группе с НОИЖС – на 84 % (Таблица 4.1.1).

На 1-3 сутки после операции уровень СК в крови у пациентов с ОИЖС варьировал в пределах (2,90 – 5,42) ммоль/л с медианой 3,78 ммоль/л, а у пациентов с НОИЖС – от 3,21 ммоль/л до 7,63 ммоль/л с медианой 4,68 ммоль/л. На данном этапе также отмечены статистически значимые различия между группами по содержанию сиаловых кислот: показатели в группе с НОИЖС превышали таковые в группе с ОИЖС на 16 %. В то же время концентрация СК у пациентов с ОИЖС и НОИЖС в среднем превышала верхнюю границу нормы на 60 % и 85 %, соответственно.

На 7-10 сутки после операции уровень СК в группе с ОИЖС был в пределах (3,30 – 6,11) ммоль/л с медианой 4,31 ммоль/л, а у пациентов в группе с НОИЖС варьировал от 3,66 ммоль/л до 13,0 ммоль/л с медианой 4,89 ммоль/л. На данном этапе статистически достоверных различий между группами по содержанию сиаловых кислот отмечено не было. В то же время концентрация СК в группах с ОИЖС и НОИЖС в среднем превышала верхнюю границу нормы в 1,7 раза и 2,1 раза, соответственно.

На 12-15 сутки после операции содержание СК у пациентов с ОИЖС было в пределах (3,21 – 6,11) ммоль/л с медианой 4,27 ммоль/л, а у пациентов с НОИЖС варьировало от 3,66 до 6,49 ммоль/л с медианой 5,11 ммоль/л. В группе с ОИЖС средний уровень сиаловых кислот был на 15 % достоверно ниже, чем в группе с НОИЖС. В то же время концентрация СК в группах с ОИЖС и НОИЖС в среднем превышала верхнюю границу референтных значений на 72 % и на 98 %, соответственно.

На 20-25 сутки после оперативного пособия уровень СК в группе с ОИЖС варьировал в пределах (2,98 – 5,73) ммоль/л с медианой 4,43 ммоль/л, а у пациентов в группе с НОИЖС – от 3,66 ммоль/л до 6,87 ммоль/л с медианой 4,12 ммоль/л. На данном этапе статистически достоверных различий между группами по содержанию сиаловых кислот отмечено не было. В то же время концентрация СК в обеих группах в среднем превышала верхнюю границу нормы в 1,7 раза.

Анализ результатов определения СК в динамике наблюдения показал следующее (Рисунок 4.1.1).

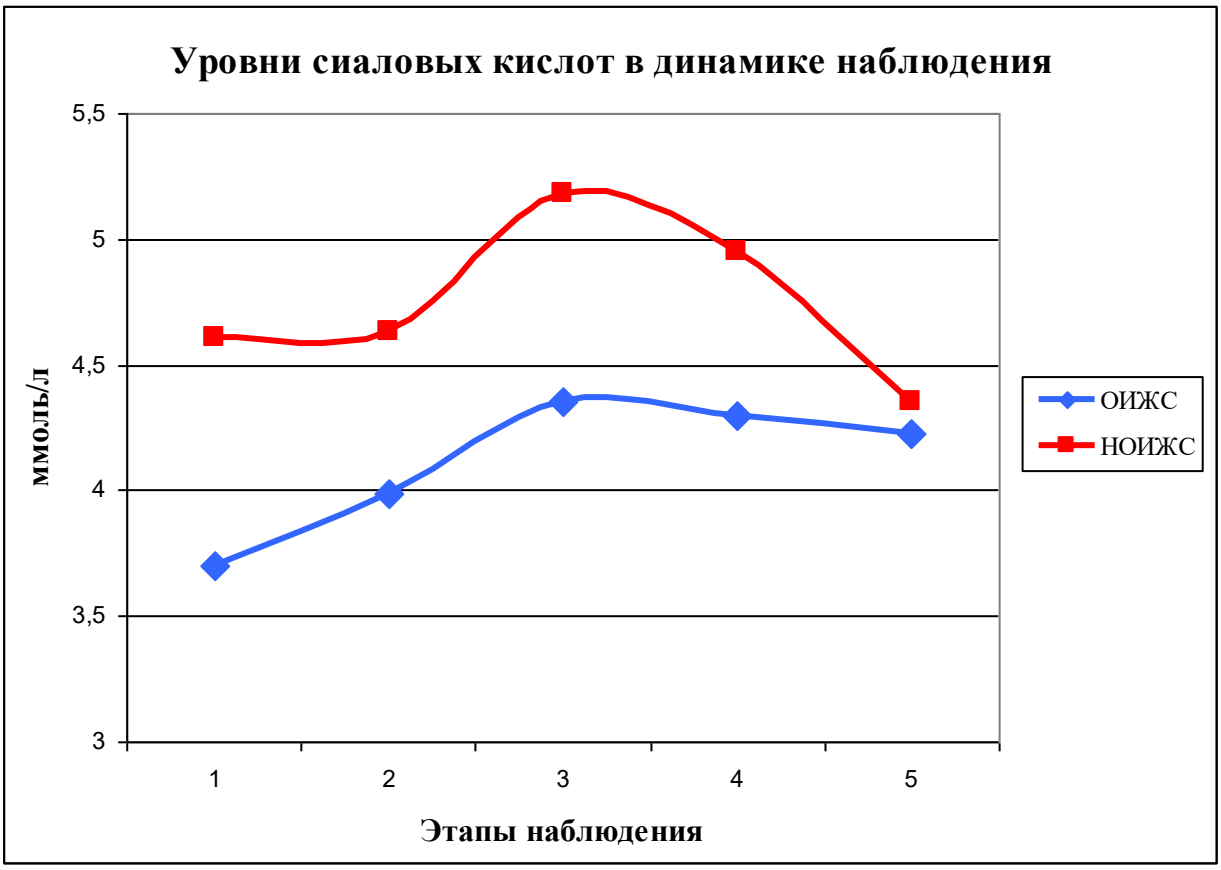


Рисунок 4.1.1. Концентрация сиаловых кислот в крови пациентов с ОИЖС и НОИЖС на этапах наблюдения: 1 – до начала хирургического лечения; 2 – на 1-3 сутки после операции; 3 – на 7-10 сутки после операции; 4 – на 12-15 сутки после операции; 5 – на 20-25 сутки после операции.

У пациентов с ОИЖС концентрация сиаловых кислот была одинаково высокой до начала хирургического лечения и на 1-3 сутки после операции (p = 0,108). На 7-10 сутки отмечен достоверный подъем уровня СК (p = 0,028). На

следующих двух этапах наблюдения концентрация СК оставалась стабильно высокой. Отмечены статистически значимые различия между первым и пятым сроком наблюдения (p = 0,043).

Уровень СК у пациентов с НОИЖС был одинаково повышенным на протяжении всех этапов исследования. Достоверные различия отмечены только между четвертым и пятым этапом (на 14 %, p = 0,021).

Таким образом, исследование сиаловых кислот в крови у больных ОИНП показало значительное превышение их содержания на протяжении всего наблюдения. У пациентов с ОИЖС устойчивый рост показателя происходил до 7-10 суток после операции, на последующих этапах содержание СК стабилизировалось, оставаясь при этом достоверно выше исходных значений.

Для пациентов с НОИЖС был характерен статистически достоверно более высокий уровень СК до начала хирургического лечения, на 1-3 сутки и 12-15 сутки после операции в сравнении с больными с ОИЖС. У пациентов с НОИЖС изначально более высокий уровень СК не изменялся значимо на всех этапах наблюдения и только к 20-25 суткам после операции приблизился к значениям в группе с ОИЖС.

Результаты исследования концентрации серомукоидов в сыворотке крови пациентов представлены в Таблице 4.1.2.

Референтные границы серомукоидов составляют 0 – 5 ед. S-H.

До начала хирургического лечения концентрация серомукоидов у пациентов с ОИЖС варьировала в пределах (4,47 – 104,00) ед. S-H с медианой 12,20 ед. S-H, а у пациентов с НОИЖС – от 11,80 до 64,50 ед. S-H с медианой 28,80 ед. S-H. Отмечены достоверные различия между группами по содержанию серомукоидов: исходные показатели в группе с НОИЖС были выше таковых у пациентов группы с ОИЖС на 16 % (Таблица 4.1.2). В среднем уровень серомукоидов у пациентов с ОИЖС до начала хирургического лечения превышал верхнюю границу референтных значений в 5 раз, а у пациентов с НОИЖС – в 5,8 раз.

Таблица 4.1.2

Уровни серомукоидов (ед. S-H) в динамике наблюдения у больных ОИНП (M ± Sd)

Этапы наблюдения	ОИЖС n = 19	НОИЖС n = 25	Уровень значимости различий
1 – до начала хирургического лечения	24,83 ± 30,09	28,83 ± 15,19	p = 0,007
2 – на 1-3 сутки после операции	21,62 ± 25,81	32,13 ± 17,36	p = 0,002
3 – на 7-10 сутки после операции	22,19 ± 20,01	23,91 ± 19,44	p = 0,752
4 – на 12-15 сутки после операции	21,28 ± 15,60	29,51 ± 37,75	p = 0,962
5 – на 20-25 сутки после операции	16,81 ± 6,70	20,07 ± 22,87	p = 0,494

На 1-3 сутки после операции уровень серомукоидов в крови у пациентов с ОИЖС варьировал в пределах (5,9 – 111,7) ед. S-H с медианой 13,4 ед. S-H, а у пациентов с НОИЖС – от 12,2 до 72,8 ед. S-H с медианой 30,3 ед. S-H. На данном этапе также отмечены статистически значимые различия между группами по содержанию серомукоидов: показатели в группе С НОИЖС превышали таковые в группе с ОИЖС на 48 %. В среднем концентрация серомукоидов у пациентов с ОИЖС и НОИЖС превышала верхнюю границу нормы в 4,3 раза и в 6,4 раз, соответственно (Таблица 4.1.2).

На 7-10 сутки после операции уровень серомукоидов в группе с ОИЖС был в пределах (5,48 – 87,3) ед. S-H с медианой 16,02 ед. S-H, а в группе с НОИЖС варьировал от 6,9 до 91,4 ед. S-H с медианой 20,3 ед. S-H. На данном и последующих этапах статистически достоверных различий между группами по содержанию серомукоидов отмечено не было. Возможно, это связано с большой вариабельностью показателей. Вариабельность серомукоидов у пациентов с ОИЖС была 90 %, а у пациентов с НОИЖС – 81 %. В то же время концентрация серомукоидов в группах с ОИЖС и НОИЖС в среднем превышала верхнюю границу нормы в 4,4 раза и в 4,8 раза, соответственно.

На 12-15 сутки после операции концентрарция серомукоидов у пациентов с ОИЖС была в пределах (6,7 – 62,4) ед. S-H с медианой 15,3 ед. S-H и вариабельностью 73 %, а у пациентов с НОИЖС варьировала от 4,46 до 142,1 ед. S-H с медианой 16,3 ед. S-H и вариабельностью 128 %. В среднем содержание серомукоидов в группе с ОИЖС превышало верхнюю границу референтных значений в 4,2 раза, а в группе с НОИЖС – в 5,9 раз.

На 20-25 сутки после оперативного пособия уровень серомукоидов в группе с ОИЖС варьировал в пределах (10,6 – 30,45) ед. S-H с медианой 15,42 ед. S-H и вариабельностью 40 %, а у пациентов в группе с НОИЖС – от 4,06 до 81,2 ед. S-H с медианой 12,8 ед. S-H и вариабельностью 113 %. На данном этапе концентрация серомукоидов в группах с ОИЖС и НОИЖС в среднем превышала верхнюю границу нормы в 3,4 раза и в 4 раза, соответственно.

При анализе результатов определения серомукоидов в динамике наблюдения отмечено, что у пациентов с ОИЖС концентрация показателя до начала хирургического лечения была высокой (Рисунок 4.1.2).

На последующих этапах наблюдения уровень серомукоидов стабилизировался, оставаясь стабильно высоким с тенденцией к снижению к 5 этапу наблюдения (на 47 %, p = 0,612, в сравнении с исходным уровнем). Статистически значимых различий между этапами наблюдения не отмечено.

Уровень серомукоидов у пациентов с НОИЖС был высоким на протяжении всех этапов исследования. На 1-3 сутки после операции повышение концентрации было незначительным по сравнению с исходным уровнем (на 11 %, p = 0,268).

К 7-10 суткам происходило достоверное снижение значений показателя: на 21 % (p = 0,0437) по отношению к исходной концентрации и на 34 % (p = 0,0099) – к значениям на 1-3 сутки.

На 12-15 сутки после операции отмечено резкое повышение уровня серомукоидов (на 23 %, p = 0,776) с дальнейшим резким понижением (на 48 %, p = 0,0593).

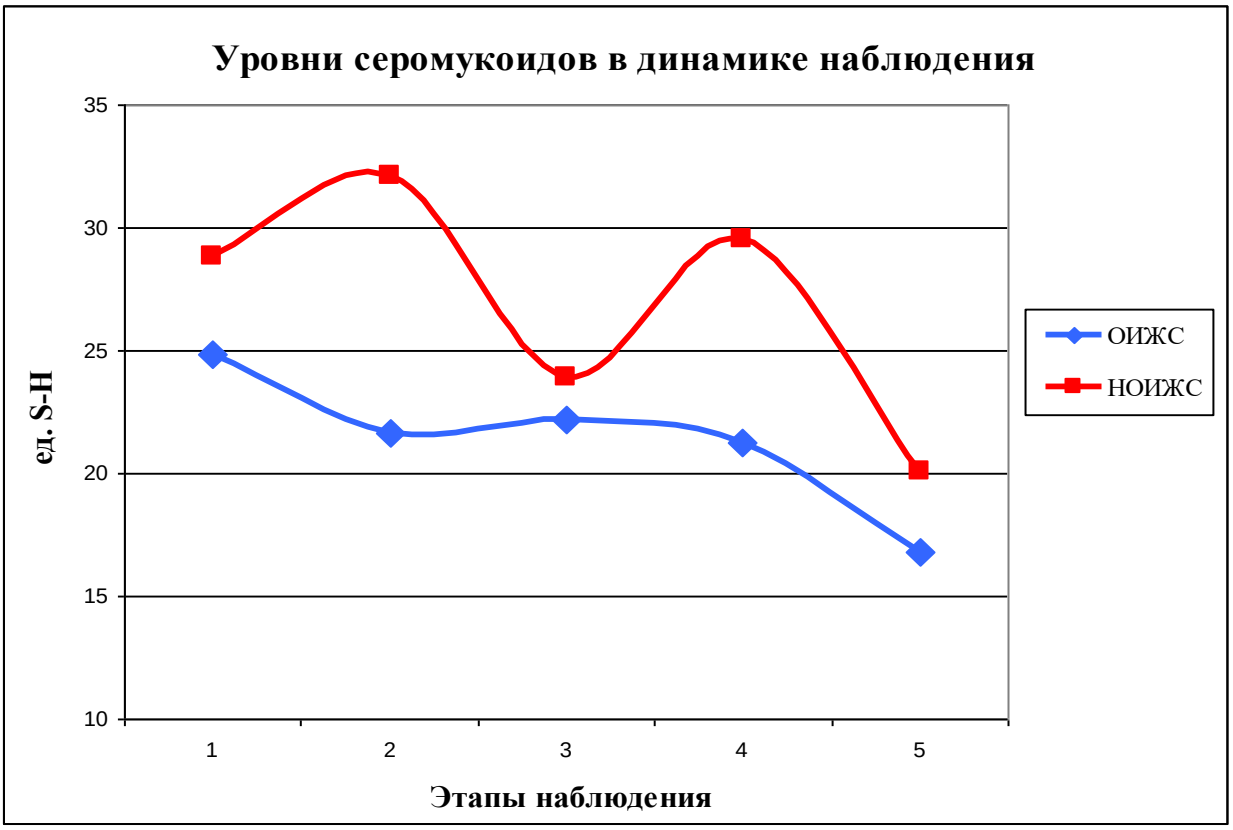


Рисунок 4.1.2. Концентрация серомукоидов в крови пациентов с ОИЖС и НОИЖС на этапах наблюдения: 1 – до начала хирургического лечения; 2 – на 1-3 сутки после операции; 3 – на 7-10 сутки после операции; 4 – на 12-15 сутки после операции; 5 – на 20-25 сутки после операции.

Таким образом, исследование серомукоидов в крови у больных ОИНП показало значительное превышение их концентрации на протяжении всего наблюдения. У пациентов с ОИЖС некоторое снижение уровня показателя происходило сразу после оперативного лечения. На последующих двух этапах содержание серомукоидов было стабильным и продолжало устойчиво снижаться к 20-25 суткам после операции.

Для пациентов с НОИЖС был характерен статистически достоверно более высокий уровень серомукоидов до начала хирургического лечения и на 1-3 сутки после операции в сравнении с больными с ОИЖС. У пациентов с НОИЖС показатель серомукоидов претерпевал значительные колебания на этапах наблюдения: изначально более высокий уровень серомукоидов повышался на 1-3 сутки после операции с последующим достоверным снижением показателя на 7-10 сутки после операции, приблизившись к значениям в группе с ОИЖС,

повторным повышением на 12-15 сутки после операции и последующим снижением концентрации к 20-25 суткам после операции.

Результаты исследования концентрации окисленных модифицированных белков (ОМБ) в сыворотке крови пациентов представлены в Таблице 4.1.3. Референтные величины 12,0 – 20,0 мкмоль/л.

Таблица 4.1.3

Уровни ОМБ (мкмоль/л) в динамике наблюдения у больных ОИНП (M ± Sd)

Этапы наблюдения	ОИЖС n = 19	НОИЖС n = 25	Уровень значимости различий
1 – до начала хирургического лечения	26,21 ± 8,54	34,36 ± 22,05	P = 0,157
2 – на 1-3 сутки после операции	27,89 ± 6,28	28,70 ± 7,27	P = 0,562
3 – на 7-10 сутки после операции	29,92 ± 6,09	28,43 ± 8,67	P = 0,841
4 – на 12-15 сутки после операции	29,58 ± 6,37	29,69 ± 8,49	P = 0,807
5 – на 20-25 сутки после операции	33,38 ± 6,63	28,41 ± 8,09	P = 0,204

До начала хирургического лечения уровень ОМБ в группе с ОИЖС в среднем превышал верхнюю границу референтных значений на 31 %, а в группе с НОИЖС – на 72 %. Концентрация ОМБ у пациентов с НОИЖС превышала таковую у пациентов с ОИЖС на 31 % (Таблица 4.1.3).

На 1-3 сутки, 7-10 и 12-15 сутки после операции показатели ОМБ в обеих группах были практически на одном уровне и в среднем превышали верхнюю границу нормы на 45 %.

Концентрация ОМБ на 20-25 сутки после операции в группе с ОИЖС была выше таковой в группе с НОИЖС на 17 %, а верхней границы нормы – на 67 %. В группе с НОИЖС уровень ОМБ в среднем превышал верхнюю границу референтных значений на 42 %.

Анализ результатов определения ОМБ в динамике наблюдения показал следующее (Рисунок 4.1.3).

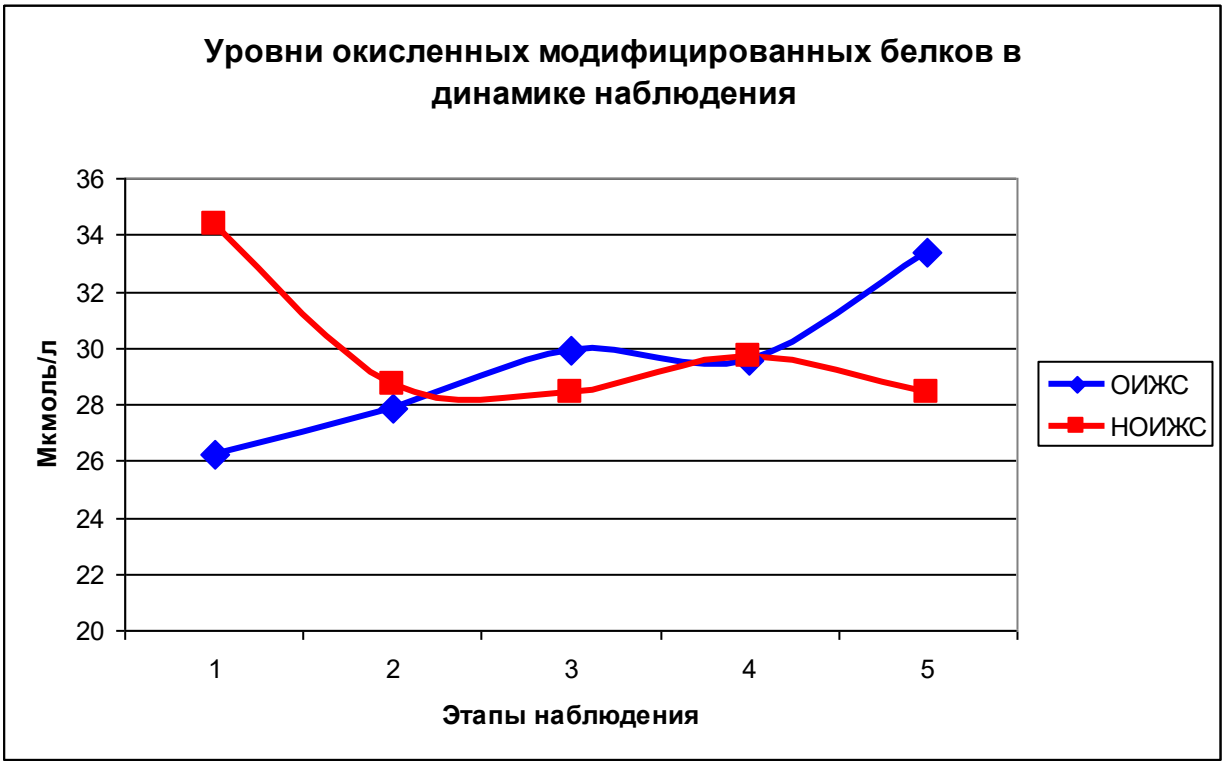


Рисунок 4.1.3. Концентрация окисленных модифицированных белков в крови пациентов с ОИЖС и НОИЖС на этапах наблюдения: 1 – до начала хирургического лечения; 2 – на 1-3 сутки после операции; 3 – на 7-10 сутки после операции; 4 – на 12-15 сутки после операции; 5 – на 20-25 сутки после операции.

Изначально высокий уровень ОМБ у пациентов с ОИЖС постепенно увеличивался ко второму (p = 0,343) и третьему этапу наблюдения (p = 0,0159). К четвертому этапу наблюдения содержание ОМБ стабилизировалось, оставаясь стабильно высоким с последующим резким статистически достоверным подъёмом к пятому этапу наблюдения (на 27 %, p = 0,0425, в сравнении с исходным уровнем).

Выявлены статистически значимые различия между вторым и третьим (p = 0,006), вторым и четвертым (p = 0,017), вторым и пятым (p = 0,028) сроками наблюдения.

Уровень ОМБ у пациентов с НОИЖС был исходно на 72 % выше относительно верхней границы нормы и имел тенденцию к снижению к 1-3

суткам после операции (на 20 %, p = 0,390), оставаясь одинаково высоким на протяжении последующих этапов наблюдения. Ко 2 и 4 срокам наблюдения концентрация ОМБ приближалась к значениям у пациентов с ОИЖС. Статистически значимые различия между сроками наблюдения не выявлены.

Таким образом, исследование ОМБ в крови у больных ОИНП показало значительное превышение их содержания на протяжении всего наблюдения. Статистически достоверные различия отмечены только в динамике наблюдения у пациентов с ОИЖС.

Исходно высокая концентрация ОМБ у пациентов с ОИЖС достоверно повышалась к 3 этапу наблюдения, оставалась стабильно высокой на 4 этапе, с последующим резким повышением концентрации на 20-25 сутки после операции.

До начала оперативного лечения у пациентов с НОИЖС отмечены более высокие уровни ОМБ в сравнении с больными с ОИЖС. На последующих этапах концентрация ОМБ не отличалась, оставаясь практически одинаково повышенной, приблизившись к значениям в группе с ОИЖС на 2 и 4 этапах наблюдения.

Результаты исследования концентрации метаболитов оксида азота (МОА) в сыворотке крови пациентов представлены в Таблице 4.1.4.

Референтные величины МОА: 4,2 – 4,6 мкмоль/л. В среднем уровни МОА до начала хирургического лечения в обеих группах был практически на одном уровне и превышали верхнюю границу референтных значений у пациентов с ОИЖС на 8 %, а у больных с НОИЖС – на 10 %. На 1-3, 7-10, 12-15, 20-25 сутки после операции показатели МОА оставались практически на одном уровне и в среднем превышали верхнюю границу нормы в группе с ОИЖС на 8 – 9 %, а в группе с НОИЖС – на 6 – 8 % (Таблица 4.1.4).

При анализе результатов определения МОА в динамике наблюдения отмечено, что у пациентов с ОИЖС их концентрация до начала хирургического лечения и на 1-3 сутки была незначительно повышена относительно верхней границы нормы (Рисунок 4.1.4).

