

Шефер Александр Валерьевич

**Диагностика и дифференцированный подход к лечению больных тяжелым острым
панкреатитом**

14.01.17 – Хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор

Дюжева Татьяна Геннадьевна

Официальные оппоненты:

Шабунин Алексей Васильевич - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Заслуженный врач Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой хирургии; Департамент здравоохранения города Москвы, главный хирург; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», главный врач.

Израилов Роман Евгеньевич - доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», руководитель отдела Инновационной хирургии.

Дибиров Магомедбег Дибирмагомедович - доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, Заслуженный деятель науки, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения России», заведующий кафедрой хирургических болезней и клинической ангиологии.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Защита диссертации состоится «21» марта 2022 г. в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.03 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, улица Трубецкая, дом 8, стр 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, dom 37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан

«___» _____ 2021г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ДСУ 208.001.03
доктор медицинских наук, профессор



Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По мировым статистическим данным острый панкреатит (ОП) стабильно входит в первую тройку среди острых хирургических заболеваний вместе с острым аппендицитом и острым холециститом. В различных регионах России заболеваемость ОП составляет от 380 до 950 человек на 1млн. населения (Каннер Д.Ю., 2008; Криворучко И. А., 2013) и выходит на первое место в структуре острых хирургических заболеваний (Багненко С.Ф., 2005; Шабунин А.В., 2016).

Международный консенсус экспертов Всемирного конгресса по неотложной хирургии (2018г., Bertinoro, Италия) констатирует, что раннее выявление тяжелого ОП является одной из основных проблем в лечении заболевания (Leppäniemi A., 2019). Современная концепция развития острого панкреатита основана на фазовом течении заболевания (IAP/APA, 2013; Leppäniemi A., 2019). Согласно этой концепции, тяжесть ранней фазы (1-2 недели заболевания) обусловлена системными проявлениями – наличием и продолжительностью органной недостаточности (ОН). Летальность при стерильном некротическом панкреатите у пациентов с ранней органной недостаточностью и манифестирующим компартмент-синдромом достигает 42-49% (van Brunschot S., 2014; Schepers N.J., 2019).

Роль местных осложнений ОП (некрозы, острые некротические скопления) в тяжести проявлений ранней фазы заболевания изучена недостаточно, тогда как на поздней фазе заболевания они, особенно при инфицировании, определяют высокую (до 35%) летальность (Petrov M.S., 2010; van Santvoort H.C., 2011; Banks P.A., 2013; Werge M., 2016; van Dijk S.M., 2017). В то же время имеются данные, что объем перипанкреатического некроза коррелирует с тяжестью органных дисфункций в первую неделю заболевания (Meunignas O., 2015).

Информация о морфологическом субстрате поражения поджелудочной железы (ПЖ) и перипанкреатических скоплений может быть получена при компьютерной томографии (КТ). Общеизвестно, что КТ с внутривенным болюсным введением контрастного препарата является стандартом диагностики некроза поджелудочной железы и позволяет судить о характере местных осложнений (парапанкреатита). Классификационные КТ- критерии тяжести поражения поджелудочной железы (КТ-индекс тяжести по Balthazar E.J., 1990; Morteale K.J., 2004), основанные на объеме некроза ПЖ и выраженности воспалительных перипанкреатических изменений (наиболее тяжелые формы отражены числом жидкостных скоплений), определяют прогноз заболевания, однако по заключению международного консенсуса IAP/APA (2013) не имеют преимуществ перед клиническими показателями тяжести ОП. До настоящего времени раннее выявление некроза ПЖ не влияло на тактику и результаты лечения, поэтому КТ не

рекомендуется проводить для первичной оценки тяжести заболевания. Возможно, это обусловлено тем, что критерии Balthazar не отражают взаимосвязь некроза ПЖ с развитием парапанкреатита.

Таким образом, проблема диагностики и инвазивного лечения тяжелого острого панкреатита остается актуальной, требует разработки новых диагностических критериев тяжести поражения поджелудочной железы и окружающих тканей и разработки дифференцированного подхода к лечению больных.

Степень научной разработанности проблемы. В 1996 г. Kemräinen и соавт. показали, что раннее определение локализации некроза ПЖ при КТ позволяет прогнозировать течение заболевания: некроз головки сопровождался тяжелым течением, тогда как при некрозе хвоста результат был благоприятным. В литературе недостаточно работ, исследующих причины, сроки развития распространенного парапанкреатита, а также возможность профилактики распространенных форм поражения брюшинной клетчатки на стерильной фазе некротического панкреатита (НП) до наступления гнойных осложнений (ГО). (Дюжева Т.Г., 2005; Нестеренко Ю.А., 2005; Sandrasegaran K., 2007; Lenhart D.K., 2008; Brun A., 2011).

Рекомендации, основанные на многоцентровых исследованиях, свидетельствуют о необходимости консервативной терапии в ранние сроки при стерильном ОП (за исключением компартмент-синдрома). Инвазивные вмешательства рекомендуют выполнять при инфицировании некрозов ПЖ и брюшинных клетчаточных пространств не ранее 4 недель от начала заболевания при отграничении некроза и придерживаться принципа «step up approach», то есть от менее к более агрессивному (IAP/APA 2013; Arvanitakis M., 2018; Leppäniemi A., 2019; Trikudanathan G, 2019). А.В. Шабунин и соавторы (2013, 2014 гг) рассмотрели различные модели НП на основании объема, локализации некроза в ПЖ и распространенности экстрапанкреатических изменений, на основании которых предложили различный подход к лечению.

Новым критерием, который фигурирует в консенсусах как показание к инвазивным вмешательствам, является повреждение протока поджелудочной железы с нарушением его целостности (disconnected pancreatic duct syndrome - DPDS). Вмешательства рекомендуют выполнять через 8 недель (IAP/APA, 2013) при отсутствии инфицирования, наличии боли, осложнений, связанных со сдавлением органов или через 4 недели (Leppäniemi A., 2019) от начала заболевания при ухудшении клинического состояния, наличии или подозрении на инфицирование, производят чрескожное или эндоскопическое дренирование скоплений. Появились работы по раннему дренированию протока поджелудочной железы при отключенной некротическим процессом части ПЖ (Varadarajulu S., 2005; Lawrence C., 2008;

Fischer T.D., 2014; Bang J.Y., 2018; Maatman T.K., 2020). Однако, стандартов ранней диагностики повреждения протока поджелудочной железы и нарушения его целостности нет. Изучают диагностическую ценность МРТ (в том числе с введением секретины), эндо – УЗИ, ЭРПГ, КТ.

Таким образом, несмотря на появление новых представлений о фазовом течении ОП и характере перипанкреатических скоплений, разработку новых миниинвазивных технологий дренирования очагов инфекции, отсутствуют ранние диагностические критерии повреждения протока ПЖ, недостаточно сведений о его влиянии на распространенность парапанкреатита и возможном использовании в определении тактики лечения больных. В нашей клинике был предложен (Дюжева Т.Г., 2009) критерий конфигурации некроза поджелудочной железы, основанный на глубине некроза и взаиморасположении некроза и жизнеспособной паренхимы. Исследованию конфигурации некроза ПЖ, выяснению возможности его использования в диагностике повреждения протока ПЖ и тактике лечения больных посвящена эта работа.

Целью работы явилось улучшение результатов лечения больных тяжелым острым панкреатитом путем изучения патогенеза парапанкреатита при различной конфигурации некроза ПЖ и обоснования дифференцированного подхода к лечению.

Задачи исследования:

1. Провести КТ с болюсным введением контрастного препарата по разработанному протоколу, определить наличие некроза паренхимы ПЖ, тип его конфигурации и характер перипанкреатических скоплений (острое перипанкреатическое жидкостное скопление, острое некротическое скопление) у больных ОП.
2. Определить факторы риска некротического повреждения протока поджелудочной железы и формирования внутреннего панкреатического свища по данным КТ и активности α -амилазы в жидкости перипанкреатических скоплений. Изучить сроки формирования парапанкреатита и его динамику при различной конфигурации некроза ПЖ.
3. Изучить тяжесть системных осложнений в раннюю фазу ОП, оценить роль внутрибрюшной гипертензии, парапанкреатита и конфигурации некроза ПЖ в формировании абдоминального компартмент-синдрома.
4. Провести анализ результатов лечения больных интерстициальным и некротическим панкреатитом.
5. На основании особенностей развития парапанкреатита у больных 1 типом конфигурации некроза ПЖ (внутренний панкреатический свищ) разработать тактику этапного лечения и оценить ее эффективность.

6. Определить целесообразность эндоскопических транспапиллярных дренирующих вмешательств с целью реканализации протока поджелудочной железы через зону глубокого некроза на ранних сроках заболевания у больных 1 типом конфигурации некроза ПЖ.

7. Провести сравнительный анализ экстрапанкреатических скоплений у больных без некроза ПЖ и их влияние на результаты лечения.

Научная новизна диссертационной работы. Впервые в проспективном исследовании на основании разработанных протоколов КТ-диагностики изучено влияние объема некроза ПЖ, его локализации в различных отделах ПЖ (головка, перешеек, тело, хвост), глубины некроза, а также типа конфигурации некроза (взаиморасположение жизнеспособной паренхимы по отношению к некрозу) на течение заболевания. При 1 типе конфигурации дистальнее поперечного некроза располагалась жизнеспособная паренхима ПЖ, при 2 типе – жизнеспособная паренхима ПЖ отсутствовала.

Впервые с помощью критерия конфигурации некроза ПЖ и исследования активности α -амилазы в жидком компоненте перипанкреатических скоплений представлены ранние диагностические признаки повреждения протока ПЖ при ОП и основной механизм развития парапанкреатита. Показано (многофакторный дисперсионный и регрессионный анализ) что глубокий (более 50% в сагиттальной плоскости) некроз и 1 тип конфигурации в большей степени, чем объем некроза определяют прогрессирование парапанкреатита. Это обусловлено повреждением протока поджелудочной железы в зоне глубокого некроза с нарушением его целостности и поступлением панкреатического сока, продуцирующегося жизнеспособной паренхимой, расположенной дистальнее некроза, за пределы ПЖ. При неглубоком некрозе у больных с 1 типом конфигурации ввиду отсутствия повреждения протока ПЖ и при 2 типе конфигурации в связи с тем, что дистальнее некроза нет жизнеспособной паренхимы, даже при глубоком некрозе уклонения сока в перипанкреатическое пространство не происходит прогрессирования парапанкреатита не отмечено.

Впервые изучены сроки формирования парапанкреатита и его динамика. Показано, что распространенный парапанкреатит формируется уже в первые дни заболевания, а не к концу первой недели, как было принято ранее. При 1 типе конфигурации некроза распространенность парапанкреатита была достоверно больше, чем при 2 типе, в структуре воспалительных изменений преобладал жидкостной компонент с высокой активностью α -амилазы. По мере увеличения объема жизнеспособной паренхимы за некрозом возрастала частота распространенного парапанкреатита.

Впервые проведен анализ развития системных осложнений первой фазы ОП при различной конфигурации некроза ПЖ и показано, что их частота была связана с 1 типом конфигурации

некроза, а в структуре органических дисфункций преобладала полиорганная недостаточность. Показано, что распространенный парапанкреатит является фоном, на котором манифестирует органическая недостаточность. Изучена роль внутрибрюшной гипертензии в развитии системных осложнений. Отмечена положительная корреляционная связь внутрибрюшного давления с показателями APACHE II и MODS II. Определено значение распространенного парапанкреатита в формировании АКС. Показано, что распространенный парапанкреатит является более значимым фактором, чем абдоминальный выпот, развития стойкой внутрибрюшной гипертензии (повышение внутрибрюшного давления в течение 5-7 дней).

Проведен анализ летальности при 1 и 2 типах конфигурации некроза (26,6% против 3,3%). Разработан дифференцированный подход к инвазивному лечению больных на ранней фазе заболевания в зависимости от глубины поперечного некроза ПЖ и типа конфигурации некроза. При 1 типе конфигурации некроза ПЖ и высокой активности α -амилазы в перипанкреатических скоплениях (внутренний панкреатический свищ) разработан этапный подход к лечению больных, включающий проведение миниинвазивных дренирующих вмешательств на ранней фазе ОП и выполнение секвестрэктомии на 3-4 неделе заболевания.

Подтверждены данные литературы (Sakorafas G.H., 1999; Singh V.K., 2011; Bollen T.L., 2012; Banks P.A., 2013) о возможности развития некротического панкреатита в забрюшинной клетчатке при отсутствии некроза ПЖ, который проявляется острыми некротическими скоплениями. Показано, что по сравнению с интерстициальным панкреатитом, для которого характерны острые перипанкреатические жидкостные скопления, перипанкреатический некроз без некроза ПЖ обуславливает более тяжелое течение заболевания. Это подтверждено необходимостью проведения санирующих вмешательств (36,8% против 0%) и более высокой летальностью (10,5% против 0%).

Теоретическая значимость работы

Разработана концепция развития тяжелого острого панкреатита на основе конфигурации некроза ПЖ, включающая раннее определение факторов риска повреждения протока поджелудочной железы, формирования внутреннего панкреатического свища и прогрессирующего парапанкреатита, критериев для дифференцированного подхода к лечению больных в первую фазу заболевания.

В работе на основе принципа взаимообусловленности, причинно-следственной связи некроза ПЖ и перипанкреатического воспаления показано, что важной причиной и механизмом развития парапанкреатита является нарушение целостности панкреатического протока с поступлением панкреатического сока за пределы ПЖ. На основании критериев глубины некроза ПЖ и типа его конфигурации определены факторы риска повреждения

панкреатического протока и формирования внутреннего панкреатического свища: глубокий поперечный некроз более 50% и 1 тип конфигурации. Наиболее опасным может быть некроз в области перешейка поджелудочной железы. Это обусловлено тем, что наибольший процент глубоких некрозов (ввиду особенностей кровоснабжения) отмечен в этом отделе (80%), а за некрозом расположена большая часть жизнеспособной паренхимы тела и хвоста ПЖ, являющаяся источником панкреатического сока, истекающего через свищ в экстрапанкреатическое пространство. Статистическими методами доказано, что глубина некроза при 1 типе конфигурации больше, чем его объем (общепринятый показатель тяжести поражения ПЖ, Balthazar) определяет развитие парапанкреатита и его прогрессирование.

Работа показала необходимость внесения в характеристику ранних неотграниченных перипанкреатических скоплений (острое перипанкреатическое жидкостное скопление, острое некротическое скопление) показателя активности α -амилазы в жидкости – прямого доказательства несостоятельности протока и панкреатического свища.

