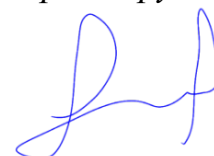


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Ширкунов Александр Павлович

**Острый билиарный панкреатит: особенности течения, диагностика, лечение**

3.1.9. Хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Дюжева Татьяна Геннадьевна

Москва – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	17
1.1 Определение и эпидемиология острого билиарного панкреатита .....	17
1.2 Современная концепция патогенеза острого билиарного панкреатита .....	17
1.3 Причины нарушения оттока желчи в двенадцатиперстную кишку у пациентов с острым билиарным панкреатитом .....	19
1.3.1 Микрохоледохолитиаз и билиарный сладж в генезе острого билиарного панкреатита .....	19
1.3.2 Вклиненный камень большого сосочка двенадцатиперстной кишки .....	21
1.4 Критерии тяжести острого билиарного панкреатита .....	22
1.5 Диагностика некроза поджелудочной железы и парапанкреатита.....	34
1.6 Методы диагностики состояния желчных протоков.....	36
1.7 Роль дуоденоскопии в диагностике острого билиарного панкреатита .....	38
1.8 Лечение пациентов с острым билиарным панкреатитом .....	39
1.8.1 Консервативная терапия острого билиарного панкреатита .....	39
1.8.2 Эндоскопические методы лечения острого билиарного панкреатита.....	41
1.8.3 Стентирование протока поджелудочной железы .....	44
1.8.4 Дренирование желчного протока после выполнения эндоскопической папиллосфинктеротомии и литоэкстракции.....	47
1.8.5 Лапароскопическая холецистэктомия.....	49
1.9 Выводы по главе 1 .....	50
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	53
2.1 Общая характеристика больных и дизайн исследования.....	53
2.2 Методы исследования.....	55
2.2.1 Ультразвуковое исследование.....	55
2.2.2 Методика компьютерной томографии .....	55
2.2.3 Методика магнитно-резонансной томографии .....	59

2.2.4 Эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта.....	60
2.2.5 Лабораторные методы исследования .....	61
2.3 Оценка тяжести острого билиарного панкреатита.....	61
2.4 Методы лечения больных острым билиарным панкреатитом .....	63
2.4.1 Консервативная терапия.....	64
2.4.2 Эндоскопические транспапиллярные вмешательства.....	64
2.4.3 Лапароскопическая холецистэктомия.....	66
2.4.4 Чрескожные пункционно-дренирующие вмешательства под ультразвуковым контролем.....	66
2.4.5 Оперативное лечение.....	67
2.5 Статистическая обработка данных .....	68
<b>ГЛАВА 3. КРИТЕРИИ ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО БИЛИАРНОГО ПАНКРЕАТИТА .....</b>	<b>70</b>
3.1 Возраст, пол, длительность жалоб до поступления в клинику.....	70
3.2 Выраженность желчной гипертензии, уровни билирубина, цитолитических ферментов и активности $\alpha$ – амилазы крови.....	72
3.3 Тяжесть острого билиарного панкреатита по критериям острого панкреатита, представленным в отечественных клинических рекомендациях и международных консенсусах.....	74
3.3.1 Анализ уровня цитолитических ферментов, общего билирубина в зависимости от наличия или отсутствия органной недостаточности .....	75
3.3.2 Активность $\alpha$ -амилазы у больных с наличием и отсутствием органной недостаточности.....	76
3.4 Выраженность острого холангита в группах больных .....	77
3.4.1 Холангит у больных с органной недостаточностью и без нее.....	79
3.5 Некроз паренхимы поджелудочной железы у пациентов с различной причиной нарушения оттока желчи. ....	80
3.5.1 Некроз паренхимы поджелудочной железы у пациентов с органной недостаточностью и без органной недостаточности.....	85

3.6 Влияние некроза поджелудочной железы и холангита на формирование органной недостаточности в группах.....	85
3.7 Роль маркеров воспаления в оценке тяжести острого панкреатита .....	87
3.7.1 Маркеры воспаления в зависимости от наличия или отсутствия органной недостаточности.....	87
3.7.2 Маркеры воспаления в зависимости от степени острого холангита .....	88
3.7.3 Возможность использования маркеров воспаления с целью прогнозирования органной недостаточности у пациентов с билиарным панкреатитом.....	89
3.8 Данные эндоскопического исследования у пациентов с различной причиной нарушения оттока желчи в двенадцатиперстную кишку .....	90
3.8.1 Папиллит и некроз у пациентов с острым билиарным панкреатитом.....	93
3.8.2 Папиллит и острый холангит у пациентов с острым билиарным панкреатитом.....	94
3.8.3 Папиллит и желчная гипертензия .....	94
3.8.4 Взаимосвязь папиллита с наличием сладжа в желчном пузыре.....	95
3.9 Выводы по главе 3 .....	97
<b>ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ БИЛИАРНЫМ ПАНКРЕАТИТОМ.....</b>	<b>98</b>
4.1 Результаты лечения пациентов в зависимости от наличия или отсутствия органной недостаточности .....	98
4.2 Результаты лечения пациентов 1 группы .....	100
4.3 Результаты лечения пациентов 2 группы .....	102
4.4 Результаты лечения пациентов 3 группы .....	104
4.5 Результаты лечения пациентов 4 группы .....	106
4.6 Сравнительный анализ результатов лечения пациентов с наличием и различной выраженностью холангита .....	107
4.6.1 Клиническое наблюдение 1 .....	107
4.6.2 Клиническое наблюдение 2.....	113
4.6.3 Клиническое наблюдение 3 .....	120

4.6.4 Клиническое наблюдение 4 .....	126
4.7 Выводы по главе 4 .....	130
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	131
ВЫВОДЫ.....	143
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	145
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	148