Таблица 4.1.4

Уровни метаболитов оксида азота (мкмоль/л) в динамике наблюдения у больных ОИНП (M ± Sd)

Этапы наблюдения	ОИЖС N = 19	НОИЖС n = 25	Уровень значимости различий
1 – до начала хирургического лечения	4,97 ± 5,71	5,07 ± 18,72	p = 0,314
2 – на 1-3 сутки после операции	4,97 ± 4,82	4,90 ± 13,58	p = 0,656
3 – на 7-10 сутки после операции	5,01 ± 9,81	4,89 ± 14,69	p = 0,607
4 – на 12-15 сутки после операции	5,03 ± 6,39	4,99 ± 5,68	p = 0,864
5 – на 20-25 сутки после операции	4,89 ± 7,69	5,00 ± 3,80	p = 0,961

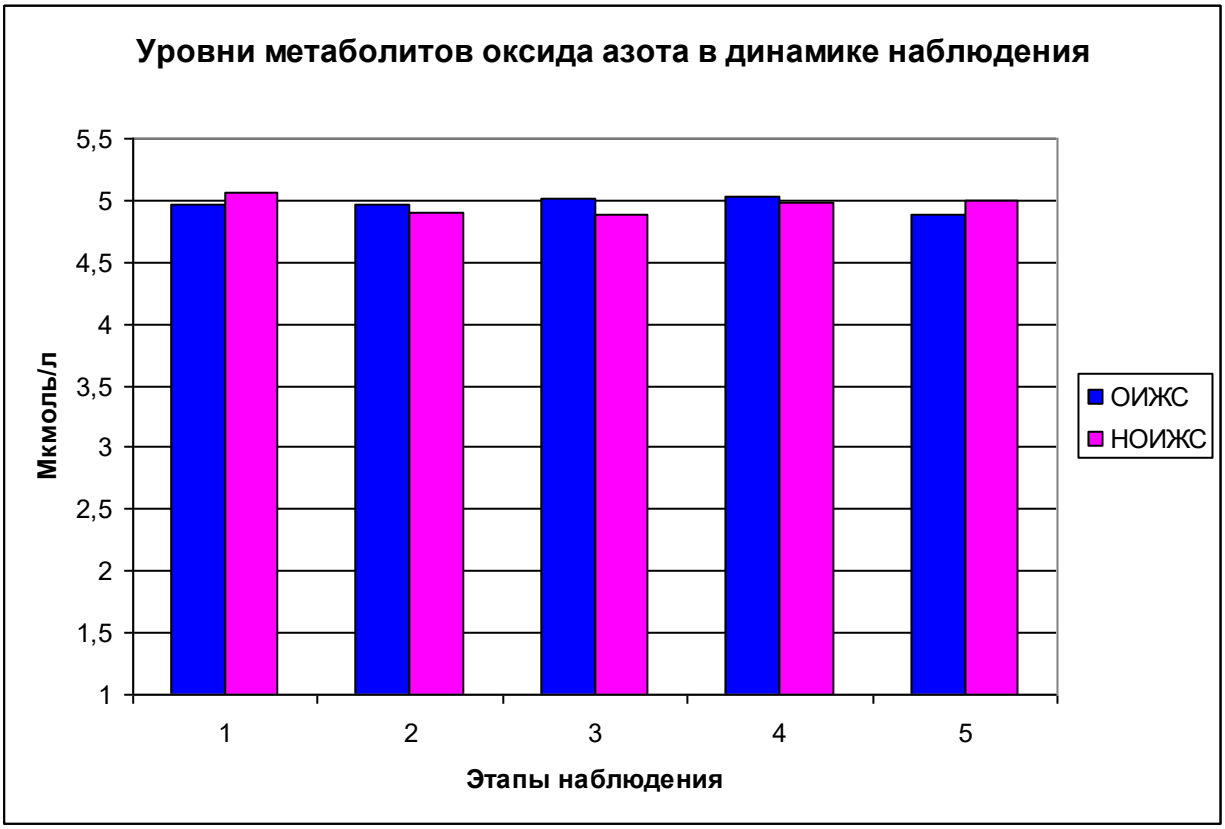


Рисунок 4.1.4. Концентрация метаболитов оксида азота в крови пациентов с ОИЖС и НОИЖС на этапах наблюдения: 1 – до начала хирургического лечения; 2 – на 1-3 сутки после операции; 3 – на 7-10 сутки после операции; 4 – на 12-15 сутки после операции; 5 – на 20-25 сутки после операции.

На последующих этапах наблюдения концентрация МОА оставалась

практически неизменной с последующим незначительным снижением к 5 этапу наблюдения. Статистически значимых различий между этапами наблюдения не выявлено.

Уровни МОА у пациентов с НОИЖС на всех этапах наблюдения практически не отличалась от показателей в группе с ОИЖС. Статистически значимых различий между этапами наблюдения также не отмечено.

Таким образом, концентрация метаболитов оксида азота в сыворотке на этапах наблюдения статистически значимо в группах с ОИЖС и НОИЖС и в динамике наблюдения не отличалась, однако оставалась незначительно выше верхних границ референтных значений на протяжении всего наблюдения.

Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что метаболиты оксида азота не играют ключевой роли в диагностике уровня эндогенной интоксикации у больных острым инфицированным некротическим панкреатитом и не могут выступать в роли маркера на этапах лечения.

Результаты исследования концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови пациентов представлены в Таблице 4.1.5. Нормальные значения СРБ для взрослых – до 6 мг/л.

До начала хирургического лечения уровень СРБ у пациентов с ОИЖС находился в пределах (5,0 – 455,0) мг/мл с медианой 24,0 мг/мл и вариабельностью 157 %, а у пациентов с НОИЖС – от 5,0 до 288,0 мг/мл с медианой 72,0 мг/мл и вариабельностью 89 %. На данном и последующих этапах статистически достоверных различий между группами по содержанию СРБ отмечено не было. По-видимому, это связано с большой вариабельностью показателей. В среднем показатель СРБ до начала хирургического лечения у пациентов с ОИЖС превышал верхнюю границу референтных значений в 11 раз, а у пациентов с НОИЖС – в 12 раз (Таблица 4.1.5).

На 1-3 сутки после операции уровень СРБ в крови у пациентов с ОИЖС варьировал в пределах (6,0 – 150,0) мг/мл с медианой 24,0 мг/мл и вариабельностью 105 %, а у пациентов с НОИЖС – от 5,0 до 144,0 мг/мл с медианой 48,0 мг/мл и вариабельностью 76 %. В то же время концентрация СРБ у

пациентов с ОИЖС и пациентов с НОИЖС в среднем превышала верхнюю границу нормы в 8 раза и в 8,4 раза, соответственно.

Таблица 4.1.5

Уровень С-реактивного белка (СРБ, мг/мл) в динамике наблюдения у больных ОИНП (M ± Sd)

Этапы наблюдения	ОИЖС n = 19	НОИЖС n = 25	Уровень значимости различий
1 – до начала хирургического лечения	66,47 ± 104,06	73,61 ± 65,78	p = 0,322
2 – на 1-3 сутки после операции	48,10 ± 50,29	50,24 ± 38,32	p = 0,541
3 – на 7-10 сутки после операции	45,81 ± 43,14	38,31 ± 29,48	p = 0,765
4 – на 12-15 сутки после операции	30,92 ± 26,25	40,12 ± 30,60	p = 0,388
5 – на 20-25 сутки после операции	21,28 ± 22,68	22,80 ± 21,22	p = 0,961

На 7-10 сутки после операции уровень СРБ у пациентов с ОИЖС был в пределах (5,0 – 144,0) мг/мл с медианой 30 мг/мл и вариабельностью 94 %, а у пациентов с НОИЖС – от 5,0 до 96,0 мг/мл с медианой 36,0 мг/мл вариабельностью 77 %,. Концентрация СРБ у пациентов с ОИЖС в среднем превышала верхнюю границу нормы в 7,6 раза, а у пациентов с НОИЖС – в 6,4 раза.

На 12-15 сутки после операции содержание СРБ у пациентов с ОИЖС было в пределах (5,0 – 96,0) мг/мл с медианой 22,5 мг/мл и вариабельностью 85%, а у пациентов с НОИЖС – от 9,0 до 96,0 мг/мл с медианой 24,0 мг/мл и вариабельностью 76 %. Уровень СРБ у пациентов с ОИЖС в среднем превышал верхнюю границу референтных значений в 5,1 раза, а у пациентов с НОИЖС – в 6,7 раза.

На 20-25 сутки после оперативного пособия концентрация СРБ у пациентов с ОИЖС была в пределах (9,0 – 72,0) мг/мл с медианой 12,0 мг/мл и

вариабельностью 106 %, а пациентов с НОИЖС – от 8,0 до 72,0 мг/мл с медианой 11,5 мг/мл и вариабельностью 93 %. Уровень СРБ у пациентов с ОИЖС в среднем превышал верхнюю границу нормы в 3,5 раза, а у пациентов с НОИЖС – в 3,8 раза.

При анализе результатов определения СРБ в динамике наблюдения отмечено, что у пациентов с ОИЖС концентрация показателя до начала хирургического лечения была высокой (Рисунок 4.1.5).

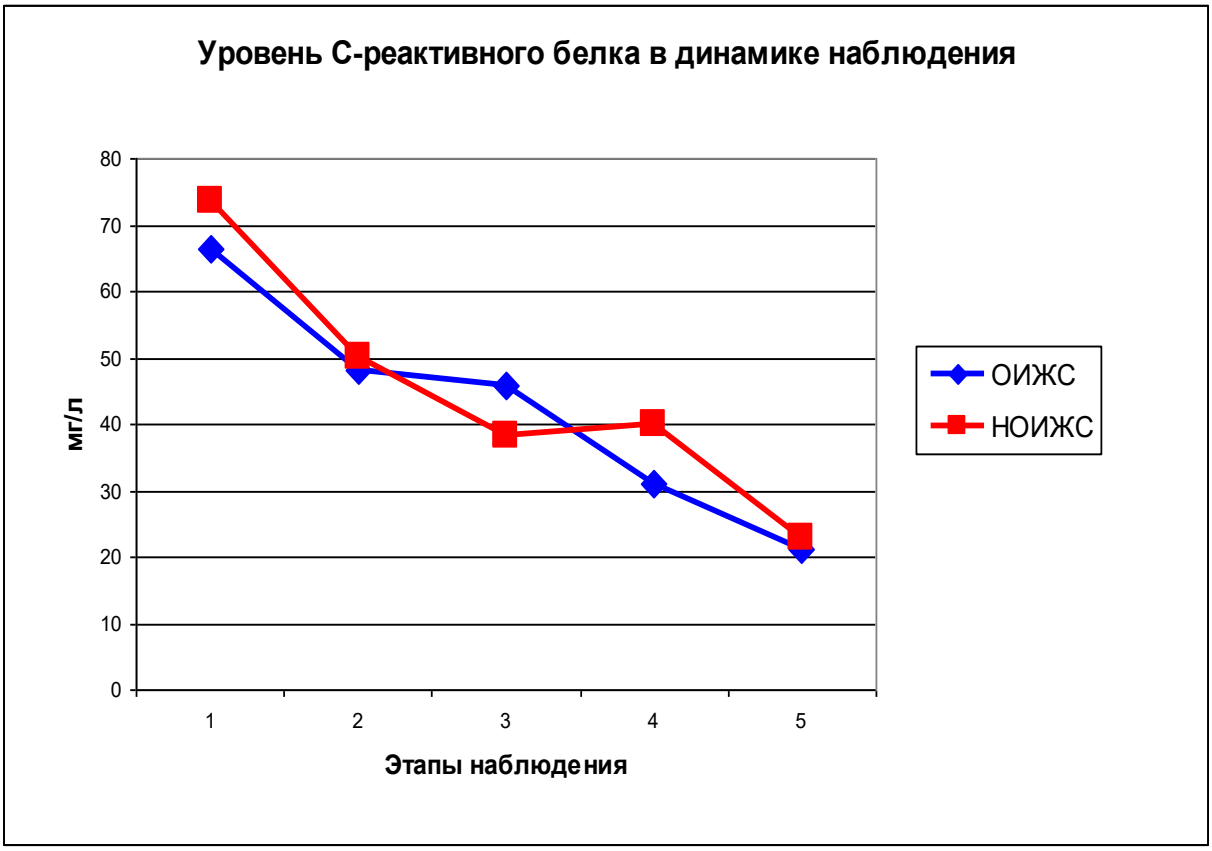


Рисунок 4.1.5. Концентрация СРБ в крови пациентов с ОИЖС и НОИЖС на этапах наблюдения: 1 – до начала хирургического лечения; 2 – на 1-3 сутки после операции; 3 – на 7-10 сутки после операции; 4 – на 12-15 сутки после операции; 5 – на 20-25 сутки после операции.

На 1-3 сутки и на 7-10 сутки после операции отмечено значительное снижение концентрации СРБ по сравнению с исходным уровнем на 38 % (p = 0,087). и на 45 % (p = 0,173), соответственно. На 12-15 сутки после операции уровень СРБ продолжал достоверно снижаться (в 2,1 раза, p = 0,033, в сравнении с исходным уровнем). К 20-25 суткам после операции отмечено достоверное

снижение значений СРБ в 3,1 раза по сравнению с исходным показателем (p = 0,018). Статистически значимые различия выявлены между 2 и 4 (p = 0,041), между 2 и 5 (p = 0,018), между 3 и 4 (p = 0,032), между 3 и 5 (p = 0,028), между 4 и 5 (p = 0,028) сроками наблюдения.

Концентрация СРБ у пациентов с НОИЖС был также стабильно высокой на протяжении всех этапов исследования. На 1-3 сутки, на 7-10 сутки и на 12-15 сутки после операции отмечено значительное достоверное снижение уровеня СРБ по сравнению с исходным уровнем на 46 % (p = 0,004), на 92 % (p = 0,003) и на 83% (p = 0,028), соответственно. К 20-25 суткам после операции выявлено существенное снижение значений СРБ в 3,2 раза, в сравнении с исходным уровнем (p = 0,0506). Отмечены также статистически значимые различия между четвертым и пятым сроком наблюдения (p = 0,017).

Таким образом, исследование СРБ в крови у больных ОИНП показало значительное превышение его содержания на протяжении всего наблюдения, причем больше у пациентов с НОИЖС. Наибольшая вариабельность показателя СРБ отмечена у больных с ОИЖС до начала хирургического лечения. У пациентов с ОИЖС устойчивое снижение показателя происходило сразу после оперативного лечения. На последующем этапе содержание СРБ было стабильным и продолжало устойчиво снижаться к 12-15 суткам и 20-25 суткам после операции.

У пациентов с НОИЖС также происходило устойчивое снижение показателя СРБ сразу после оперативного лечения и на последующих этапах. Однако уровень СРБ стабилизировался только к 12-15 суткам после операции и продолжал устойчиво снижаться к 20-25 суткам после операции, приблизившись к значениям в группе с ОИЖС на 20-25 сутки после оперативного лечения.

Результаты исследования поглощения света кислоторастворимой фракции молекул средней массы сыворотки крови при 238 нм представлены в Таблице 4.1.6. Референтные границы МСМ 238 нм составляют 0,56 – 0,76 Е/мл.

До начала хирургического лечения концентрация МСМ, определяемая детекцией при длине волны 238 нм, у пациентов с ОИЖС варьировала в пределах

(0,82 – 2,2) Е/мл с медианой 1,06 Е/мл, а у пациентов с НОИЖС– от 0,66 до 1,8 Е/мл с медианой 1,06 Е/мл. На данном и последующих этапах статистически достоверных различий между группами по содержанию МСМ 238 нм отмечено не было. В среднем уровень МСМ 238 нм в группе с ОИЖС до начала хирургического лечения превышал верхнюю границу референтных значений на 47 %, а в группе с НОИЖС – на 41 % (Таблица 4.1.6).

Таблица 4.1.6

Уровни молекул средней массы 238 нм (МСМ, Е/мл) в динамике наблюдения у больных ОИНП (M ± Sd)

Этапы наблюдения	ОИЖС n = 19	НОИЖС n = 25	Уровень значимости различий
1 – до начала хирургического лечения	1,12 ± 0,35	1,07 ± 0,23	p = 0,934
2 – на 1-3 сутки после операции	1,11 ± 0,36	0,93 ± 0,24	p = 0,214
3 – на 7-10 сутки после операции	1,04 ± 0,30	0,97 ± 0,24	p = 0,454
4 – на 12-15 сутки после операции	1,04 ± 0,28	0,95 ± 0,19	p = 0,381
5 – на 20-25 сутки после операции	1,01 ± 0,36	0,89 ± 0,11	p = 0,961

На 1-3 сутки после оперативного лечения концентрация МСМ 238 нм у пациентов с ОИЖС варьировала в пределах (0,75 – 1,95) Е/мл с медианой 1,01 Е/мл, а у пациентов с НОИЖС – от 0,21 до 1,28 Е/мл с медианой 0,96 Е/мл. В то же время концентрация МСМ 238 нм у пациентов с ОИЖС и НОИЖС в среднем превышала верхнюю границу нормы на 46 % и 22 %, соответственно.

На 7-10 сутки после оперативного лечения концентрация МСМ 238 нм у пациентов с ОИЖС варьировала в пределах (0,66 – 1,78) Е/мл с медианой 1,00 Е/мл, а у пациентов с НОИЖС – от 0,71 до 1,69 Е/мл с медианой 0,94 Е/мл. В среднем уровень МСМ 238 нм в группе с ОИЖС превышал верхнюю границу референтных значений на 37 %, а в группе с НОИЖС – на 28 %.

На 12-15 сутки после оперативного лечения концентрация МСМ 238 нм у пациентов с ОИЖС варьировала в пределах (0,67 – 1,67) Е/мл с медианой 1,05 Е/мл, а у пациентов с НОИЖС – от 0,65 до 1,24 Е/мл с медианой 0,94 Е/мл. В то же время концентрация МСМ 238 нм в группах с ОИЖС и НОИЖС в среднем превышала верхнюю границу референтных значений на 37 % и на 25 %, соответственно.

На 20-25 сутки после оперативного лечения концентрация МСМ 238 нм у пациентов с ОИЖС варьировала в пределах (0,67 – 1,76) Е/мл с медианой 0,90 Е/мл, а у пациентов с НОИЖС – от 0,69 до 1,06 Е/мл с медианой 0,89 Е/мл. В среднем уровень МСМ 238 нм в группе с ОИЖС превышал верхнюю границу референтных значений на 33 %, а в группе с НОИЖС – на 17 %.

При анализе результатов определения МСМ 238 нм в динамике наблюдения отмечено, что у пациентов с ОИЖС уровень показателя до начала хирургического лечения и на 1-3 сутки после операции был высоким (Рисунок 4.1.6). На 7-10 сутки после операции отмечено незначительное снижение концентрации МСМ 238 нм по сравнению с исходным уровнем на 8 % ($p = 0,070$). К 12-15 суткам после операции уровень МСМ 238 нм стабилизировался и продолжал снижаться к 20-25 суткам после операции (на 10 %, $p = 0,236$ в сравнении с исходным уровнем). Статистически значимые различия выявлены между 4 и 5 сроком наблюдения ($p = 0,028$).

Уровень МСМ 238 нм у пациентов с НОИЖС был исходно повышен относительно верхней границы нормы и имел тенденцию к снижению к 1-3 суткам после операции (на 15 %, $p = 0,094$), оставаясь практически одинаково повышенным на протяжении последующих двух этапов наблюдения. К 20-25 суткам после операции выявлено снижение значений МСМ 238 нм на 20 % в сравнении с исходным уровнем ($p = 0,139$). Достоверные различия отмечены только между третьим и пятым этапом наблюдения (на 9 %, $p = 0,047$).

Таким образом, определение детекции МСМ при длине волны 238 нм в крови у больных ОИНП показало значительное превышение их содержания на протяжении всего наблюдения, причем больше у пациентов с ОИЖС. У

пациентов с ОИЖС устойчивое снижение показателя начиналось с 1-3 суток после оперативного лечения. На последующих двух этапах содержание МСМ 238 нм было стабильным и продолжило снижаться к 20-25 суткам после операции.

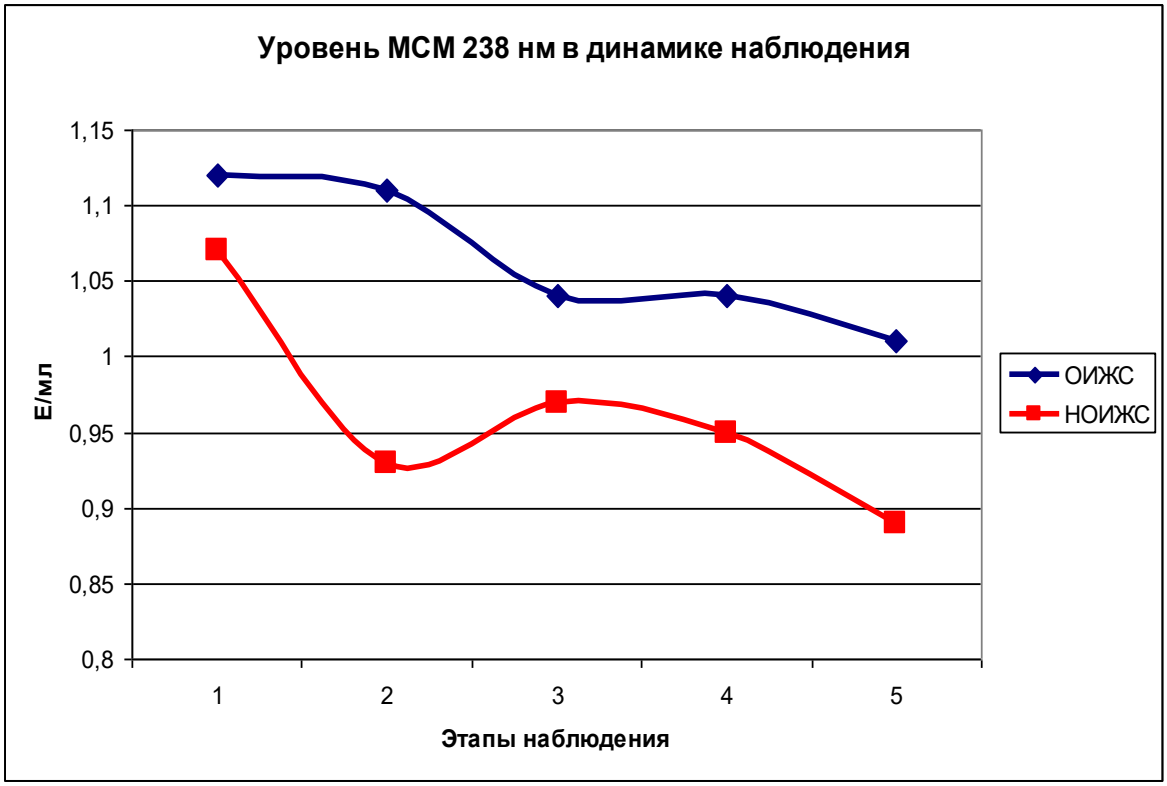


Рисунок 4.1.6. Концентрация МСМ 238 нм в крови пациентов с ОИЖС и НОИЖС на этапах наблюдения: 1 – до начала хирургического лечения; 2 – на 1-3 сутки после операции; 3 – на 7-10 сутки после операции; 4 – на 12-15 сутки после операции; 5 – на 20-25 сутки после операции.

У пациентов с НОИЖС до начала оперативного лечения также отмечен высокий уровень МСМ 238 нм, который снижался к 1-3 суткам после оперативного лечения. На последующих двух этапах содержание МСМ 238 нм было стабильным и продолжало устойчиво снижаться к 20-25 суткам после операции.

Результаты исследования концентрации МСМ 254 нм с в сыворотке крови пациентов до начала хирургического лечения представлены в Таблице 4.1.7. Референтные границы МСМ 254 нм составляют 0,18 – 0,24 Е/мл.

До начала хирургического лечения концентрация МСМ 254 нм у пациентов с ОИЖС варьировала в пределах (0,22 – 0,58) Е/мл с медианой 0,32

Е/мл, а у пациентов с НОИЖС– от 0,21 до 0,90 Е/мл с медианой 0,40 Е/мл. На данном и последующих этапах статистически достоверных различий между группами по содержанию МСМ 254 нм отмечено не было. В среднем концентрация МСМ 254 нм в группе с ОИЖС до начала хирургического лечения превышал верхнюю границу референтных значений на 46 %, а в группе с НОИЖС – на 75 % (Таблица 4.1.7).

Таблица 4.1.7

Уровни молекул средней массы 254 нм (МСМ, Е/мл) в динамике наблюдения у больных ОИНП (M ± Sd)

Этапы наблюдения	ОИЖС n = 19	НОИЖС n = 25	Уровень значимости различий
1 – до начала хирургического лечения	0,35 ± 0,09	0,42 ± 0,17	P = 0,171
2 – на 1-3 сутки после операции	0,38 ± 0,16	0,35 ± 0,09	P = 0,726
3 – на 7-10 сутки после операции	0,30 ± 0,07	0,32 ± 0,09	P = 0,937
4 – на 12-15 сутки после операции	0,36 ± 0,14	0,31 ± 0,09	P = 0,294
5 – на 20-25 сутки после операции	0,35 ± 0,15	0,30 ± 0,07	P = 0,669

На 1-3 сутки после оперативного лечения концентрация МСМ 254 нм у пациентов с ОИЖС варьировала в пределах (0,21 – 0,85) Е/мл с медианой 0,33 Е/мл, а у пациентов с НОИЖС – от 0,22 до 0,57 Е/мл с медианой 0,34 Е/мл. В то же время концентрация МСМ 254 нм у пациентов с ОИЖС и НОИЖС в среднем превышала верхнюю границу нормы на 58 % и 46 %, соответственно.

На 7-10 сутки после оперативного лечения концентрация МСМ 254 нм у пациентов с ОИЖС варьировала в пределах (0,19 – 0,48) Е/мл с медианой 0,29 Е/мл, а у пациентов с НОИЖС– от 0,19 до 0,52 Е/мл с медианой 0,29 Е/мл. В среднем уровень МСМ 254 нм в группе с ОИЖС превышал верхнюю границу референтных значений на 25 %, а в группе с НОИЖС – на 33 %.

На 12-15 сутки после оперативного лечения концентрация МСМ 254 нм у пациентов с ОИЖС варьировала в пределах (0,15 – 0,72) Е/мл с медианой 0,32 Е/мл, а у пациентов с НОИЖС – от 0,19 до 0,52 Е/мл с медианой 0,28 Е/мл. В то же время концентрация МСМ 254 нм в группах с ОИЖС и НОИЖС в среднем превышала верхнюю границу референтных значений на 50 % и на 29 %, соответственно.

На 20-25 сутки после оперативного лечения концентрация МСМ 254 нм у пациентов с ОИЖС варьировала в пределах (0,19 – 0,65) Е/мл с медианой 0,31 Е/мл, а у пациентов с НОИЖС – от 0,15 до 0,38 Е/мл с медианой 0,31 Е/мл. В среднем уровень МСМ 254 нм в группе с ОИЖС превышал верхнюю границу референтных значений на 46 %, а в группе с НОИЖС – на 25 %.

При анализе результатов определения МСМ 254 нм в динамике наблюдения отмечено, что у пациентов с ОИЖС концентрация показателя была высокой на протяжении всех этапов исследования (Рисунок 4.1.7).