В работе получены новые данные о роли местных осложнений в раннюю фазу ОП. Показано, что распространенный парапанкреатит является важным морфологическим признаком тяжелого ОП в первые дни заболевания, играет большую роль в формировании АКС, наблюдается у больных с постоянной (более 48 час) органной и полиорганной недостаточностью (ПОН), а 1 тип конфигурации некроза присутствует у подавляющего числа больных с системными осложнениями. В существующих консенсусах и рекомендациях критерием тяжести первой фазы ОП считают продолжительность ОН, местные осложнения могут быть выявлены во время ранней фазы, но они не определяют тяжесть больных на этом этапе и нет необходимости документировать их в течение первой недели заболевания.

Практическая значимость диссертационной работы

Показана целесообразность раннего (в первые 2-3 дня) проведения КТ с болюсным введением контрастного препарата с целью определения конфигурации некроза ПЖ, которая позволяет не только выявить наличие и глубину некроза ПЖ, тип его конфигурации, но и прогнозировать дальнейшее тяжелое течение заболевания, обусловленное прогрессированием перипанкреатических воспалительных изменений, а также определить тактику лечения.

Разработан индивидуализированный междисциплинарный подход к лечению больных ОП, основанный на глубине и протяженности поперечного некроза паренхимы, его локализации в различных отделах поджелудочной железы, динамике перипанкреатических скоплений и определении активности α -амилазы в жидкости. Обоснована целесообразность и доказана эффективность проведения ранних миниинвазивных дренирующих вмешательств, направленных на перевод внутреннего свища в наружный, (1 тип конфигурации при

подтверждении внутреннего панкреатического свища данными активности α -амилазы) и выжидательная тактика при 2 типе конфигурации некроза поджелудочной железы. Консервативное лечение (в том числе с однократными чрескожными пункциями) проводилось при интерстициальном панкреатите, при неглубоких поперечных некрозах у больных с 1 типом конфигурации некроза, у подавляющего числа больных со 2 типом конфигурации некроза.

Доказана необходимость ежедневного мониторингирования внутрибрюшного давления (ВБД) – показателя, который наряду с общепринятыми шкалами (индекс APACHE II, MODS II) позволяет на раннем этапе заболевания предположить неблагоприятный исход. Транзиторная внутрибрюшная гипертензия (ВБГ) в течение 3 суток от начала заболевания с последующим снижением ВБД на 5 сутки, характерна для больных с локальным поражением забрюшинной клетчатки и является важным фактором выживаемости. Стойкая ВБГ, наблюдаемая в течение недели от начала заболевания, в сочетании с ПОН определяет неблагоприятный исход заболевания.

Практическая значимость результатов диссертационной работы подтверждается патентом РФ на изобретение: «Способ предупреждения распространенного парапанкреонекроза» №2428126 от 11.12.2011. Критерий конфигурации некроза ПЖ как показатель тяжести ОП и дифференцированного подхода к лечению отражен в Клинических рекомендациях «Острый панкреатит», утвержденных Минздравом России в 2020г. (<https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-ostriy-pankreatit-utv-minzdravom-rossii/>).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Разработан алгоритм диагностики конфигурации некроза ПЖ, основанный на раннем (первые 2-3 дня) проведении КТ с болюсным введением контрастного препарата и определении типа конфигурации некроза ПЖ. Отличительным признаком 1 типа конфигурации (некроз в области головки, перешейка, тела, части хвоста) является присутствие жизнеспособной паренхимы дистальнее некроза. При 2 типе конфигурации некроза (локализация в области хвоста или тела + хвоста) дистальнее некроза жизнеспособная паренхима отсутствует.

2. Установлено, что глубокий поперечный некроз (более 50% поперечного сечения в сагиттальной плоскости) у больных с 1 типом конфигурации и объем жизнеспособной паренхимы, расположенной дистальнее некроза, являются факторами риска повреждения протока поджелудочной железы и формирования внутреннего панкреатического свища, прямым доказательством которого служит высокая активность α -амилазы в жидком компоненте перипанкреатических скоплений. Нарушение целостности протока поджелудочной железы с поступлением панкреатического сока за пределы ПЖ во многом определяют выраженность парапанкреатита и его прогрессирование. При 2 типе конфигурации в структуре

перипанкреатических скоплений преобладали инфильтративные изменения, активность α -амилазы в жидкости была низкой, достоверного прогрессирования парапанкреатита при глубоких поперечных некрозах не отмечено.

3. Показано, что распространенный парапанкреатит формируется в первые дни заболевания, является важным фактором повышения внутрибрюшного давления и морфологическим субстратом системных осложнений первой фазы тяжелого ОП. Ранняя органная/полиорганная недостаточность наблюдается преимущественно у больных 1 типом конфигурации некроза.

4. Разработан дифференцированный подход к лечению больных ОП, основанный на факторах риска повреждения панкреатического протока и развития внутреннего панкреатического свища. У «угрожаемой» группы больных (глубокий поперечный некроз при 1 типе конфигурации) ввиду формирования внутреннего панкреатического свища инвазивное лечение следует осуществить в 2 этапа. Для устранения связи между зоной повреждения протока поджелудочной железы и перипанкреатическим скоплением в первые 2-3 дня заболевания целесообразно выполнить эндоскопическое транспапиллярное дренирование/стентирование протока через зону глубокого некроза (предпочтительно располагающегося в перешейке ПЖ), при прогрессирующих экстрапанкреатических скоплениях – использовать чрескожные пункционно-дренирующие вмешательства. Это способствует отграничению зон некроза, позволяет выполнить 2 этап (секвестрэктомию) на 3-4 неделе заболевания. Этапное лечение значительно снижает летальность (9%), по сравнению с ранними (58%) и поздними (39%) операциями.

5. Показано, что при 2 типе конфигурации некроза тактика ведения больных до развития инфицирования, ввиду отсутствия внутреннего панкреатического свища, может быть выжидательной. 73% больных проведено консервативное или миниинвазивные пункционно/дренирующие вмешательства, летальность составила 3,3%.

Внедрение результатов исследования

Положения диссертационной работы используются в работе хирургических и реанимационных отделений ГКБ им С.С. Юдина г. Москвы. Полученные в результате исследования данные используются в учебном процессе кафедры госпитальной хирургии Сеченовского Университета, школах-семинарах образовательного проекта Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов «Гепатопанкреатобилиарная хирургия в практике общих хирургов». Конфигурация некроза ПЖ включена в Приказ ДЗМ № 83 от 17 февраля 2017 г «Об утверждении инструкции по диагностике и лечению острых хирургических заболеваний органов брюшной полости в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы» в следующей интерпретации: «От конфигурации

панкреонекроза (типа локализации и глубины некротического процесса, его отношения к протоку поджелудочной железы) и объема оставшейся жизнеспособной паренхимы ПЖ зависят масштаб и скорость распространения патологических изменений в парапанкреатической клетчатке, формирование жидкостных образований в забрюшинном пространстве, риск инфицирования и развития других осложнений». Критерий конфигурации некроза ПЖ как показатель тяжести ОП и дифференцированного подхода к лечению отражен в Клинических рекомендациях «Острый панкреатит», утвержденных Минздравом России в 2020 г.

Апробация работы. Проведение диссертационной работы одобрено Межвузовским Комитетом по этике (протокол № 03-12 от 22 марта 2012 г.). Апробация проведена 24.09.21 на заседании кафедры (ПРОТОКОЛ №2 от 24.09.21) госпитальной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XV Международном конгрессе МОО «Ассоциация хирургов-гепатологов стран СНГ (17-19 сентября 2008 года, Казань, первое место в конкурсе молодых ученых), постерный доклад на 8-th HPBA Athen 2009 «Intra-abdominal pressure indices in destructive pancreatitis», XVII международном конгрессе хирургов-гепатологов России и стран СНГ "Актуальные проблемы хирургической гепатологии". (2010, Уфа), Всероссийской конференции с международным участием «Беломорский симпозиум», посвященной 300-летию М.В. Ломоносова. 23-24 июня, (2011, Архангельск), Конгрессе Московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь» (2011), VII Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием (2012, Красноярск), XIX международном конгрессе МОО «Ассоциация хирургов-гепатологов» (сентябрь 2012г, Иркутск). Постерный доклад «Pancreatic Necrosis Configuration determines local complications development and choice of treatment approach in acute pancreatitis» (11-th World congress IHPBA г. Сеул 22-27 марта 2014г), Пленумах правления МОО «Ассоциация хирургов – гепатологов» (15-16 мая 2014г, Тюмень, 21-22 мая 2015г, Самара) VI конгрессе московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь» (10-11 июня 2015г, Москва), XV Ассамблее «Здоровье столицы» (29-30 ноября 2016 г, Москва), The Scientific Conference Of Surgery And Endolaparoscopic Surgery (1-3 December, 2016, Hanoi, Vietnam), 12th Biennial European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association Congress. (May, 23rd – 26th, 2017, Mainz), Заседаниях Московского хирургического общества (2015, 2016 гг, Москва), XXIV международном конгрессе МОО «Ассоциация хирургов-гепатологов» (сентябрь 2017, Санкт-Петербург). VII Конгрессе Московских хирургов (май 2018, Москва), Научно-практической

конференции «Юдинские чтения» (октябрь 2018, Москва), 30 Всемирном юбилейном Конгрессе Международной ассоциации хирургов, гастроэнтерологов и онкологов (IASGO, сентябрь 2018, Москва), Общероссийском хирургическом форуме (апрель 2019, Москва), ONLINE- Конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (октябрь 2020, Москва), VIII Конгрессе Московских хирургов (Москва, 9 июня 2021).

Личный вклад автора. Непосредственное участие во всех этапах исследования. Участие в определении цели и задач исследования, набор материала, ведение базы данных. Оказание оперативного пособия пациентам. Статистическая обработка данных. Формирование выводов и практических рекомендаций. Доклады о результатах на научно-практических конференциях. Обсуждение результатов в научно-практических публикациях.

Публикации результатов исследования. По теме диссертационного исследования опубликовано 23 печатных работ, из них 7 – в научных рецензируемых изданиях из Перечня ВАК при Минобрнауки России, 4 – в научных изданиях, входящих в международную реферативную базу данных Scopus, получен патент на изобретение. Патент №2428126 11.12.2011 «Способ предупреждения распространенного парапанкреонекроза».

Соответствие диссертации паспорту специальности. Диссертационное исследование «Диагностика и дифференцированный подход к лечению больных тяжелым острым панкреатитом» соответствует формуле специальности 14.01.17 – Хирургия и областям исследования: п. № 2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний», п. № 4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику».

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 391 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя. Работа иллюстрирована 83 рисунками и 57 таблицами. Библиографический указатель представлен 519 источниками, из них 444 - иностранные авторы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика больных и методы исследования

Исследование было проведено в отделе хирургии печени и поджелудочной железы и на кафедре госпитальной хирургии Сеченовского Университета на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина ДЗМ».

Предметом исследования явилась проблема развития тяжелого острого панкреатита с учетом фазового течения заболевания, патогенеза распространенного парапанкреатита при различных характеристиках некроза ПЖ, диагностических критериев повреждения протока поджелудочной железы, дифференцированного подхода к выбору способа лечения, направленного на улучшение его результатов.

Объект исследования – 270 больных, поступивших в период с 2005 по 2015 год у которых был диагностирован тяжелый острый панкреатит, мужчин было 188, женщин - 82. 217 (80%) – были в возрасте от 21 до 60 лет. 196 (72,5%) поступили в первые сутки заболевания. У подавляющего числа больных - 187 (69%) - этиологическим фактором был прием алкоголя, у 45 (17%) – желчнокаменная болезнь.

Дизайн исследования: проспективное и ретроспективное исследование. Ретроспективная составляющая исследования включала 18 больных НП, которым проведено дренирование ППЖ.

Оценка тяжести ОП проводилась по данным оценочных шкал (Apache II, MODS II) и наличию недостаточности органов: дыхательной, сердечно сосудистой, острого повреждения почек. 63 больным произведена оценка внутрибрюшного давления в динамике в течение 1 недели заболевания по методу I.L. Kron et al. (1984).

245(90,7%) больным проведена КТ с болюсным введением контрастного препарата (Омнипак 100 мл, скорость 3 мл/сек), исследовали нативную, артериальную, венозную и отсроченную фазы. У 180 (73%) больных первое КТ выполнено в течение 7 дней заболевания, у 120 (67%) из них - в сроки 48-72 часа. Повторные исследования выполнены у 146 (60%) больных. У 102 пациентов они проведены на мультиспиральном компьютерном томографе Siemens Somatom Emotion 16 (ФРГ), у 143 - на 64 мультиспиральном компьютерном томографе Toshiba Aquilion Prime (Япония). Оценку тяжести морфологических изменений в ПЖ и забрюшинной клетчатке проводили по критериям E.J. Balthazar (1990), K.J. Mortele et al. (2004) и по классификации K. Ishikawa et al. (2006) и по конфигурации некроза. Участки паренхимы поджелудочной железы с плотностью от 0 до + 20 ед. Н, не накапливающие контрастный препарат, трактовали как некроз. Изучали критерии конфигурации некроза ПЖ по глубине некроза в сагиттальной плоскости (поперечный некроз) и синтопии жизнеспособной паренхимы

по отношению к некрозу. По глубине проникновения некроза в толщу паренхимы выделяли 3 степени: 1 степень - некроз глубиной до 50%, 2 степень - некроз более 50%, 3 степень - полный поперечный некроз (Рисунок 1). Некроз глубиной до 50% считали не глубоким, предполагая небольшую вероятность повреждения протока ПЖ, тогда более 50% и 100% - глубоким поперечным некрозом, при котором вероятность повреждения протока ПЖ наибольшая.

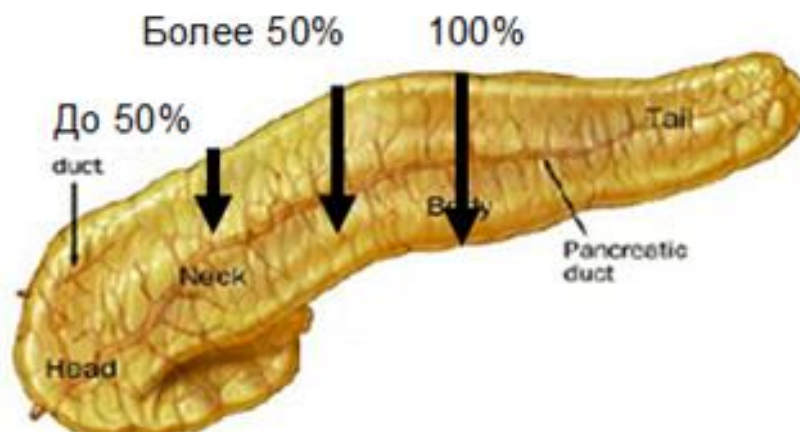


Рисунок 1 – Схема оценки глубины поперечного некроза ПЖ

Выделяли два типа конфигурации некроза ПЖ (Рисунок.2).