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Острый панкреатит – воспалительное заболевание поджелудочной железы, занимающее лидирующее место (входит в ведущую тройку) среди неотложной патологии органов брюшной полости (по данным отчета главного хирурга Москвы за 2022 год). Билиарная этиология занимает второе место в причинах развития панкреатита в Российской Федерации, уступая алиментарным факторам [14]. Хотя у большинства пациентов наблюдается легкое течение заболевания, в 20-30% случаях наблюдается тяжелое течение заболевания, летальность при которых, несмотря на внедрение малоинвазивных методов лечения, а также современные методы визуализации, остается около 15%. Основной причиной развития острого билиарного панкреатита (ОБП) является рефлюкс желчи в главный панкреатический проток (ГПП) при формировании билиарной гипертензии на фоне обструкции общего желчного протока (ОЖП), что соответствует теории Орие [161]. Причиной обструкции ОЖП, в основном, является холедохолитиаз, который может быть как в виде вклиненного конкремента, так и без острой блокады ОЖП. Однако, последние годы, как причину ОБП рассматривают билиарный сладж и микролитиаз, которые, как правило, выявляют при рецидиве заболевания. По данным литературы от 10 до 50 % пациентов с идиопатическим панкреатитом имели билиарную этиологию, обусловленную микролитиазом или сладжем [181]. В связи с этим встает вопрос о выявлении причины нарушения оттока желчи у пациентов – проведении дуоденоскопии при поступлении пациента в стационар. Одним из важных вопросов является оценка тяжести ОБП. Согласно общепринятым критериям, представленными в отечественных и международных консенсусах, основным критерием тяжести ОП является наличие и длительность органной недостаточности (ОН). Ведущим фактором, влияющим на течение ОБП

является некроз паренхимы ПЖ, который приводит как к местным (панкреатит), так и к системным осложнениям. В формировании осложнений некроза важное место занимает локализация и глубина некроза [13, 27, 43]. Однако, в литературе не рассматривается различия в формировании некроза ПЖ у пациентов с ОБП на фоне различных причин билиарной обструкции. Вторым важным фактором в формировании ОН у пациентов с ОБП является острый холангит (ОХ). Диагноз острого холангита и его тяжесть регламентируются Токийскими критериями [208] в диагностике ОХ.

Основным направлением лечения больных с ОБП, на ранних стадиях заболевания, является восстановление желчеоттока, которое производится эндоскопическим методом (ЭПСТ). Показания к проведению ЭПСТ у пациентов с вклиненным конкрементом не вызывают сомнений, однако у пациентов без острой обструкции ОЖП в литературе рассматриваются редко и выводы противоречивы [111, 211]. Выполнение лапароскопической холецистэктомии у пациентов с ОБП направлено на борьбу с рецидивами ОБП вследствие миграции конкрементом из желчного пузыря. Однако, сроки выполнения ЛХЭ точно не установлены, а данные, имеющиеся в литературе, разнятся [199, 204]. Большое количество опубликованной литературы освещает проблемы лечения и диагностики ОП, не уделяя внимания этиологической причине, выделяя в отдельную когорту пациентов с билиарной этиологией только в случае наличия вклиненного конкремента и тяжелого холангита, требующего экстренного оперативного пособия (ЭПСТ, восстановление желчеоттока) и мало внимания уделено особенностям течения билиарного панкреатита, в зависимости от причин билиарной обструкции [138, 216].

## Степень разработанности темы исследования

В последние годы в литературе стали больше внимания уделять теме различного течения ОБП при различных причинах обструкции. Masatoshi Isogai в своих работах выделяет два типа течения ОБП (по «билиарному» (с преобладанием клиники холангита и по «панкреатическому» (с преобладанием клиники некроза)). Свою теорию он основывает на теориях общего канала Orrie, представленных им в 1901 году. Также много внимания уделяется билиарному сладжу и микролитиазу в генезе ОБП [184]. Однако, работ, посвященных сравнению тяжести течения ОБП, а также причин, которые привели к возникновению ОН, в зависимости от причин билиарной обструкции нет.

Наиболее патогенетически обоснованным лечением ОБП является проведение эндоскопических вмешательств с целью восстановления желчеоттока. Необходимость проведения экстренного эндоскопического вмешательства у пациентов с вклиненным конкрементом, а также клинической картиной острого холангита, не оспаривается [146]. Однако, исследования, посвященные сравнению ранней билиарной декомпрессии с отсроченной дали противоречивые результаты: Sho Hasegawa et al. в своем исследовании пришли к выводу, что следует избегать раннего эндоскопического вмешательства при условиях отсутствия холангита и вклиненных камней из-за высокого числа осложнений [111], тогда как Coutinho L.M.A. et al., проведя метаанализ 10 РКИ, включающий 1091 пациента, пришли к выводу, что раннее эндоскопическое вмешательство при остром билиарном панкреатите приводит к снижению времени пребывания в стационаре, снижению стоимости курса лечения, а также снижению времени до регрессии болевого синдрома [104]. Единого консенсуса, по поводу сроков и целесообразности проведения эндоскопических вмешательств, не было достигнуто.

Лапароскопической холецистэктомии, как методу предотвращения рецидивов ОБП, уделено большое внимание в современной литературе. Однако, достоверных данных о сроках, показаниях и противопоказаниях к ЛХЭ у

пациентов с ОБП нет. Fu-Ping Zhong et al., проведя метаанализ 19 исследований, включавший 2639 пациентов, пришли к выводу, что ЛХЭ, проведенная в ту же госпитализацию, не приводит к статистически значимому увеличению числа конверсий и послеоперационных осложнений [199]. Prasanth J. et al в систематическом обзоре, сравнивающим отсроченную и раннюю ЛХЭ показал, что ранняя ЛХЭ имеет преимущество перед отсроченной ЛХЭ, однако только у пациентов с легким панкреатитом, тогда как у пациентов со средним и тяжелым панкреатитом анализ не проводился.