На 1-3 сутки после операции повышение концентрации было незначительным по сравнению с исходным уровнем (на 8 %, p = 0,519). К 7-10 суткам происходило снижение значений показателя: на 16 % (p = 0,570) по отношению к исходной концентрации и на 27 % (p = 0,187) – к значениям на 1-3 сутки.

На 12-15 сутки после операции отмечено резкое повышение уровня МСМ 254 нм (на 120 %, p = 0,173) со стабилизацией показателя к 20-25 суткам после операции.

Уровень МСМ 254 нм у пациентов с НОИЖС был исходно повышен относительно верхней границы нормы и имел тенденцию к снижению на всех этапах наблюдения. К 7-10 суткам и к 12-15 суткам после операции отмечено снижение показателя в 1,3 раза (p = 0,062 и p = 0,0437) в сравнении с исходным уровнем. К 20-25 суткам после операции выявлено достоверное снижение значений МСМ (254) в 1,4 раза (p = 0,022).

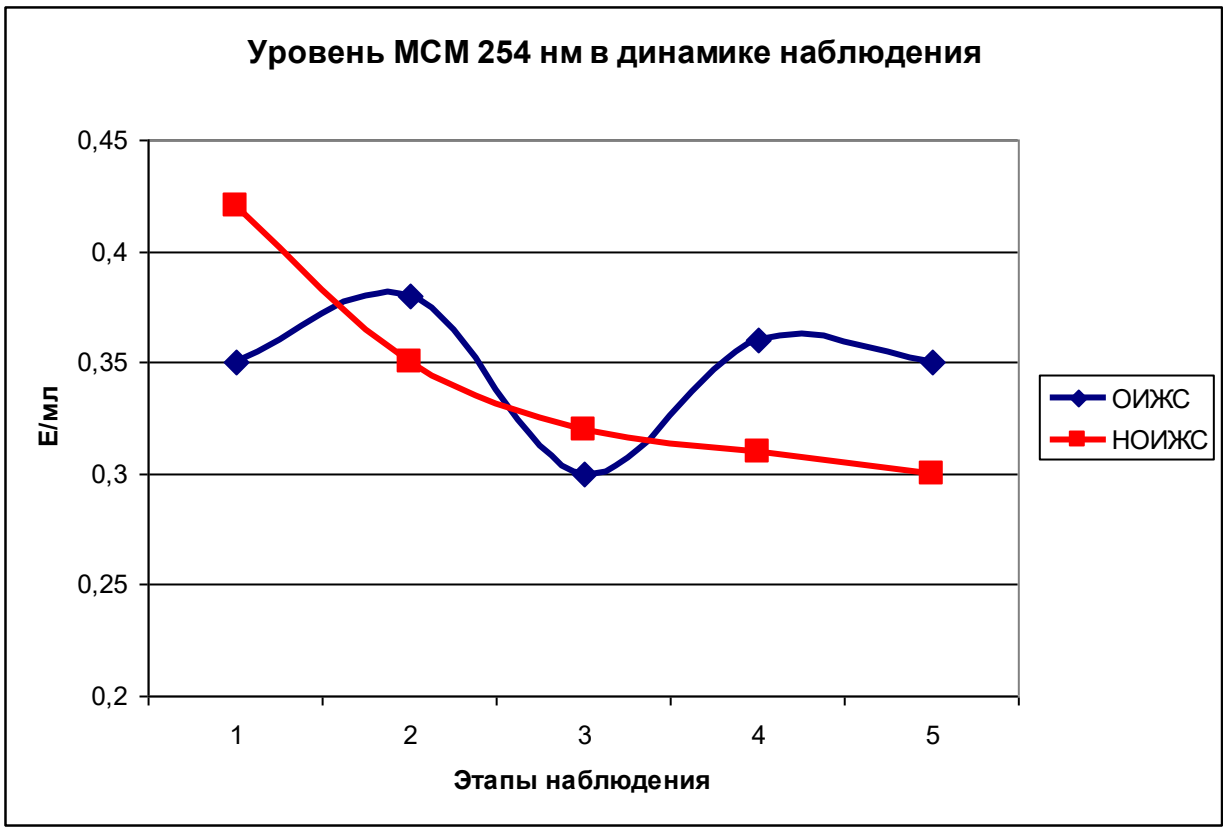


Рисунок 4.1.7. Концентрация МСМ 254 нм в крови пациентов с ОИЖС и НОИЖС на этапах наблюдения: 1 – до начала хирургического лечения; 2 – на 1-3 сутки после операции; 3 – на 7-10 сутки после операции; 4 – на 12-15 сутки после операции; 5 – на 20-25 сутки после операции.

Таким образом, исследование крови у больных с ОИЖС показало, что уровень МСМ 254 нм был стабильно высоким на протяжении всего наблюдения. У пациентов с НОИЖС снижение исходно высокого уровня показателя МСМ 254 нм происходило сразу после оперативного лечения с устойчивым достоверным снижением к четвертому и пятому этапам наблюдения.

Результаты исследования поглощения света кислоторастворимой фракции молекул средней массы сыворотки крови при 260 нм представлены в Таблице 4.1.8. Референтные границы МСМ 260 нм составляют 0,16 – 0,28 Е/мл.

До начала хирургического лечения концентрация МСМ, определяемая детекцией при длине волны 260 нм, у пациентов с ОИЖС варьировала в пределах (0,17 – 0,61) Е/мл с медианой 0,28 Е/мл, а у пациентов с НОИЖС– от 0,17 до 0,86 Е/мл с медианой 0,35 Е/мл. На данном и последующих этапах статистически достоверных различий между группами по содержанию МСМ 260 нм отмечено не

было. В среднем содержание МСМ 260 нм в группе с ОИЖС до начала хирургического лечения превышало верхнюю границу референтных значений на 7 %, а в группе с НОИЖС – на 35 % (Таблица 4.1.8).

На 1-3 сутки после оперативного лечения концентрация МСМ 260 нм у пациентов с ОИЖС варьировала в пределах (0,18 – 0,79) Е/мл с медианой 0,30 Е/мл, а у пациентов с НОИЖС– от 0,18 до 0,53 Е/мл с медианой 0,31 Е/мл. В то же время концентрация МСМ 260 нм у пациентов с ОИЖС и НОИЖС в среднем превышала верхнюю границу нормы на 18 % и 14 %, соответственно.

Таблица 4.1.8

Уровни молекул средней массы 260 нм (МСМ, Е/мл) в динамике наблюдения у больных ОИНП (M ± Sd)

Этапы наблюдения	ОИЖС n = 19	НОИЖС n = 25	Уровень значимости Различий
1 – до начала хирургического лечения	0,30 ± 0,12	0,38 ± 0,17	p = 0,120
2 – на 1-3 сутки после операции	0,33 ± 0,16	0,32 ± 0,09	p = 0,592
3 – на 7-10 сутки после операции	0,25 ± 0,07	0,28 ± 0,08	p = 0,364
4 – на 12-15 сутки после операции	0,31 ± 0,12	0,28 ± 0,09	p = 0,433
5 – на 20-25 сутки после операции	0,33 ± 0,15	0,26 ± 0,07	p = 0,625

На 7-10 сутки после оперативного лечения концентрация МСМ 260 нм у пациентов с ОИЖС варьировала в пределах (0,16 – 0,42) Е/мл с медианой 0,24 Е/мл, а у пациентов с НОИЖС – от 0,16 до 0,42 Е/мл с медианой 0,26 Е/мл. В среднем уровень МСМ 260 нм в группах с ОИЖС и с НОИЖС находился в пределах нормальных значений.

На 12-15 сутки после оперативного лечения концентрация МСМ 260 нм у пациентов с ОИЖС варьировала в пределах (0,15 – 0,65) Е/мл с медианой 0,28 Е/мл, а у пациентов с НОИЖС – от 0,16 до 0,47 Е/мл с медианой 0,26 Е/мл. В то

же время концентрация МСМ 260 нм в группе с ОИЖС в среднем превышала верхнюю границу референтных значений на 10 %, а в группе с НОИЖС была на уровне верхней границы нормы.

На 20-25 сутки после оперативного лечения концентрация МСМ 260 нм у пациентов с ОИЖС варьировала в пределах (0,18 – 0,65) Е/мл с медианой 0,28 Е/мл, а у пациентов с НОИЖС – от 0,12 до 0,35 Е/мл с медианой 0,26 Е/мл. В среднем уровень МСМ 260 нм в группе с ОИЖС до начала хирургического лечения превышал верхнюю границу референтных значений на 18 %, а в группе с НОИЖС находился в пределах нормальных значений.

При анализе результатов определения МСМ 260 нм в динамике наблюдения отмечено, что у пациентов с ОИЖС уровень показателя до начала хирургического лечения и на 1-3 сутки после операции был высоким. На 7-10 сутки после операции отмечено снижение концентрации МСМ 260 нм по сравнению с исходным уровнем на 20 % ($p = 0,501$). На 12-15 сутки и на 20-25 сутки после операции отмечено достоверное повышение уровня МСМ 260 нм на 24 % ($p = 0,039$) и на 32 % ($p = 0,028$), соответственно (Рисунок 4.1.8).

Уровень МСМ 260 нм у пациентов с НОИЖС был исходно повышен относительно верхней границы нормы и имел тенденцию к снижению на всех этапах наблюдения. К 7-10 суткам отмечено достоверное снижение показателя на 36 % ($p = 0,048$) в сравнении с исходным уровнем. К 12-15 суткам содержание показателя МСМ 260 нм стабилизировалось, на уровне верхней границы нормы, с последующим достоверным снижением концентрации к 20-25 суткам после операции на 46 % ($p = 0,038$). Достоверные различия отмечены между третьим и пятым этапом наблюдения (на 8 %, $p = 0,047$).

Таким образом, определение детекции МСМ при длине волны 260 нм в крови у больных с ОИЖС показало значительное превышение их содержания до начала хирургического лечения и на 1-3 сутки после операции. На 7-10 сутки показатель МСМ 260 нм снизился до нормы с последующим достоверным повышением концентрации на 12-15 сутки и на 20-25 сутки после операции.

Рисунок 4.1.8. Концентрация МСМ 260 нм в крови пациентов с ОИЖС и НОИЖС на этапах наблюдения: 1 – до начала хирургического лечения; 2 – на 1-3 сутки после операции; 3 – на 7-10 сутки после операции; 4 – на 12-15 сутки после операции; 5 – на 20-25 сутки после операции.

У пациентов с НОИЖС снижение исходно высокого уровня показателя МСМ 260 нм происходило сразу после оперативного лечения с устойчивым достоверным снижением к третьему и пятому этапам наблюдения.

Результаты исследования концентрации МСМ 280 нм в сыворотке крови пациентов до начала хирургического лечения представлены в Таблице 4.1.9.

Референтные границы МСМ 280 составляют 0,18 – 0,30 Е/мл.

До начала хирургического лечения концентрация МСМ 280 нм у пациентов с ОИЖС варьировала в пределах (0,19 – 0,70) Е/мл с медианой 0,30 Е/мл, а у пациентов с НОИЖС– от 0,21 до 1,08 Е/мл с медианой 0,40 Е/мл. На данном и последующих этапах статистически достоверных различий между группами по содержанию МСМ 280 нм отмечено не было. В среднем концентрация МСМ 280 нм в группе с ОИЖС до начала хирургического лечения превышала верхнюю границу референтных значений на 23 %, а в группе с НОИЖС – на 47% (Таблица 4.1.9).

Таблица 4.1.9

Уровни молекул средней массы 280 нм (МСМ, Е/мл) в динамике наблюдения у больных ОИНП (M ± Sd)

Этапы наблюдения	ОИЖС n = 19	НОИЖС n = 25	Уровень значимости различий
1 – до начала хирургического лечения	0,37 ± 0,15	0,44 ± 0,20	p = 0,286
2 – на 1-3 сутки после операции	0,33 ± 0,15	0,39 ± 0,15	p = 0,143
3 – на 7-10 сутки после операции	0,29 ± 0,12	0,33 ± 0,08	p = 0,072
4 – на 12-15 сутки после операции	0,34 ± 0,07	0,34 ± 0,13	p = 0,981
5 – на 20-25 сутки после операции	0,40 ± 0,15	0,32 ± 0,11	p = 0,407

На 1-3 сутки после оперативного лечения концентрация МСМ 280 нм у пациентов с ОИЖС варьировала в пределах (0,14 – 0,67) Е/мл с медианой 0,28 Е/мл, а у пациентов с НОИЖС – от 0,21 до 0,74 Е/мл с медианой 0,28 Е/мл. В то же время концентрация МСМ 280 нм у пациентов с ОИЖС и НОИЖС в среднем превышала верхнюю границу нормы на 10 % и 30 %, соответственно.

На 7-10 сутки после оперативного лечения концентрация МСМ 280 нм у пациентов с ОИЖС варьировала в пределах (0,16 – 0,57) Е/мл с медианой 0,28 Е/мл, а у пациентов с НОИЖС– от 0,18 до 0,49 Е/мл с медианой 0,28 Е/мл. В среднем уровень МСМ 280 нм в группе с ОИЖС был в норме, а в группе с НОИЖС превышал верхнюю границу референтных значений на 10 %.

На 12-15 сутки после оперативного лечения концентрация МСМ 280 нм у пациентов с ОИЖС варьировала в пределах (0,24 – 0,51) Е/мл с медианой 0,33 Е/мл, а у пациентов с НОИЖС – от 0,15 до 0,57 Е/мл с медианой 0,30 Е/мл. В то же время концентрация МСМ 280 нм в группах с ОИЖС и НОИЖС в среднем превышала верхнюю границу нормы на 13 % и на 6 %, соответственно.

На 20-25 сутки после оперативного лечения концентрация МСМ 280 нм у пациентов с ОИЖС варьировала в пределах (0,26 – 0,71) Е/мл с медианой 0,37

Е/мл, а у пациентов с НОИЖС – от 0,17 до 0,51 Е/мл с медианой 0,34 Е/мл. В среднем уровень МСМ 280 нм в группе с ОИЖС превышал верхнюю границу референтных значений на 33 %, а в группе с НОИЖС – на 6 %.

При анализе результатов определения МСМ 280 нм в динамике наблюдения отмечено, что у пациентов с ОИЖС концентрация показателя была повышена до начала лечения и на 1-3 сутки после операции. На 7-10 сутки после операции отмечено снижение показателя МСМ 280 нм по сравнению с исходным уровнем на 27 % (p = 0,163) до нормальных значений. На 12-15 сутки и 20-25 сутки после операции отмечено достоверное повышение уровня МСМ 280 нм на 17 % (p = 0,033) и на 38 % (p = 0,018) по сравнению с третьим уровнем, соответственно (Рисунок 4.1.9).

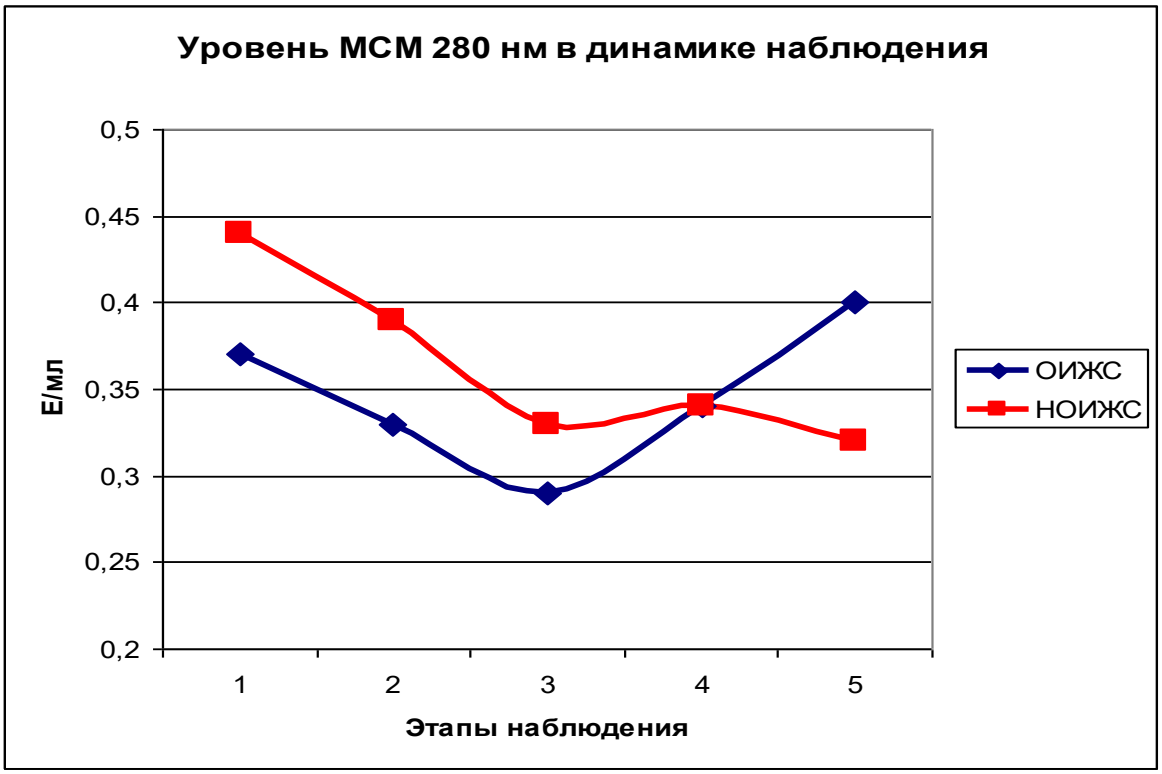


Рисунок 4.1.9. Концентрация МСМ 280 нм в крови пациентов с ОИЖС и НОИЖС на этапах наблюдения: 1 – до начала хирургического лечения; 2 – на 1-3 сутки после операции; 3 – на 7-10 сутки после операции; 4 – на 12-15 сутки после операции; 5 – на 20-25 сутки после операции.

Уровень МСМ 280 нм у пациентов с НОИЖС был исходно повышен относительно верхней границы нормы и имел тенденцию к снижению на всех

этапах наблюдения. К 7-10 суткам после операции отмечено достоверное снижение показателя на 18 % (p = 0,040). На 12-15 сутки после операции показатель стабилизировался, оставаясь стабильно повышенным и на 20-25 сутки после операции.

Таким образом, исследование крови у больных с ОИЖС показало, что уровень МСМ 280 нм было повышенным до начала лечения и на 1-3 сутки после операции со снижением показателя до нормальных цифр к 7-10 суткам после операции и последующим достоверным подъемом к 12-15 суткам и к 20-25 суткам после операции.

У пациентов с НОИЖС снижение исходно высокого уровня показателя МСМ 280 нм происходило сразу после оперативного лечения с устойчивым достоверным снижением к третьему этапу наблюдения, оставаясь стабильно повышенным к четвертому и пятому этапам наблюдения.

4.2. Показатели системного гомеостаза на этапах лечения в зависимости от исхода у пациентов острым инфицированным некротическим панкреатитом

Из 44 исследуемых пациентов после операции умерли 6 (13,6 %) пациентов. Причинами смерти у всех пациентов явились НОИЖС, сепсис и ПОН. Два летальных случая отмечены на 4 и 7 сутки после операции. Средний койко-день у умерших больных был 36 суток. Всего лишь у одного умершего пациента исследована кровь на всех пяти этапах наблюдения, в связи с чем средние показатели на 5 этапе наблюдения рассчитать не представилась возможным. Пациенты с ОИЖС выписаны с выздоровлением.

Из всех изученных в динамике показателей гомеостаза у пациентов обеих групп статистически значимые различия уровней в зависимости от исхода заболевания (выжил/умер) выявлены только у С-реактивного белка и молекул средней массы (238, 254, 260, 280 нм), причем до начала хирургического лечения.

Результаты исследования динамики концентрации СРБ в сыворотке крови пациентов представлены в Таблице 4.2.1. Норма СРБ – до 6 мг/л.

До начала хирургического лечения отмечены достоверные различия между группами по содержанию СРБ: исходные показатели у умерших пациентов в 2,4 раза были выше, чем у выживших пациентов (Таблица 4.2.1). Показатель СРБ на данном этапе у выживших пациентов в среднем превышал верхнюю границу референтных значений в 10 раз, а у умерших – в 25 раз.

Таблица 4.2.1

Уровень С-реактивного белка (СРБ, мг/мл) в динамике наблюдения у больных ОИНП в зависимости от исхода (M ± Sd, выжил/умер)

Этапы наблюдения	Выжил n = 38	Умер n = 6	Уровень значимости различий
1 – до начала хирургического лечения	62,00 ± 79,60	150,00 ± 96,70	p = 0,028
2 – на 1-3 сутки после операции	46,08 ± 42,51	88,0 ± 49,96	p = 0,104
3 – на 7-10 сутки после операции	41,00 ± 36,93	54,00 ± 8,48	p = 0,453
4 – на 12-15 сутки после операции	35,31 ± 28,55	66,00 ± 8,48	p = 0,106
5 – на 20-25 сутки после операции	20,56 ± 20,72	–	–

На 1-3 сутки после операции и последующих этапах статистически достоверных различий между группами по содержанию СРБ отмечено не было. Это по-видимому связано с большой вариабельностью показателя. Концентрация СРБ на 1-3, 7-10, 12-15 и 20-25 сутки после операции в среднем превышала верхнюю границу нормы у выживших пациентов в 7,7 раза, 6,8 раза, 5,9 раз и 3,4 раза, соответственно. У умерших пациентов содержание СРБ на 1-3, 7-10, 12-15 сутки после операции было выше нормы в 14,6 раза, в 9 раз и 11 раз, соответственно (Таблица 4.2.1).

Анализ результатов определения СРБ в динамике наблюдения у пациентов с ОИНП показал следующее. У выживших пациентов концентрация СРБ была достаточно высокой до начала оперативного лечения (Рисунок 4.2.1). На 1-3 сутки

и на 7-10 сутки после операции отмечено достоверное снижение концентрации СРБ по сравнению с исходным уровнем на 34 % (p = 0,0012) и на 51 % (p = 0,0014), соответственно. На 12-15 сутки после операции уровень СРБ продолжал снижаться (на 76 %, p = 0,0027 в сравнении с исходным уровнем). К 20-25 суткам после операции отмечено достоверное снижение значений СРБ в 3 раза по сравнению с исходным показателем (p = 0,0025).

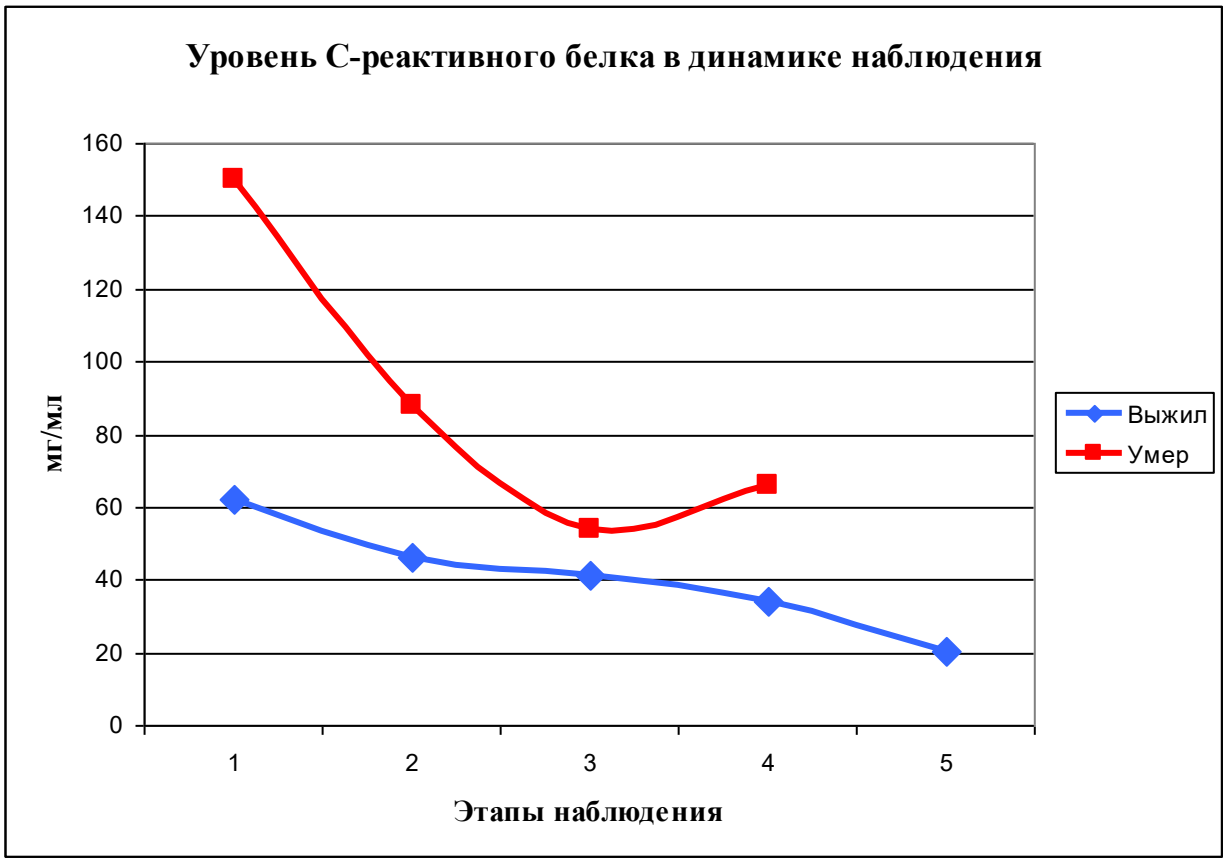


Рисунок 4.2.1. Концентрация СРБ в крови пациентов с ОИНП в зависимости от исхода на этапах наблюдения: 1 – до начала хирургического лечения; 2 – на 1-3 сутки после операции; 3 – на 7-10 сутки после операции; 4 – на 12-15 сутки после операции; 5 – на 20-25 сутки после операции.

Уровень СРБ у умерших пациентов был исходно более высоким и имел тенденцию к снижению к 1-3 суткам (на 70 % в сравнении с исходным уровнем, p = 0,012). К 7-10 суткам после операции концентрация СРБ снизилась в 2,8 раза по сравнению с исходными данными (p = 0,014), стабилизировалась к 12-15 суткам после операции (p = 0,0626).