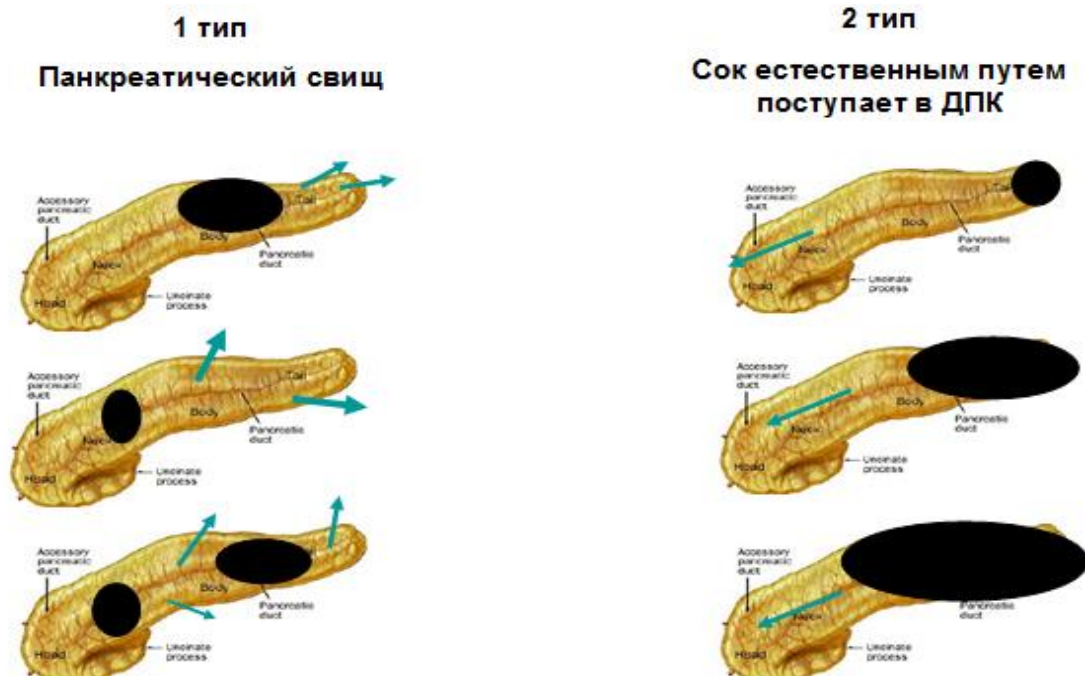


Рисунок 2 – Схема различных вариантов при 1 и 2 типах конфигурации некроза ПЖ. Черным фоном отмечена зона некроза, захватывающая проток ПЖ, стрелками – направление панкреатического сока: за область железы при 1 типе, естественным путем в двенадцатиперстную кишку – при 2 типе.

1 тип - жизнеспособная паренхима находится дистальнее некроза (при глубоком некрозе создаются предпосылки для повреждения протока и формирования внутреннего панкреатического свища), 2 тип - жизнеспособная паренхима дистальнее некроза отсутствует (предполагали, что, несмотря на глубокий некроз и повреждение протока условий формирования внутреннего панкреатического свища нет).

Данные КТ, свидетельствующие о 1 типе конфигурации некроза при глубине поперечного некроза более 50%, являлись косвенными факторами риска повреждения протока и панкреатического свища, прямым подтверждением которого служила высокая (более 1000 ед/л) активность α -амилазы в жидкости, полученной при пункции скоплений.

Распространенность поражения забрюшинной клетчатки оценивали по 5 градациям К. Ishikawa и соавт., которые включают следующие изменения: 1 – поражение переднего параренального пространства или брыжейки мезоколон, 2 – задний листок параренальной фасции или клетчатки области латерального канала, 3 – ретроколической клетчатки, ограниченной фасцией Тольди, 4 – переход на предбрюшинную клетчатку и/или на собственную околопочечную клетчатку, 5 – распространение на собственно забрюшинную клетчатку (*textus cellulosus retroperitonealis*). При 4 и 5 градациях возможно поражение паравезикальной и пресакральной клетчатки.

Градации 1 и 2 принимали за локальное поражение, 3, 4, 5 – за распространенный парапанкреатит. Исследовали отдельно распространение по левому, правому флангам и в сумме по обоим направлениям. Характер неотграниченных перипанкреатических скоплений оценивали по критериям, предложенным международным консенсусом: выделяли острое перипанкреатическое жидкостное скопление (ОПЖС, гомогенное, наблюдается при интерстициальном панкреатите) и острое некротическое скопление (ОНС, не гомогенное, помимо жидкости содержит некротическую ткань). Объем некротически измененной ПЖ и объем функционирующей паренхимы ПЖ представляли в виде % от объема всей железы по формуле для объектов неправильной конфигурации: $V = A \times B \times C \times 0,5$, где А – длина, В – ширина, С – высота, 0,5 – коэффициент. По этой же формуле вычисляли объем жидкостных скоплений.

Больных тяжелым ОП госпитализировали в палату интенсивной терапии. Консервативную терапию осуществляли согласно отечественным рекомендациям по лечению тяжелого острого панкреатита. При наличии жидкости в брюшной полости проводили ее эвакуацию с помощью лапароскопии, а в последние годы путем чрескожного дренирования брюшной полости. После получения данных КТ выделяли 4 группы больных: с интерстициальным панкреатитом (n = 27), острыми некротическими скоплениями без КТ - некроза ПЖ (n = 38), 1 типом конфигурации некроза (n = 132), 2 типом конфигурации некроза (n = 30). Изучали сроки появления,

выраженность парапанкреатита и тип конфигурации, роль парапанкреатита в генезе абдоминального компартмент синдрома и системных осложнений на ранней фазе заболевания. Проводили сравнение выраженности парапанкреатита с различным видом жидкостных скоплений (острое перипанкреатическое жидкостное и острое некротическое) у 65 больных без КТ-некроза ПЖ. Изучены результаты различных видов лечения у пациентов указанных выше 4 групп: только консервативного, чрескожных пункций/дренирования скоплений под контролем УЗИ, оперативного, 2-этапного (чрескожные пункции/дренирование скоплений на ранней фазе и секвестрэктомия на 3-4 неделе заболевания), эндоскопического транспапиллярного дренирования протока ПЖ через зону глубокого некроза при 1 типе конфигурации.

Статистическая достоверность различий показателей результатов исследования подтверждалась при помощи следующих критериев. Количественные показатели: критерия Стьюдента (для 2-х групп сравнения) и с поправкой Бонферрони (для сравнения более 2-х групп), дисперсионный анализ (для сравнения более 2-х групп), попарный критерий Стьюдента для сравнения динамики показателя до и после лечения, критерий Даннета для сравнения нескольких групп с контрольной. Качественные показатели различных групп сравнивались с применением критерия χ^2 . Линейная связь двух количественных признаков оценивалась при помощи коэффициента корреляции Пирсона. Для выяснения степени влияния каждой из независимых переменных на распределение зависимой переменной использовался многофакторный дисперсионный анализ (Analysis Of Variances, ANOVA). Для выявления внутри каждой группы корреляционной связи зависимой переменной с совокупностью нескольких независимых переменных использовался множественный регрессионный анализ с определением коэффициента регрессии β для каждого независимого предиктора и его статистической значимости (p). Уровень значимости (p-уровень) определялся как 2-х сторонний. Различия показателей считались достоверными при уровне значимости менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты исследования

1. Некроз ПЖ и парапанкреатит. В представленном исследовании за признак тяжести некротического повреждения ПЖ и повреждения протока ПЖ был принят не объем некроза (Balthazar), а его глубина. За признак, определяющий тяжесть парапанкреатита, приняли объем жизнеспособной паренхимы ПЖ, расположенной дистально по отношению к глубокому некрозу. Оба эти признака являются составляющими конфигурации некроза ПЖ. В отличие от классификации Balthazar критерии конфигурации некроза направлены на выявление предикторов повреждения протоковой системы ПЖ и развития распространенного парапанкреатита за счет уклонения панкреатического сока в забрюшинное пространство от функционирующей паренхимы, расположенной дистальнее глубокого поперечного некроза (1 тип конфигурации).

По данным КТ у 200 (88%) из 227 больных был выявлен некротический панкреатит: у 162 (71%) - с локализацией в ПЖ, у 38 (17%) отмечен парапанкреатический некроз (острые некротические скопления в забрюшинной клетчатке) без некроза в ПЖ. У 27 (12%) больных некроза ПЖ и острых некротических скоплений в забрюшинной клетчатке не было выявлено, что свидетельствовало о наличии интерстициального панкреатита.

1.1. Конфигурация некроза и парапанкреатит. Первый тип конфигурации некроза выявлен у 132 (81%) из 162 больных с локализацией некроза в ПЖ, 2 тип – у 30 (19%) (Рисунки 3,4).



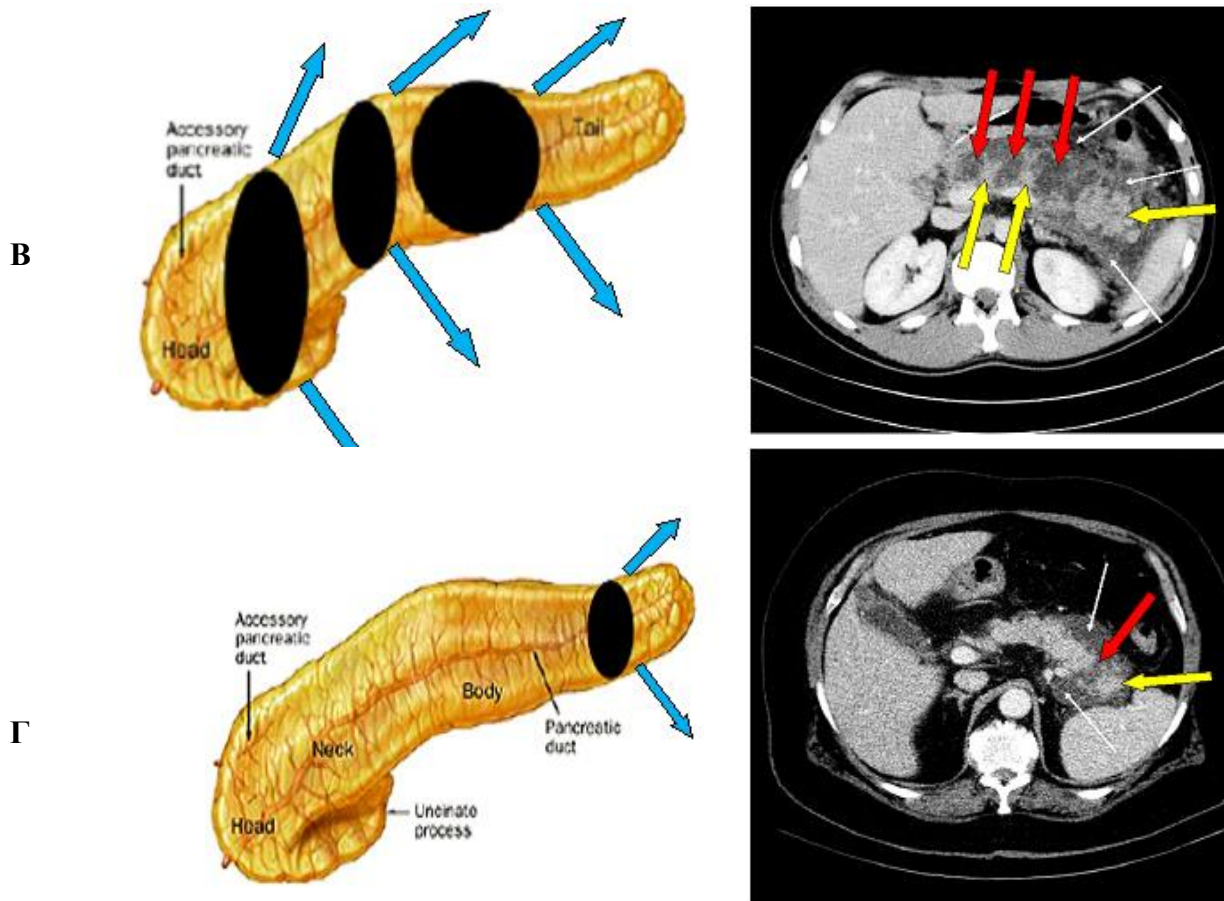


Рисунок 3 – Различные варианты конфигурации некроза 1 типа, когда за глубоким поперечным некрозом расположена жизнеспособная паренхима (схемы, компьютерные томограммы). А – некроз перешейка, Б – некроз тела, В – множественные поперечные некрозы в различных отделах ПЖ, Г – некроз проксимальных отделов хвоста. Зона некроза на томограммах обозначена красной стрелкой, жизнеспособная паренхима – желтой стрелкой, перипанкреатические скопления – белые стрелки. На схемах черными зонами указан некроз паренхимы, голубыми стрелками – направление поступления панкреатического сока.