Таким образом, несмотря на большой объем работ, посвященных острому билиарному панкреатиту, получению новых данных о течении заболевания, отсутствуют данные о течении панкреатита при различных видах обструкции. Также недостаточно сведений о показаниях и сроках к эндоскопическому лечению в условиях отсутствия клиники холангита и вклиненного конкремента, а также к проведению ЛХЭ. Таким образом, исследование критериев тяжести ОБП и показаний к декомпрессионным вмешательствам у пациентов с различной причиной нарушения желчеоттока в двенадцатиперстную кишку, могут быть учтены при разработке новых подходов к лечению пациентов с острым билиарным панкреатитом.

### **Цель и задачи исследования**

Целью исследования явилось улучшение результатов лечения острого билиарного панкреатита путем определения критериев тяжести течения болезни при нарушении оттока желчи в двенадцатиперстную кишку и уточнения показаний к декомпрессионным миниинвазивным вмешательствам.

Для достижения указанной цели нами поставлены следующие задачи:

1. Провести ретроспективный анализ возможных причин нарушения оттока желчи в двенадцатиперстную кишку у больных острым билиарным панкреатитом по данным дуоденоскопии и ЭПСТ.

2. Изучить наличие признаков желчной гипертензии по данным инструментальных исследований, состояние печени и поджелудочной железы – по лабораторным тестам у больных различных групп.

3. Оценить тяжесть острого билиарного панкреатита у больных различных групп по наличию и длительности органной недостаточности, некроза поджелудочной железы и выраженности холангита.

4. Провести анализ результатов инвазивного лечения острого билиарного панкреатита (транспапиллярные эндоскопические вмешательства, методы санации забрюшинной клетчатки) и определить причины, снижающие эффективность лечения.

### **Научная новизна**

Было изучено влияние различных причин нарушения оттока желчи в двенадцатиперстную кишку (билиарный сладж, вклиненный конкремент, холедохолитиаз без острой обструкции желчного протока) на тяжесть острого билиарного панкреатита.

Показано, что факторами, определяющими тяжесть течения острого билиарного панкреатита и развитие органной недостаточности, являются острый холангит и некроз паренхимы ПЖ. На основе современной концепции о двух типах билиарного панкреатита выявлен различный фон формирования органной недостаточности при нарушениях оттока желчи в двенадцатиперстную кишку: преобладание холангита у пациентов с вклиненным конкрементом и холедохолитиазом, некроза поджелудочной железы – у пациентов с билиарным сладжем в желчном протоке.

Показано, что уровень печеночных ферментов (АСТ, АЛТ), активность  $\alpha$ -амилазы плазмы крови не отражали тяжесть острого билиарного панкреатита, тогда как уровень прокальцитонина способен был прогнозировать тяжесть системных проявлений в 1-2 сутки болезни.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в обосновании особенностей течения острого билиарного панкреатита у пациентов с различной причиной нарушения оттока желчи в двенадцатиперстную кишку. Выявлены причинно-следственные связи, с помощью которых можно прогнозировать особенности формирования органной недостаточности у пациентов с тяжелым панкреатитом. При вклиненном конкременте и холедохолитиазе органная недостаточность возникала достоверно чаще на фоне тяжелого холангита, при билиарном сладже в желчном протоке – на фоне некроза ПЖ.

Показано что присутствие папиллита при может наблюдаться не только при вклиненном конкременте, но и быть характерным признаком наличия билиарного сладжа в желчном протоке. Показана связь папиллита, обусловленного билиарным сладжем в желчном протоке, с присутствием сладжа в желчном пузыре.

Доказана необходимость ранней декомпрессии желчного протока не только при вклиненном конкременте, но и билиарном сладже в общем желчном протоке, что было направлено на регрессию признаков острого панкреатита, снижение риска возникновения тяжелых и среднетяжелых форм острого холангита. Показана целесообразность стентирования протока поджелудочной железы после проведения ЭПСТ, экстракции конкрементов и сладжа из общего желчного протока.

## **Методология и методы исследования**

Всем исследуемым пациентам проводилось стандартное клиническое, лабораторное, инструментальное обследование и лечение, в соответствии с Приказом Департамента здравоохранения города Москвы от 21.02.2023 № 150 «Об инструкции по диагностике и лечению острых хирургических заболеваний органов брюшной полости в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы», с Клиническими рекомендациями по лечению пациентов с острым панкреатитом 2020 года, а также на основании разработанной и принятой в клинике методикой.

Объектом исследования были пациенты с острым билиарным панкреатитом. Предметом исследования являлось особенность течения билиарного панкреатита в зависимости от билиарной обструкции.

Для статистического анализа полученных данных в исследовании была использована комбинация статистических пакетов: Microsoft Office Excel 2019 и Jamovi version 2.3.28. Методика статистической обработки данных была выбрана исходя из типа анализируемых данных.

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) – выписка из протокола № 22-21 от 09.12.2021 года.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Легкое течение острого билиарного панкреатита наблюдалось у 65% обследованных больных, что согласуется с данными литературы. Органная недостаточность отмечена у 39 (35%) из 111 больных и была обусловлена острым холангитом тяжелой степени по Токийским критериям, некрозом поджелудочной

железы 1 типа конфигурации с парапанкреатитом или их сочетанием. Уровень билирубина, АСТ, АЛТ и активность  $\alpha$  – амилазы не отражали тяжесть болезни. Прокальцитониновый тест с уровнем прокальцитонина 0.6 нг/мл и более обладал хорошей диагностической ценностью для прогнозирования органной недостаточности и достоверно большей чувствительностью по сравнению с С – реактивным белком и лейкоцитами крови ( $p < 0.001$ )

2. Причина нарушения оттока желчи в двенадцатиперстную кишку влияла на тяжесть острого билиарного панкреатита. Помимо вклиненного конкремента наличие билиарного сладжа или микролитиаза в терминальном отделе общего желчного протока играло важную роль в генезе острого билиарного панкреатита: органная недостаточность развилась у 14 из 33 и у 11 из 23 пациентов указанных групп и была выше, чем в группе холедохолитиаза без острой обтурации просвета протока (у 7 из 35),  $p < 0.05$

3. У пациентов с билиарным сладжем и микролитиазом тяжелое течение панкреатита было обусловлено некрозом паренхимы поджелудочной железы, парапанкреатитом или их сочетанием с острым холангитом 2-3 степени, у больных с вклиненным конкрементом и холедохолитиазом – в большей степени тяжелым острым холангитом. Это подтверждает новую парадигму о гибридной природе острого билиарного панкреатита (течение по панкреатическому или билиарному типам).