Таким образом, исследование СРБ в крови у больных ОИНП показало значительное превышение его содержания на протяжении всего наблюдения, причем больше у умерших пациентов. У выживших пациентов устойчивое снижение показателя происходило сразу после оперативного лечения. На последующих этапах содержание СРБ было стабильным и продолжало устойчиво снижаться к 12-25 суткам и 20-25 суткам после операции.

У умерших пациентов также происходило устойчивое снижение показателя СРБ сразу после оперативного лечения. К 7-10 суткам после операции уровень СРБ стабилизировался и оставался стабильно высоким на последующем этапе.

При анализе результатов исследования концентрации МСМ (238, 254, 260 и 280 нм, Е/мл) в сыворотке крови пациентов до начала хирургического лечения в зависимости от исхода (выжил/умер) отмечены следующие достоверные различия: исходные показатели МСМ 238 нм у умерших больных были выше таковых у выживших пациентов на 24 % (p = 0,012), МСМ 254 нм – на 55 % (p = 0,011), МСМ 260 нм – на 65 % (p = 0,013), МСМ 280 нм – на 63 % (p = 0,021) (Рисунок 4.2.2).

В среднем концентрация МСМ 238 нм до начала хирургического лечения у выживших пациентов превышала верхнюю границу референтных значений на 39 %, МСМ 254 нм – на 50 %, МСМ 260 нм – на 14 %, МСМ 280 нм – на 27 %.

У умерших пациентов в среднем уровень МСМ 238 нм до начала хирургического лечения превышал верхнюю границу нормы в 1,7 раз, МСМ 254 нм – 2,3 раза, МСМ 260 нм – в 1,9 раза и МСМ 280 нм – в 2 раза.

Таким образом, повышение средней концентрации МСМ (238, 254, 260, и 280 нм) выше верхней границы референтных значений до начала хирургического лечения в зависимости от исхода отмечено в обеих группах. У умерших пациентов имело место достоверное превышение верхней границы нормы МСМ в среднем в 2 раза, а у выживших – в 1,3 раза.

Наиболее чувствительным до начала хирургического лечения являлся средний показатель МСМ 254 нм с повышением его концентрации у выживших и умерших пациентов в 1,5 раза и в 2,3 раза, соответственно.

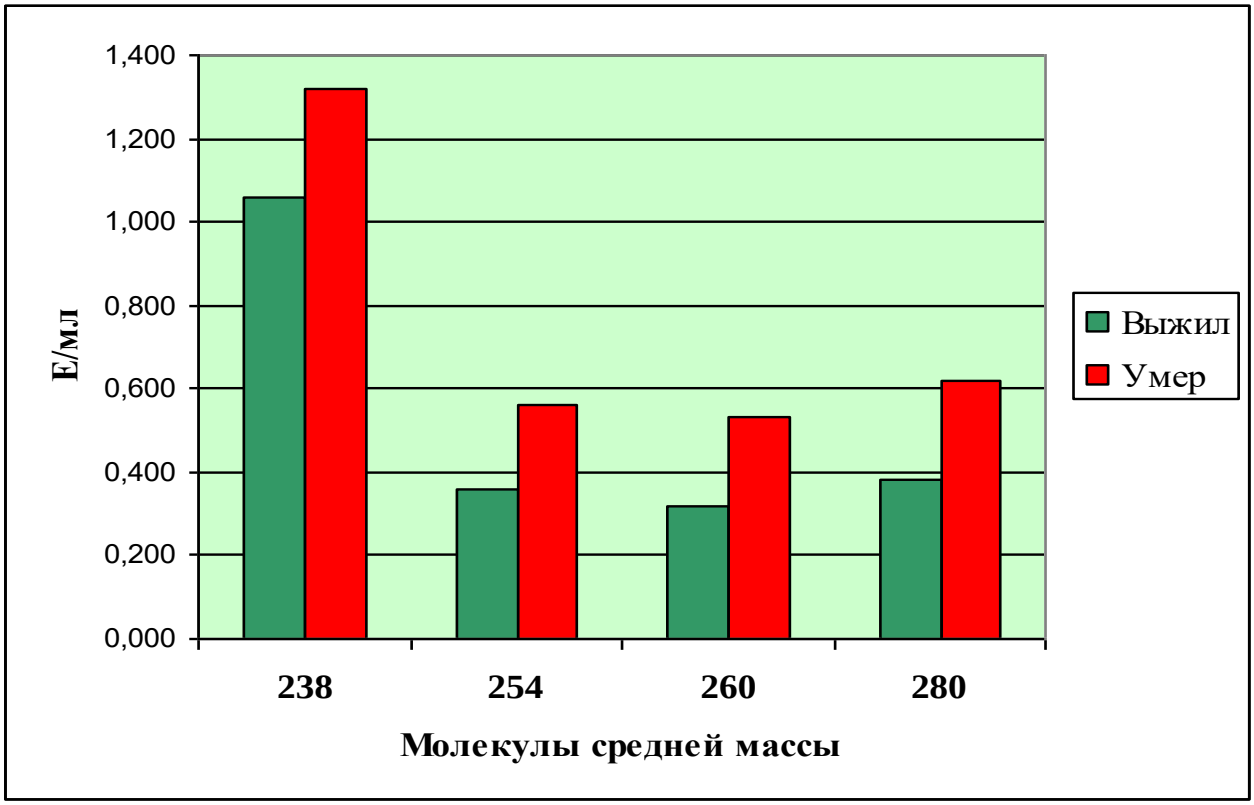


Рисунок 4.2.2. Уровни МСМ (238, 254, 260, 280, Е/мл) до начала хирургического лечения у больных ОИНП в зависимости от исхода.

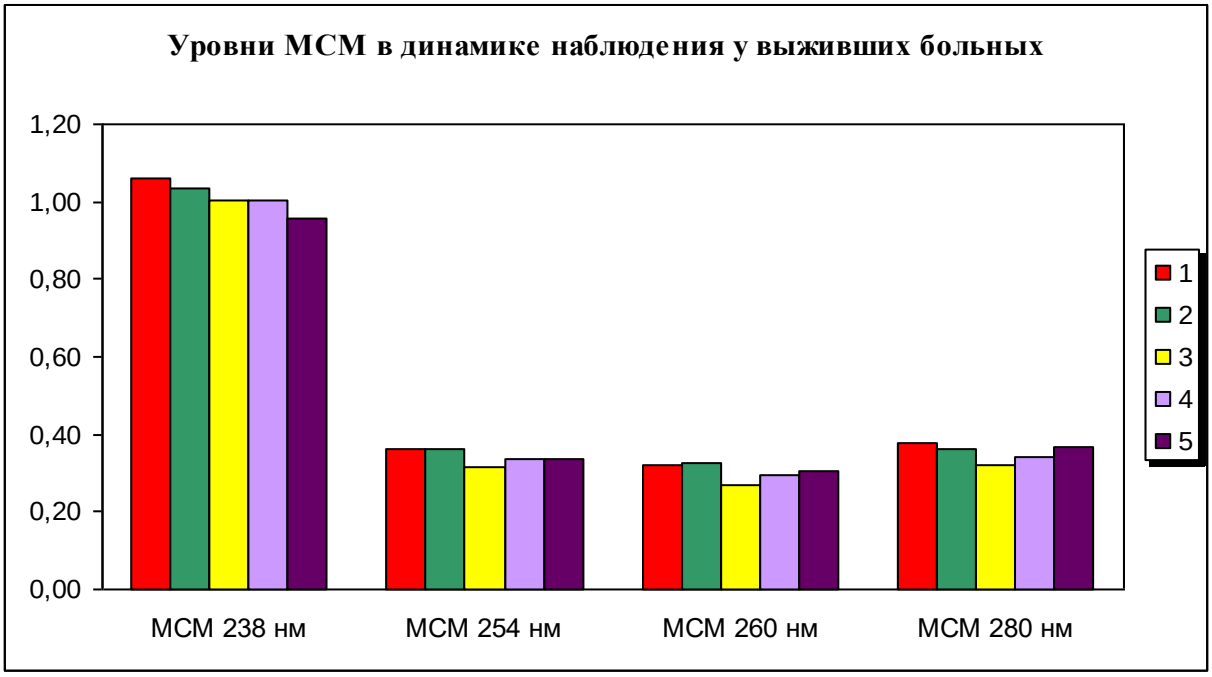


Рисунок 4.2.3. Уровни МСМ (238, 254, 260, 280 нм) в крови выживших пациентов с ОИНП на этапах наблюдения: 1 – до начала хирургического лечения; 2 – на 1-3 сутки после операции; 3 – на 7-10 сутки после операции; 4 – на 12-15 сутки после операции; 5 – на 20-25 сутки после операции.

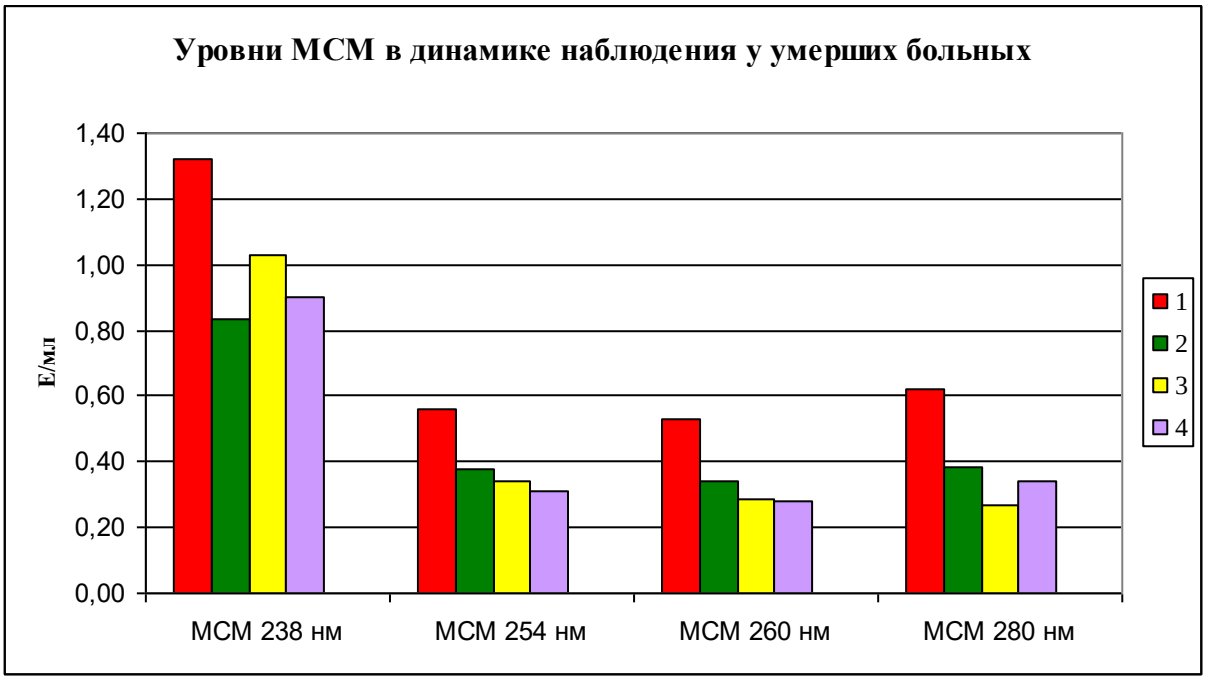


Рисунок 4.2.4. Уровни МСМ (238, 254, 260, 280 нм) в крови умерших пациентов с ОИНП на этапах наблюдения: 1 – до начала хирургического лечения; 2 – на 1-3 сутки после операции; 3 – на 7-10 сутки после операции; 4 – на 12-15 сутки после операции.

Концентрация МСМ (238, 254, 260, 280 нм) на 1-3, 7-10, 12-15 и 20-25 сутки после оперативного вмешательства статистически значимо между выжившими и умершими не отличалась, хотя и оставалась повышенной на всех этапах наблюдения (Рисунок 4.2.3 и Рисунок 4.2.4).

Выводы

Таким образом, исследование маркеров воспаления и эндогенной интоксикации в крови у больных с инфицированными жидкостными скоплениями показало значительное превышение их содержания на протяжении всего наблюдения, причем значительно больше при НОИЖС и при начальной стадии воспалительной инфильтрации парапанкреальной (паранефральной) клетчатки.

До начала хирургического лечения пациенты с НОИЖС отличались от таковых с ОИЖС статистически достоверно более высокими уровнями сиаловых кислот и серомукоидов. Такие же отличия между группами отмечены и на 1-3 сутки после операции. На дальнейших сроках наблюдения статистически значимые различия выявлены только для сиаловых кислот на 12-15 сутки после операции.

Из всех изученных в динамике показателей гомеостаза у пациентов обеих групп достоверно значимые различия уровней в зависимости от исхода заболевания (выжил/умер) выявлены только у С-реактивного белка и молекул средней массы (238, 254, 260, 280 нм), причем до начала хирургического лечения.

Так, концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови умерших больных была повышена в среднем в 25 раз до начала хирургического лечения, а у выживших пациентов – в 10 раз ($p = 0,028$). Повышение уровня СРБ в 25 раз и более позволяет рекомендовать его в качестве прогностического показателя летального исхода еще до операции.

Содержание фракций молекул средней массы (238, 254, 260, 280 нм) в сыворотке крови до начала хирургического лечения в среднем были достоверно ($p = 0,012$, $p = 0,011$, $p = 0,013$ и $p = 0,021$, соответственно) повышены в 2 раза у умерших пациентов, и в 1,3 раза – у выживших.

Среди фракций молекул средней массы наиболее чувствительной в прогнозе летальности оказалась фракция с детекцией на длине волны 254 нм, концентрация которой была наиболее высокой у умерших больных.

Таким образом, повышение исходных концентраций СРБ и МСМ (238, 254, 260, 280 нм) в сыворотке крови больных ОИНП до начала хирургического лечения в 25 раз и в 2 раза, соответственно, являются прогностическими критериями летального исхода.

Значительное превышение содержания изученных биохимических маркеров воспаления и эндогенной интоксикации от верхних границ нормы на протяжении всего наблюдения, причем больше у больных с неотграниченными инфицированными осложнениями некротического панкреатита и при начальной

стадии воспалительной инфильтрации паранефрия (еще до лучевой диагностики жидкостных и газовых включений), явилось основанием для применения дренирующих операций путем люмботомии на стороне поражения и вакуум – аспирационной терапии.

ГЛАВА 5
ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

Лечебная тактика у больных ОП в первой группе заключалась в ранней стратификации больных с тяжелым течением острого панкреатита (по клиническим критериям Багненко С.Ф. и соавт., 2004 г.). Стратификация больных по тяжести ОП во второй и третьей группах определялась по разработанным в клинике 15 значимым критериям (Таблица 5.1).

Для диагностики выделенных чувствительных маркеров требовалось краткое (не более 1 часа) физикальное, инструментальное и лабораторное обследование больного. Приведенные лабораторные исследования относятся к рутинным. Маркеры становились значимыми при доказанном ОП (три составляющих ОП): характерная эпигастральная боль, сонографические признаки ОП и повышение уровня амилазы плазмы крови в 2 раза и более. Доказанный ОП и два любых из приведенных в Таблице 5.1 критериев достоверно подтверждали тяжелое течение ОП.

При доказанном ОП и при отсутствии у больного маркеров ранней диагностики тяжелого ОП, панкреатит определяли, как нетяжелый (легкий). Пациентов с нетяжелым ОП госпитализировали в хирургическое отделение. Пациентов с тяжелым и среднетяжелым ОП (ТОП и СТОП) госпитализировали в ОИТ.

Основные направления лечебной тактики при ТОП в первой группе отражены в Таблице 5.2. При ТОП методом выбора обезболивания явилась продленная эпидуральная анестезия. Методом детоксикационной терапии была активная регидратация. Препаратами выбора для проведения регидратационной

терапии были изотонические солевые растворы, преимущественно Рингера-Лактат, раствор Рингера, Ацесоль.

В качестве антисекреторной терапии у больных применяли ингибиторы протонной помпы либо блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов внутривенно болюсно и затем в виде продленных внутривенных инфузий.

Таблица 5.1

Маркеры тяжелого острого панкреатита

1.	Боль, требующая перидуральной анестезии
2.	Прогрессирующая боль после эндоскопических ТПВ
3.	Гипотония (АДср < 70 мм рт.ст.)
4.	ССВР
5.	Плевральный (перикардиальный) выпот
6.	Перитонеальная симптоматика (выпот по данным УЗИ или лапароцентеза)
7.	Внутрибрюшная гипертензия II степени и выше
8.	Мочевина сыворотки крови более 8,3 ммоль/л
9.	Гипербилирубинемия
10.	Креатинин сыворотки крови свыше 150 мкмоль/л
11.	Высокий гематокрит: для мужчин более 43 %, Для женщин более 40 %.
12.	Гипергликемия, более 10 ммоль/л
13.	Любые нарушения сознания
14.	Кожные симптомы острого панкреатита
15.	ИМТ ≥ 30 кг/м2

Всем пациентам с ТОП и СТОП в ОИТ проводилась антибактериальная профилактика инфицирования очагов некроза в эмпирическом режиме. С этой

целью применяли карбапенемы, цефалоспорины III и IV поколения, фторхинолоны II и IV поколения.

Ультразвуковой мониторинг и контроль внутрибрюшного давления (ВБД) определяли хирургическую тактику ведения больного.

Таблица 5.2

Основные направления лечебной тактики в группах больных при тяжелом остром панкреатите

I группа n = 1238	II группа n = 824	III группа N = 486
2010-2013 гг.	2014-2017 гг.	2018-2019 гг.
ТОП → ОИТ	ТОП → ОИТ	ТОП → ОИТ
ПЭА	ПЭА	ПЭА
АБП при ТОП	АБП в группе риска ЛИ	АБТ периоперационная и целенаправленная и в группе риска ЛИ
МИДО при любых ЖС, ПОЖ, ОДХ	МИДО при ОИЖС, ПОЖ, ОДХ	МИДО при ОИЖС, ПОЖ, ОДХ
Люмботомия При НОИЖС	Люмботомия при НОИЖС + ВАТ	Люмботомия + ВАТ на этапе инфильтрации паранефрия и при НОИЖС

Примечание: ТОП – тяжелый острый панкреатит, ОИТ – отделение интенсивной терапии, ПЭА – продленная эпидуральная анестезия, АБП - антибактериальная профилактика, ЛИ - летальный исход, АБТ - антибактериальная терапия, МИДО -- миниинвазивные дренирующие операции, ЖС - жидкостные скопления, ПОЖ – прогрессирующая обтурационная желтуха, ОДХ – острый деструктивный холецистит, ОИЖС – отграниченное инфицированное жидкостное скопление, НОИЖС – неотграниченное инфицированное жидкостное скопление, ВАТ – вакуум-аспирационная терапия, ЗП – забрюшинное пространство.

ВБД у пациентов измеряли по общепринятой методике (через мочевой пузырь), а у больных с лапаростомой – с помощью разработанного устройства для

измерения внутрибрюшного давления у оперированных больных (Рисунок 5.1), устанавливаемого в разные отделы брюшной полости [64].

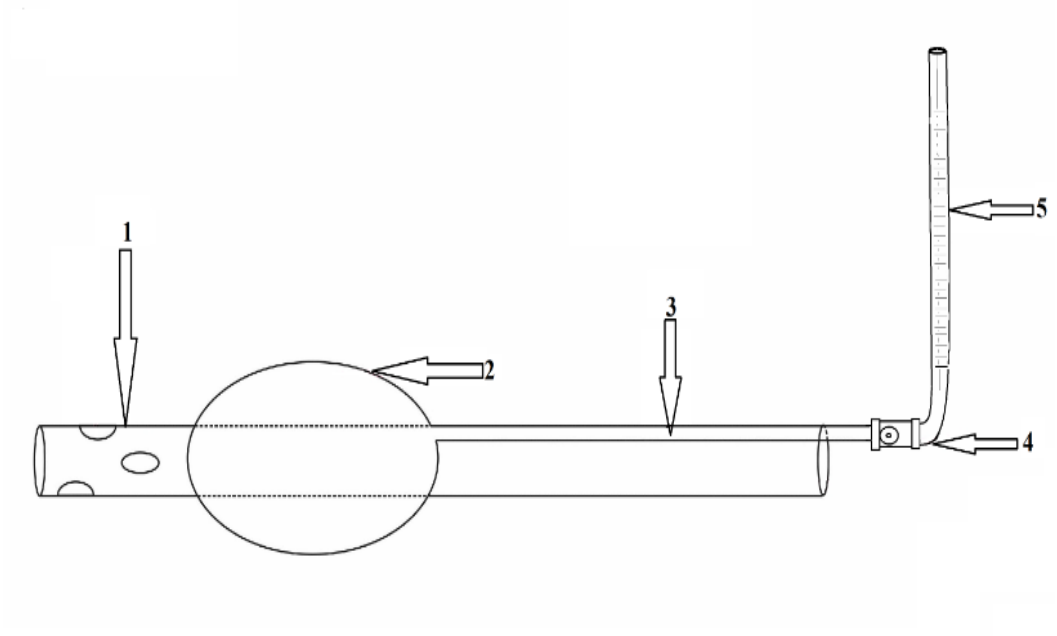


Рисунок 5.1. Внешний вид устройства для измерения внутрибрюшного давления у оперированных больных.
Примечание: 1 – перфорированная ПХВ трубка, 2 – резиновый баллон, 3 – внутренний канал силиконовой трубки, 4 – трехходовый клапан, 5 – незамкнутая градуированная пластиковая трубка (жидкостный манометр).

Операции путем лапаротомии в первые 7-8 суток от начала ТОП считали недопустимыми за исключением таких показаний, как: абдоминальный компартмент-синдром, аррозивное кровотечение при невозможности его остановки рентгенэндоваскулярным методом, вклиненный конкремент в ампулу большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДПК) при невозможности выполнить эндоскопическое вмешательство.

Наличие неинфицированных и инфицированных неотграниченных и отграниченных жидкостных коллекторов в сальниковой сумке и забрюшинном пространстве являлось показанием к их дренированию под контролем ультразвука.

При неотграниченных забрюшинных инфицированных жидкостных коллекторах применяли люмботомию с дренированием забрюшинной

пространства. При необходимости дополняли вскрытие НОИЖС доступами по Пирогову.

Прогрессирующий синдром обтурационной желтухи (гипербилирубинемия и дилатация общего желчного протока) и деструктивный холецистит являлись показаниями к чрескожной чреспеченочной микрохолецистомии (ЧЧМХС) под контролем ультразвука.

Раннее энтеральное питание начинали сразу же при восстановлении перистальтики кишечника.

Из 1238 больных первой группы (группы сравнения) пациентов с ТОП и СТОП было 266 (21,5 %). Из 266 больных 31 (11,7 %) пациент ТОП скончался в первые 96 часов пребывания в ОИТ от эндотоксинового шока. Консервативно пролечены и выписаны с улучшением 42 (15,8 %) пациента. Удельный вес инфицирования НП среди больных с ТОП и СТОП (n = 235) составил – 37,9 % (89 пациентов). Оперировано 162 (60,9 %) пациента. Послеоперационная летальность в первой группе больных составила 15,4 % , скончались 25 пациентов (Таблица 5.3).

Наибольшая послеоперационная летальность отмечена после 19 лапаротомий, выполненных в первые 10 суток от начала заболевания. Лапаротомии при нераспознанном ТОП выполнены у 8 больных – пациенты оперированы с подозрением на перфорацию полого органа, с подозрением на декомпенсированную кишечную непроходимость, с подозрением на острую сосудистую недостаточность кишечника. ТОП распознан при лапаротомии. Никаких вмешательств на ПЖ, парапанкреальной клетчатке у этих больных не выполнялось. Операции завершены дренированием брюшной полости и зашиванием раны брюшной стенки.

Из 19 (11,7 %) больных, оперированных путем лапаротомии, в первые 10 суток скончались 8 (42,1 ± 11,3 %) больных. Показанием к лапаротомии были: аррозивное кровотечение в просвет старой инфицированной постнекротической псевдокисты (2 пациента); стремительно прогрессирующий абдоминальный компартмент-синдром (3 пациента); распространенная билатеральная

забрюшинная флегмона, развившаяся в результате субтотально-тотального некротического панкреатита (3 пациента). Все умершие пациенты имели ИМТ выше 30 кг/м^2.

Таблица 5.3

Результаты лечения больных первой группы

Показатель	I группа N = 1238	
	2010 – 2013	
	N/n	P ± m, % (95% ДИ)
Пациенты с ТОП и СТОП:	1238/266	21,5 ± 1,2 (19,2 – 23,9)
– умерли в первые 96 ч.	266/31	11,7 ± 2,0 (7,8 – 15,5)
– удельный вес инфицирования НП	235/89	37,9 ± 3,2 (31,7 – 44,1)
Пролечено без операции	1238/1076	86,9 ± 1,0 (85,0-88,8)
Летальность без операции	1076/31	2,9 ± 0,5 (1,9 – 3,9)
Оперировано	266/162	60,9 ± 3,0 (55,0 – 66,8)
Послеоперационная летальность	162/25	15,4 ± 2,8 (9,9 – 21,0)
Общая летальность	1238/56	4,5 ± 0,6 (3,4 – 5,7)

У 6 (3,7 %) пациентов выполнена люмботомия с дренированием забрюшинной пространства при НОИЖС. Умерло 2 (33,3 %) пациента.

У 12 пациентов при ферментативном перитоните произведено дренирование брюшной полости путем лапароцентеза (или лапароскопически). Умер 1 (8,3 ± 8,0 %) пациент в связи с развитием эндотоксинового шока на почве субтотального некротического панкреатита.

У 16 больных с неинфицированными и инфицированными отграниченными и неотграниченными ЖС в сочетании с прогрессирующей обтурационной желтухой (либо острым холециститом) произведены МИДО,

включая ПДО-УЗ, ЧЧМХС под контролем ультразвука или лапароскопическую холецистостомию. Умерло 2 (12,5 ± 8,3 %) пациента (Таблица 5.4).