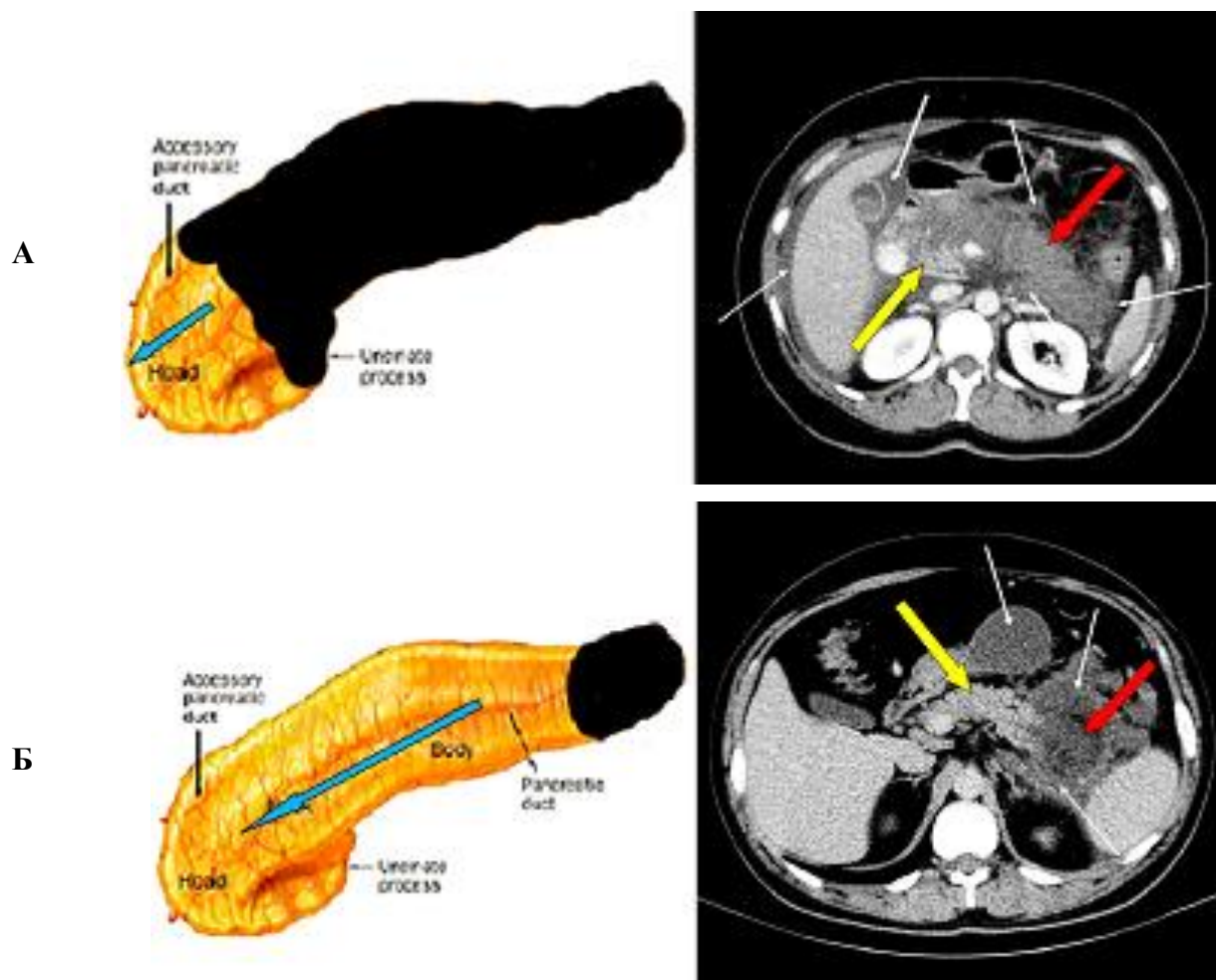


Рисунок 4 – Различные варианты конфигурации некроза 2 типа, когда за глубоким поперечным некрозом отсутствует жизнеспособная паренхима (схемы, компьютерные томограммы). А - некроз тела и хвоста ПЖ, Б - некроз хвоста ПЖ.

Характеристика больных 1 и 2 типами конфигурации некроза ПЖ по локализации некроза в различных отделах железы представлена в Таблице 1, по глубине некроза – в Таблице 2

Таблица 1 – Локализация некроза в ПЖ у больных 1 и 2 типами конфигурации некроза

Тип конфигурации некроза	Отделы ПЖ, число больных, %				
	головка	перешеек	тело	хвост	множеств. некрозы
1 тип (n=132)	28 (21%)	49 (37%)	17(13%)	-	38 (29%)
2 тип (n=30)	-	-	-	30 (100%)	-

Таблица 2 – Глубина поперечного некроза у больных 1 и 2 типом конфигурации некроза

Тип конфигурации некроза	Глубина поперечного некроза ПЖ		
	до 50%	более 50%	100%
1 тип (n=132)	42(32%)	43 (33%)	47 (35%)
2 тип (n=30)	8 (27%)	6 (20%)	16 (53%)

Из таблицы 2 следует, что глубокий поперечный некроз ПЖ (более 50% и 100%), когда была вероятность повреждения протока ПЖ, был выявлен у 90 (68%) при 1 типе конфигурации и у 22 (73%) при 2 типе конфигурации некроза. Следует отметить, что при 1 типе конфигурации глубокий некроз наиболее часто отмечен при локализации в перешейке - у 39 (80%) из 49 больных – и множественных некрозах - у 36 (95%) из 38. Для головки этот показатель составил 39% (11 из 28 больных), для тела – 24% (4 из 17 больных). Соответственно, в головке и теле ПЖ преобладали неглубокие некрозы: 17 (61%) и 13 (76%) ($p<0,001$) в сравнении с пациентами с поражением перешейка.

Несмотря на одинаковое число больных с глубоким некрозом ПЖ при 1 и 2 типах конфигурации, распространенность парапанкреатита при 1 типе была достоверно больше, чем при 2 типе, суммарно по правому и левому флангам составляла по Ishikawa $5,28 \pm 0,25$ и $4,27 \pm 0,43$ ($p<0,05$). При 1 типе конфигурации в равной степени отмечено правостороннее и левостороннее поражение забрюшинной клетчатки ($2,5 \pm 0,15$ и $2,78 \pm 0,14$), при 2 типе конфигурации некроза парапанкреатит развивался преимущественно по левому типу ($2,92 \pm 0,22$), справа показатели соответствовали $1,35 \pm 0,3$ ($p<0,01$). В Таблице 3 представлены данные по выраженности парапанкреатита у 162 больных при глубоком и неглубоком поперечном некрозе ПЖ.

Таблица 3 – Зависимость выраженности парапанкреатита (суммарно по 2 флангам) от глубины поперечного некроза

Тип конфигу рации	Характеристика парапанкреатита по K.Ishikawa				p
	неглубокий некроз ($<50\%$)		глубокий некроз ($>50\%$ и 100%)		
	число больных, абс.	значение	число больных, абс.	значение	
1	42	$3,9\pm0,3$	90	$5,6\pm0,25$	$<0,001$
2	8	$2,6\pm0,57$	22	$4,27\pm0,37$	$<0,05$
p	-	$<0,05$	-	$<0,01$	-

С увеличением глубины некроза возрастала степень парапанкреатита, при этом достоверно большие значения отмечены у больных с 1 типом конфигурации некроза. Различия касались не только фактора распространения, но и характера парапанкреатических скоплений: при 1 типе в

структуре воспалительных изменений преобладал жидкостный компонент с высокой активностью α -амилазы (>1000 е/л), что подтверждает наличие внутреннего панкреатического свища, при 2 типе – инфильтративный, а при наличии жидкости, активность α -амилазы была низкой. При этом объем скоплений до каких-либо вмешательств при 1 типе конфигурации некроза был достоверно больше, чем при 2 типе: 278 ± 34 см³ и 166 ± 45 см³ ($p < 0,05$).

Для изучения влияния показателей глубины и объема некроза на развитие распространенного парапанкреатита были проведены многофакторный дисперсионный и регрессионный анализы. Многофакторный дисперсионный анализ ANOVA у больных с 1 типом конфигурации при первой КТ (на 5,8 дня, $n = 90$) показал достоверное влияние глубины некроза на общую распространенность парапанкреатита ($p = 0,009$) и его распространенность по правому флангу ($p = 0,013$). Достоверное влияние объема некроза было установлено только на правый фланг ($p = 0,016$). При второй КТ (14 день, $n = 29$) сохранялось достоверное влияние глубины некроза на общую распространенность парапанкреатита ($p = 0,053$) и его распространение по правому флангу ($p = 0,042$). Достоверного влияния объема некроза на выраженность парапанкреатита не получено. У больных со 2 типом некроза при первой КТ (6,5 дня, $n = 20$) выявлено достоверное ($p=0,01$) влияние глубины поражения ПЖ на общую распространенность парапанкреатита. Достоверного влияния объема некроза не отмечено. При второй КТ (16,7 дня, $n = 11$) достоверного влияния глубины и объема некроза ПЖ на распространенность парапанкреатита не было выявлено. Регрессионный анализ показал достоверную ($p < 0,05$) прямую зависимость глубины поражения ПЖ и распространенности парапанкреатита как при первой, так и при второй КТ у больных с 1 типом некроза. Достоверной связи между объемом некроза и распространенностью парапанкреатита в этой группе больных выявлено не было. У больных со 2 типом некроза ПЖ регрессионный анализ продемонстрировал достоверную прямую зависимость между глубиной поражения ПЖ и распространенностью парапанкреатита только при первом исследовании, при втором такой зависимости не отмечено.

Полученные данные позволяют сделать важное заключение о том, что глубина некроза, в отличие от его объема, у больных с 1 типом конфигурации некроза является важным критерием прогрессирования парапанкреатита в динамике, тогда как при 2 типе конфигурации некроза этот показатель не является определяющим.

1.2. Жизнеспособная паренхима, расположенная дистальнее некроза, и парапанкреатит.

Рассчитали частоту распространенного парапанкреатита (РП) при различном объеме жизнеспособной паренхимы ПЖ, расположенной за поперечным некрозом у больных с 1 типом конфигурации. Анализ вариационного ряда ($n=62$) позволил сформировать 3 группы, значения

которых по объему жизнеспособной паренхимы железы достоверно ($p < 0,01$) отличались друг от друга: $13,86 \pm 0,8 \text{ см}^3$ ($n=15$), $28,4 \pm 0,98 \text{ см}^3$ ($n=34$) и $53,1 \pm 2,9 \text{ см}^3$ ($n=13$). По мере увеличения объема жизнеспособной паренхимы за некрозом возрастала частота РП, который выявлен, соответственно, у 5 (33%), 21 (62%) и у 12 (92%) больных.

Достоверность различий между 1 и 2 группами составила $p = 0,07$, между 1 и 3 - $p < 0,01$, между 2 и 3 - $p < 0,05$. У этих же больных частота РП при неглубоком некрозе выявлена у 6 (24%) из 25 больных, при глубоком ($>50\%$) некрозе - у 13 (54%) из 24 больных ($p = 0,03$), при полном поперечном некрозе - у 9 (69%) из 13 больных ($p < 0,01$ по сравнению с неглубоким некрозом). Достоверных различий между числом больных с РП при глубоких поперечных некрозах ($>50\%$ и 100%) не было.

Таким образом, наличие жизнеспособной паренхимы за глубоким поперечным некрозом ПЖ можно рассматривать в качестве прогностического признака развития распространенного парапанкреатита, причиной которого, как показали данные по активности α -амилазы, является повреждение протоковой системы ПЖ и формирование внутреннего свища в забрюшинную клетчатку.

1.3. Сроки формирования парапанкреатита при некрозе ПЖ. Согласно международному консенсусу, местные осложнения (парапанкреатит) развиваются в конце первой недели (первой фазы) заболевания, в дальнейшем могут прогрессировать. Проведенное исследование показало, что парапанкреатит формируется не в конце первой недели, а уже в первые дни заболевания. КТ на 2-3 сутки выполнено 67 (41%) из 162 больных с некрозом ПЖ, у 54 (80%) выявлен распространенный парапанкреатит (Рисунок 5).

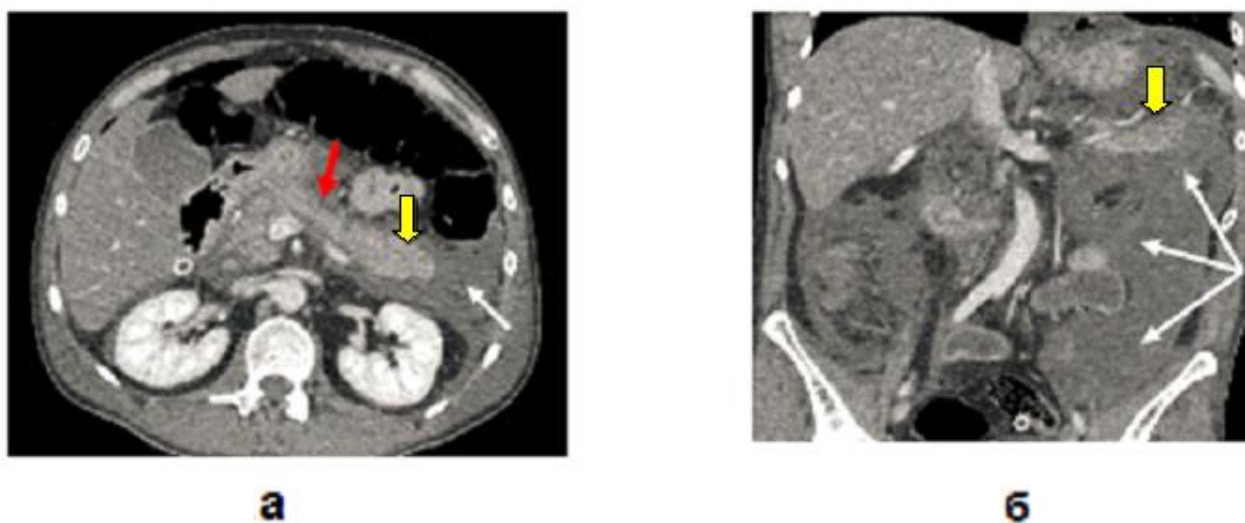


Рисунок 5 – КТ: аксиальная (а) и фронтальная (б) проекции. 3 день заболевания, 1 тип конфигурации некроза ПЖ (некроз в области тела указан красной стрелкой, жизнеспособная паренхима хвоста – желтой), распространенный парапанкреатит указан белыми стрелками.

Это свидетельствует о том, что не только некроз ПЖ, но и парапанкреатит является морфологическим субстратом, на фоне которого манифестируют системные осложнения в первую фазу заболевания. Ранняя КТ позволяет выявить факторы риска повреждения протока поджелудочной железы (ППЖ) и РП, связанные с формированием внутреннего панкреатического свища (глубокий поперечный некроз с дистально расположенной жизнеспособной паренхимой ПЖ). Также, она позволяет рано выявить «угрожаемую» группу больных, на которую приходится основная доля системных осложнений в первую неделю заболевания и осложнений второй фазы ОП.

2. Ранняя органная недостаточность у больных ОП

Ранняя (первые 7 дней от начала заболевания) ОН отмечена у 61 (22,6%) из 270 больных острым панкреатитом: у 46 пациентов она была ПОН. Транзиторная (купировавшаяся в первые 48 часов) ранняя органная недостаточность наблюдалась только у 5 (8,2%) и была представлена исключительно острой дыхательной недостаточностью (ОДН), ранней летальности не отмечено, умер 1 больной в поздние сроки на фоне гнойно-септических осложнений. У остальных 56 (91,8%) больных отмечена постоянная органная недостаточность (длительность более 48 час согласно международным консенсусам), летальность составила 66%. С первых суток заболевания были выявлены достоверные ($p<0,05$) различия в показателях APACHE II и MODS II между больными с транзиторной и постоянной ОН. Ранняя (до 14 дней) летальность напрямую зависела от количества недостаточностей систем органов и была достоверно выше ($p<0,05$) у больных с ранней полиорганной недостаточностью (ПОН) с вовлечением 3 систем органов (Таблица 4). Данные представлены в сравнении с пациентами без ОН.