4. Острый холангит и некроз ПЖ определяли показания к проведению инвазивных вмешательств: эндоскопическая папиллосфинктеротомии, литоэкстракция, удалению сладжа, стентированию протока поджелудочной железы, санационным вмешательствам на забрюшинной клетчатке по поводу парапанкреатита. Своевременная диагностика острого холангита и раннее проведение билиарной декомпрессии являются обязательными рекомендациями в определении тактики ведения пациентов с острым билиарным панкреатитом. Стентирование протока поджелудочной железы выполняли с профилактической целью при непреднамеренной канюляци протока или нахождении его в зоне отека

(при легком – 19, среднетяжелом – 9) или с целью реканализации некроза (при тяжелом – 6).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Выполненная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия и области исследования п. 2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний».

### **Степень достоверности и апробация результатов**

С целью получения достоверных результатов было проанализировано 111 пациентов с острым билиарным панкреатитом, госпитализированных в ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина» Департамента Здравоохранения Москвы с 2018 г. по 2023 г. Полученные в ходе исследования данные были статистически обработаны с целью получения достоверных результатов. Статистический анализ проводился с помощью Jamovi version 2.3.28, MS Excel 2019, IBM SPSS Statistics 28. При изучении характеристик исследования использовались параметрические показатели (с описанием данных как общая доля или среднее  $\pm$  стандартное отклонение) и непараметрические показатели. Нормальность выборки оценивали по критерию Шапиро-Вилка. Для выборок с нормальным распределением, при сравнении качественных показателей, использовался t-критерий, а для выборок с ненормальным распределением – U-тест Манна-Уитни. Качественные показатели для разных групп сравнивали с помощью критерия  $\chi^2$ . Вероятность  $p < 0,05$  считалась достаточной для вывода о достоверности различий между вариационными рядами.

Основные положения и результаты исследования были представлены на следующих конференциях: Национальный хирургический конгресс 2024 – доклад, Санкт-Петербург, 3.10.2024, III Научно-практическая конференция молодежного совета «Молодежь. Медицина. Москва» — доклад, 25.10.2024, Всероссийская конференция с международным участие, посвященная 20-летию общероссийской общественной организации «Российское общество хирургов гастроэнтерологов» «Новые возможности и перспективы в хирургической гастроэнтерологии» – доклад, 5.12.2024.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Основные положения диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедры Госпитальной хирургии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского Первого МГМУ имени И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет). Также, результаты диссертационного исследования внедрены в лечебный процесс хирургических отделений ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» ДЗМ, ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева» ДЗМ.

### **Личный вклад автора**

Автор самостоятельно проанализировал литературные источники, как отечественные, так и иностранные. Принимал непосредственное участие в определении темы, постановки цели и задач исследования. Автором лично осуществлен набор и ведение базы данных, а также осуществил статистический анализ полученных результатов. Сформированы выводы, позволяющие улучшить результаты лечения пациентов с острым билиарным панкреатитом. Результаты

проведенного исследования были представлены вниманию научной общественности в рамках научно-практических конференций, а также опубликованы в рецензируемых международных научных изданиях.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 3 статьи в изданиях, включенных в международную индексируемую базу данных Scopus, 1 иная публикация по теме диссертационного исследования, 2 публикации в сборнике материалов международных и всероссийских конференций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на русском языке на 171 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной клинической характеристике больных и методам исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 26 рисунками и 21 таблицами, 4 клиническими примерами. Библиографический указатель представлен 221 источниками, из них 47 – отечественные авторы, 174 – зарубежные.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Определение и эпидемиология острого билиарного панкреатита

Острый билиарный панкреатит (ОБП) – воспалительное заболевание поджелудочной железы, непосредственной причиной которого является обструкция желчного и панкреатического протоков желчными камнями. Острый панкреатит остается одним из наиболее распространенных острых хирургических заболеваний, уступая лишь острому аппендициту и острому холециститу [121, 130]. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) занимает лидирующее место в причинах развития острого панкреатита. Это связано как с развитием методов диагностики (магнитно-резонансная томография и эндоскопическое ультразвуковое исследование, так и с увеличением факторов риска развития ЖКБ у населения: ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет [37, 52, 92]. Распространенность ЖКБ в мире составляет 10 – 20 %, при этом риск ОБП при ее наличии у мужчин составляет 14 – 35%, у женщин – 12 – 25% [189]. В зависимости от географического расположения отмечается увеличение заболеваемости ОБП в Северной Америке и Европе, тогда как в Азии, странах Океании и Южной Америки, в том числе и России, остается стабильной [73].

### 1.2 Современная концепция патогенеза острого билиарного панкреатита

В настоящее время нет единого мнения о том, какие патофизиологические процессы протекают в поджелудочной железе и печени после обструкции желчного и панкреатического протоков и как влияет тот или иной тип обструкции

на течение панкреатита [54, 68]. В 1901 году Орие предложил две теории патогенеза ОБП – теория общего канала и обструктивная теория [161, 162].

*Теория обструкции* основывается на том, что камень вызывает стойкую обструкцию желчного, а также панкреатического протока, нарушая отток желчи и панкреатического сока. При этом обструкция главного панкреатического протока вызывает минимальные изменения в паренхиме поджелудочной железы, тогда как обструкция билиарного тракта приводит к развитию острого холангита, причем выраженность патологических изменений в печени и желчных протоках значительно более выражена, чем в паренхиме ПЖ [74, 117, 129, 210].