Таблица 5.4

Структура хирургических вмешательств, выполненных у больных первой группы

Операции	I группа n = 162
	Абс./ P ± m, % (95% ДИ)
– Лапаротомия	19/11,7 ± 2,5 (6,8 – 16,7)
– Люмботомия	6/3,7 ± 1,5 (0,8 – 6,6)
– Дренирование БП при ЛЦ или ЛСК	12/7,4 ± 2,1 (3,4 – 11,4)
– МИДО (ПДО-УЗ, ЧЧМХС или ЛХС)	16/9,9 ± 2,3 (5,3 – 14,5)
– ЭПСТ, МЛЭ	6/3,7 ± 1,5 (0,8 – 6,6)
– ЛХЭ, дренирование ОЖП, дренирование БП	5/3,1 ± 1,4 (0,4 – 5,7)
– Этапные операции	98/60,5 ± 3,8 (53,0 – 68,0)
Всего	100,0

Примечание: БП – брюшная полость, ЛЦ – лапароцентез, ЛСК – лапароскопическое дренирование брюшной полости, МИДО – миниинвазивные дренирующие операции, ПДО-УЗ – пункционно-дренирующие операции под контролем ультразвука, ЧЧМХС - чрескожная чреспеченочная микрохолецистостомия под контролем ультразвука, ЛХС – лапароскопическая холецистостомия, ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия, МЛЭ – механическая литэкстракция, ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия, ОЖП – общий желчный проток.

Из 6 (3,7 %) пациентов после эндоскопической папиллосфинктеротомии умерло 2 (33,3 %) в связи с развитием тяжелого субтотального некротического панкреатита и эндотоксинового шока.

Из 98 (60,5 %) пациентов, оперированных на этапах лечения с использованием этапных оперативных вмешательств по методике «step-up approach» (МИДО, лапаротомия с лапаростомией, люмботомия,

панкреатосеквестрэктомия) умерло 10 (10,2 ± 3,1 %) пациентов. Панкреатосеквестрэктомия произведена 16 больным в период с начала 5^{й} до конца 6^{й} недели от начала заболевания.

Причиной смерти у всех пациентов явился сепсис и полиорганная недостаточность, развившиеся в результате субтотально-тотального НП.

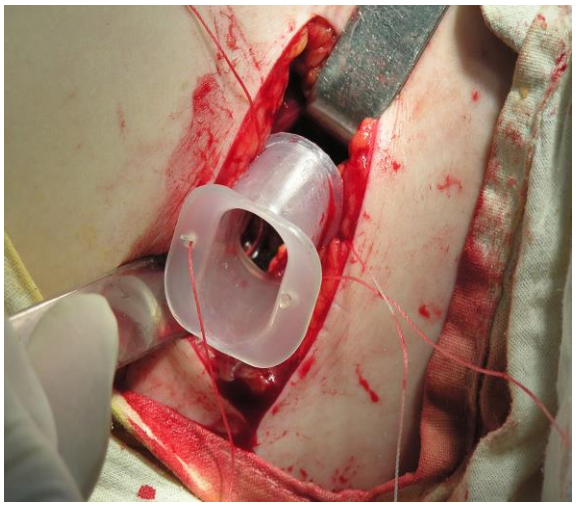
Лечебная тактика у больных ОП во второй группе (группе сравнения) была разработана в клинике хирургии и эндоскопии [12, 13]. Изменения в лечебной тактике второй группы (Таблица 5.2) заключались в следующем:

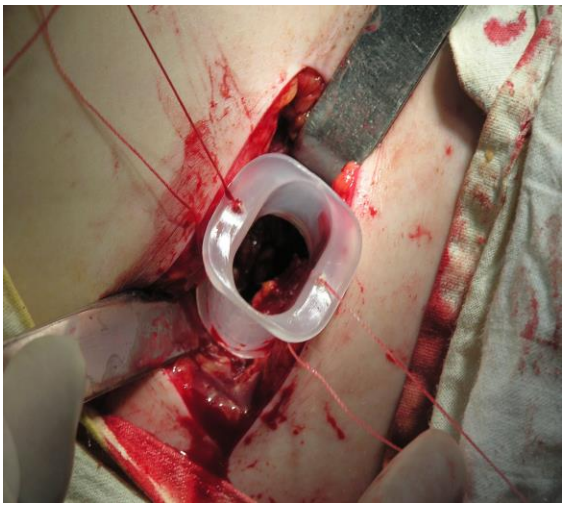
1. Отказ от антибактериальной профилактики инфицирования очагов некроза у больных с ТОП. Антибактериальная профилактика применялась только в группе риска летального исхода (при наличии сопутствующих хронических инфекционных заболеваний). Антибактериальная терапия (целенаправленная и периоперационная) назначалась только после чрескожной тонкоигольной аспирации (ТИА) с последующим микробиологическим исследованием пунктата; либо после верификации очага инфекции, который подтверждали во время санирующей операции (дренирование инфицированного коллектора).

2. Ограничение показаний к применению МИДО – отказ от МИДО при неинфицированных (асептических) ЖС. МИДО выполняли при прогрессирующих в объеме ЖС (увеличение объема ОЖС в 2 раза и более за 24 часа от начала наблюдения), при ОИЖС, при прогрессирующем синдроме обтурационной желтухи и при деструктивном холецистите. Комплексная консервативная интенсивная терапия у данной категории пациентов способствовала спонтанному рассасыванию стерильных ЖС, что подтверждалось УЗ-мониторингом.

3. Все дренирующие операции путем люмботомии завершали вакуум-аспирационной терапией (ВАТ) с использованием разработанного устройства для продленной ВАТ и ретроперитонеальной санации у больных некротическим панкреатитом (Рисунок 5.2), которое обеспечивает возможность его длительного пребывания в ране (Рисунок 5.3) и неоднократного доступа в забрюшинное пространство к парапанкреатической клетчатке для программной санации [63].

Рисунок 5.2. Фотография. Внешний вид устройства для продленной вакуумной терапии и ретроперитонеальной санации у больных некротическим панкреатитом.


а


б

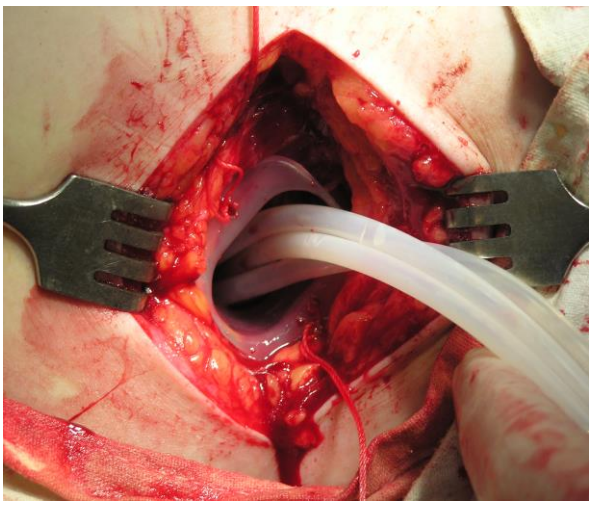

в

Рисунок 5.3. (а, б, в). Устройство для продленной вакуумной терапии и ретроперитонеальной санации у больного острым некротическим панкреатитом на этапе его погружения и фиксации в ране, пациент Б., 32 лет.

Устройством пользуются следующим образом. Во время люмботомии устройство погружают в мышечный массив подреберно-поясничной области и фиксируют швами через отверстия в приливе на длительный срок (2-3 недели). Внутреннее отверстие устройства располагается в забрюшинном клетчаточном массиве, а наружное, окаймленное фланцем, над широчайшей фасцией.

Размера внутреннего рабочего канала устройства достаточно для замены поролоновых обтураторов и программных санаций забрюшинного пространства по требованию. После окончания лечения устройство извлекают из раны путем удаления двух лигатур.

Забрюшинное клетчаточное пространство дренировали мелкопористой поролоновой губкой. Клейкой пленкой обеспечили герметичность раны. Для аспирации использовали аппарат Programmable Intermittent Suction System фирмы IMPACT (США). ВАТ осуществлялась отрицательным давлением 70-75 мм рт. ст. в режиме прерывистого разрежения. Среднее суточное отделяемое составляло 375 ± 70 мл раневой воспалительной жидкости в первые 3-е суток. Наибольшие ее объемы отмечались на 2-е и 3-и сутки ВАТ (Рисунок 5.4).

Рисунок 5.4. Фотография. Вакуум-аспирационная терапия у больного с НОИЖС в забрюшинном пространстве слева, пациент Б., 32 лет.

ВАТ позволила улучшить эвакуацию экссудата из гнойно-некротической полости, ускорить формирование и отторжение секвестров. В воспалительной жидкости в первые сутки ВАТ определяли активную α-амилазу, мочевую кислоту, конгломераты мертвых лейкоцитов и плазматические клетки Унны. На вторые сутки – нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты, лимфоциты. Во всех случаях отмечалась положительная динамика: с конца вторых суток от начала ВАТ уменьшалась распространенность парапанкреального инфильтрата (ППИ), определяемого при УЗ-мониторинге; к концу вторых суток появлялась перистальтика кишечника и восстанавливалась его функция; со 2-3 суток регрессировал ССВР.

Физикальное, инструментальное и лабораторное обследование, выбор обезболивания при тяжелом ОП, методы детоксикационной терапии во второй группе остались прежними.

Из 824 больных второй группы пациентов с ТОП и СТОП было 158 (19,2 %). Из 158 больных 12 (7,6 %) пациентов ТОП скончались в первые 96 часов пребывания в ОИТ от эндотоксинового шока. Консервативно пролечены и выписаны с улучшением 24 (15,2 %) пациента. Удельный вес инфицирования НП во второй группе среди больных с ТОП и СТОП (n = 146) составил – 29,5 % (43 человека). Оперированы 112 (70,9 %) пациентов. Послеоперационная летальность во второй группе больных составила 12,5 %, скончались 14 пациентов (Таблица 5.5).

Наибольшая послеоперационная летальность отмечена после 20 лапаротомий, выполненных в первые 10 суток от начала заболевания. Скончались 10 (50,0 ± 11,2 %) пациентов. Лапаротомии при нераспознанном ТОП выполнены у 4 больных. Показанием к лапаротомии при ОНП явился абдоминальный компартмент-синдром. Оперативные пособия у этих больных завершены дренированием сальниковой сумки и брюшной полости, формированием лапаростомы. Никаких вмешательств на самой ПЖ, парапанкреальной клетчатке у этих больных не выполнялось.

Таблица 5.5

Результаты лечения больных первой и второй групп

Показатель	I группа N = 1238		II группа N = 824	
	2010 – 2013 гг.		2014 – 2017 гг.	
	N/n	P ± m, % (95% ДИ)	N/n	P ± m, % (95% ДИ)
Пациенты с ТОП и СТОП:	1238/266	21,5 ± 1,2 (19,2 – 23,9)	824/158	19,2 ± 1,4 (16,5 – 21,9)
– умерли в первые 96 ч.	266/31	11,7 ± 2,0 (7,8 – 15,5)	158/12	7,6 ± 2,1 (3,5-11,7)
– удельный вес инфицирования НП	235/89	37,9 ± 3,2 (31,7 – 44,1)	146/43	29,5 ± 3,8 (22,1 – 36,8)
Пролечено без операции	1238/1076	86,9 ± 1,0 (85,0-88,8)	824/712	86,4 ± 1,2 (84,1 – 88,7)
Летальность без операции	1076/31	2,9 ± 0,5 (1,9 – 3,9)	712/12	1,7 ± 0,5 (0,7 – 2,6)
Оперировано	266/162	60,9 ± 3,0* (55,0 – 66,8)	158/112	70,9 ± 3,6 (63,8 – 78,0)
Послеоперационная летальность	162/25	15,4 ± 2,8 (9,9 – 21,0)	112/14	12,5 ± 3,1 (6,4 – 18,6)
Общая летальность	1238/56	4,5 ± 0,6 (3,4 – 5,7)	824/26	3,2 ± 0,6 (2,0 – 4,3)

Примечание: * – означает статистически значимые различия между 1 и 2 группами.

Большинству пациентам (92 человека, 82,1 ± 3,6 %) выполнены малотравматичные либо этапные вмешательства – эндоскопическая папиллосфинктеротомия с литоэкстракцией, чрескожная чреспеченочная микрохолецистостомия под УЗ-контролем, лапароскопическая холецистэктомия с наружным дренированием общего желчного протока, лапароскопические санации и дренирование брюшной полости, вскрытие и дренирование забрюшинных жидкостных коллекторов путем люмботомии с последующей ВАТ.

У 10 пациентов люмботомия с ВАТ забрюшинного пространства привела к регрессу воспалительных изменений и выздоровлению больного, у 8 пациентов на 28-32-й день от начала заболевания были выполнены этапные секвестрэктомии. После выполнения люмботомии, дренирования забрюшинной пространства умерло 2 (11,1 ± 7,4 %) пациента.

У 20 пациентов при ферментативном перитоните произведено дренирование брюшной полости путем лапароцентеза (или лапароскопически), умерших не было (Таблица 5.6).

Таблица 5.6

Структура хирургических вмешательств, выполненных у больных первой и второй групп

Операции	Оперировано	
	I группа n = 162	II группа n = 112
	Абс./ P ± m, % (95% ДИ)	Абс./ P ± m, % (95% ДИ)
– Лапаротомия	19/11,7 ± 2,5 (6,8 – 16,7)	20/17,9 ± 3,6 (10,8 – 25,0)
– Люмботомия	6/3,7 ± 1,5 (0,8 – 6,6)	18/16,1 ± 3,5 (9,3 – 22,9)
– Дренирование БП при ЛЦ или ЛСК	12/7,4 ± 2,1* (3,4 – 11,4)	20/17,9 ± 3,6 (10,8 – 25,0)
– МИДО (ПДО-УЗ, ЧЧМХС или ЛХС)	16/9,9 ± 2,3 (5,3 – 14,5)	9/8,0 ± 2,6 (3,0 – 13,1)
– ЭПСТ, МЛЭ	6/3,7 ± 1,5 (0,8 – 6,6)	8/7,1 ± 2,4 (2,4 – 11,9)
– ЛХЭ, дренирование ОЖП, дренирование БП	5/3,1 ± 1,4 (0,4 – 5,7)	3/2,7 ± 1,5 (0,0 – 5,7)
– Этапные операции	98/60,5 ± 3,8* (53,0 – 68,0)	34/30,4 ± 4,3 (21,8 – 38,9)
Всего	100,0	100,0

Примечание: * – означает статистически значимые различия между 1 и 2 группами.

У 9 больных ОИЖС, прогрессирующая обтурационная желтуха и острый деструктивный холецистит явились показаниями к МИДО, включая ПДО-УЗ, ЧЧМХС под контролем ультразвука (либо лапароскопическая холецистостомия), умерших также не было. После эндоскопической папиллосфинктеротомии (8 больных) с последующим развитием тяжелого некротического панкреатита и эндотоксинового шока умер 1 (12,5 ± 11,7 %) больной.

Лапароскопическая холецистэктомия с наружным дренированием общего желчного протока и дренированием брюшной полости выполнена 3 больным, умерших не было.

Из 34 (30,4 %) пациентов, оперированных с использованием этапных (step-up approach) оперативных вмешательств (МИДО, лапаротомия с лапаростомией, люмботомия, панкреатсеквестрэктомия), умер 1 (2,9 ± 2,9 %) пациент. Панкреатосеквестрэктомию проводили в период с начала 5^{й} до конца 6^{й} недели от начала заболевания.

Причиной смерти у всех пациентов явился сепсис и полиорганная недостаточность, развившиеся в результате инфицированного субтотально-тотального НП. У 1 умершего пациента имел место некроз и перфорация поперечно-ободочной кишки на почве некротического мезоколита, у 1 – дуоденальный свищ, у 1 – билатеральная забрюшинная флегмона с некрозом диафрагмы слева с формированием плевроретроабдоминального свища слева.

Лечебная тактика в третьей группе (основной группе) больных отличалась следующей особенностью: люмботомию проводили уже на этапе воспалительной инфильтрации паранефрия последующей ВАТ у больных с прогностическими маркерами летального исхода – повышение уровня в сыворотке крови СРБ в 25 раз и МСМ в 2 раза и более (Таблица 5.2).

В плане стратификации больных в третьей группе, физикального, инструментального и лабораторного обследования, консервативной терапии ТОП в сравнении со второй группой изменений не было.

Из 486 больных третьей группы пациентов с ТОП и СТОП было 54 (11,1%). Из 54 больных 6 (11,1 %) пациентов ТОП скончались в первые 96 часов пребывания в ОИТ от эндотоксинового шока. Консервативно пролечены и выписаны с улучшением 10 (18,5 %) пациентов. Удельный вес инфицирования НП в третьей группе среди больных с ТОП и СТОП (n = 48) составил – 12,5 % (6 человек). Оперированы 37 (68,5 %) пациентов. Скончались 4 пациента, послеоперационная летальность в третьей группе составила – 10,8 % (Таблица 5.7).

Таблица 5.7

Результаты лечения больных острым некротическим панкреатитом

Показатель	I группа N = 1238		II группа N = 824		III группа N = 486	
	2010 – 2013 гг.		2014 – 2017 гг.		2018 – 2019 гг.	
	N/n	P ± m, % (95 % ДИ)	N/n	P ± m, % (95 % ДИ)	N/n	P ± m, % (95 % ДИ)
Пациенты с ТОП и СТОП:	1238/266	21,5 ± 1,2* (19,2 – 23,9)	824/158	19,2 ± 1,4* (16,5 – 21,9)	486/54	11,1 ± 1,4 (8,3 – 13,9)
– умерли в первые 96 ч.	266/31	11,7 ± 2,0 (7,8 – 15,5)	158/12	7,6 ± 2,1 (3,5-11,7)	54/6	11,1 ± 4,3 (2,7 – 19,5)
– удельный вес инфицирования НП	235/89	37,9 ± 3,2* (31,7 – 44,1)	146/43	29,5 ± 3,8* (22,1 – 36,8)	48/6	12,5 ± 4,8 (3,1 – 21,9)
Пролечено без операции	1238/1076	86,9 ± 1,0 (85,0-88,8)	824/712	86,4 ± 1,2 (84,1 – 88,7)	486/449	92,4 ± 1,2 (90,0 – 94,7)
Летальность без операции	1076/31	2,9 ± 0,5* (1,9 – 3,9)	712/12	1,7 ± 0,5 (0,7 – 2,6)	449/6	1,4 ± 0,5 (0,3 – 2,4)
Оперировано	266/162	60,9 ± 3,0# (55,0 – 66,8)	158/112	70,9 ± 3,6 (63,8 – 78,0)	54/37	68,5 ± 6,3 (56,1 – 80,9)
Послеоперационная летальность	162/25	15,4 ± 2,8 (9,9 – 21,0)	112/14	12,5 ± 3,1 (6,4 – 18,6)	37/4	10,8 ± 5,1 (0,8 – 20,8)
Общая летальность	1238/56	4,5 ± 0,6* (3,4 – 5,7)	824/26	3,2 ± 0,6 (2,0 – 4,3)	486/10	2,1 ± 0,6 (0,8 – 3,3)

Примечание: * – означает статистически значимые различия с III группой, # – означает статистически значимые различия между I и II группами.

В данной группе также отмечена наибольшая послеоперационная летальность отмечена после 7 лапаротомий, выполненных в первые 10 суток от начала заболевания (Таблица 5.8). Показанием к лапаротомии при ОНП явился абдоминальный компартмент-синдром. Скончались 3 (42,8 ± 18,7 %) пациентов. Все умершие пациенты имели ИМТ выше 30 кг/м^2. Причиной смерти у всех пациентов явился сепсис и ПОН, развившиеся в результате субтотально-тотального НП.

Таблица 5.8

Структура хирургических вмешательств, выполненных у больных ОИНП

Операции	Оперировано		
	I группа n = 162	II группа n = 112	III группа n = 37
	Абс./ P ± m, % (95 % ДИ)	Абс./ P ± m, % (95 % ДИ)	Абс./ P ± m, % (95 % ДИ)
– Лапаротомия	19/11,7 ± 2,5 (6,8 – 16,7)	20/17,9 ± 3,6 (10,8 – 25,0)	7/18,9 ± 6,4 (6,3 – 31,5)
– Люмботомия	6/3,7 ± 1,5 (0,8 – 6,6)	18/16,1 ± 3,5 (9,3 – 22,9)	3/8,1 ± 4,5 (0,0 – 16,9)
– Др. БП при ЛЦ или ЛСК	12/7,4 ± 2,1* (3,4 – 11,4)	20/17,9 ± 3,6 (10,8 – 25,0)	5/13,5 ± 5,6 (2,5 – 24,5)
– МИДО (ПДО-УЗ, ЧЧМХС, ЛХС)	16/9,9 ± 2,3 (5,3 – 14,5)	9/8,0 ± 2,6 (3,0 – 13,1)	4/10,8 ± 5,1 (0,8 – 20,8)
– ЭПСТ, МЛЭ	6/3,7 ± 1,5 (0,8 – 6,6)	8/7,1 ± 2,4 (2,4 – 11,9)	3/8,1 ± 4,5 (0,0 – 16,9)
– ЛХЭ, др. ОЖП, др. БП	5/3,1 ± 1,4 (0,4 – 5,7)	3/2,7 ± 1,5 (0,0 – 5,7)	5/13,5 ± 5,6 (2,5 – 24,5)
– Этапные операции	98/60,5 ± 3,8*# (53,0 – 68,0)	34/30,4 ± 4,3 (21,8 – 38,9)	10/27,1 ± 7,3 (12,7 – 41,3)
Всего	100,0	100,0	100,0

Примечания: * – означает статистически значимые различия между I и II группами;
– означает статистически значимые различия между I и III группами.

После люмботомии с последующей ВАТ, секвестрэктомий (на 28-35-й день от начала заболевания – 3 пациента), дренирования ферментативного

перитонита (5 пациентов), МИДО при ОИЖС (и с целью дренирования билиарного тракта – 4 пациента), после ЭПСТ, МЛЭ (3 пациента) и после ЛХЭ с дренированием общего желчного протока (5 пациентов) умерших не было.

После этапных операций, выполненных 10 пациентам, умер 1 (10 ± 9,5 %) пациент. У умершего пациента первым этапом выполнена лапаротомия с лапаростомией по поводу прогрессирующего компартмент-синдрома, вторым этапом – люмботомия с дренированием ЗП.

Панкреатосеквестрэктомия выполнялась в период с начала 5^{й} до конца 6^{й} недели от начала заболевания. Причиной смерти также явился сепсис и ПОН, развившиеся в результате инфицированного субтотально-тотального НП.

Таким образом, усовершенствованная тактика лечения позволила снизить удельный вес инфицирования острого некротического панкреатита с 37,9 % до 12,5 % (t = 4,4), послеоперационную летальность у больных с тяжелым острым панкреатитом с 15,4 % до 10,8 % и общую летальность при остром панкреатите с 4,5 % до 2,1 % (t = 2,8).

Выводы

1. Своевременная стратификация больных, ультразвуковой мониторинг и контроль внутрибрюшного давления у больных с ТНП определяют хирургическую тактику.

2. Показанием к ранней лапаротомии при ТНП является: абдоминальный компартмент-синдром, аррозивное кровотечение при невозможности его остановки рентгенэндоваскулярным методом, вклиненный конкремент в ампулу большого сосочка двенадцатиперстной кишки при невозможности выполнить эндоскопическое вмешательство.

3. Главными направлениями в интенсивной терапии ТНП и профилактики инфицирования НП, являются: эффективное обезболивание, лечение паралитического илеуса (продленная эпидуральная анестезия), регидратационная терапия и раннее пероральное питание (сразу же при восстановлении функции кишечника).

4. Антибактериальная профилактика инфицирования некротических очагов у больных тяжелым некротическим панкреатитом неэффективна и не показана.

5. Для подтверждения инфицирования НП показана тонкоигольная аспирация (ТИА) под контролем ультразвука.

6. Очаг гнойного воспаления после его дренирования с началом целенаправленной антибактериальной терапии становится контролируемым и управляемым.

7. Миниинвазивные дренирующие операции целесообразно использовать при прогрессирующих в объеме неотграниченных жидкостных скоплениях, отграниченных инфицированных жидкостных скоплениях в поджелудочной железе и вне ее, при прогрессирующей обтурационной желтухе (гипербилирубинемия и дилатация общего желчного протока), при деструктивном холецистите.

8. Отказ от миниинвазивных дренирующих операций при неинфицированных панкреальных и парапанкреальных жидкостных скоплениях способствует уменьшению числа больных с инфицированным некротическим панкреатитом.

9. При воспалительной инфильтрации паранефральной клетчатки (неинфицированный парапанкреатит) еще до лучевой диагностики (УЗ, СКТ, МРТ) жидкостных и газовых включений при прогностических биохимических признаках летального исхода (повышение уровня в сыворотке крови С-реактивного белка в 25 раз и молекул средней массы в 2 раза и более), показана дренирующая операция.

10. Люмботомия с последующей вакуум-аспирационной терапией показана больным с неотграниченными инфицированными жидкостными скоплениями паранефрия с применением разработанной полезной модели для этапного оперативного лечения острого инфицированного некротического панкреатита «Устройство для продленной вакуумной терапии и ретроперитонеальной санации у больных некротическим панкреатитом».

11. Измерение внутрибрюшного давления в разных отделах живота у больных с лапаростомой возможно при помощи разработанной полезной модели

«Устройство для измерения внутрибрюшного давления у оперированных больных».

12. У больных острым инфицированным некротическим панкреатитом следует стремиться к этапным оперативным вмешательствам.

13. Усовершенствованная лечебная тактика (определение факторов и биохимических маркеров возможного летального исхода, отказ от антибактериальной профилактики инфицирования у больных с ТОП, профилактика и лечение паралитического илеуса методом продленной ПЭА, раннее пероральное питание, отказ от МИДО при отграниченных асептических скоплениях, люмботомия с вакуум-аспирационной терапией и этапное хирургическое лечение) позволила снизить удельный вес больных инфицированным некротическим панкреатитом с 37,9 % до 12,5 % (t = 4,4); снизить послеоперационную летальность с 15,4 % до 10,8 % и общую летальность при остром панкреатите с 4,5 % до 2,1 % (t = 2,8).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современный период развития хирургической панкреатологии характеризуется возрастающей технологичностью и малым травматизмом внедряемых оперативных пособий. Несмотря на это, во многих клиниках ближнего и дальнего зарубежья сохраняются неудовлетворительные клинические результаты лечения больных с острым некротическим панкреатитом. Большое количество осложнений, высокая послеоперационная летальность приводят к поиску новых способов диагностики, стратификации и лечения данного заболевания. Не решены вопросы дифференцированного подхода к лечению данной категории пациентов: показаний и сроков выполнения хирургического вмешательства, выбора способа и объема операции на этапах лечения (Кубышкин В.А., 2009, Дюжева Т.Г., 2013, Затевахин И.И., 2016, Tong Z., 2012, Van Brunschot S, 2014, WSES Congress 2019: Holland).