Таблица 4 – Летальность у 61 больного с ранней ОН/ПОН и 209 без ОН

Группы больных	Число больных	Длительность нахождения в стационаре общая (сут.)	Летальность до 14 суток	Летальность после 14 суток
1 (ОДН)	15	$19,3 \pm 5,2$	2 (13,3%)*	1 (6,7%)
2 (ОДН+ОССН)	14	$8,3 \pm 2,0^*$	8 (57,1%)*	2 (14,3%)
3 (ОДН+ОССН+ОПП)	32	$9,1 \pm 0,7^*$	28 (87,5%)	4 (12,5%)
Всего с ОН, 1-3	61	$8,4 \pm 0,8$	38 (62,3%)*	7 (11,5%)*
Без ранней ОН	209	$29,2 \pm 1,3$	0	20 (9,5%)

* $p<0,01$ в сравнении с 1 группой, *** $p<0,05$ в сравнении с 3 группой,

** $p<0,001$ в сравнении с группой без ранней ОН

Наличие ПОН, особенно сочетание ОДН, ОССН и ОПП, повышало вероятность летального исхода к 8-9 суткам заболевания. Ранняя летальность не встречалась у больных без ранней ОН, что доказывает ведущую роль ранней ОН в ранней смерти пациентов тяжелым ОП. Кроме того, поздняя летальность у больных с ранней ОН была достоверно выше ($p<0,001$), чем у больных без ранней ОН, что указывает на значительный вклад ранней ОН в летальность на сроках после 14 суток.

2.1 Ранняя органная недостаточность и тип конфигурации некроза. Признаки ранней ОН отмечены у 28 (12,3%) из 227 больных, которым проведена КТ, у 26 – с болюсным контрастированием. У подавляющего числа больных - 17 (65,4%) - наблюдался 1 тип конфигурации некроза ПЖ, 2 тип отметили только у 5 (19,2%) ($p<0,01$). Еще у 4 (15,4%) больных были выявлены острые некротические скопления в забрюшинной клетчатке при отсутствии КТ-некрозов в ПЖ. По мере увеличения числа органов, вовлеченных в дисфункцию, возрастал процент больных с 1 типом конфигурации некроза ПЖ: у 4 (44%) при наличии ОДН, у 3(60%) – при ОДН+ОССН и у 10(83%) – при ОДН+ОССН+ОПП. Следует отметить важность локализации поперечного некроза в области перешейка ПЖ. При ПОН (ОДН+ОССН+ОПП) перешеек был поврежден у 50 % больных, тогда как при недостаточности одного органа (ОДН) только в 11% ($p=0,06$). Вышеуказанный анализ показывает, что ранняя ОН у больных ОП во многом определяется 1 типом конфигурации некроза ПЖ.

2.2 Ранняя органная недостаточность и парапанкреатит. Выраженность парапанкреатита у больных с ранней ОН была достоверно большей, чем у пациентов без органной дисфункции (Таблица 5).

Таблица 5 – Распространенность парапанкреатита по шкале К. Ishikawa у больных ОП с наличием и отсутствием ранней ОН (множественные сравнения, критерий H_3P)

Распространение парапанкреатита по флангам	Группы по ОН	Число больных	Среднее значение	Стандартная ошибка	Стандартное отклонение
левостороннее	1	9	3,11	0,539	1,616
	2	6	2,17*	0,477	1,169
	3	13	3,69	0,444	1,601
	1-3	28	3,18**	0,300	1,588
	Без ОН	199	2,44	0,100	
правостороннее	1	9	2,00*	0,624	1,871
	2	6	1,83*	0,401	,983
	3	13	3,38	0,417	1,502
	1-3	28	2,61**	0,314	1,663
	Без ОН	199	1,87	0,120	

левостороннее+ правостороннее	1	9	5,11	0,935	2,804
	2	6	4,00*	0,516	1,265
	3	13	7,08	0,796	2,871
	1-3	28	5,79**	0,533	2,820
	Без ОН	199	4,31	0,190	

*- $p < 0,05$ относительно 3 группы

** - $p < 0,01$ в сравнении с контрольной группой (без ОН)

2.3 Ранняя органная недостаточность и внутрибрюшная гипертензия. Изучены показатели внутрибрюшного давления (ВБД) у 63 больных с ОН/ПОН, поступивших в 1 - 4 сутки ($26,4 \pm 3$ часа) заболевания, которым ежедневно производилось измерение ВБД в первую неделю заболевания. Внутрибрюшная гипертензия (ВБГ) 1 ст выявлена у 15 (23,8%) пациентов, 2ст - у 16 (25,4%), 3ст – у 12 (19%), 4ст – у 5 (8%). Нормальное ВБД наблюдалось у 15 больных (23,8%). Наибольшие значения ВБД были характерны (Рисунок 6) для больных с ПОН (сочетанием ОДН+ОССН или ОДН+ОССН+ОПП), при этом ВБГ у них была постоянной, сохранялась на протяжении 7 суток исследования. У больных с недостаточностью одного органа и у больных без органной недостаточностью ВБГ была транзиторной, ВБД снижалось после 3 дней консервативной терапии

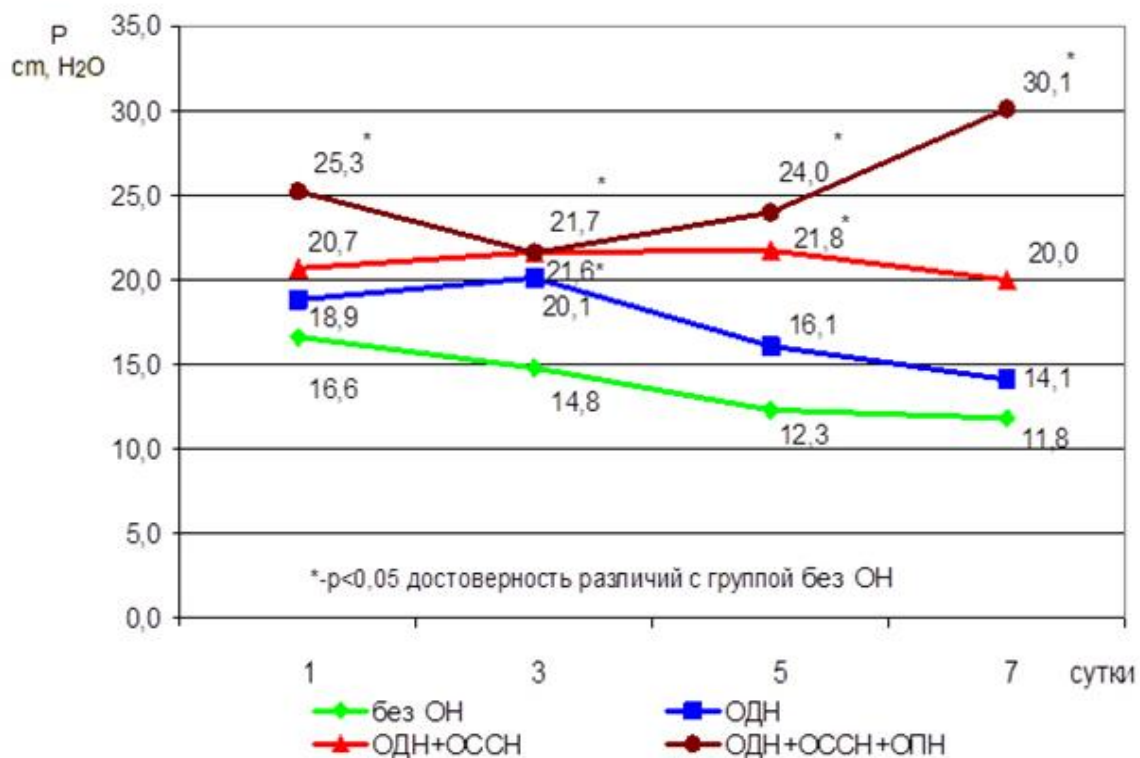


Рисунок 6 – Динамика показателей ВБД у больных с наличием и отсутствием органной недостаточности

Отмечена достоверная ($p<0,01$) средняя прямая корреляционная связь ($r=0,57$) между показателями ВБД и показателями АРАСНЕ II и умеренная прямая корреляционная связь ($r=0,31$) между ВБД и MODS II. Было показано, что определяющим фактором развития ПОН является снижение брюшного перфузионного давления (БПД) и фильтрационного градиента (ФГ) в почках.

Парапанкреатические изменения у больных были оценены на основе интраоперационных данных и по данным МСКТ. Было показано, что при локальных формах парапанкреатита показатели внутрибрюшного давления были достоверно меньше ($p<0,01$) в течение 7 дней, чем при РП.

Это относилось и к показателям шкалы Арасче II (Рисунок 7) при локальном парапанкреатите (ЛП) отмечены достоверно меньшие значения показателя, чем при распространенном поражении забрюшинной клетчатки. Обратили внимание на следующее. При ЛП с 3 суток заболевания было отмечено снижение баллов Арасче II, при распространенном поражении забрюшинной клетчатки ВБГ сохранялась в течение всех 7 дней.

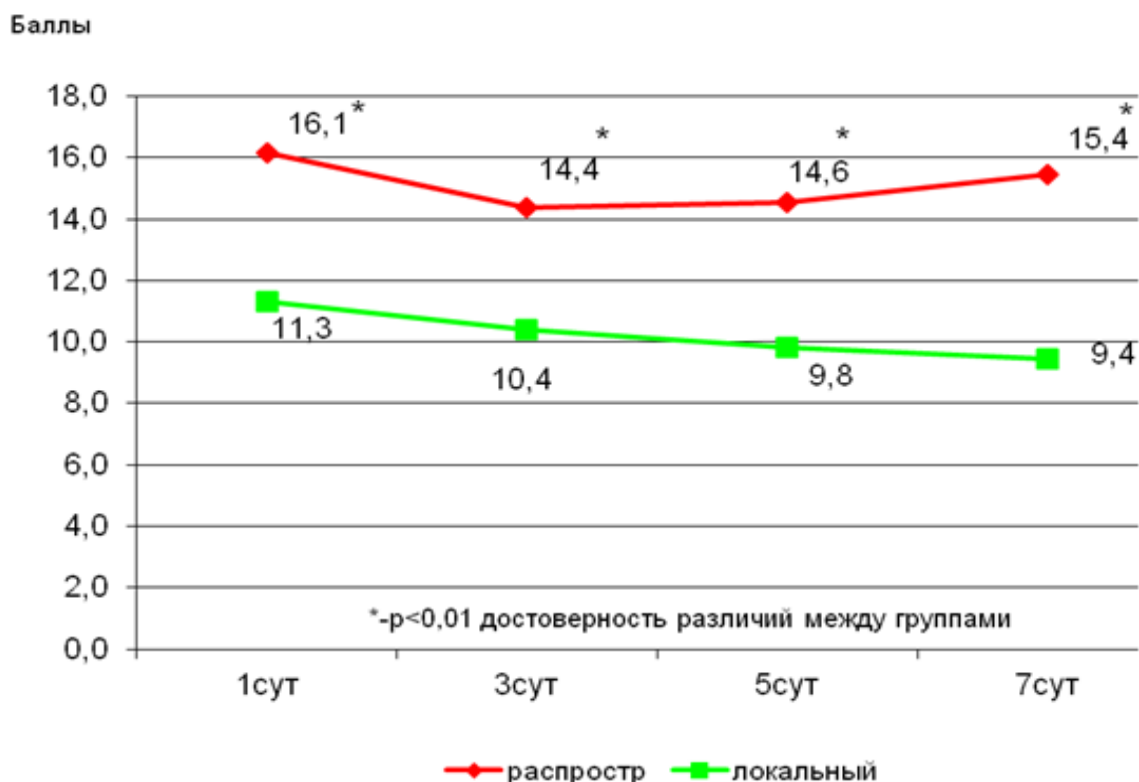


Рисунок 7 – Динамика показателей АРАСНЕ II в течение 7 дней при ЛП и РП

Было показано, что объем жидкости, удаленной во время лапароскопической санации, достоверно не отличался у больных с различной степенью ВБГ. В то же время число больных РП прогрессивно увеличивалось от 47% при 1 степени до 100% при 4 степени ВБГ (Таблица 6).

Степень ВБГ и частота развития ранней ОН находятся в прямой зависимости с распространенностью поражения забрюшинной клетчатки у больных тяжелым ОП ($r=0,96$ и $r=0,79$ соответственно). Ранняя летальность в сроки 14 дней от начала заболевания среди 48 больных с 1-4 степенью ВБГ составила 37,5% (умерли 18). В зависимости от степени внутрибрюшной гипертензии летальность составила: при 1 степени - 6,6% (умер 1 больной), при 2 степени – 37,5% (умерли 6 больных), при 3 степени – 58,3% (умерли 7 больных), при 4 степени – 80% (умерли 4 больных). У всех был РП.

Таблица 6 – Характеристика 48 больных ОП с различной степенью ВБГ по выпоту в брюшной полости, поражению забрюшинной клетчатки и недостаточности органов

Степень ВБГ	Кол-во выпота (мл)			Число больных с РП	Недостаточность органов		
	Все больные	ЛП	РП		ОДН	ОДН, ОССН	ОДН, ОССН, ОПП
1 (n=15)	407±76	428±128	386±101	7 (47%)	6	1	-
2 (n=16)	612±101	860±156	500±121	11 (69%)	6	5	3
3 (n=12)	442±78	633±238	378±59	9 (75%)	-	5	6
4 (n=5)	580±167	-	580±167	5 (100%)	-	-	4

Было также показано, что в развитии АКС у больных тяжелым ОП большую роль играет бесконтрольная инфузионная терапия. Длительный положительный водный баланс (более 2 литров в сутки) в течение первой недели способствует развитию стойкой ВБГ и АКС со 100% летальностью. Длительный парез кишечника способствует ВБГ и достоверно увеличивает частоту гнойных осложнений у больных ОП.

Таким образом, определяющими факторами тяжелого ОП на ранней стадии является наличие органной дисфункции и РП. У больных с ПОН, начиная с 3 суток болезни, отмечаются стойкие, достоверно ($p<0,05$) более высокие показатели ВБД, относительно больных без органических нарушений. Показатели ВБД имеют положительную корреляционную связь с показателями APACHE II и MODS II. У больных тяжелым ОП с развившимся АКС летальность составила 78,6% (умерло 11 из 14 пациентов). Снижение ВБД у больных с АКС является определяющим фактором выживаемости. Показатель ВБД наряду с индексами APACHE II и MODS II является прогностическим критерием тяжести течения ОП у больных на ранней стадии заболевания и позволяет предположить неблагоприятный исход. Транзиторная ВБГ в течение 3 суток от начала заболевания с последующим снижением ВБД на 5 сутки, характерная для больных с локальным поражением забрюшинной клетчатки, является важным фактором выживаемости. Стойкая ВБГ в течение 1 недели у больных ОП указывает на неблагоприятный исход

заболевания. Определяющим признаком стойкой ВБГ (повышение ВБД в течение 5-7 дней), сопровождающейся ПОН и развитием АКС является РП.