*Теория общего канала* основывается на том, что блок ОЖП на уровне БСДПК, то есть ниже устья протока поджелудочной железы приводит к рефлюксу желчи в главный панкреатический проток. Экспериментальные исследования показали, что при этом происходит заброс панкреатического сока в желчные пути, где происходит следующая последовательность событий, приводящих к ОБП: активация трипсиногена, снижение плотности муцина под действием трипсина, снижение вязкости и усиление повреждающего действия солей желчных кислот, которые не содержат муцин. Затем происходит рефлюкс агрессивной желчно-трипсиновой смеси в проток ПЖ, чему способствует сокращение желчного пузыря, а также повышение внутрибрюшного давления, что приводит к повреждению паренхимы ПЖ [132, 142, 150, 171].

Позже, Isogai, на основании вышеописанных теорий патогенеза ОБП, разработал новую концепцию течения заболевания в зависимости от того, по какому пути оно будет развиваться. Им и соавторами разработана концепция двух типов ОБП: «билиарный» тип – с преобладанием клинической картины острого холангита, а также «панкреатический» тип – с преобладанием некроза ПЖ [138]. На основании вышеописанных концепций становится ясно, что ОБП является гибридным заболеванием, которое, в зависимости от патогенетического пути, может протекать с клиникой острого холангита или панкреонекроза. Однако, несмотря на разработку новых концепций патогенеза ОБП, в литературе не уделено

должное внимание причинам обструкции ОЖП, которые запускают тот или иной патогенетический путь заболевания.

### **1.3 Причины нарушения оттока желчи в двенадцатиперстную кишку у пациентов с острым билиарным панкреатитом**

Одной из наиболее важных проблем билиарной хирургии остается холедохолитиаз, частота которого у больных желчнокаменной болезнью составляет 10-35 % [42]. Путь камня по билиарному тракту может иметь несколько исходов: бессимптомное нахождение камня в протоке, вклинение камня в области большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДПК), самостоятельное отхождение камня в двенадцатиперстную кишку, обтурация дистальной части гепатикохоледоха без вклинения в БДС. Итог прохождения камня по желчным путям зависит от нескольких факторов, таких как размер самого конкремента, анатомические особенности дистальных отделов билиарного тракта, а также наличие восходящей инфекции. Одним из наиболее частых и грозных осложнений холедохолитиаза является острый билиарный панкреатит [82, 152], который также может осложниться холангитом на фоне восходящей инфекции. В патогенезе острого билиарного панкреатита может играть любой камень, находящийся в общем желчном протоке или прошедший через БСДПК [41].

#### **1.3.1 Микрохоледохолитиаз и билиарный сладж в генезе острого билиарного панкреатита**

Проблема микрохоледохолитиаза и билиарного сладжа достаточно остро стоит в концепции причин билиарного панкреатита. Это обусловлено несколькими

факторами: четкого определения микрохоледохолитиаза и билиарного сладжа нет, также нет четкого понимания, может ли билиарный сладж вызывать острый панкреатит, эквивалентный по тяжести холедохолитиазу.

В конце 20 века, с разницей в 1 год, ученые Lee и Ros в своих отчетах показали, что микрохоледохолитиаз может являться причиной ОБП [147, 160]. Однако, четкой концепции микролитиаза дано не было. Дальнейшее развитие технологий, а именно ЭУС и МРХПГ, позволило чаще диагностировать микрохоледохолитиаз и билиарный сладж у пациентов с ОБП [115, 166, 181]. До 50% пациентов, у которых был выявлен «идиопатический» панкреатит, была выявлена этиологическая причина – билиарный сладж и микролитиаз, что стало возможным в связи с развитием методов диагностики [97, 116]. В связи с этим остро встал вопрос об определении понятия микролитиаз и билиарный сладж. В более ранней литературе термины «микрохоледохолитиаз» и «билиарный сладж» часто использовались как эквивалентными понятия [94, 103, 127, 148, 149, 156]. В современной литературе признано различать эти два понятия. Wang и соавт. в 2018 году в работе, посвященной патофизиологическому значению микрохоледохолитиаза, предложили, что микрохолелитиазом необходимо считать камни, размерами менее 3 мм, дающие акустическую тень, а билиарным сладжем – гиперэхогенную массу без акустической тени [186]. Żorniak и соавторы, в 2023 году, провели систематический обзор, в который вошли 69 оригинальных статей (601 пациент). После этого был проведен опрос 30 мировых экспертов в области гепатобилиарной хирургии о диагностических критериях билиарного сладжа и микролитиаза. В своем исследовании Żorniak и соавторы пришли к выводу о том, что понятия микролитиаз и билиарный сладж необходимо различать. Билиарный сладж это – гиперэхогенный материал внутри желчного пузыря или желчных протоков без акустической тени, который оседает в нижней части желчного пузыря. Микролитиаз – конкременты в желчном пузыре или желчном протоке диаметром менее 5 мм, дающие акустическую тень [87].

Что касается тяжести панкреатита при наличии сладжа и микролитиаза в ОЖП, то по этому поводу данных в литературе крайне мало. Sirtl и соавт. в 2024

году опубликовали исследование, которое включало 263 пациентов с билиарным панкреатитом. Была изучена тяжесть ОП и проведено сравнение тяжести течения панкреатита с показателями функции печени у пациентов с различной причиной нарушения оттока желчи: микролитиазом, сладжем и холедохолитиазом. Авторы пришли к выводу, что панкреатит, вызванный микролитиазом и сладжем, протекает также тяжело, как и вызванный более крупными конкрементами [184]. Sirtl и соавт. указывают на то, что это первое и единственное исследование, посвященное данному вопросу. Однако, оно имеет свои недостатки: исследование было ретроспективным, а также не дифференцировало холедохолитиаз и вклиненный конкремент. Вышеописанное указывает на масштабы проблемы билиарного сладжа и микролитиаза в генезе ОБП, что требует активизации усилий по его диагностике и оценке значимости в тяжести течения заболевания.