На данный момент в современной литературе нет окончательного представления об особенностях эндогенной интоксикации некротического панкреатита, маркерах прогнозирования летального исхода, факторах инфицирования панкреальных и парапанкреальных некротических очагов.

Таким образом, дальнейшее усовершенствование стратификации, лечебной тактики, индивидуальный подход к выбору способа, объема и времени оперативного пособия при некротическом панкреатите имеют большую практическую значимость.

Цель работы: улучшить результаты лечения больных острым некротическим панкреатитом путем разработки мероприятий, направленных на профилактику инфицирования некротического панкреатита.

Для достижения цели исследования были поставлены следующие задачи:

1. Изучить результаты лечения больных острым панкреатитом.

2. Выявить факторные признаки, связанные с риском летального исхода у больных острым инфицированным некротическим панкреатитом (ОИНП).

3. Разработать экспертную систему для прогнозирования вероятности летального исхода у больных ОИНП.

4. Изучить маркеры эндогенной интоксикации у больных ОИНП в динамике лечения.

5. Определить показания и оптимальные сроки выполнения хирургических вмешательств у больных ОИНП.

6. Усовершенствовать комплекс лечебных мероприятий, направленных на снижение удельного веса больных с инфицированным некротическим панкреатитом, и оценить их эффективность.

Для ответов на поставленные нами задачи был проведен анализ обследования и лечения больных острым панкреатитом трех клинических групп (n = 2548), различающихся лечебной тактикой, которая применялась и претерпевала изменения в различные периоды работы клиники. В качестве основной была принята третья группа (2018-2019 гг., n = 486), в которой были использованы все предложенные и внедренные лечебно-диагностические методы. Первая (2010-2013 гг., n = 1238) и вторая (2014-2017 гг., n = 824) группы использованы как группы сравнения.

Летальность во всех группах больных характеризовалась двумя ее пиками. Первый пик летальности обусловлен полиорганной недостаточностью в период эндотоксинового шока у больных с тотальным или субтотальным некротическим панкреатитом. Летальные исходы последовали в первые 36-72 часа с момента появления абдоминальной боли. Во всех случаях ранней смерти больных некротические изменения в ПЖ и в парапанкреальной клетчатке были стерильными. Второй пик летальности больных связан с развитием тяжелого сепсиса. Летальные исходы второго

временного пика относятся к концу 4-й недели и позже от начала заболевания.

Наше исследование было направлено на выявление факторов, ведущих к инфицированию некротических очагов, и на поиск путей, направленных на улучшение результатов лечения больных с НП.

Для выявления факторов, ведущих к инфицированию некротических очагов у больных тяжелым некротическим панкреатитом проведен ретроспективный анализ данных обследования и лечения 231 больного ОИНП, пролеченного в клинике хирургии и эндоскопии ДОННМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО на базе КУ «ЦГКБ № 16 г. Донецка».

Установлено, что в 90,0 ± 4,7 % случаев причиной смерти явился тяжелый сепсис. У 64,5 ± 3,1 % больных данной группы больных имелись сопутствующие заболевания (ожирение, ИБС, гипертоническая болезнь и др.).

Анализ результатов лечения и послеоперационной летальности определил следующие клинические особенности:

1. Инфицирование очагов некроза и жидкостных коллекторов возникло у 68,1 ± 6,8 % пациентов, перенесших МИДО по поводу асептических жидкостных скоплений даже на фоне проводимой антибактериальной профилактики.

2. Некроз ПЖ в объеме более 30 %, сопровождаемый парапанкреатитом, у больных неизбежно завершался инфицированием.

3. У больных ОИНП с тяжелым сепсисом, которым с момента госпитализации проводилась антибактериальная профилактика инфицирования, к выполнению санирующих операций высевались устойчивые ко всем используемым антибактериальным средствам ассоциации бактериальных штаммов.

4. Послеоперационная летальность у оперированных больных с неотграниченными инфицированными жидкостными скоплениями (НОИЖС)

(26,7 ± 4,3) была в 2,8 раза выше, чем в группе с отграниченными (ОИЖС) (9,5 ± 2,6).

На основании многофакторного статистического анализа (линейная и нелинейная нейросетевая модель прогнозирования, генетический алгоритм отбора) из 78 анализируемых факторных признаков нами выявлены 5 достоверно значимых, связанных с риском летального исхода (ЛИ) при ОИНП. Проведя анализ коэффициентов логистической модели регрессии было установлено, что риск ЛИ выше ($p < 0,001$) при субтотально-тотальном некрозе ПЖ (> 50 % объема), по сравнению с очаговым (некроз ПЖ < 30 % объема). При ОИЖС (абсцесс ПЖ и/или СС) риск летального исхода статистически значимо ($p = 0,04$) снижается по сравнению с НОИЖС. Возрастание ($p = 0,03$) риска ЛИ выявлено при наличии геморрагического характера ферментативного выпота во время лапароцентеза (лапароскопии). Риск ЛИ возрастает ($p < 0,001$) при ожирении (ИМТ ≥ 30 кг/м^2). Возрастание ($p = 0,02$) риска ЛИ, выявлено при исходной гипотонии (АДср < 70 мм рт.ст.) в первые 24-48 часов при госпитализации в ОИТ, требующей применения вазопрессорных препаратов в комплексном лечении НП для поддержания эффективной гемодинамики.

На основании вышеизложенного была разработана компьютерная модель прогнозирования вероятности ЛИ при остром инфицированном некротическом панкреатите. Для проведения вычислений пятифакторная нелинейная нейросетевая модель была реализована в среде табличного процессора *LibreOffice Calc*. Для работы в программе необходимо ввести значения факторных признаков для исследуемого случая в соответствующие ячейки табличного процессора. В экспертной системе будет выдан прогноз – риск летального исхода.

Для анализа особенностей развития очага гнойного воспаления (абсцесса сальниковой сумки, абсцесса парапанкреальной клетчатки, флегмоны парапанкреальной клетчатки) при некротическим панкреатите был

использован метод построения и анализа нейросетевых моделей для каждой группы больных.

Многофакторный статистический анализ в группе больных с отграниченными гнойными осложнениями ТНП выявил 3 достоверно значимых факторных признака, связанных с риском ЛИ: распространенность панкреонекроза (p = 0,249), ожирение и гипотония в первые 24-48 часов при госпитализации в ОИТ. Анализ полученных коэффициентов логистической модели регрессии показал, что риск ЛИ при абсцессе ПЖ или сальниковой сумки (ОИЖС) возрастает при исходной гипотонии (p = 0,026) и при наличии ожирения (p = 0,009).

В группе больных с неотграниченными гнойными осложнениями ТНП аналогичным анализом выявлены 6 достоверно значимых факторных признаков, связанных с риском ЛИ. На выделенном наборе признаков была построена линейная и нелинейная нейросетевые модели прогнозирования риска ЛИ при неотграниченном гнойном воспалении. Для выявления силы и направленности влияния выделенных факторных признаков методом пошагового отбрасывания были отобраны признаки с порогом исключения $p < 0,3$, на которых построена логистическая модель регрессии ($\chi^2 = 54,7$, $p < 0,001$), анализ коэффициентов которой показал, что риск ЛИ у пациентов при субтотально-тотальном (> 50 %) некрозе ПЖ (p = 0,002), осложненным НОИЖС достоверно выше, чем при очаговом (некроз ПЖ < 30 %). Риск ЛИ возрастает при геморрагическом характере ферментативного выпота в асептическую фазу панкреонекроза (p = 0,002). Также выявлено возрастание риска ЛИ у пациентов с парапанкреальной флегмоной при ожирении (p = 0,007) и паралитическом илеусе (p = 0,03). Билатеральная флегмона повышает риск ЛИ, в сравнении с односторонним поражением (p = 0,05). Анализ влияния антибактериальной профилактики инфицирования панкреонекроза выявил существенную нелинейность связи, что подтверждает малую или незначительную эффективность использования антибактериальной профилактики у больных с ТНП (p = 0,08).

Таким образом, установлено, что главными факторами инфицирования тяжелого некротического панкреатита являются: распространенный некротический панкреатит; ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м^2), геморрагический характер ферментативного выпота в брюшной полости; паралитический илеус. Системная антибактериальная профилактика инфицирования ПЖ и парапанкреальной клетчатки у таких больных была безуспешной.

При проведении анализа различных способов оперативного вмешательства при ОИНП выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) различие уровня летальности между подгруппами – при ОИЖС летальность была ниже, чем при НОИЖС. В подгруппе больных с ОИЖС применение МИДО позволяют снизить летальность по сравнению с лапаротомией ($p = 0,027$). А в подгруппе больных с неотграниченными гнойными осложнениями в парапанкреальной клетчатке применение лапаротомии статистически значимо ($p = 0,04$) повышает риск ЛИ по сравнению с другими видами оперативного вмешательства.

Таким образом, изучив неудовлетворительные причины лечения больных с ОИНП, сделаны следующие выводы:

1. Послеоперационная летальность у больных с НОИЖС (26,7 ± 4,3 %) в 2,8 раза выше, чем у пациентов с ОИЖС (9,5 ± 2,6 %).

2. МИДО снижают послеоперационную летальность у больных с ОИЖС по сравнению с лапаротомией ($p = 0,027$).

3. Операции путем лапаротомии при НОИЖС повышают риск летального исхода ($p = 0,04$).

4. Некротическое поражение поджелудочной железы объемом 40 % и выше, геморрагический характер ферментативного выпота, парез кишечника, ожирение, двустороннее поражение забрюшинной клетчатки значительно повышают риск ЛИ.

С целью определения особенностей эндогенной интоксикации у 44 больных ОИНП, пролеченных с 2012 по 2017 гг., на этапах хирургического

лечения нами были изучены показатели системного гомеостаза (С-реактивный белок (СРБ), окисленные модифицированные белки (ОМБ), молекулы средней массы (МСМ), сиаловые кислоты (СК), метаболиты оксида азота (МОА), серомукоиды).до начала хирургического лечения, на 1-3, 7-10, 12-15, 20-25 сутки после оперативного вмешательства.

Изучение показателей системного гомеостаза у больных ОИНП на этапах лечения выявило следующие особенности:

1. Уровни СК и серомукоидов у пациентов с НОИЖС до начала хирургического лечения (p = 0,0007 и p = 0,007, соответственно) и на 1-3 сутки после операции (p = 0,023 и p = 0,002, соответственно) статистически достоверно более высокие, чем при ОИЖС. На дальнейших сроках наблюдения статистически значимые различия между группами выявлены только для СК (на 12-15 сутки после операции).

2. Показатели ОМБ, СРБ, МОА, МСМ (254, 260, 280 нм) превышали верхние границы референтных значений до начала оперативного лечения в обеих группах, причем больше при НОИЖС.

3. Исходные показатели СРБ у умерших пациентов (150,0 ± 96,7 мг/мл) в группе с НОИЖС в 2,4 раза достоверно выше (p = 0,028), чем у выживших (62,0 ± 79,6 мг/мл).

4. Повышение исходных концентраций СРБ и МСМ (238, 254, 260, 280 нм) в сыворотке крови больных ОИНП до начала хирургического лечения в 25 раз
(p = 0,028) и в 2 раза (p = 0,012, p = 0,011, p = 0,013 и p = 0,021), соответственно, являются прогностическими критериями летального исхода.

5. Уровень биохимических маркеров воспаления и эндогенной интоксикации в крови у больных с ИЖС значительно превышен от верхних границ нормы на протяжении всего наблюдения, причем больше у больных с НОИЖС и при начальной стадии воспалительной инфильтрации паранефрия, еще до лучевой (УЗИ, СКТ) диагностики жидкостных и газовых включений,

что явилось основанием для применения нами дренирующих операций путем люмботомии на стороне поражения и вакуум-аспирационной терапии (ВАТ).

Для определения оптимальной лечебной тактики, учитывая полученные данные, были изучены результаты лечения и обследования 2548 больных (генеральная совокупность) с острым панкреатитом (в т.ч. 478 больных с острым некротическим панкреатитом), госпитализированных в клинику хирургии и эндоскопии в период с 2010 по 2019 год включительно. Оперировано 311 (12,2 ± 0,6 %) больных, консервативно пролечены – 2237 (87,8 ± 0,6 %).

В обследовании больных с ОП придерживались рекомендаций, разработанных национальными рабочими группами по пересмотру международной классификации Острого панкреатита, предложенной в Атланте в 1992 году и обновленных в 2013 году, а также рекомендациями Всемирного общества экстренной хирургии (WSES Congress, 2019), разработанными и опубликованными в июне 2019 года.

Особое внимание уделяли стратификация больных по степени тяжести ОП в приемном покое. Тяжесть ОП при госпитализации больного в первой группе (группа сравнения) определяли по клиническим критериям (Багненко С.Ф. и соавт., 2004 г.). Стратификация больных по тяжести ОП во второй (группа сравнения) и третьей (основной) группах определялась по разработанным в клинике 15 значимым критериям: боль, требующая перидуральной анестезии, прогрессирующая боль после ЭТПВ, гипотония, ССВР, плевральный (перикардиальный) выпот, перитонеальная симптоматика (по данным УЗИ или лапароцентеза), внутрибрюшная гипертензия II степени и выше, мочевина сыворотки крови более 8,3 ммоль/л, гипербилирубинемия, креатинин сыворотки крови свыше 150 мкмоль/л, высокий гематокрит: для мужчин более 43 %, для женщин более 40 %, гипергликемия, более 10 ммоль/л, любые нарушения сознания, кожные симптомы ОП, ИМТ ≥ 30 кг/м2 (Васильев А. А., 2013 г.). Маркеры становились значимыми при доказанном ОП (три составляющих ОП): характерная эпигастральная боль,

сонографические признаки ОП и повышение уровня амилазы плазмы крови в 2 раза и более. Доказанный ОП и два любых из приведенных критериев достоверно подтверждали тяжелое течение ОП.

Все пациенты с тяжелым ОП были госпитализированы в ОИТ. Оценку органной недостаточности и динамику заболевания у больных с ТОП, находившихся на лечении в ОИТ, определяли по шкале SOFA. Ультразвуковая диагностика ОП и его осложнений осуществлялась при госпитализации больного и в динамике каждые 24 часа при нахождении в ОИТ и каждые 48 часов при нахождении пациента в хирургическом отделении и при рецидиве ССВР.

В первую группу вошли 1238 больных, пролеченных в период с 2010 по 2013 гг. В этой группе больных применялась лечебная тактика, в основу которой была положена стратификация больных по степени тяжести ОП в момент госпитализации, интенсивная терапия в условиях ОИТ для больных с ТОП. В качестве диагностических и консервативных лечебных мероприятий применялись: сонографический мониторинг, контроль внутрибрюшного давления (ВБД), регидратационная терапия, продленная эпидуральная анестезия (ПЭА), раннее энтеральное питание, профилактика инфицирования некротических очагов в режиме антибактериальной терапии для больных с ТОП. Хирургические вмешательства включали: ранние (в первые 6-12 часов с момента обнаружения) пункционные дренируюшие вмешательства под контролем ультразвука, как при неинфицированных, так и при инфицированных отграниченных и неотграниченных ЖС. Показаниями к лапаротомии были: абдоминальный компартмент-синдром; аррозивное кровотечение; вклиненный конкремент в ампулу БСДПК. Показанием к люмботомии были инфицированные ЖС в забрюшинном пространстве.

При тяжелом ОП методом выбора обезболивания и борьбы с парезом кишечника явилась продленная эпидуральная анестезия. Регидратационная терапия проводилась изотоническими солевыми растворами (Рингера-Лактат, раствор Рингера, Ацесоль). Раннее энтеральное питание начинали сразу же

при восстановлении перистальтики кишечника. В качестве антисекреторной терапии у больных применяли ингибиторы протонной помпы и блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов. Всем пациентам с ТОП и СТОП в ОИТ проводилась антибактериальная профилактика инфицирования очагов некроза в эмпирическом режиме (карбапенемы, цефалоспорины III и IV поколения, фторхинолоны II и IV поколения). Ультразвуковой мониторинг и контроль ВБД определяли хирургическую тактику ведения больного.

ВБД у пациентов измеряли по общепринятой методике, а у больных с лапаростомой – с помощью разработанного устройства для измерения внутрибрюшного давления у оперированных больных, устанавливаемого в разные отделы брюшной полости [64].

Наибольшая послеоперационная летальность отмечена после 19 лапаротомий, выполненных в первые 10 суток от начала заболевания (при нераспознанном ТОП) – 42,1 %. Послеоперационная летальность после люмботомий с дренированием забрюшинного пространства и после этапных операций составила 33,3 % и 10,2 %, соответственно.

Общая летальность в первой группе сравнения составила 4,5 %, летальность среди больных, пролеченных консервативно – 2,9 %, послеоперационная летальность – 15,4 %. Удельный вес инфицирования НП среди больных с ТОП и СТОП составил – 37,9 %, Причиной смерти у всех пациентов явился сепсис и полиорганная недостаточность, развившиеся в результате инфицированного субтотально-тотального НП.

Во вторую группу вошли 824 пациента, пролеченных в клинике в период с 2014 по 2017 гг. включительно. В данной группе больных была применена усовершенствованная лечебная тактика ведения больных, главными отличиями которой явились: 1) ограничение показаний к применению пункционных дренирующих операций – отказ от ранних МИДО при отграниченных асептических жидкостных коллекторах (МИДО выполняли при прогрессирующих в объеме жидкостных скоплениях, ОИЖС, синдроме обтурационной желтухи и деструктивном холецистите); 2) отказ от

антибактериальной профилактики инфицирования очагов некроза у больных с ТОП. Антибактериальная профилактика применялась только в группе риска летального исхода. Антибактериальная терапия (целенаправленная и периоперационная) проводилась только при верификации очага инфекции путем ТИА с последующим микробиологическим исследованием пунктата либо во время оперативного пособия (во время санирующей операции), а также при наличии сопутствующих хронических заболеваний; 3) все дренирующие забрюшинное пространство операции при инфицированных и неинфицированных парапанкреатитах путем люмботомии завершали ВАТ с использованием разработанного в клинике «Устройства для продленной вакуумной терапии и ретроперитонеальной санации у больных некротическим панкреатитом» [63], которое обеспечило возможность его длительного пребывания в ране, неоднократного доступа в забрюшинное пространство к парапанкреатической клетчатке для ее визуализации, проведения программной санации, что привело к повышению эффективности лечения. ВАТ осуществляли отрицательным давлением 70-75 мм рт. ст. в режиме прерывистого разрежения, что позволило улучшить эвакуацию экссудата из гнойно-некротической полости, ускорить формирование и отторжение секвестров.

Во всех случаях отмечалась положительная динамика: с конца вторых суток от начала ВАТ уменьшалась распространенность парапанкреального инфильтрата; к концу вторых суток появлялась перистальтика кишечника и восстанавливалась его функция; со 2-3 суток регрессировал ССВР.

Наибольшая послеоперационная летальность отмечена после 20 лапаротомий (при нераспознанном ТОП, при абдоминальном компартмент-синдроме), выполненных в первые 10 суток от начала заболевания – 50 %.

Послеоперационная летальность после люмботомий с ВАТ и после этапных операций снизилась в сравнении с первой группой и составила 11,1 % и 2,9 %, соответственно. Снижение послеоперационной летальности было достигнуто за счет преобладания (82,1 %) малотравматичных и этапных (step-

up approach) хирургических вмешательств: МИДО, ЭПСТ с литоэкстракцией, ЧЧМХС под УЗ-контролем, ЛХЭ с наружным дренированием общего желчного протока, лапароскопические санации и дренирование брюшной полости, вскрытие и дренирование забрюшинных ЖС путем люмботомии с последующей ВАТ. Из 34 (30,9 %) пациентов оперированных с использованием этапных оперативных вмешательств (МИДО, лапаротомия с лапаростомией, люмботомия, панкреатосеквестрэктомия) умер 1 (2,9 %) пациент.

Общая летальность во второй группе сравнения больных составила 3,2 %, летальность среди больных, пролеченных консервативно составила 1,7 %, послеоперационная летальность составила 12,5 %. Удельный вес инфицирования НП среди больных с ТОП и СТОП составил – 29,5 %. Причиной смерти у всех пациентов также явился тяжелый сепсис, развившиеся в результате инфицированного субтотально-тотального НП.

В третью группу (основная группа) включены 486 больных, пролеченных в клинике в период с 2018 по 2019 гг. включительно. На основании полученных данных (биохимические признаки ЛИ) в этой группе больных было внесено следующее изменение: люмботомию с последующей ВАТ проводили уже на этапе воспалительной инфильтрации забрюшинной клетчатки (паранефрия) у больных с прогностическими маркерами ЛИ – повышение уровня в сыворотке крови СРБ в 25 раз и МСМ в 2 раза и более.

Наибольшая послеоперационная летальность также отмечена после лапаротомий (при абдоминальном компартмент-синдроме), выполненных в первые 10 суток от начала заболевания – 42,8 %. Послеоперационная летальность после сочетанных операций составила 10 %, соответственно. Умерших после люмботомий с ВАТ не было.

Общая летальность в третьей группе больных составила 2,1 %, летальность среди больных, пролеченных консервативно составила 1,4 %, послеоперационная летальность составила 10,8 %. Удельный вес

инфицирования НП среди больных с ТОП и СТОП составил – 12,5 %. Причиной смерти также явился тяжелый сепсис и ПОН.

В диссертационной работе продемонстрированы статистически значимые факторные признаки и биохимические маркеры, связанные с риском летального исхода у больных ОИНП, на основании которых была разработана экспертная система прогнозирования вероятности летального исхода и были определены сроки применения дренирующей операции при воспалительной инфильтрации паранефральной клетчатки. Разработанная лечебная тактика привела к уменьшению удельного веса инфицирования некротического панкреатита, и к снижению послеоперационной и общей летальности.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе представлено научное решение актуальной проблемы современной хирургии – улучшение результатов лечения больных острым некротическим панкреатитом.

1. Факторами летального исхода инфицированного тяжелого острого панкреатита являются: гипотония (АД ср. < 70 мм рт. ст., p = 0,02); паралитический илеус (p = 0,03), ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м2, p < 0,001), геморрагический характер ферментативного выпота (p = 0,03), двустороннее поражение забрюшинной клетчатки (p = 0,05), панкреонекроз свыше 50% объема ПЖ (p < 0,001). Операции путем лапаротомии при неотграниченных инфицированных жидкостных скоплениях повышают риск летального исхода (p = 0,04).

2. Разработанная экспертная система прогнозирования летального исхода при остром инфицированном некротическом панкреатите позволяет выявить пациентов с высоким риском летального исхода.

3. Уровень биохимических маркеров воспаления значительно превышен у больных при воспалительной инфильтрации паранефрия (до лучевой диагностики жидкостных и газовых включений).

4. Прогностическими биохимическими маркерами летального исхода у больных тяжелым некротическим панкреатитом являются повышение в сыворотке крови С-реактивного белка в 25 раз (p = 0,028) и молекул средней массы в 2 раза и более.

5. Повышение в сыворотке крови исходного уровня С-реактивного белка в 25 раз и увеличение концентрации молекул средней массы в 2 раза и более (еще на стадии инфильтрации паранефральной клетчатки) является показанием к дренирующей операции.

6. Усовершенствованная тактика лечения позволила снизить удельный вес больных инфицированным некротическим панкреатитом с 37,9 % до 12,5 %

(t = 4,4); снизить послеоперационную летальность с 15,4 % до 10,8 % и общую летальность при остром панкреатите с 4,5 % до 2,1 % (t = 2,8).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показаниями к ранним миниивазивным дренирующим вмешательствам при тяжелом некротическом панкреатите являются:

- прогрессирующие в объеме ЖС,
- отграниченные инфицированные ЖС в поджелудочной железе и вне ее;
- прогрессирующая обтурационная желтуха (гипербилирубинемия и дилатация
общего желчного протока),
- острый деструктивный холецистит.

2. Разработанная система прогнозирования летального исхода у больных ОИНП позволяет своевременно определить лечебные мероприятия и оптимальное время применения дренирующей операции.

3. У больных с тяжелым некротическим панкреатитом определение уровня СРБ должно быть обязательным.

4. Антибактериальную профилактику инфицирования некротических очагов у больных тяжелым некротическим панкреатитом рекомендуется не проводить.

5. Люмботомия с дренированием забрюшинной клетчатки, с последующей вакуум-аспирационной терапией при воспалительной инфильтрации забрюшинного пространства уже показана при повышении уровня СРБ в 25 раз и более (до лучевой верификации жидкостных или газовых включений).

6. Люмботомия с последующей вакуум-аспирационной терапией показана больным с неотграниченными инфицированными жидкостными скоплениями паранефральной клетчатки с применением разработанной полезной модели для этапного оперативного лечения острого инфицированного некротического панкреатита «Устройство для продленной

вакуумной терапии и ретроперитонеальной санации у больных некротическим панкреатитом».

7. Ранняя лапаротомия при тяжелом некротическом панкреатите показана только при: абдоминальном компартмент-синдроме, аррозивном кровотечении (при невозможности его остановки рентгенэндоваскулярным методом) и при вклиненном конкременте в ампулу БСДПК (если эндоскопическое вмешательство невозможно).

8. Разработанную полезную модель «Устройство для измерения внутрибрюшного давления у оперированных больных» следует использовать для контроля абдоминального давления в разных отделах брюшной полости у больных с лапаростомой.

9. У больных с острым инфицированным некротическим панкреатитом следует стремиться к этапным оперативным вмешательствам.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие научные изыскания должны быть направлены на совершенствование доступной диагностики и стратификации больных по степени тяжести, а также оптимизацию новых тактических подходов в лечении острого некротического панкреатита.