Полученные данные позволяют дискутировать на тему, что нет доказательств, что клиническая картина приоритетна, а данные КТ лишь дополняют картину (Banks P.A., 2006) и раннее КТ не улучшает результаты лечения. Приняв за основу предложенный критерий конфигурации некроза ПЖ, мы можем с уверенностью сказать, что раннее КТ позволяет выявить предикторы РП, связанные с формированием внутреннего панкреатического свища (глубокий поперечный некроз с расположенной дистальнее некроза жизнеспособной паренхимы ПЖ), выявить рано «угрожаемую» группу больных, на которую приходится основной процент системных осложнений в первую неделю заболевания и осложнений во второй фазе ОП.

3. Лечение: виды и результаты

Данные, изложенные выше, обосновывают возможность дифференцированного подхода к лечению больных с наличием и различными типами конфигурации некроза ПЖ. Учитывая раннее развитие и прогрессирование РП у больных 1 типом конфигурации некроза была разработана тактика лечения, включающая 2-х этапное лечение: ранние пункционно-дренирующие вмешательства на 1 этапе и проведение операций для удаления секвестрированных тканей в поздние сроки – на 3-4 неделе заболевания.

3.1 Анализ летальности в зависимости от наличия и различных характеристик некроза ПЖ (в том числе его конфигурации). 227 больным проведено различное лечение (Таблица 7): 90 – только консервативное, 42 – чрескожные пункции и дренирование скоплений под контролем УЗИ, 66 – операции, 29 – 2-х этапное лечение (чрескожные пункции/дренирование под контролем УЗИ в ранние сроки заболевания и некрсеквестрэктомии на 3-5 неделе).

При интерстициальном панкреатите лечение было консервативным у подавляющего числа больных (n=24, 89%), у 3 – ограничились чрескожными пункциями. При 2 типе конфигурации некроза ПЖ у большинства больных (n=22, 73%) также проведено консервативное или миниинвазивное пункционное лечение.

Таблица 7 – Виды лечения у 227 ОП. ОПЖС – острое перипанкреатическое жидкостное скопление (интерстициальный панкреатит), ОНС – острое некротическое скопление (некротический панкреатит с локализацией некроза в забрюшинной клетчатке)

№ п/п	Вид лечения, число больных	Группы больных, число больных в группе			
		ОПЖС	ОНС	КТ-некроз поджелудочной железы	
				1 тип	2 тип
1	Консервативное (90)	24	16	38	12
2	Чрескожные пункции/дренир (42)	3	6	23	10
3	Операции (66)	-	12	49	5
4	2-этапное (29)	-	4	22	3
Всего больных (227)		27	38	132	30

У больных с 1 типом конфигурации некроза ПЖ преобладали оперативные вмешательства (n=71, 54%). У больных с ОНС без КТ-некроза ПЖ консервативное лечение проведено у 16 (42%), миниинвазивное с использованием чрескожных пункций и дренирования – у 6 (16%), оперативное – у 16 (42%) больных. Умерли 40 (17,6%) из наблюдаемых 227 больных (Таблица 8). Все 40 летальных исходов отмечены у больных с некротическим панкреатитом: у 36 (22%) из 162 больных при локализации КТ некроза в ПЖ (у 35 был 1 тип, у 1 – 2 тип конфигурации некроза ПЖ), у 4 (10,5%) из 38 больных – при наличии НП с локализацией некроза в забрюшинной клетчатке. Летальность при 1 типе значительно превышала наблюдаемую при 2 типе конфигурации некроза ПЖ: 35 (26%) из 132 и 1 (3,3%) из 30 больных, $p < 0,01$. При 1 типе конфигурации некроза отмечено увеличение летальности при увеличении глубины некроза.

Таблица 8 – Результаты лечения 227 больных

№ п/п	Группы больных	Число больных	Выписаны (n,%)	Умерли (n,%)
1	КТ-некроз ПЖ	162	126 (78%)	36 (22%)
	1 тип	132	97 (74%)	35 (26,5%)
	2 тип	30	29 (96,7%)	1 (3,3%)
2	Без КТ-некроза ПЖ	65	61 (94%)	4 (6%)
	Некротический панкреатит (ОНС)	38	34 (89%)	4 (10,5%)
	Интерстициальный панкреатит (ОПЖС)	27	27 (100%)	-
	Всего	227	187 (82,4%)	40 (17,6%)

При неглубоком некрозе показатель соответствовал 14% (умерли 6 из 42 больных), при глубоких некрозах (более 50% и 100%) – 32% (умерли 29 из 90 больных). Для дальнейшего

анализа целесообразно оценить результаты лечения в зависимости от его вида у больных с 1 и 2 типами конфигурации некроза ПЖ.

3.2 Анализ результатов лечения у больных с 1 типом конфигурации некроза ПЖ

3.2.1 Консервативное лечение. Четверо из 38 больных умерли в результате ранней ОН и ПОН на 5, 8, 8 и 10 сутки от начала заболевания. У всех погибших пациентов отмечен глубокий поперечный некроз ПЖ ($2,25 \pm 0,28$ против $1,6 \pm 0,1$ у выживших; $p < 0,05$) и РП по Ishikawa ($6,5 \pm 1,8$ против $4,2 \pm 0,5$ у выживших; $p = 0,27$). У 8 (23%) из 34 больных при выписке по данным УЗИ сохранялись отграниченные жидкостные скопления небольшого объема. Таким образом, консервативное лечение при 1 типе некроза ПЖ было эффективным при неглубоком поперечном некрозе и отсутствии РП.

3.2.2 Оперативное лечение. Из 49 больных первая операция на 1 неделе заболевания выполнена 19 пациентам, на 2 неделе – 12, на 3-4 неделе – 18 больным. В 42 наблюдениях выполнили лапаротомию, санацию и дренирование брюшной полости и забрюшинной клетчатки с последующим формированием бурсостомы ($n=19$), люмбостомы ($n=8$), бурсо- и люмбостомы ($n=9$), бурсостомы, люмбостомы и ретроперитонеостомы доступом по Пирогову ($n=1$), дренированием брюшной полости и забрюшинной клетчатки ($n=5$). Шести пациентам сформирована бурсостома без лапаротомии, 1 больному осуществлена санация брюшной полости при лапароскопии. Повторные вмешательства от 1 до 6 выполнены 28 больным путем релапаротомии ($n=11$) или через сформированные забрюшинные доступы ($n=17$). Умерли 25 (51%) из 49 больных, летальность при ранних операциях (оперированные на 1-2 неделе) составила 58% (18 из 31 больного), при операциях, выполненных на 3-4 неделе – 39% (7 из 18 больных). Причиной смерти 4 больных была ранняя ПОН (летальный исход на 5-11 сутки заболевания), у 20 – сепсис (смерть на 21-78 дне), у 1 больной – острый инфаркт миокарда на 42 сутки после операции. Пациенты, оперированные в ранние и поздние сроки, достоверно не отличались по глубине поперечного некроза (у 69-73% больных был глубокий некроз) и выраженности парапанкреатита (>5 баллов по Ischikawa). Эти данные свидетельствуют о том, что оперативное лечение, несмотря на ранние или поздние сроки проведения операции от начала заболевания, сопровождалось высокой летальностью.

3.2.3 Чрескожные пункционно-дренирующие вмешательства и двухэтапное лечение. Первый этап лечения был предпринят у 45 больных. У 23 пациентов он был окончательным видом лечения, 19 из них после 1 этапа были выписаны из клиники через $24 \pm 3,4$ дня. Умерло 4

пациента: 3 вследствие неустранимой ранней ОН, 1 – на 36 сутки от гнойно-септических осложнений, в том числе в результате отказа от оперативного вмешательства. У 22 больных только пункционное вмешательство было недостаточным, им предпринят 2 этап лечения. У подавляющего числа больных на 1 этапе предпочтение отдавали пункционным вмешательствам (в том числе многократным), а не дренированию, во избежание инфицирования.

Сравнение двух групп больных – с эффективным и недостаточным пункционным лечением, показало следующее. Установлено, что эти группы отличались по глубине некроза ($1,9 \pm 0,2$ и $2,5 \pm 0,1$) ($p < 0,01$) и числу наблюдений РП – 5 (26%) и 15 (68%) ($p < 0,01$). Отличалось и число больных с высокой (>1000 ед/л) активностью α -амилазы в жидкости (3 пациента из 12 и 18 из 20) ($p < 0,01$) – при эффективном лечении этот показатель носил транзиторный характер. Объем удаляемой жидкости также варьировал (50 ± 5 мл и 177 ± 16 мл) ($p < 0,001$). Подтверждением панкреатического свища при недостаточном только пункционном лечении служили не только указанные показатели, но и потребность в повторных пункциях вследствие прогрессирования скоплений, число которых в группе неэффективного лечения составило $2,9 \pm 0,5$ по сравнению с $1,8 \pm 0,2$ при эффективном ($p < 0,05$).

Проведен детальный анализ лечения 22 больных, подвергнутых двухэтапному лечению. На 1 неделе заболевания ($5,0 \pm 0,4$ дня) чрескожные пункции (дренирование) осуществили 12 больным, на 2 неделе ($9,6 \pm 0,3$ дня) – 10. Показанием к вмешательству служили результаты КТ, выполненной на 2-4 день болезни. У всех пациентов диагностирован глубокий поперечный некроз ($2,3 \pm 0,2$ и $2,6 \pm 0,2$) с локализацией в головке ($n=2$), перешейке ($n=9$), теле ($n=2$), в нескольких отделах ПЖ, включая перешеек ($n=9$) и РП ($5,7 \pm 0,8$ и $5,5 \pm 0,5$). После получения информации выполняли чрескожную пункцию, подтверждавшую внутренний панкреатический свищ (высокая активность α -амилазы в жидком компоненте перипанкреатического скопления). Учитывая наличие внутреннего панкреатического свища, для предотвращения дальнейшего распространения парапанкреатита выполняли чрескожную пункцию (многократно, от 2-3 до 8) или дренирование скоплений с эвакуацией жидкости. Операцию стремились отложить до этапа секвестрации некротических тканей. Было важно, чтобы у больных, которым выполняли чрескожные пункции, а не дренирование, промежуток между последней пункцией, обеспечивающей эвакуацию жидкого компонента скоплений, и операцией на втором этапе не был продолжительным. Он составил в среднем 3 ± 1 день. Второй этап осуществляли на 3-4 неделе заболевания, в среднем на 19 ± 3 сутки. Однократную санационную операцию выполнили 10 больным, повторные вмешательства – 12 пациентам. При однократной операции в 6 из 10 наблюдений применяли трансректальный доступ слева, вскрытие брюшинной клетчатки через сальниковую сумку. Выполняли секвестрэктомия, санацию и дренирование зон поражения с формированием бурсооментостомы. Четырём больным выполнена

лапаротомия, формирование бурсо- и (или) люмбостомы. Перенесшим повторные вмешательства 12 пациентам (выраженность парапанкреатита у этих больных была больше) первично выполнили лапаротомию, бурсооментостомию, люмбостомию (n=8), лапаротомию, бурсооментостомию (n=2), бурсооментостомию (n=2). Число повторных вмешательств «по требованию» варьировало от 1 до 5, их выполняли через сформированные на первой операции забрюшинные доступы. В 3 наблюдениях во время повторных вмешательств дополнительно сформирована люмбостома. Перед повторными операциями всегда выполняли КТ. Умерло 2 (9%) из 22 больных. Таким образом, разработанная тактика двухэтапного лечения больных с 1 типом конфигурации некроза ПЖ позволила значительно уменьшить летальность по сравнению с ранними (58%) и поздними (39%) операциями.

3.2.4 Эндоскопическая реканализация ППЖ через зону глубокого некроза.

Эндоскопические вмешательства широко применяют в лечении больных с панкреатическими свищами при хроническом панкреатите, отдаленных последствиях ОП, а также для профилактики ОП после манипуляций на большом сосочке двенадцатиперстной кишки (Arvanitakis M., 2007; Lawrence C., 2008; Шаповальянц С.Г. 2012; van Wanrooij R.L.J., 2019). Есть сообщения о дренировании ППЖ при ОП без учета некроза и его конфигурации. В разработанном в нашей клинике методе (Котовский А.Е., 2011г) дренирование ППЖ использовали на основании данных КТ о наличии глубокого поперечного некроза ПЖ и осуществляли проведением дренажа (эндоскопически через большой дуоденальный сосочек) через зону некроза таким образом, чтобы кончик дренажа располагался в протоке жизнеспособной паренхимы ПЖ, расположенной дистальнее некроза – метод реканализации ППЖ через зону глубокого некроза. Вмешательство выполняется в первые 2-3 дня заболевания с минимальным использованием контрастного препарата для профилактики инфицирования.

Проведен ретроспективный анализ лечения 18 больных с 1 типом конфигурации некроза. Глубокий поперечный некроз располагался в головке (n=2) ПЖ, перешейке (n=13), теле (n=1), в нескольких отделах, включая перешеек (n=2). Реканализацию ППЖ через зону поперечного некроза осуществляли установкой назопанкреатического дренажа (n=12) или стента (n=6). В 1 наблюдении выполнили дренирование ППЖ и литэкстракцию из общего желчного протока. Умерло 5 из 18 больных: 4 в результате ПОН на 6-9 сутки от начала заболевания и 1 - на 52 сутки от ТЭЛА при подготовке к выписке. Анализ неудовлетворительных результатов лечения 4 больных, умерших в ранние сроки, показал, что у 2 пациентов были множественные некрозы ПЖ, что могло служить причиной неэффективности такого подхода к лечению.

Анализ течения заболевания у 13 больных, выписанных из клиники, позволил сделать определенные выводы. Среди этих больных не было пациентов с множественными некрозами

ПЖ. У подавляющего числа больных некроз был непротяженным, располагался в зоне перешейка ($n=11$, у 1 из них переходил на область тела). У 1 больного отмечен некроз в области головки и у 1 – в области тела ПЖ (Рисунок 8).