### **1.3.2 Вклиненный камень большого сосочка двенадцатиперстной кишки**

По данным Михайлусова С.В. «холедохолитиаз, протекающий с обструкцией дистальных отделов билиарной и панкреатической систем, составляет 2,5-14% наблюдений» [16]. Данное определение характеризует понятие «вклиненный камень БСДПК» и отражает не только синтопию конкремента, но и обозначает изменения области БСДПК, источником которых является острое нарушение желчеоттока [16]. Развитие острого блока желчного и панкреатического протоков при вклинении камня в области БСДПК является пусковым механизмом механической желтухи, билиарного панкреатита, острого холангита. Билиарный панкреатит, связанный с вклинением камней в БСДПК, наблюдается у 60% больных [24, 190]. Патогенетическая значимость острого блока дистальных частей билиарной и панкреатической протоковой системы заключается в том, что полная обструкция и невозможность отведения желчи и панкреатического секрета из протоковой системы в двенадцатиперстную кишку через БСДПК приводит к

быстрому нарастанию внутрипротоковой гипертензии, активации протеолитических ферментов, повреждению паренхимы поджелудочной железы. Наряду с этим происходит повышение давления во внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоках, которое сопровождается механической желтухой, а также, после присоединения инфекции, острым холангитом различной степени тяжести [77]. При вклиненном конкременте эти явления протекают с большей скоростью, чем при холедохолитиазе без острой обструкции протоков, что требует быстрой диагностики и декомпрессии протоков [135]. Проведение трансабдоминального УЗИ не всегда позволяет поставить диагноз в связи с малой информативностью у пациентов с ожирением 2 степени и выше. Одним из наиболее информативных неинвазивных методов диагностики является МР-холангиография, однако ее использование ограничено низкой доступностью и высокой стоимостью исследования. Помимо этого информативным, а также наиболее точным, является эндоскопическая дуоденоскопия, при которой можно выявить не только признаки вклиненного камня БДС, но и оценить состояние сфинктера Одди, а также имеется возможность перейти с диагностической на лечебную манипуляцию [135].

#### **1.4 Критерии тяжести острого билиарного панкреатита**

Согласно современным классификациям, основным критерием, отражающим тяжесть течения острого панкреатита, является наличие и длительность органной недостаточности (ОН). Особое внимание уделяется ранней ОН, развившейся в первые 2 недели заболевания. Johnson и соавторы в 2004 году провели исследование, в котором было проанализировано 290 пациентов с острым панкреатитом из 78 различных клиник. Они сделали вывод о том, что ОН продолжительностью более 48 часов в первую неделю заболевания сопровождается большей летальностью и риском местных осложнений по

сравнению с пациентами, у которых ОН длилась менее 48 часов или ее не было вовсе [34, 139]. Было показано, что из 103 пациентов с персистирующей ОН умерло 36, у 77% отмечались местные осложнения. Чуть позже, в 2006 году, Mofidi и соавторы провели ретроспективный анализ 759 пациентов с ОП. Они показали, что ОН была ассоциирована со стойкой системной воспалительной реакцией (ССВР). Летальность пациентов со стойкой ССВР (более 48 час) составила 35%, тогда как с преходящей ССВР – 6%, а без ССВР – 0,7% [34, 65].

В 2012 году были опубликованы новые классификационные критерии, показывающие тяжесть течения ОП: классификация Атланты (пересмотренная с 1992 г.) (Атланта-2012 – RAC) и классификация, основанная на детерминантах (Determinant-base classification of acute pancreatitis (BCD)) [76, 95]. Классификация Атланта-2012 является более обширной, по сравнению с классификацией, основанной на детерминантах: она предлагает критерии постановки диагноза ОП, определяет отечный ОП и панкреонекроз [34, 220]. В классификации Атланта-2012 выделяется три степени тяжести ОП: легкая, средняя и тяжелая. В классификации «детерминант» выделяется дополнительная, 4 степень, тяжести: критическая [34].

В 2013 году Nawaz и соавторы провели исследование, в которое включили 256 пациентов и сравнили классификационные системы: оригинальная классификация Атланта 1992 года, пересмотренная классификация Атланты 2012 года и классификацию по детерминантам. Авторы сделали выводы о том, что новые классификации более точно отражают клинические результаты по сравнению с классификацией Атланта 1992 года [34, 179].

Год спустя, Choi и соавт., проведя анализ лечения 553 больных с панкреатитом, сделали выводы, что RAC более точно отражала взаимосвязь с результатами лечения [34, 78]. Годом позже Chen и соавт. провели ретроспективный анализ течения болезни у 395 пациентов с ОП, в котором сравнили все три классификации. Они получили похожие результаты: классификация детерминант и Атланта-2012 превосходили в точности прогнозирования исходов классификацию Атланты 1992 года. Однако, авторы

сделали важное замечание о том, что классификация детерминант более точно прогнозировало необходимость инвазивных вмешательств [34, 66].

*Интегральные шкалы в оценке тяжести ОП.* С целью оценки тяжести состояния пациента было разработано множество систем: Acute Physiology and Chronic Health Evolution II (APACHE II) [173], шкала Marshall [157], Bedside index for severity in acute pancreatitis (BISAP) [64], Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) [213]. критерии Ranson [67], шкала Глазго-Имри [107], Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) [206], Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA). Некоторые из вышеописанных систем были созданы не для оценки пациентов с ОП, но затем были адаптированы для пациентов с ОП [34]. В большинство интегральных шкал включены следующие показатели: артериальное давление в мм.рт.ст., индекс коморбидности, органную недостаточность, пульс, ВМІ, возраст, оценка по шкале Глазго, ССВР, гликемия, наличие гиперкреатинемии, соотношение электролитов плазмы крови, гипоальбуминемию, pH, BE. [34].