Перспективным является продолжение изучения особенностей эндогенной интоксикации у данной категории больных, выявление новых маркеров вероятности летального исхода и своевременное прогнозирование инфицирования, влияющие на исход заболевания.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдоминальная хирургия. Национальное руководство : краткое издание / под ред. И. И. Затевахина, А. И. Кириенко, В. А. Кубышкина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. –912 с.
2. Агапов, М. А. Роль цитокинов в развитии острого панкреатита / М. А. Агапов, В. А. Горский // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – Т. 14, № 3. – С. 85-90.
3. Анализ эффективности применения различных методов искусственной детоксикации у больных в стерильной фазе панкреонекроза / В. В. Савельев, М. М. Винокуров, Н. М. Гоголев, А. Ф. Потапов // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2012. – № 3. – С. 35-38.
4. Антимедиаторная терапия в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита / В. А. Горский, Л. В. Ковальчук, М. А. Агапов, [и др.] // Хирургия. – 2010. – № 3. – С. 54-61.
5. Афанасьева, А. Н. Синдромы эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа: общность и различия / А. Н. Афанасьева, И. Н. Одинцова, В. В. Удут // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 4 – С. 67-71.
6. Багненко, С. Ф. Хирургическая панкреатология / С. Ф. Багненко, А. А. Курыгин, Г. И. Синенченко. – СПб. : Речь, 2009. – 608 с.
7. Березкин, И. М. Оценка цитопротекторного эффекта препаратов, имеющих антиоксидантный механизм действия при экспериментальном остром панкреатите : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Березкин Иван Михайлович ; ГОУ ВПО Моск. гос. мед.-стоматол. ун-т Росздрава. – Москва, 2008. – 25 с.
8. Бондарев, Г. А. Роль миниинвазивных технологий в лечении панкреонекроза / Г. А. Бондарев // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – М., 2003. – Т. 2, № 4. – С. 342-344.

9. Брискин, Б. С. Эволюция взглядов на хирургическое лечение острого деструктивного панкреатита / Б. С. Брискин, О. Х. Халидов, Ю. Р. Алияров // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – Т. 14, № 3. – С. 63-68.

10. Бромберг, Б. Б. Особенности изменения агрегационной функции тромбоцитов в динамике острого панкреатита / Б. Б. Бромберг, В. Ф. Киричук, В. С. Тарасенко // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2009. – № 6. – С. 34-36.

11. Варианты течения панкреонекроза, определяющие выбор оптимальной тактики хирургического лечения панкреонекроза / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич [и др.] // Анналы хирургии. – 2006. – № 1. – С. 40–44.

12. Васильев, А. А. Критерии определения тяжелого некротического панкреатита / А. А. Васильев // Актуальные проблемы хирургической гепатологии : материалы XX международного конгресса Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ (Донецк, 18-20 сентября 2013 г.) / отв. ред. В. А. Вишневский. – Донецк : Издатель Заславский А. Ю., 2013 – С. 153-154.

13. Васильев, А. А. Раннее прогнозирование тяжелого острого панкреатита / А. А. Васильев // Український журнал хірургії. – 2014. – № 1(24). – С. 39-43.

14. Винокуров, М. М. Антибиотикопрофилактика и терапия панкреонекроза в многопрофильном хирургическом стационаре / М. М. Винокуров, В. В. Савельев, И. Д. Ушницкий // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2014. – Т. 173, №6. – С. 60-64.

15. Гербенко, Г. И. Оптимизация диагностических методов у больных острым панкреатитом / Г.И. Гербенко, Р.М. Смачило, А.В. Кузнецов // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 1. – С. 116-118.

16. Гнойно-некротический панкреатит и парапанкреатит: учебно-методическое пособие / Г. И. Синенченко, А. Д. Толстой, В. П. Панов [и др.] ; Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. – Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2005. – 64 с.

17. Голуб, А. В. Антибактериальная терапия осложненных интраабдоминальных инфекций: от чего зависит успех? / А. В. Голуб, А. В.

Дехнич, Р. С. Козлов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – № 13(2). – С. 158-162.

18. Горский, В. А. Роль цитокинов в развитии острого панкреатита / В. А. Горский, В. А. Индароков, М. А. Агапов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – Т. 14, № 3. – С. 85-91.

19. Григорьева, И. Н. Проблема ожирения при остром и хроническом панкреатите в сочетании с желчнокаменной болезнью / И. Н. Григорьева, Е. В. Логвиненко, А. Ю. Ямлиханова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 7. – С. 64-67.

20. Дарвин, В. В. Острый деструктивный панкреатит: анализ традиционных и малоинвазивных вмешательств / В. В. Дарвин, С. В. Онищенко, А. Я. Ильканич // Материалы VII Всеросс. конф. общих хирургов с междунар. участием. – Красноярск, 2012. – С. 78-81.

21. Дарвин, В. В. Острый деструктивный панкреатит: современное хирургическое лечение / В. В. Дарвин, С. В. Онищенко, Е. А. Краснов // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19, № 4. – С. 76-82.

22. Деструктивный панкреатит. Доказательные методы диагностики и лечения : метод. рекомендации / под ред. В. С. Савельева. – Москва : РАСХИ, 2009. – 12 с.

23. Дибиров, М. Д. Профилактика и лечение нарушений факторов риска при панкреонекрозе. / М. Д. Дибиров, Г. С. Рыбаков, О. Х. Халидов [и др.] // Анналы хирургии. – 2017. – Т. 22, № 4. – С. 211-216.

24. Диагностика и лечение острого панкреатита / А. С. Ермолов, П. А. Иванов, Д. А. Благовестнов [и др.]. – Москва : ВИДАР, 2013. – 382 с.

25. Диагностическое значение уровня МСМ в крови при оценке тяжести эндотоксинемии / А. С. Владыка, Н. А. Беляков, А. И. Шугаев [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1986. – № 8. – С. 126-129.

26. Дюжева, Т. Г. Роль повышения внутрибрюшного давления в развитии полиорганной недостаточности при тяжелом остром панкреатите / Т. Г. Дюжева, А. В. Шеффер // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 11-17.

27. Загородских, Е. Б. Маркеры эндотелиальной дисфункции и их прогностическое значение при остром панкреатите тяжелого течения / Е. Б. Загородских, В. А. Черкасов, А. П. Щёкотова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9, ч. 3. – С. 355-361.

28. Застосування пункційно-дренуючих втручань під ультразвуковим контролем в лікуванні гострого некротичного панкреатиту / О. І. Дронов, І. О. Ковальська, С. І. Пахолюк [та ін.] // Український журнал хірургії. – 2009. – № 5. – С. 87-89.

29. Зубков, М. Н. Современные аспекты антибиотикопрофилактики и антимикробной терапии панкреатогенных инфекций / М. Н. Зубков // Фарматека. – 2006. – № 4. – С. 12-17.

30. Зубрицкий, В. Ф. Синдром внутрибрюшной гипертензии у больных с деструктивными формами панкреатита / В. Ф. Зубрицкий, И. С. Осипов, Т. А. Михопулос // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2007 – № 1. – С. 29-32.

31. Ившин, В. Г. Чрескожное лечение больных с панкреонекрозом и распространенным парапанкреатитом. Тульская технология / В. Г. Ившин, М. В. Ившин. – Тула : Гриф и К, 2013. –128 с.

32. Изучение серомукоида сыворотки крови у больных перитонитом / М. П. Чупров, П. И. Чупров, Т. И. Чупрова, С. К. Керопьян // Актуальные проблемы педиатрии : труды Астраханской мед. академии. – 2006. – Т. 34 (XLIX). – С. 275-278.

33. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – 3-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 896 с.

34. Карякина, Е. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) / Е. В. Карякина, С. В. Белова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 3. – С. 3-8.

35. Кебкало, А. Б. Синдром кишкової недостатності при некротичному панкреатиті / А. Б. Кебкало // Шпитальна хірургія. – 2010. – № 2. – С. 10-13.

36. Кебкало, А. Б. Сравнительная характеристика лабораторных исследований септических состояний при некротическом панкреатите / А. Б. Кебкало, В. В. Поточилова, И. М. Миценко [и др.] // Врачебное дело. – 2018. – № 5(6). – С. 43-48.

37. Клинико-морфологическая классификация острого панкреатита и его осложнений / С. Н. Богданов, С. Ю. Бабаев, А. В. Стражнов [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2016. – № 4(40). – С. 109-121.

38. Ковалевский, А. Н. Замечания по скрининговому методу определения молекул средней массы / А. Н. Ковалевский, О. Е. Нифантьев // Лабораторное дело. – 1989. – № 5. – С. 35-39.

39. Кондратенко, П. Г. Острый панкреатит / П. Г. Кондратенко, А. А. Васильев, М. В. Конькова. – Донецк, 2008. –352 с.

40. Краткое руководство по SNN, «Нейронные сети» STATISTICA. StatSoft Russia, 1998. – 355 с.

41. Криворучко, И. А. Инфицированные псевдокисты поджелудочной железы: хирургическое лечение / И. А. Криворучко, Н. Н. Гончарова // Креативная хирургия и онкология. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 18-25.

42. Ланг, Т. А. Как описывать статистику в медицине : аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик ; пер. с анг. под ред. В. П. Леонова. – М. : Практическая медицина, 2011. – 480 с.: ил.

43. Литвин, А. А. Современные системы оценки тяжести и прогнозирования исходов острого панкреатита / А. А. Литвин, А. А. Филатов, С. И. Сычев, А. С. Прокопцов // Вестник Клуба панкреотологов. – 2018. –№ 3. – С. 4-9.

44. Литвин, А. А. Современные возможности прогнозирования инфекционных осложнений тяжелого острого панкреатита (обзор литературы) / А. А. Литвин // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. – 2009. – № 3. – С. 127-134.

45. Лях, Ю. Е. Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT

/ Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 155-167.

46. Маев, И. В. Болезни поджелудочной железы / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 736 с.

47. Майдокина, О. В. Патофизиологическое обоснование своевременности проведения мембранопротекторной терапии в предупреждении прогрессирования эндотоксикоза при остром панкреатите : специальность 14.00.16 «Хирургия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Майдокина Ольга Владимировна ; Морд. гос. ун-т им. Н. П. Огарева. – Москва, 2009. – 22 с.

48. Малоинвазивные технологии в лечении острого панкреатита / Н. П. Володченко, П. И. Иванощук, О. Н. Денискин, С. А. Полянский // Амурский медицинский журнал. – 2017. – № 2(18). – С. 47-49

49. Малородова, Т. Н. Микробиологический пейзаж и антибактериальная терапия при инфицированном панкреонекрозе / Т. Н. Малородова, Ю. И. Афанасьев, Т. Г. Покровская // Научные ведомости БелГУ. – 2014. – № 11(182). – С. 45-49.

50. Миллер, С. В. Современная тактика и результаты лечения больных панкреонекрозом / С. В. Миллер, Ю. С. Винник, О. В. Теплякова // Вестник клуба панкреатологов. – 2012. – № 16. – С. 45-48.

51. Минимально инвазивные вмешательства при острых жидкостных скоплениях у больных тяжелым деструктивным панкреатитом / М. В. Беляев [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – № 3. – С. 79-85.

52. Мосоян, С. С. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при остром деструктивном панкреатите / С. С. Мосоян, А. И. Шугаев, Е. В. Чуянова // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. – 2013. – № 2. – С. 97-103.

53. Неотложная хирургия органов брюшной полости: клиническое руководство / ред. П. Г. Кондратенко, В. И. Русина. – Донецк, 2013. – 720 с.

54. Окислительная модификация белков сыворотки человека, метод ее определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров, Д. А. Ходов, И. Г. Поротов // Вопросы мед. химии. – 1995. – Т. 41, № 1. – С. 24-26.

55. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях / П. П. Голиков, Н. Ю. Николаева, И. А. Гавриленко [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2000. – № 2. – С. 6-9.

56. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко [и др.]. – Донецк : Папакица Е. К., 2006. – 214 с.

57. Острый панкреатит : учебно-методическое пособие / Н. Ю. Блахов. – Минск : БГМУ, 2014. – 70 с.

58. Острый и хронический панкреатит. Проблемы хирургического лечения. / В. Г. Лубянский, А. Н. Жариков, А. Р. Алиев. – Барнаул : Графикс, 2016. – 219 с.

59. Острый панкреатит: современная классификационная система (Обзор литературы) / Н. М. Грекова, А. Г. Бухвалов, Ю. В. Лебедева, С. А. Бухвалова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18133.

60. Панкреатогенные инфекции: значение микробиологического мониторинга и степени проникновения антимикробных химиотерапевтических средств в поджелудочную железу при определении тактики их лечения / О. В. Филиппова, Т. Н. Малородова, Т. Г. Покровская [и др.] // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2015. – Т. 1, № 4(6). – С. 69-75.

61. Панкреонекроз: диагностика, прогнозирование и лечение / И. И. Затевахин, М. Ш. Цициашвили, М. Д. Будурова, А. И. Алтунин. – Москва, 2007. – 223 с.

62. Паскарь, С. В. Полиорганная дисфункция и её влияние на исход лечения больных с тяжелым острым панкреатитом / С. В. Паскарь // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2010. – № 4. – С. 79-81.

63. Патент № 86149 Украина, A61M 27/00. Устройство для продленной вакуумной терапии и ретроперитонеальной санации у больных некротическим

панкреатитом : № U2013 09375 ; заявл. 26.07.2013 ; опубл. 10.12.2013 / П. Г. Кондратенко, А. А. Васильев, И. В. Ширшов, Е. А. Койчев ; ДонНМУ им. М. Горького. – Бюл. № 23.

64. Патент № 99187 Украина A61M 27/00. Устройство для измерения внутрибрюшного давления у оперированных больных : № U2014 12421 ; заявл. 18.11.2014 ; опубл. 25.05.2015 / П. Г. Кондратенко, А. А. Васильев, Е. А. Койчев, И. В. Ширшов ; ДонНМУ им. М Горького. – Бюл. № 10.

65. Первый опыт применения вакуум-терапии в лечении инфицированного панкреонекроза / М. А. Хоконов, В. А. Ступин, И. С. Абрамов [и др.] // Актуальные вопросы ран и раневых инфекций. Рана и раневая инфекция : материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, 30-31 октября 2013 г., Казань. – Казань, 2012. – 142 с.

66. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГОЭТАР-Медиа, 2010. – 168 с.

67. Пугаев, А. В. Острый панкреатит : монография / А. В. Пугаев, Е. Е. Ачкасов. – Москва : ИНФРА-М, 2019. – 263 с.

68. Пулатов, О. Х. Свободнорадикальные процессы и перекисное окисление липидов и их коррекция при остром деструктивном панкреатите : специальность 14.00.27 «Хирургия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Пулатов Олимжон Хамидович ; ГОУ ВПО Моск. мед. акад. им. И. М. Сеченова Росздрава. – Москва, 2008. – 19 с.

69. Рагулина, В. А. Эффективность производных 3-гидроксипиридина в коррекции иммунных и оксидантных нарушений при экспериментальном остром панкреатите / В. А. Рагулина, А. Л. Локтионов, А. И. Конопля // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2012. – № 4(123). – С. 203–207.

70. Рахимов, Б. М. Лечение острого тяжелого панкреатита / Б. М. Рахимов, И. В. Галкин, А. М. Симатов // Материалы пленума правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Самара, 2015. – С. 120-121.

71. Решедько, Г. К. Escherichia coli как возбудитель нозокомиальных инфекций в ОРИТ / Г. К. Решедько, А. Г. Щебников, М. В. Морозов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – № 13(4). – С. 314-321.

72. Руднов, В. А. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования / В. А. Руднов, Д. В. Бельский, А. В. Дехнич // Клиническая микробиология и антинтимикробная химиотерапия. – 2011. – № 13(4). – С. 294-303.

73. Савельев, В. В. Антибактериальная терапия инфицированного панкреонекроза в многопрофильном хирургическом стационаре / В. В. Савельев, Н. М. Гоголев, С. Х. Шамаева [и др.] // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2012. – № 4(1). – С. 78-83.

74. Савельев, В. С. Панкреонекрозы / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич. – Москва : МИА, 2008. – 259 с.

75. Савельев, В. В. Предикторная значимость повреждения днк мононуклеарных клеток крови в ранней диагностике инфицированного панкреонекроза / В. В. Савельев, М. М. Винокуров, Б. М. Кершенгольц // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2018. – Т. 177, №1. – С.25-30

76. Салахов, Е. К. Лечение панкреонекроза, осложненного распространенным перитонитом / Е. К. Салахов, А. П. Власов // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2017. – № 5. – С. 27-30.

77. Салина, Н. Н. Значение пресепсина как раннего маркера гнойносептических осложнений у пациентов с тяжелым панкреатитом / Н. Н. Салина, В. П. Никулина, Р. Н. Борисов, М. А. Годков // Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. – 2018. – № 1. – С. 30-36.

78. Свищи желудочно-кишечного тракта при панкреонекрозе / В. И. Белоконев, М. В. Катасонов, В. А. Качанов, В. М. Катасонов // Хирургия. – 2009. – № 3. – С. 61-64.

79. Сергеева, О. С. Коррекция эндотоксикоза при остром панкреатите : специальность 14.00.27 «Хирургия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Сергеева Ольга Сергеевна ; Каф.

фак. хирургии мед. ин-та Чуваш. гос. ун-та им. И. Н. Ульянова и на базе ГУЗ РКБ № 1 МЗ ЧР. – Саранск, 2003. – 26 с.

80. Синяченко, О. В. Оксид азота в терапевтической практике / О. В. Синяченко, Т. В. Звягина. – Донецк : ООО «Юго-Восток, ЛТД», 2001. – 258 с.

81. Скоряков, В. И. Определение сиаловых кислот в сыворотке крови / В. И. Скоряков, А. В. Саяпин, Л. А. Кожемякин // Лабораторное дело. – 1989. – № 2. – С. 32-34.

82. Справочник по лабораторным методам исследования / под ред. Л. А. Даниловой. – СПб. : Питер, 2003. – 733 с.

83. С-реактивный белок – маркер панкреонекроза / В. П. Саганов, В. Е. Хитрихеев, Г. Д. Гунзынов, Е. Н. Цыбиков // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 3(67). – С. 366-367.

84. Средние молекулы как один из показателей метаболической интоксикации в организме / Л. Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. – 1997. – № 1. – С. 11-16.

85. Сухорукова, М. В. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. / М. В. Сухорукова, М. В. Эйдельштейн, Е. Ю. Склеенова // Клиническая микробиология и антинтимикробная химиотерапия. – 2014. – № 16(4). – С. 254-265.

86. Филимонов, М. И. Хирургия панкреонекроза / М. И. Филимонов, С. З. Бурневич // 80 лекций по хирургии /под ред. В. С. Савельева. – М. : Литтера, 2008. – С. 447-455.

87. Фирсова, В. Г. Особенности морфологических изменений твердой фазы биологических жидкостей при деструктивном панкреатите / В. Г. Фирсова, В. В. Паршиков, Ю. П. Потехина // Анналы хирургической гепатологии. – 2012. – № 1. – С. 79-85.

88. Халафян, А. А. STATISTICA 6.0. Статистический анализ данных : учебник / А. А. Халафян. – 3-е изд. – М. : ООО "Бином-Пресс", 2008. – 512 с. : ил.

89. Хомяк, І. В. Сучасний алгоритм хірургічного лікування хворих на гострий некротичний панкреатит / І. В. Хом'як, О. В. Ротар, І. С. Терешкевич, В. І. Ротар, А. І. Хомяк // Одеський медичний журнал. – 2017. – № 3. – С. 52-55.

90. Царегородцева, Т. М. Цитокины в гастроэнтерологии / Т. М. Царегородцева, Т. И. Серова. – Москва : Анахарсис, 2003. – 96 с.

91. Цитокиновый профиль больных с тяжелой хирургической патологией / А. П. Власов, О. Г. Радайкина, П.А. Власов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2. URL: http://www.science-education.ru/131-23651.

92. Чернов, В. Н. Выбор тактики лечения больных с деструктивными формами острого панкреатита с применением прокальцитонинового теста / В. Н. Чернов, Б. М. Белик, А. З. Алибеков // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – №1. – С. 176-178.

93. Чернов, В. Н. Лечение инфицированных форм острого деструктивного панкреатита с использованием малоинвазивных технологий / В. Н. Чернов, Б. М. Белик, А. З. Алибеков // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22, № 1. – С. 63-67.

94. Шалимов, А. А. Современные тенденции в диагностике и лечении острого панкреатита / А. А. Шалимов, М. Е. Нечитайло, А. Н. Литвененко // Клінічна хірургія. – 2006. – № 6. – С. 12-20.

95. Шапошников, В. И. К вопросу лечения панкреонекроза / В. И. Шапошников, В. В. Зорик, С. Н. Ралко // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 4(86). – С. 143-148.

96. Шорох, Г. П. Острый деструктивный панкреатит / Г. П. Шорох, С. Г. Шорох. – Минск : Парадокс, 2013. – 208 с.

97. Шугаев, В. В. Критерии, определяющие показания к оперативному лечению гнойных осложнений острого панкреатита у больных, перенесших эндовидеохирургическое вмешательство в ферментативной фазе / В. В. Шугаев, В. В. Папшева, С. С. Мосоян // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2011. – Т. 170, № 1. – С. 15-17.

98. Эктов, В. Н. Модель этапного оказания лечебно-диагностической помощи больным острым панкреатитом / В. Н. Эктов // Хирург. – 2019. – № 9. – С. 12-25.

99. Юнкеров, В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев, М. В. Резванцев 3-е изд., доп.– СПб.: ВМедА, 2011. –318 с.

100. 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 [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 107, № 4. – P. 612-619.

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

102. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis / V. K. Singh, B. U. Wu, T. L. Bollen [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104, № 4. – P. 966-971.

103. A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis / W. Uhl, M. W. Buchler, P. Malfertheiner [et al.] // Gut. – 1999. – Vol. 45, № 1. – P. 97-104.

104. A step-up approach or open necrozectomy for necrotizing pancreatitis / H. C. van Santvoort, M. G. Besselink, O. J. Bakker [et al.] // N. Eng. J. Med. – 2010. Vol. 362, № 16. – P. 1491-1502.

105. Abu Hilal, M. The impact of obesity on the course and outcome of acute pancreatitis / M. Abu Hilal, T. Armstrong // Obes. Surg. – 2008. – Vol. 18, № 3. – P. 326-328.

106. Activation peptide of carboxypeptidase B and anionic trypsinogen as early predictors of the severity of acute pancreatitis / S. Appelros, U. Petersson, S. Toh, [et al.] // Br. J. Surg. – 2001. – Vol. 80, № 2. – P. 216–221.

107. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis / G.-J. Wang, C.-F. Gao, D. Wei [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15, № 12. – P. 1427-1430.

108. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials / S. M. van Dijk, N. D. L. Hallensleben, H. C. van Santvoort [et al.] // Gut. – 2017. – Vol. 66, № 11. – P. 2024-2032.

109. American College of Gastroenterology Guideline: management of acute pancreatitis / S. Tenner, J. Baillie, J. DeWitt, S. S. Vege // Am. J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 108, № 9. – P. 1400-1415, 1416.

110. Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon / S. Fritz, T. Hackert, W. Hartwig [et al.] // Am J. Surg. – 2010. – Vol. 200, № 1. – P. 111-117.

111. Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II scoring system in predicting acute pancreatitis outcome / T. K. Leung, C. M. Lee, S. Y. Lin [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11, № 38. – P. 6049-6052.

112. Barie, P. S. A critical review of antibiotics profilaxis in severe acute pancreatitis / P. S. Barie // Am. J. Surg. – 1996. – Vol. 172, suppl. 6A. – P. 38-43.

113. Bradley, E. L. 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992 / E. L. Bradley 3rd // Arch. Surg. – 1993. – Vol. 128, № 5. – P. 586-90.

114. Bradley 3rd, E. L. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis / E. L. Bradley 3rd, K. Allen // Am. J. Surg. – 1991. – Vol. 161, № 1. – P. 19-24.

115. Bradley, E. L. 3rd. Management of infected pancreatic necrosis by open packing / E. L. Bradley III. // The Pancreas / H. G. Beger, A. L. Warshaw, M. W. Buchler, eds. – London : Blackwell, 1998. – Vol. 123. – P. 1439-1442.

116. Brun, A. Fluid collections in and around the pancreas in acute pancreatitis / A. Brun, N. Agarwal, C. S. Pitchumoni // J. Clin. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 45, № 7. – P. 614-625.

117. Characteristics of infection with Candida species in patients with necrotizing pancreatitis / R. Issenmann, M. Schwarz, B. Rau [et al.] // World J. Surg. – 2002. – Vol. 26, № 3. – P. 372-376.

118. Circulating microRNA 216 as a marker for the early identification of severe acute pancreatitis / X. X. Zhang, L. H. Deng, W. W. Chen [et al.] // Am. J. Med. Sci. – 2017. – Vol. *353*, № 2. – P. 178-186.

119. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Acute Pancreatitis Classification Working Group / P.A. Banks, T.L. Bollen, C. Dervenis [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62. – P. 102-111.

120. Clinical evaluation of serum interleukin 10 in patients with acute pancreatitis / X. C. Han, Y. C. Zhang, Y. Wang [et al.] // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. – 2003. – Vol. 2, № 1. – P. 135-138.

121. Clinical pancreatology for practising gastroenterologists and surgeons / edited by J. Enrique Dominguez-Munoz; with foreword by Peter Malfertheiner // Malden, Mass.: Blackwell Pub. – 2005. – 535 p..

122. Combined endoscopic and percutaneous drainage of organized pancreatic necrosis. / A. Ross, M. Gluck, S. Irani [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2010. – Vol. 71, № 1. – P. 79-84.

123. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis / G. I. Papachristou, V. Muddana, D. Yadav [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105, № 2. – P. 435-441.

124. Cruz-Santamaría, M. D. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis / M. D. Cruz-Santamaría, C. Taxonera, M. Giner // World J. Gastrointest. Pathophysiol. – 2012. – Vol. 3, № 3. – P. 60-70.

125. CT-guided percutaneous catheter drainage of acute infectious necrotizing pancreatitis: assessment of effectiveness and safety / G. Baudin, M. Chassang, E. Gelsi [et al.] // AJR Am. J. Roentgenol. – 2012. – Vol. 199, № 1. – P. 192–199.

126. CT-guided percutaneous catheter drainage of acute necrotizing pancreatitis: clinical experience and observations in patients with sterile and infected necrosis. / K. J. Mortelé, J. Girshman, D. Szejnfeld [et al.] / AJR Am. J. Roentgenol. – 2009. – Vol. 192, № 1. – P. 110-116.