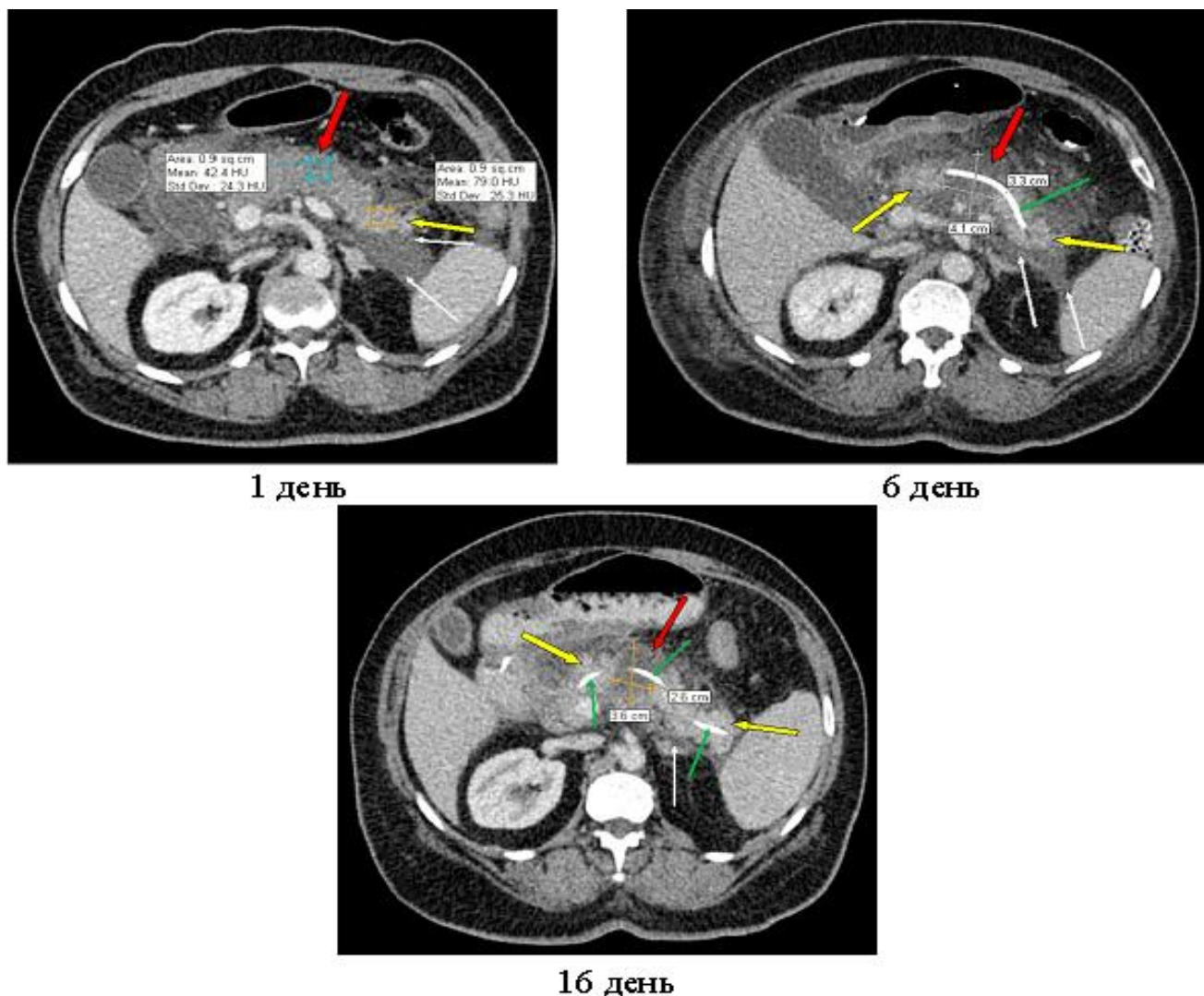


Рисунок 8 – Компьютерная томограмма. Глубокий некроз тела ПЖ, 1 тип конфигурации, венозная фаза исследования: 1 день заболевания до стентирования протока ПЖ, зона гипоперфузии в теле отмечена красной стрелкой, жизнеспособная паренхима - желтой, парапанкреатит – белой; 6 день после стентирования: сформированная зона некроза в теле (красная стрелка), через которую проведен стент (зеленая стрелка), уменьшение парапанкреатических скоплений - белая стрелка; 16 день после стентирования, парапанкреатические скопления - остаточные проявления.

У 4 больных дополнительных вмешательств, кроме дренирования (стентирования) ППЖ не было. На втором этапе 4 из 13 больных в связи с инфицированием была проведена

некрсеквестрэктомия, санация и дренирование забрюшинной клетчатки. У оперированных больных на момент эндоскопического вмешательства выраженность парапанкреатита была больше, чем у не оперированных: $7,7 \pm 1$ ($n=4$) и $2,9 \pm 0,4$ ($n=9$) ($p=0,0017$). В то же время, прогрессирования парапанкреатита после реканализации протока через зону глубокого некроза, выполненной в 1-3 сутки заболевания, при КТ отмечено не было.

Полученные результаты определяют целесообразность дренирования ППЖ для его реканализации в зоне непротяженного глубокого некроза ПЖ (в основном перешейка). Однако такие процедуры следует применять по четким показаниям и только в специализированных клиниках, специалисты которых обладают большим опытом эндоскопических вмешательств на протоке ПЖ.

3.3 Анализ результатов лечения у больных со 2 типом конфигурации некроза ПЖ

При 2 типе конфигурации некроза ПЖ у большинства больных ($n=22$, 73%) признаков повреждения ППЖ с формированием внутреннего панкреатического свища не было. Им проведено консервативное или миниинвазивное пункционное лечение. Пять пациентов были однократно оперированы на 2 неделе от начала заболевания, умер 1 больной на 15 сутки в результате ПОН, 3 больным проведено двухэтапное лечение. При 2 типе конфигурации некроза зависимости летальности от глубины некроза не отмечено, неблагоприятный исход наблюдали только у 1 больного. Несмотря на полный поперечный некроз у 16 (53%) из 30 больных, все пациенты были выписаны из клиники.

3.4. Анализ результатов лечения у больных НП с локализацией некроза в забрюшинной клетчатке

При отсутствии некроза в ПЖ (65 больных) у 27 больных выявлены гомогенные перипанкреатические жидкостные скопления, что по существующим международным критериям позволяло их отнести к группе интерстициального панкреатита. В то же время у 38 из 65 больных отмечены негомогенные скопления, содержащие жидкий и солидный компоненты, эти больные были отнесены в группу НП с локализацией некроза в забрюшинной клетчатке (перипанкреатический некроз согласно современной классификации некротического панкреатита - Banks P.A., 2013). Сравнение выраженности парапанкреатита у 65 больных (Таблица 9) свидетельствовало о более выраженных изменениях забрюшинной клетчатки у больных НП с локализацией некроза в перипанкреатических тканях, чем у больных интерстициальным панкреатитом.

Таблица 9 – Выраженность парапанкреатита с различным видом жидкостных скоплений у 65 больных без КТ-некроза ПЖ

Вид скоплений, число больных	Парапанкреатит (градации по К.Ishikawa)		
	Левый фланг	Правый фланг	Левый + правый фланги
ОНС (38)	$2,5 \pm 0,18$	$1,76 \pm 0,28$	$4,26 \pm 0,33$
ОПЖС (27)	$1,41 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,32$
p	<0,01	<0,05	<0,01

У 16 из 38 было проведено консервативное лечение (умер 1 больной при явлениях ранней ОН), 6 больным проведены чрескожные пункции. 16 больных были оперированы, умерли 3 больных: двое на 4 и 8 день после операции при явлениях ОН, один – на 52 сутки на фоне сепсиса. Таким образом, летальность составила 10,5%. Сравнение этих больных с 27 пациентами с интерсициальным панкреатитом и ОПЖС, у которых консервативное лечение без летальных исходов было достаточным, позволяет сделать важное заключение о неоднородности больных при отсутствии некроза ПЖ и важности выделения НП с локализацией некроза в забрюшинной клетчатке.

Заключение

Проведен анализ диагностики и лечения 270 больных ОП, 227 из них проведена КТ с болюсным введением контрастного препарата, у 162 больных выявлен некроз ПЖ. В работе изучены механизмы развития парапанкреатита при различных характеристиках некроза ПЖ, что позволило разработать дифференцированный подход к лечению больных.

Изучена возможность оценки некротического повреждения ПЖ по конфигурации некроза. Конфигурация некроза ПЖ включает 2 параметра: глубину некроза паренхимы железы в сагиттальной плоскости и наличие жизнеспособной паренхимы за глубоким поперечным некрозом (это отличает 1 тип конфигурации некроза от 2 типа). Показано, что глубокий некроз (более 50% поперечного сечения) способствует повреждению ППЖ, а присутствие жизнеспособной паренхимы дистальнее некроза – создает условия для формирования внутреннего панкреатического свища (доказано наличием высокой активности α – амилазы в перипанкреатических скоплениях) и развития распространенного парапанкреатита.

Был проведен сравнительный анализ влияния глубины некроза и его объема на прогрессирование парапанкреатита. Многофакторный дисперсионный и регрессионный анализы показали, что распространенность парапанкреатита зависит прежде всего от глубины некроза ПЖ, а не от его объема, определяется типом конфигурации ПЖ. Большое значение в формировании РП имеет объем жизнеспособной паренхимы, расположенной дистальнее некроза. Эта зависимость была выражена и прослеживалась в динамике в значительной степени

у больных с 1 типом конфигурации некроза. Показано, что местные осложнения ОП (парапанкреатит) формируются не в конце первой недели, как свидетельствуют литературные источники, а в первые дни заболевания.

Изучена роль РП в развитии ВБГ и ранней ОН. Показано, что распространенное поражение забрюшинной клетчатки больше, чем наличие выпота в брюшной полости, определяло стойкое повышение ВБД и развитие АКС. 1 тип конфигурации некроза наблюдался у подавляющего числа больных с ранней ОН/ПОН.

Проведенный анализ нового критерия конфигурации некроза ПЖ позволил применять КТ для раннего выделения «угрожаемой» группы больных, имеющих признаки нарушения целостности ППЖ, развития внутреннего панкреатического свища и РП. Прогрессирование жидкостных коллекторов у больных с глубоким поперечным некрозом при 1 типе конфигурации было основанием к более активному применению миниинвазивных методов их дренирования с целью перевода внутреннего панкреатического свища в наружный в раннюю фазу ОП до наступления инфицирования. Для этого была разработана тактика двухэтапного лечения: ранние пункционно-дренирующие вмешательства на 1 этапе и проведение операций для удаления секвестрированных тканей в поздние сроки – на 3-4 неделе заболевания. Летальность при синдроме повреждения протока поджелудочной железы и двухэтапном лечении составила 9%, что было значительно меньше, чем при ранних (58%) и поздних (39%) операциях. Показана целесообразность использования эндоскопических транспапиллярных вмешательств с целью реканализации ППЖ через зону глубокого некроза для восстановления оттока панкреатического сока от жизнеспособной паренхимы ПЖ, расположенной дистальнее некроза.

В работе также показано, что отсутствие некроза паренхимы ПЖ при проведении КТ было характерным признаком не только интерстициального, но и НП с локализацией некроза в забрюшинной клетчатке. Парапанкреатит у этих больных (в отличие от интерстициального) был распространенным, проявлялся ОНС (помимо жидкого содержал солидный компонент, представленный некротическими тканями), 58% больным потребовалось проведение инвазивных вмешательств.

В результате выполненной работы на основании раннего проведения КТ с оценкой глубины некроза паренхимы ПЖ и типа конфигурации некроза обоснован дифференцированный междисциплинарный подход к лечению больных ОП и доказана его эффективность. Результаты работы многократно обсуждены профессиональным сообществом на Конгрессах Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов и представлены в журналах, входящих в список ВАК и базу «Scopus». Получен патент РФ на изобретение: «Способ предупреждения распространенного парапанкреонекроза» №2428126 от 11.12.2011. Критерий конфигурации

некроза ПЖ как показатель тяжести ОП и дифференцированного подхода к лечению отражен в Клинических рекомендациях «Острый панкреатит», утвержденных Минздравом России в 2020г. (<https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-ostriyi-pankreatit-utv-minzdravom-rossii/> «Острый панкреатит»). Положения диссертации используются в работе хирургических, рентгенологического и реанимационных отделений ГКБ им С.С. Юдина г. Москвы.

Выводы:

1. КТ с болюсным контрастированием проведена 227 больным, у 67 – на 2-3 день заболевания. Некротический панкреатит выявлен у 200 больных: у 132 был 1 тип, у 30 – 2 тип конфигурации некроза, у 38 – некротический панкреатит с локализацией острых некротических скоплений только в забрюшинной клетчатке. У 27 больных некроза паренхимы не выявлено, парапанкреатит был представлен острыми перипанкреатическими жидкостными скоплениями, что свидетельствовало об интерстициальном панкреатите.
2. Глубокий поперечный некроз у больных с 1 типом конфигурации и высокая активность α -амилазы в перипанкреатических скоплениях являются факторами риска повреждения протока поджелудочной железы и ранними признаками развития внутреннего панкреатического свища. Распространенный парапанкреатит у 80% больных был выявлен в первые дни заболевания и более выражен при 1 типе по сравнению со 2 типом конфигурации некроза по критериям K.Ishikawa ($5,28 \pm 0,25$ и $4,27 \pm 0,43$) ($p < 0,05$), объему скоплений (278 и 166 см^3) ($p < 0,05$), активности α -амилазы в жидкости >1000 ед/л. Глубина некроза и 1 тип конфигурации больше, чем его объем, определяла выраженность парапанкреатита при первой и повторной КТ. Частота распространенного парапанкреатита возрастала по мере увеличения объема жизнеспособной паренхимы дистальнее некроза.
3. Ранняя органная недостаточность отмечена у 61 (22,6%) из 270 больных ОП. У 56 (92%) она была постоянной (длительность более 48 час согласно международным консенсусам) и сопровождалась высокой летальностью (66%). У 5(8%) имела характер транзиторной (купировалась в первые 48 час), умер 1 больной. КТ проведена у 26 больных с ранней ОН, у 17 (65,4%) – был 1 тип ($p < 0,01$), у 5 (19,2%) – 2 тип конфигурации некроза ПЖ, у 4 (15,4%) – некротический панкреатит с локализацией острых некротических скоплений в забрюшинной клетчатке.
4. Степень внутрибрюшной гипертензии наряду с индексом APACHE II и MODS II позволяет на раннем этапе заболевания предположить неблагоприятный исход. Транзиторная внутрибрюшная гипертензия в течение 3 суток заболевания с последующим снижением внутрибрюшного давления была характерна для больных с локальным поражением

забрюшинной клетчатки. Определяющим фактором стойкой внутрибрюшной гипертензии (повышение ВБД в течение 5-7 дней), сопровождающейся полиорганной недостаточностью и развитием абдоминального компартмент синдрома, являлся распространенный парапанкреатит. Большую роль в развитии абдоминального компартмент синдрома играла бесконтрольная инфузионная терапия.

5 Общая летальность составила 17,6%, умерли 40 из 227 больных, у всех был некротический панкреатит. При 1 типе конфигурации некроза летальность составила 26,6% (35 из 132), при 2 типе – 3,3 (1 из 30), при локализации острых некротических скоплений в забрюшинной клетчатке без некроза ПЖ – 10,5% (4 из 38). Консервативное лечение и чрескожные пункции были эффективными у всех больных с интерстициальным панкреатитом, у 73% больных при 2 типе конфигурации некроза. У больных с 1 типом конфигурации некроза ПЖ преобладали оперативные вмешательства (54%), консервативное лечение и чрескожные пункции выполнялись при неглубоком некрозе и отсутствии высокой активности α -амилазы в жидкости.