В классификации Атланты 2012 года, с целью оценки ОН используется, шкала Marshall. В ней оцениваются три системы органов: дыхательная система (по средством оценки  $pO_2/FiO_2$ ), выделительная функция почек (оценка креатинина плазмы крови), сердечно-сосудистая система (оценка АД в мм.рт.ст.). Данная шкала нашла широкое применение в практической деятельности, а также в научных исследованиях [50, 154, 183, 192]. Интегральные шкалы, описанные выше, вошли в систему прогнозирования тяжести течения острого панкреатита. Однако, по поводу того, какие шкалы более удобны, просты в использовании и эффективны ведутся активные дискуссии.

Cho и соавторы, в ретроспективном исследовании, в которое было включен 161 пациент с острым панкреатитом, пришли к выводам, что «различные шкалы эффективны в оценке тяжести течения панкреатита, однако, APACHE II является наиболее эффективной, по сравнению с BISAP, Ranson, CTSI» [38, 85].

Yeung и соавторы провели проспективное исследование 101 пациента с ОП, где сравнили диагностическую ценность APACHE II и Ranson, а также влияние включения показателя индекса массы тела на исход заболевания. Были получены

данные о том, что AUC (площадь под кривой) у APACHE II и Ranson составили 0,904 и 0,549 соответственно, что указывает на большую прогностическую ценность APACHE II по сравнению с Ranson. Также сделан вывод о том, что показатель индекса массы тела не влияет на тяжесть течения ОП [221].

Parachristou и соавторы провели анализ лечения 185 пациентов с ОП. Они сравнивали BISAP, Ranson, APACHE-II и CTSI в прогнозировании тяжелого течения ОП. У 22% пациентов развилась ОН, у 19 был некроз ПЖ, 3,8% умерло. Были получены данные о том, что шкалы имели одинаковую ценность в стратификации риска развития тяжелого панкреатита у пациентов с ОП. BISAP, несмотря на более упрощенную систему оценок, не уступает в точности APACHE II [83].

Учитывая вышеописанное, можно сделать вывод, что все интегральные шкалы оценки тяжести пациента имеют свои недостатки, но могут и должны использоваться в качестве оценки тяжести пациента с ОП [131].

*Диагностическая ценность лабораторных показателей в диагностике тяжелого билиарного панкреатита.* Учитывая диагностические критерии ОП, описанные в пересмотренной классификации Атланта – 2012, лабораторные показатели тесно связаны с диагностикой ОП [76]. Активность  $\alpha$  – амилазы и липазы в плазме крови являются одним из главных критериев постановки диагноза острый панкреатит, в связи с этим данным биохимическим показателем уделяют большое внимание в клинической практике [80, 126]. Ценность активности  $\alpha$  – амилазы и липазы, как диагностических критериев ОП, не обсуждается, тогда как роль данных маркеров в оценке тяжести течения панкреатита остается дискуссионной. В проспективном исследовании 2022 года представлены данные о том, что активность  $\alpha$  – амилазы и липазы отражает тяжесть течения ОП и коррелирует с повышенной летальностью [19]. Однако, у данного исследования есть недостатки, такие как малая выборка пациентов, исследование одноцентровое. В другом исследовании показано, что активность  $\alpha$  – амилазы не коррелирует с тяжестью течения ОП и то, что данный показатель не может использоваться в качестве критерия тяжести заболевания [3]. Sucher и соавт., также отмечают, что

уровень  $\alpha$  – амилазы не отражает тяжесть течения ОП, однако, авторы отметили, что активность  $\alpha$  – амилазы у пациентов с билиарным панкреатитом была выше, по сравнению с панкреатитами иной этиологии [128]. Что касается показателей функции печени (АСТ, АЛТ, билирубин), то они важны в первоначальной оценке этиологической причины панкреатита: так как в основе ОБП лежит билиарная обструкция у большинства пациентов будет наблюдаться повышенный уровень трансаминаз и билирубина [128]. Повышенный уровень трансаминаз и билирубина в первые 24-48 часов от дебюта заболевания являются предикторами билиарной этиологии заболевания с 95% прогностическим значением [194]. Однако, по данным литературы, показатели функции печени не отражают тяжесть течения заболевания [96, 151].

Как было сказано выше, основными критериями тяжести ОП является наличие и длительность ОН [76]. Прогнозирование ОН на ранних стадиях ОП является актуальным вопросом. Наиболее распространенными лабораторными показателями, используемыми в прогнозировании ОН являются маркеры воспаления. Наиболее часто в клинической практике используют уровень СРБ и прокальцитонина [185]. Однако, по поводу диагностической ценности маркеров воспаления ведется активная дискуссия. Одно из первых исследований, проведенных по поводу ценности СРБ в диагностике тяжелого панкреатита, было проведено Мауер и соавт. Они показали, что повышенный уровень СРБ (более 100 мг/л) ассоциируется с повышенным риском развития тяжелого панкреатита, однако, в данном исследовании нет указаний на сроки от начала заболевания до поступления в клинику [69, 185]. Vasudevan и соавт. в 2018 году, в своем исследовании, в которое было включено 343 пациента, выявили, что уровень СРБ 82 мг/л и более повышал риск развития тяжелого ОП, а при уровне 98 мг/л и более повышался шанс развития инфицированного некроза [86, 185]. Выделяется то, что в работе описаны больные ОП с различными сроками от момента заболевания (от нескольких часов до 14 суток), что снижает информативность исследования в прогнозировании тяжелого течения ОП в ранние сроки заболевания. Cardoso и соавт. провели исследование, включающее в себя 134 пациентов с ОБП. Они

показали, что при уровне СРБ менее 60 мл/л риск смерти от тяжелого ОП составлял 0%. Уровень СРБ определялся в первые 24 часа в стационаре, но нет данных о сроках заболевания [88, 200]. Однако на уровень СРБ влияют и иные факторы, такие как хронические заболевания печени, ожирение, метаболический синдром, хронический алкоголизм, то есть повышенный уровень СРБ может быть обусловлен не только тяжелым ОП, но и наличием сопутствующих болезней [168, 185]. Также известно, что скорость достижения пикового значения СРБ низкая (48-72 часа от момента возникновения заболевания), в связи с этим его прогностическая ценность в диагностике тяжелого ОП в ранние сроки заболевания тоже низкая [62, 185]. Кроме того, все исследования показывают различные референсные значения, что снижает диагностическую ценность СРБ [185].