127. Cytokines and organ failure in acute pancreatitis: inflammatory response in acute pancreatitis / M. L. Malmstrom, M. B. Hansen, A. M. Andersen [et al.] // Pancreas. – 2012. – Vol. 41, № 2. – P. 271-277.

128. Debridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis: insights into indications and outcomes in 167 patients / J. R. Rodriguez, A. O. Razo, J. Targarona [et al.] // Ann. Surg. – 2008. – Vol. 247, № 2. – P. 294-299.

129. Deitch, E.A. Bacterial translocation or lymphatic drainage of toxic products from the gut: what is important in human beings? / E. A. Deitch // Surgery. – 2002. – Vol. 131, № 3. – P. 241-244.

130. De-Souza, D. A. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine / D. A. De-Souza, L. J. Greene // Crit. Care Med. 2005. – Vol. 33, № 5. – P. 1125-1135.

131. Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis / C. D. Johnson, A. N. Kingsnorth, C. W. Imrie [et al.] // Gut. – 2001. – Vol. 48, № 1. – P. 62-69.

132. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / E. P. Dellinger, J. M. Tellado, N. E. Soto [et al.] // Ann. Surg. – 2007. – Vol. 245, № 5. – P. 674-683.

133. Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration / S. G. Gerzof, P. A. Banks, A. H. Robbins [et al.] // Gastroenterology. – 1987. - Vol. 93, № 6 – P. 1315-1320.

134. Early organ-specific mitochondrial dysfunction of jejunum and lung found in rats with experimental acute pancreatitis / A. Mittal, A. J. Hickey, C. C. Chai, B. P. Loveday // HPB (Oxford). – 2011. – Vol. 13, № 5. – P. 332-341.

135. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis / J. Mier, E. L. León, A. Castillo [et al.] // Am. J. Surg. – 1997. – Vol. 173, № 2. – P. 71-75.

136. Effect of FTY720 treatment on postischemic pancreatic microhemodynamics / A. Prescher, C. Mory, M. Martin [et al.] // Transplant. Proc. – 2010. – Vol. 42, № 10. – P. 3984-3985.

137. Endoscopic transluminal necrosectomy in necrotising pancreatitis: a systematic review / S. Van Brunschot, P. Fockens, O. J. Bakker [et al.] // Surg. Endosc. – 2014. – Vol. 28, № 5. – P. 1425–1438.

138. Endothelial dysfunction / J. Nagy, B. Csiky, T. Kovacs, I. Wittmann // Orv. Hetil. – 2001. – Vol. 142, № 31. – P. 1667-1672.

139. Enteral exclusion increases MAP kinase activation and cytokine production in a model of gallstone pancreatitis / I. Samuel, L. Tephly, D. E. Williard, A. B. Carter // Pancreatology. – 2008. – Vol. 8, № 1. – P. 6-14.

140. Extrapancreatic inflammation on abdominal computed tomography as an early predictor of disease severity in acute pancreatitis: evaluation of a new scoring system / J. J. De Waele, L. Delrue, E. A. Hoste [et al.] // Pancreas. – 2007. – Vol. 34, № 2. – P. 185-190.

141. Fitz, R. H. Acute pancreatitis: a consideration of pancreatic hemorrhage, hemorrhagic suppurative, and gangrenous pancreatitis and of disseminated fat necrosis / R. H. Fitz // Boston Med. Surg. J. – 1889. – Vol. 120, № 8. – P. 181-187.

142. Forsmark, C. E. AGA Institute technical review on acute pancreatitis / C. E. Forsmark, J. Baillie // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132, № 5. – P. 2022-2044.

143. Forsmark, C. E. Wilcox Acute pancreatitis / C. E. Forsmark, S. S. Vege, C. M. Wilcox // N. Eng. J. Med. – 2016. – Vol. 375, № 20. – P. 1972-1981.

144. Fungal infection but not type of bacterial infection is associated with a high mortality in primary and secondary infected pancreatic necrosis / S. Connor, N. Alexakis, T. Neal [et al.] // Dig. Surg. – 2004. – Vol. 21, № 4). – P. 297-304.

145. Grant, C. S. Surgery of the pacreas / C. S. Grant // Mayo Clinic Proceeding. – 1984. – Vol. 59, № 3. – P. 212-213.

146. Guidelines for the management of acute pancreatitis / J. Toouli, M. Brook-Smith, C. Bassi [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – Vol. 17, suppl. – P. s15-39.

147. Hollender, L. F. Chirurgie der akuten pancreatitis / L. F. Hollender, M. Starlinger, C. Meyer // Aktuelle Chir. – 1977. – Vol. 12. – P. 43-70.

148. Hollender, L. F. Resection of the pancreas for acute hemorrhagic and necrotizing pancreatitis / L. F. Hollender // World J. Surg. – 1979. – Vol. 3, № 5. – P. 631-639.

149. Hoque, R. TLR9 and the NLRP3 inflammasome link acinar cell death with inflammation in acute pancreatitis / R. Hoque, M. Sohail, A. Malik // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 141, № 1. – P. 358–369.

150. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis / W. Uhl, A. Warshaw, C. Imrie [et al.] // Pancreatology. – 2002. – Vol. 2, № 6. – P. 565-573.

151. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis / Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines // Pancreatology. – 2013. – Vol. 13, № 4 (suppl. 2). – P. e1-15.

152. Impaired autolysosome formation correlates with Lamp-2 depletion: role of apoptosis, autophagy, and necrosis in pancreatitis / F. Fortunato, H. Bürgers, F. Bergmann, P. Rieger // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 137, № 1. – P. 350-360.

153. Increased intra-abdominal pressure: is it of any consequence in severe acute pancreatitis? / G. Pupelis, H. Plaudis, K. Snippe,M. Rudakovska // HPB (Oxford). – 2006. – Vol. 8, № 3. – P. 227-232.

154. Influence of obesity on the severity and clinical outcome of acute pancreatitis / K. Y. Shin, W. S. Lee, D. W. Chung [et al.] // Gut. Liver. – 2011. – Vol. 5, № 3 – P. 335-339.

155. Interventional and surgical management of abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis. / Z. Dambrauskas, A. Parseliūnas, A. Maleckas [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2010. – Vol. 46, № 4. – P. 249-255.

156. Intrapancreatic ductal pressure in sphincter of Oddi dysfunction / A. Fazel, J. E. Geenen, K. Moez Ardalan, M. F. Catalano // Pancreas. – 2005. – Vol. 30, № 4. – P. 359-362.

157. Johnson, C. D. Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis / C. D. Johnson, S. K. Toh, M. J. Campbell // Pancreatology. – 2004. – Vol. 4, № 1. – P. 1-6.

158. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: surgical management / S. Isaji, T. Takada, Kawarada Y. [et al.] // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. – 2006. – Vol. 13, № 1. – P. 48-55.

159. Kon, K. Microbiology for surgical infections: diagnosis, prognosis and treatment / K. Kon, M. Rai, ed. – 1st ed. – Elsevier, 2014. – Vol. 1. – 324 p.

160. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include “moderately severe acute pancreatitis” / S. S. Vege, T. B. Gardner, S. T. Chari [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104, № 3. – P. 710-715.

161. Makhija, R. Cytokine storm in acute pancreatitis / R. Makhija, A. N. Kingsnorth // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. – 2002. – Vol. 9, № 4. – P. 401-410.

162. Marshall, J. B. Acute pancreatitis. A review with an emphasis on new developments / J. B. Marshall // Arch. Intern. Med. – 1993. – Vol. 153, № 10. – P. 1185-1198.

163. Microbiological findings in secondary infection of severe acute pancreatitis: a retrospective clinical study / N.C. Tsui, E. Zhao, B. Miao [et al.] // Pancreas. – 2009. – Vol. 38, № 5. – P. 499-502.

164. Minimally invasive management of pancreatic abscess, pseudocyst, and necrosis: a systematic review of current guidlines / B. P. Loveday, A. Mittal, A. Phillips [et al.] // World J. Surg. – 2008. – Vol. 32, № 11. – P. 2383-2394.

165. Minimally invasive 'step-up approach' versus maximal necrosectomy in patients with acute necrotising pancreatitis (PANTER trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN13975868] / M. G. H. Besselink, H. C. van Santvoort, V. B. Nieuwenhuijs [et al.] // BMC Surg. – 2006. – Vol. 6. – P. 6.

166. Moore, F. A. The role of the gastrointestinal tract in postinjury multiple organ failure / F. A. Moore // Am. J. Surg. – 1999. – Vol. 178, № 6. – P. 449-453.

167. Nandy, D. Growth factor mediated signaling in pancreatic patogenesis / D. Nandy, D. Mukhopadhyay // Cancers (Basel). – 2011. – Vol. 3, № 1. – P. 841-871. 2011 Mar; 3(1): 841–871.

168. Nonoperative management of necrosis in acute pancreatitis / S. Guillaumes, I. Blanco, P. Clave [et al.] // Pancreas. – 1992. – Vol. 33. – P. 732-740.

169. Norman, J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis / J. Norman // Am. J. Surg. – 1998. – Vol. 175, № 1. – P. 76-83.

170. NPWT-терапия в комплексной лечебной программе панкреатогенного сепсиса / Р. А. Якубов, Д. А. Бекетов, И. В. Халтурин, А. Ю. Анисимов // Практическая медицина. – 2017. – № 4(105). – С. 21-26.

171. Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response / G. I. Papachristou, D. J. Papachristou, H. Avula [et al.] // Pancreatology. – 2006. – Vol. 6, № 4 – P. 279-285.

172. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated metaanalysis / J. Martinez, C. D. Johnson, J. Sanchez-Paya [et al.] // Pancreatology. – 2006. – Vol. 6, № 3. – P. 206-209.

173. Ockinczyc, P. Technique operatoire du pancreas et de la rate / P. Ockinczyc. – Paris, France : Doin; 1933.

174. Outcome of patients with acute, necrotizing pancreatitis requiring drainage - does drainage size matter? / T. Bruennler, J. Langgartner, S. Lang [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14, № 5. – P. 725-730.

175. Pancreatic pseudocysts – when and how to treat? / A. A. Aghdassi, J. Mayerle, M. Kraft [et al.] // HPB (Oxford). – 2006. – Vol. 8, № 6. – P. 432-441.

176. Pandol, S. J. Acute pancreatitis / S. J. Pandol // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 22, № 5. – P. 481-486.

177. Pannala, R. Acute pancreatitis: a historical perspective / R. Pannala, M. Kidd, I. M. Modlin // Pancreas. – 2009. – Vol. 38, № 4. – P. 355–366.

178. Parekh, D. Laparoscopic-assisted pancreatic necrosectomy: a new surgical option for treatment of severe necrotizing pancreatitis / D. Parekh // Arch. Surg. – 2006. – Vol. 141, № 9. – P. 895-902.

179. Percutaneous catheter drainage for infective pancreatic necrosis: is it always the first choice for all patients? / Z. Tong, W. Li., W. Yu [et al.] // Pancreas. – 2012. – Vol. 41, № 2. – P. 302–305.

180. Percutaneous catheter drainage in combination with choledochoscope-guided debridement in treatment of peripancreatic infection / L. J. Tang, T. Wang, J. F. Cui [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 1, № 4. – P. 513-517.

181. Percutaneous catheter drainage in infected pancreatitis necrosis: a systematic review / L. Ke, J. Li, P. Hu [et al.] // Indian J. Surg. – 2016. – Vol. 78, № 3. – P. 221-228.

182. Percutaneous drainage of infected pancreatic fluid collections in critically ill patients: Correlation with C-reactive protein values / M. Navalho, F. Pires, A. Duarte [et al.] // Clin. Imaging. – 2006. – Vol. 30, № 2. – P. 114-119.

183. Percutaneous necrosectomy in patients with acute necrotizing pancreatitis / T. Bruennler, J. Langgartner, S. Lang [et al.] // Eur. Radiol. – 2008. – Vol. 18, № 8. – P. 604-610.

184. Peroral endoscopic drainage/debridement of walled-off pancreatic necrosis / G. I. Papachristou, N. Takahashi, P. Chahal [et al.] // Ann. Surg. – 2007. – Vol. 245, № 6. – P. 943-951.

185. Peroral transgastric/transduodenal necrosectomy: success in the treatment of infected pancreatic necrosis / J. Escourrou, H. Shehab, L. Buscail [et al.] // Ann. Surg. – 2008. – Vol. 248, № 6. – P. 1074-1080.

186. Petrov, M. S. Classification of the severity of acute pancreatitis: how many categories make sense? / M. S. Petrov, J. A. Windsor // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105, № 1. – P. 74-76.

187. Practical guidelines for acute pancreatitis / R. Pezzilli, A. Zerbi, V. Di Carlo [et al.] // Pancreatology. – 2010. – Vol. 10 № 5. – P. 523-535.

188. Predictors of severity and survival in acute pancreatitis: validation of the efficacy of early warning scores / G. Garcea, M. Gouda, C. Hebbes [et al.] // Pancreas. – 2008. – Vol. 37, № 3. – P. 54-61.

189. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis / J. H. Ranson, K. M. Rifkind, D. F. Roses [et al.] // Surg. Gynecol. Obstet. – 1974. – Vol. 139, № 1 – P. 69-81.

190. Prophylactic antibiotic treatment in patients with 255 predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial / R. Isenmann, M. Rünzi, M. Kron, Kahl S. [et al.] // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 126, № 4. – P. 997-1004.

191. Rahman, S. H. Macrophage migration inhibitory factor is an early marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis / S. H. Rahman, Kr. V. Menon // Offic. J. Internat. Hepat. Pancreat. Biliar. Assoc. – 2006. – Vol. 8, suppl. 2. – P. 164.

192. Randomized controlled trial on sterile fluid collections management in acute pancreatitis: should they be removed? / E. Zerem, G. Imamovic, S. Omerović, B. Imširović // Surg. Endosc. – 2009. – Vol. 23, № 12. – P. 2770–2777.

193. Risk factors for pancreatic infection in patients with severe acute pancreatitis: an analysis of 163 cases / Y. B. Zeng, X. B. Zhan, X. R. Guo [et al.] // J. Dig. Dis. – 2014. – Vol. 15, № 7. – P. 377-385.

194. Role of antibiotic prophylaxis in necrotizing pancreatitis: a meta-analysis / C. L. Lim, W. Lee, Y. X. Liew [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 2015. – Vol. 19, № 3. – P. 480-491.

195. Role of early multisystem organ failure as major risk factor for pancreatic infections and death in severe acute pancreatitis / B. M. Rau, A. Bothe, M. Kron, H. G. Beger // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 4, № 8. – P. 1053-1061.

196. Role of ultrasonographically guided fineneedle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis / B. Rau, U. Pralle, J. M. Mayer, H. G. Beger // Br. J. Surg. – 1998. – Vol. 85, № 2. – P. 179-184.

197. Sahora, K. The role of surgery in severe acute pancreatitis / K. Sahora, R. Jakesz, P. Götzinger // Eur. Surg. – 2009. – Vol. 41, № 6. – P. 280-285.

198. Samuel, I. Bile and pancreatic juice exclusion activates acinar stress kinases and exacerbates gallstone pancreatitis / I. Samuel // Surgery. – 2008. – Vol. 143, № 3. – P. 434-440.

199. Sarr, M. G. IAP guidelines in acute pancreatitis / M. G. Sarr // Dig. Surg. – 2003. – Vol. 20, № 1. – P. 1-3.

200. Schintler, M. V. Negative pressure therapy: theory and practice / M. V. Schintler // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2012. – Vol. 28, suppl. 1. – P. 72-77.

201. Serial evaluation of the SOFA score is reliable for predicting mortality in acute severe pancreatitis / Y. S. Tee, H. Y. Fang, I. M. Kuo [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97, № 7. – P. e9654.

202. Severe acute pancreatitis: outcome following a primarily non-surgical regime / B. Andersson, H. Olin, G. Eckerwall, R. Andersson // Pancreatology. – 2006. – Vol. 6, № 6. – P. 536-541.

203. Sharma, V. K. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis / V. K. Sharma, C. W. Howden // Pancreas. – 2001. – Vol. 22, № 1. – P. 28-31.

204. Spanier, B. W. Epidemiology, etiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: an update / B. W. Spanier, M. G. Dijkgraaf, M. J. Bruno // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 22, № 1. – P. 45-63.

205. Step-up approach to infected necrotising pancreatitis: a 20-year experience of percutaneous drainage in a single centre / E. Zerem, G. Imamović, A. Sušić, B. Haračić // Dig. Liver Dis. – 2011. – Vol. 43, № 6. – P. 478-483.

206. Sterile fluid collections in acute pancreatitis: catheter drainage versus simple aspiration / E. M. Walser, W. H. Nealon, S. Marroquin [et al.] // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2006. – Vol. 29, № 1. – P. 102-107.

207. Surgical complications and causes of death in trauma patients that require temporary abdominal closure / J. A. Montalvo, J. A. Acosta, P. Rodriguez [et al.] // Am Surg. – 2005. – Vol. 71, № 3. – P. 219-224.

208. Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double blind study / A. Oláh, T. Belágyi, L. Pótó [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2007. – Vol. 54, № 74. – P. 590-594.

209. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis / M. Wittau, B. Mayer, J. Scheele [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 46, № 3. – P. 261-270.

210. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis / M. C. van Baal, H. C. van Santvoort, T. L. Bollen [et al.] // Br. J. Surg. – 2011. – Vol. 98, № 1. – P. 18-27.

211. Teerenhovi, O. Influence of pancreatic resection on systemic complications in acute necrotizing pancreatitis / O. Teerenhovi, I. Nordback, J. Isolauri // Br. J. Surg. – 1988. – Vol. 75, № 8. – P. 793-795.

212. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. / T. L. Bollen, H. C. van Santvoort, M. G. Besselink [et al.]// Br. J. Surg. – 2008. – Vol. 95, № 1. – P. 6-21.

213. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study / B. U. Wu, R. S. Johannes, X. Sun [et al.] // Gut. – 2008. – Vol. 57, № 12. – P. 1698-1703.

214. The effect of intestinal permeability and endotoxemia on the prognosis of acute pancreatitis / Y. Y. Koh, W. K. Jeon, Y. K. Cho, H. J. Kim // Gut Liver. – 2012. – Vol. 6, № 4. – P. 505-511.

215. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease / P. G. Lankish, B. Weber-Dany, K. Hebel [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 7, № 6 – P. 702-705.

216. The performance of organ dysfunction scores for the early prediction and management of severity in acute pancreatitis: an exploratory phase diagnostic study / J. M. Mason, B. I. Babu, A. Bagul, A. K. Siriwardena // Pancreas. – 2010. – Vol. 39, № 7. – P. 1104-1108.

217. The role of free fatty acids, pancreatic lipase and Ca+ signalling in injury of isolated acinar cells and pancreatitis model in lipoprotein lipase-deficient mice / F. Yang, Y. Wang, L. Sternfeld [et al.] // Acta Physiol. (Oxf). – 2009. – Vol. 195, № 1. – P. 13-28.

218. The role of image guided percutaneous drainage in multidisciplinary management of necrotizing pancreatitis / R. Solanki, V. Thumma, R. A. Sastry, N. Bheerappa // Trop. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 34, № 1. – P. 25-30.

219. The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer, C. S. Deuschman, C. W. Seymour [et al.] // JAMA. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801-810.

220. Therapeutic intervention and surgery of acute pancreatitis / H. Amano, T. Takada, S. Isaji [et al.] // J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. – 2010. – Vol. 17, № 1. – P. 53-59.

221. Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: a multicenter study with long-term followup (the GEPARD study) / H. Seifert, M. Biermer, W. Schmitt [et al.] // Gut. – 2009. – Vol. 58, № 9. – P. 1260-1266.

222. Tsiotos, G. G. Management of fluid collections and necrosis in acute pancreatitis / G. G. Tsiotos, M. G. Sarr // Curr. Gastroenterol. Rep. – 1999. – Vol. 1, № 2. – P. 139-144.

223. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis / A. Leppaniemi, M. Tolonen, A. Tarasconi [et al.] // World J. Emerg. Surg. – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 27.

224. UK guidelines for the management of acute pancreatitis / Working Party of the British Society of Gastroenterology, Association of Surgeons of Great Britain and Ireland, Pancreatic Society of Great Britain and Ireland, Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland // Gut. – 2005. – Vol. 54, suppl. 3. – P. iii1-9.

225. Ultrasound-guided percutaneous drainage may decrease the mortality of severe acute pancreatitis / X. Ai, X. Qian, W. Pan [et al.] // J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 45, № 1. – P. 77-85.

226. Ultrasound-guided percutaneous drainage of infected pancreatic necrosis / M. Wroński, W. Cebulski, D. Karkocha [et al.] // Surg. Endosc. – 2013. – Vol. 27, № 8. – P. 2841-2848.

227. Uomo, G. Classical, minimally invasive necrosectomy or percutaneous drainage in acute necrotizing pancreatitis. Does changing the order of the factors change the result? / G. Uomo // JOP. – 2010. – Vol. 11, № 4. – P. 415-417.

228. Uomo, G. Do we really need a new category of severity for patients with acute pancreatitis? / G. Uomo // JOP. – 2009. – Vol. 10, № 5. – P. 583-584.

229. Update of the Atlanta Classification of severity of acute pancreatitis: should a moderate category be included? / E. De-Madaria, G. Soler-Sala, I. Lopez-Font [et al.] // Pancreatology. – 2010. – Vol. 10, № 5. – P. 613-619.

230. Varki, A. Sialic acids in human health and disease / A. Varki // Cell. press. – 2008. – Vol. 14, № 8. – P. 351-360.

231. Watts, G. T. Total pancreatectomy for fulminant pancreatitis / G. T. Watts // Lancet. – 1963. – Vol. 2, № 7304. – P. 384.

232. Wehrmann, T. Dual access endoscopic necrosectomy of infected pancreatic necrosis: a case report. / T. Wehrmann, K. Martchenko, A. Riphaus // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 22, № 2. – P. 237-240.

233. Wysocki, A. P. Infected pancreatic necrosis: minimizing the cut / A. P. Wysocki, C. J. McKay, C. R. Carter // ANZ J. Surg. – 2010. – Vol. 80, № 1-2. – P. 58-70.

234. Xie, J. Impact of visceral adiposity on severity of acute pancreatitis: a propensity score-matched analysis / J. Xie, L. Xu, Y. Pan [et al.]. - Text: electronic // BioMed Central. Gastroenterol. – 2019. - Vol. 19. – P. 87.

235. Yadav, D. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review / D. Yadav, A. B. Lowenfels // Pancreas. – 2006. – Vol. 33, № 4. – P. 323-330.

236. Yigit, Y. Can C-reactive Protein Increase the Efficiency of the Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis Scoring System? / Y. Yigit, K. Selcok // Cureus. – 2019. – Vol. 11, №3. – P. e4205.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБП – антибактериальная профилактика

АБТ – антибактериальная терапия

БГ – билиарная гипертензия

БСДПК – большой сосочек двенадцатиперстной кишки

ВБД – внутрибрюшное давление

ВАТ – вакуум-аспирационная терапия

ЗК – забрюшинная клетчатка

ЗП – забрюшинная пространство

ИМТ – индекс массы тела

ИЖС – инфицированные жидкостные скопления

ЛИ – летальный исход

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

ЛХС – лапароскопическая холецистостомия

ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия

МСМ – молекулы средней массы

МОА – метаболиты оксида азота

МИДО – миниинвазивные дренирующие операции

НП – некротический панкреатит

НОИЖС – неотграниченное инфицированное жидкостное скопление (флегмона)

ОЖ – обтурационная желтуха

ОЖС – отграниченное жидкостное скопление

ОИЖС – отграниченное инфицированное жидкостное скопление (абсцесс)

ОНИЖС – отграниченное неинфицированное жидкостное скопление (псевдокиста)

ОП – острый панкреатит

ОССН – острая сердечно-сосудистая недостаточность

ОИНП – острый инфицированный некротический панкреатит

ОНП – острый некротический панкреатит

ПЖ – поджелудочная железа

ОМБ – окисленные модифицированные белки

ПОН – полиорганная недостаточность

ПДО-УЗ – пункционно-дренирующие операции под контролем ультразвука

ППИ – парапанкреальный инфильтрат

ПЭА – продленная эпидуральная анестезия

ССВР – синдром системной воспалительной реакции

СИАГ – синдром интраабдоминальной гипертензии

СРБ – С-реактивный белок

СС – сальниковая сумка

СК – сиаловые кислоты

СТОП – среднетяжелый острый панкреатит

ТОП – тяжелый острый панкреатит

ТНП – тяжелый некротический панкреатит

ФП – факторный признак

ЧЧМХС – чрескожная чреспеченочная микрохолецистостомия под контролем ультразвука

ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия

ЭТПВ – эндоскопические транспапиллярные вмешательства

F – френч – единица соотношения F и миллиметров

ЦК – цитокины

ПОЛ – перекисное окисление липидов

NO – оксид азота

Приложение № 1

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Центральная научно-исследовательская лаборатория

КАРТА ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА

Шифр: **Ш**_____ ***Дата***:_____ ***Материал***: кровь

Ф.И.О. _____

Возраст_____ ***Пол*** _____ ***№ ИБ*** _____

Группа: 1-ая основная; 2-ая основная *(нужное подчеркнуть)*.

***Диагноз*:** Абсцесс поджелудочной железы и/или сальниковой сумки (АбсСС); Флегмона забрюшинной клетчатки (ФЗК) *(нужное подчеркнуть)*.

№ обследования: 1-ое; 2-ое; 3-ье; 4-ое; 5-ое *(нужное подчеркнуть)*.

Условия обследования: до начала лечения; на _____ сутки лечения (нужное подчеркнуть).

Заявитель _____ И.В. Ширшов

Показатели	**Результат**
С-реактивный белок (СРБ), мг/мл	
Окисленные модифицированные белки (ОМБ), ммоль/л	
Молекулы средней массы (МСМ) 238 нм, Е/мл	
МСМ 254 нм, Е/мл	
МСМ 260 нм, Е/мл	
МСМ 280 нм, Е/мл	
Сиаловые кислоты, ммоль/л	
Серомукоид, ед. S-H	
Метаболиты оксида азота, мкмоль/л	