6. Показанием к ранним вмешательствам до развития инфицирования является высокая активность α -амилазы в жидкостных скоплениях при 1 типе конфигурации некроза. Ранние вмешательства должны носить миниинвазивный характер и быть направлены на перевод внутреннего свища в наружный. Это предотвращает прогрессирование парапанкреатита, способствует ограничению некроза и позволяет выполнить 2 этап (секвестрэктомию) в поздние сроки. Двухэтапное лечение значительно снижает летальность (9%) по сравнению с ранними (58%) и поздними (39%) операциями. При 2 типе конфигурации некроза ввиду отсутствия внутреннего панкреатического свища тактика до развития инфицирования должна быть выжидательной.

7. Для устранения связи между зоной повреждения протока поджелудочной железы и перипанкреатическим скоплением у больных 1 типом конфигурации некроза в первые 2-3 дня заболевания целесообразно выполнить эндоскопическое транспапиллярное дренирование/стентирование протока через зону глубокого некроза (предпочтительно располагающегося в перешейке ПЖ). Метод следует выполнять по строгим показаниям после получения данных КТ в клиниках, специалисты которых обладают большим опытом эндоскопических вмешательств на протоке ПЖ.

8. Отсутствие некроза паренхимы ПЖ при проведении КТ не всегда свидетельствовало об интерстициальном панкреатите. Важно учитывать характер перипанкреатических скоплений: острые перипанкреатические жидкостные скопления или некротические скопления. Присутствие острых некротических скоплений в забрюшинной клетчатке наблюдалось у 38(58%) из 65 больных, выраженность парапанкреатита по сравнению с острыми

перипанкреатическими жидкостными скоплениями, была больше ($4,26 \pm 0,3$ против $2,3 \pm 0,3$) ($p < 0,01$), 42% больных проведены операции, летальность составила 10,5%.

Практические рекомендации

1. Для выявления «угрожаемой» группы больных ОП с неблагоприятным течением заболевания необходимо в первые дни получить информацию о степени повреждения ПЖ. Для этого КТ с болюсным контрастированием при клинически тяжелом течении ОП целесообразно выполнять на 2-3 день от начала заболевания. При интерпретации данных МСКТ следует ориентироваться не только на наличие некроза ПЖ и его объем. Важно получить информацию о конфигурации некроза: его локализации, глубине проникновения в паренхиму железы, наличии и объеме жизнеспособной паренхимы ПЖ, расположенной дистальнее глубокого некроза. Эти данные позволяют прогнозировать степень вовлечения в зону некроза протока поджелудочной железы, нарушение его целостности и формирование внутреннего панкреатического свища в сальниковую сумку и забрюшинную клетчатку с последующим развитием распространенного парапанкреатита.
2. Предикторы внутреннего панкреатического свища чаще имеются при глубоком поперечном некрозе (более 50%), расположенном в области головки, перешейка, тела и начального отдела хвоста ПЖ (1 тип конфигурации некроза ПЖ). Это связано с тем, что помимо вовлечения в зону некроза панкреатического протока, дистальнее некроза сохраняется жизнеспособная паренхима железы, которая продолжает выделять панкреатический сок. При разобщении протока ПЖ отток панкреатического секрета осуществляется не в двенадцатиперстную кишку, а вынужденно происходит в окружающие ткани: либо в сальниковую сумку, либо в забрюшинную клетчатку.
3. Для предотвращения распространенного парапанкреатита у этих больных целесообразно производить вмешательства как можно раньше. При непротяженных по длине некрозах, что чаще наблюдается при глубоких некрозах перешейка ПЖ, целесообразно выполнение эндоскопического дренирования протока ПЖ. Эта манипуляция должна заключаться не просто в установке дренажа в панкреатический проток, а проведением его через зону некроза в проток жизнеспособной ткани ПЖ. Такая реканализация панкреатического протока в зоне некроза будет обеспечивать отток панкреатического сока от функционирующей паренхимы в двенадцатиперстную кишку. В связи с тем, что данная манипуляция может быть связана с инфицированием, использование контрастного препарата при ее проведении должно быть исключено или быть минимальным. Обязательным условием является наличие опытного врача-эндоскописта и показаний к проведению дренирования по данным МСКТ.

4. Больным с 1 типом конфигурации некроза необходим ежедневный контроль за развитием местных осложнений, который может осуществляться ежедневным УЗ-контролем для выявления жидкостных скоплений и их динамики. При увеличении их размеров для подтверждения внутреннего панкреатического свища следует произвести их пункцию с определением активности α -амилазы жидкости и микробиологического исследования. Быстрый темп накопления жидкости, высокая активность α -амилазы жидкости после повторных пункций подтверждает наличие панкреатического свища и служит показанием к дренированию жидкостных скоплений.

5. При неэффективности чрескожного дренирования стерильных жидкостных скоплений ввиду малого диаметра дренажа, целесообразно провести дренирование более широким дренажом, установленным через минидоступ. При получении данных за инфицирование для выбора метода санации следует учитывать сроки заболевания. Известно, что секвестрация некротических зон происходит через 3-4 недели от начала заболевания. Доступ для удаления секвестров должен определяться с учетом распространения парапанкреатита по данным МСКТ, целесообразно использовать забрюшинные доступы. При распространении инфицированных зон в корне брыжейки тонкой кишки, распространенном двухстороннем поражении, соответствующем 4-5 степени по K.Ishikawa, невозможности адекватной санации с помощью минидоступов целесообразно произвести лапаротомию, секвестрэктомию и формирование забрюшинных доступов, через которые при необходимости в последующем проводить санации «по требованию» или программные санации.

6. При 2 типе конфигурации некроза ввиду отсутствия субстрата для внутреннего панкреатического свища тактика ведения больных с жидкостными скоплениями должна быть выжидательной. Как правило, жидкостные скопления содержат воспалительный экссудат, не прогрессируют и подвержены резорбции. При появлении клиники инфицирования целесообразно произвести их пункцию. При подтверждении инфицирования дренирование предпочтительнее производить миниинвазивными методами.

7. В связи с тем, что отсутствие КТ-некроза ПЖ не всегда соответствует интерстициальному панкреатиту, а может быть вариантом течения некротического панкреатита с локализацией в забрюшинной клетчатке, целесообразно оценить морфологические характеристики жидкостных коллекторов, полученные при МСКТ. При получении данных за гомогенное жидкостное скопление следует думать об интерстициальном панкреатите, при наличии негетерогенных скоплений, содержащих солидный компонент – об острых некротических скоплениях. При интерстициальном панкреатите течение благоприятное. При некротическом панкреатите с локализацией процесса в забрюшинной клетчатке может наступить инфицирование, что по

нашему опыту наблюдалось у 50% больных и явилось показанием к выполнению вмешательств, как миниинвазивных, так и посредством лапаротомий.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Ахаладзе Г.Г., Чевокин А.Ю., Шрамко А.Л., **Шефер А.В.** «Решенные» и «нерешенные» вопросы лечения тяжелого острого панкреатита // **Анналы хирургической гепатологии.** -2007. -Т.12, -№3. -С.173-174.
2. Дюжева Т.Г., **Шефер А.В.** Роль повышения внутрибрюшного давления в развитии полиорганной недостаточности при тяжелом остром панкреатите // **Анналы хирургической гепатологии.** -2009 (1). -Т.14. -С.11-17.
3. Дюжева Т.Г., Джус Е.В., Рамишвили В.Ш., **Шефер А.В.**, Платонова Л.В., Гальперин Э.И. Ранние КТ-признаки прогнозирования различных форм парапанкреонекроза // **Анналы хирургической гепатологии.** -2009. -Т.14, -№4. -С. 54-63.
4. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., **Шефер А.В.** Актуальные вопросы лечения панкреонекроза / // **Антибиотики и химиотерапия.** -2009. -Т. 54. -№3-4. -С94-95.
5. Dyuzheva T.G, Shefer A.V. Intra-abdominal pressure indices in destructive pancreatitis // **HPB.** -supp.2. -Т 11. -Р. 116.
6. Белоклоков С.В., Тарасенко В.С., Ивлев В.В., **Шефер А.В.** Внутрибрюшное давление как предиктор возникновения грыж у больных на перитонеальном диализе // **Хирург.** -2011. - №2. -С. 4-11.
7. Дюжева Т.Г., Терновой С.К., Джус Е.В., **Шефер А.В.**, Гальперин Э.И. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике острого панкреатита и локальных парапанкреатических осложнений // **Медицинская визуализация.** -2011. -№4. -С. 137-139.
8. Котовский А.Е., Дюжева Т.Г., Глебов К.Г., **Шефер А.В.**, Джус Е.В. Эндоскопическое дренирование главного панкреатического протока при остром панкреатите. // **Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Беломорский симпозиум», посвященной 300-летию М.В. Ломоносова.** Архангельск, 23-24 июня, 2011.
9. Дюжева Т.Г., **Шефер А.В.**, Джус Е.В., Платонова Л.В., Рамишвили В.Ш., Гальперин Э.И. Прогностические признаки распространенного поражения забрюшинной клетчатки при некрозе поджелудочной железы. // **Материалы IV Конгресса Московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь».** -2011. -С. 189.
10. Дюжева Т.Г., Джус Е.В., **Шефер А.В.**, Ахаладзе Г.Г., Чевокин А.Ю., Котовский А.Е., Платонова Л.В., Шоно Н.И., Гальперин Э.И. Конфигурация некроза поджелудочной железы и дифференцированное лечение острого панкреатита // **Анналы хирургической гепатологии.** -2013 (1). -Т.18. -С. 92-102.

11. Дюжева Т.Г., **Шефер А.В.** Внутрив брюшная гипертензия у больных тяжелым острым панкреатитом // **Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова.** -2014. -Т. 1. -С. 21-29. [**Scopus**]
12. Дюжева Т.Г., **Шефер А.В.**, Семененко И.А., Джус Е.В., Новоселова Е.В., Котовский А.Е., Пешков А.О., Платонова Л.В., Гальперин Э.И. Роль конфигурации некроза поджелудочной железы в диагностике внутреннего панкреатического свища и формировании синдрома повреждения панкреатического протока в исходе панкреонекроза // Материалы VI конгресса московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь». -Москва, 10-11 июня, 2015. -С. 84-85.
13. Дюжева Т.Г., Семененко И.А., **Шефер А.В.**, Гусейнов Э.К., Горина Л.Б., Ковалевская А.Н., Гальперин Э.И. Значение синдрома повреждения панкреатического протока при остром панкреатите в развитии последующих осложнений псевдокист и прогрессировании хронического панкреатита // Материалы VI конгресса московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь». -Москва, 10-11 июня, 2015. -С. 86-87.
14. Дюжева Т.Г., **Шефер А.В.**, Семененко И.А., Гусейнов Э.К., Абдулкеримов З.А. Хронический панкреатит после панкреонекроза, можно ли прогнозировать и предупредить развитие поздних осложнений? // Тезисы докладов XV Ассамблеи «Здоровье Москвы» (29-30 ноября 2016 г.). Московская медицина. -2016. №1. -С. 108-109.
15. Dyuzheva T.G., Galperin E.I., **Shefer A.V.**, Semenenko I.A. Early Interventions In Patients With Acute Pancreatitis and Internal Pancreatic Fistula // Abstracts of The Scientific Conference Of Surgery and Endolaparoscopic Surgery. -Hanoi, Vietnam, 01-03 December, 2016. -P. 82-83.
16. Дюжева Т.Г., Джус Е.В., **Шефер А.В.**, Семененко И.А., Платонова Л.В., Гальперин Э.И. Парапанкреатит без КТ - признаков некроза поджелудочной железы у больных острым панкреатитом // **Анналы хирургической гепатологии.** -2016. -Т. 21, -№ 2. -С. 68-72.
17. Dyuzheva T.G., **Shefer A.V.**, Dzhus E.V., Semenenko I.A., Galperin E.I. Deep cross pancreatic necrosis and viable parenchyma distal to it determine the development of local complications and mortality in acute pancreatitis // 12th Biennial European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association Congress. -Meinz, 23-26 May, 2017. -P15.03.
18. Дюжева Т.Г., Гусейнов Э.К., Семененко И.А., **Шефер А.В.**, Платонова Л.В. Эндоваскулярное лечение гигантской псевдоаневризмы гастродуоденальной артерии при хроническом панкреатите // **Вестник хирургии им. И.И. Грекова.** -2018. -Т. 177, -№ 2. -С. 78-80.
19. Дюжева Т.Г., **Шефер А.В.**, Семененко И.А., Шмушкович Т.Б. // Распространенный парапанкреатит определяет тяжесть больных острым панкреатитом в первую неделю заболевания // Московский хирургический журнал. -2018. -Т. 61, -№ 3. -С. 7-8.

20. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., **Шефер А.В.**, Котовский А.Е., Семененко И.А., Мудряк Д.Л. Ранние вмешательства при синдроме повреждения протока поджелудочной железы у больных острым панкреатитом // **Анналы хирургической гепатологии.** -2021. -Т. 26, -№ 2. -С. 25-31. [**Scopus**]
21. Дюжева Т.Г., **Шефер А.В.**, Джус Е.В, Токарев М.В., Степанченко А.П., Гальперин Э.И. Диагностика повреждения протока поджелудочной железы при остром панкреатите // **Анналы хирургической гепатологии.** -2021. -Т.26, -№ 2. -С. 15-24. [**Scopus**]
22. **Шефер А.В.**, Белых Е.Н. Этапное лечение острого нееротического панкреатита с учётом конфигурации некроза поджелудочной железы (клиническое наблюдение) // **Анналы хирургической гепатологии.** -2021. -Т. 26, -№ 2. -С. 61-67. [**Scopus**]
23. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Джус Е.В., **Шефер А.В.** Патент №2428126 от 11.12.2011. «Способ предупреждения распространенного парапанкреонекроза».

Список сокращений и условных обозначений

АКС	– абдоминальный компартмент-синдром
БПД	– брюшное перфузионное давление
ВБГ	– внутрибрюшная гипертензия
ВБД	– внутрибрюшное давление
ГО	– гнойные осложнения
ДПК	– двенадцатиперстная кишка
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
КТ	– компьютерная томография
ЛП	– локальный парапанкреатит
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
НП	– некротический панкреатит
ОДН	– острая дыхательная недостаточность
ОН	– органная недостаточность
ОНС	– острое некротическое скопление
ОП	– острый панкреатит
ОПЖС	– острое перипанкреатическое жидкостное скопление.
ОПП	– острое повреждение почек
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ОССН	– острая сердечно-сосудистая недостаточность
ПЖ	– поджелудочная железа

ПОН – полиорганная недостаточность

ППЖ – проток поджелудочной железы

РП – распространенный парапанкреатит

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГ – фильтрационный градиент

ЭРПГ – эндоскопическая ретроградная панкреатикография

DPDS – disconnected pancreatic duct syndrome – синдром нарушения целостности панкреатического протока.