В последнее время большое внимание уделяют роли прокальцитонина в прогнозировании тяжелого ОП. Прокальцитонин – внутриклеточный предшественник гормона кальцитонина, который вырабатывается в С-клетках щитовидной железы, гепатоцитах, клетках поджелудочной железы [174]. В норме уровень прокальцитонина в плазме крови редко превышает 0,1 нг/мл, в связи с чем чувствительность теста является высокой [153]. Прокальцитонин – известный маркер системного воспаления, в связи с чем и возник интерес к его роли в прогнозировании тяжелого течения ОП. Одним из первых метаанализов, посвященных роли прокальцитонина в прогнозировании тяжелого ОП, был метаанализ Shafiq и соавт [120]. В нем участвовало 4 исследования, посвященных оценке тяжести ОП. Авторы пришли к выводу, что прокальцитонин не может использоваться в качестве прогностического фактора тяжелого течения заболевания. Позже было проведено исследование, в которое было включено 9 проспективных исследований. Авторы пришли к выводу, что прокальцитониновый тест имеет умеренную чувствительность (70%) и высокую специфичность (89%) в прогнозировании тяжелого течения ОП, однако, авторы заявили, что полученные данные требуют дальнейших исследований [102]. Необходимо отметить, что в этих метаанализах не представлены референсные значения прокальцитонина, при котором риск развития тяжелого ОП повышается. Несколько позже, Mofidi и соавт.

провели систематический обзор, в который было включено 24 исследования. Авторы пришли к выводу, что прокальцитониновый тест может быть полезен в прогнозировании тяжелого ОП и инфицированного некроза (с чувствительностью 80% и специфичностью 91%), также авторами отмечено, что положительным уровнем прокальцитонина следует считать 0,5 нг/мл и более [205]. Mann и соавт. в 2024 году провели исследование, в которое включили 116 пациентов с ОП. Они изучали необходимость назначения антибактериальной терапии, риск развития тяжелого течения панкреатита и наступления смерти. Авторы пришли к выводу, что уровень прокальцитонина более 0,36 нг/мл ассоциируется с повышенным риском развития тяжелого ОП, повышенным риском смерти, а также то, что положительный прокальцитониновый тест является показателем для назначения антибактериальной терапии [177]. Chen и соавт. в 2022 году провели систематический обзор, в который было включено 18 исследований. Авторы отметили, что уровень прокальцитонина 0,5 нг/мл и более обладает хорошей диагностической ценностью в прогнозировании инфицированного некроза и необходимости назначения антибактериальной терапии [72]. Однако, авторы указывают на то, что использование прокальцитонинового теста ограничено малым числом и высокой гетерогенностью исследований, включенных в анализ. Все вышеописанное указывает на то, что тема использования маркеров воспаления полностью не раскрыта и требует дальнейших исследований.

*Некроз ПЖ как критерий тяжести ОБП.* В 2011 году на Международном конгрессе ассоциации панкреатологов были предложены и опубликованы новые классификационные критерии тяжести ОП, где, помимо длительности и наличия ОН (системные детерминанты), критерием тяжести обозначены местные проявления: некроз ПЖ, парапанкреатит или их сочетание [76]. Некроз ПЖ является наиболее важным критерием, определяющим местные осложнения ОП, как на этапе острого панкреатита, так и в отсроченном периоде. По данным Шефера А.В., а также некоторых зарубежных авторов, «наличие некроза ПЖ и распространенного парапанкреатита ассоциировано с высокой летальностью» [44, 140, 141]. Несмотря на это, нет одного мнения о том, что больше влияет на риск

летального исхода – парапанкреатит или некроз ПЖ. Rana и соавт. в исследовании 2015 года, в которое было включено 213 больных с ОП, сравнили группы больных с интерстициальным панкреатитом (ИП), экстрапанкреатическим некрозом (ЭН) и панкреатическим некрозом (ПН), а также с сочетанием ЭП и ПН. Были сделаны выводы о том, что частота ОН у пациентов с ЭН и ПН была значительно выше по сравнению с ИП. У пациентов с комбинацией ЭП и ПН чаще отмечался реактивный плеврит (88,2% против 75%), асцит (41% против 20,8%) и необходимость в хирургическом вмешательстве (32,6% против 14,6%). Летальные исходы отмечались чаще в группе комбинации ЭП и ПН. Сделано заключение, что пациенты с ЭН должны быть выделены в отдельную группу, так как заболевание протекает у них менее тяжело, чем у пациентов с ПН, но более тяжело, по сравнению с ИП [6, 79]. Vakker и соавт. в исследовании 2013 года провели анализ 639 пациентов с ОП, которые были разделены на группы: группа с только экстрапанкреатическим некрозом и группа с некрозом ПЖ. Были показаны следующие результаты. Пациенты только с экстрапанкреатическим некрозом реже страдали от осложнений: стойкой ОН (21% против 45%,  $p < 0,001$ ), гнойных осложнений (16% против 47%,  $p < 0,001$ ), хирургических вмешательств (18% против 57%,  $p < 0,001$ ) и летальных исходов (9% против 20%,  $p < 0,001$ ). Сделаны выводы о том, что экстрапанкреатический некроз вызывает значительно меньше осложнений, по сравнению с некрозом ПЖ [43, 123].

Важными были исследования, касающиеся роли экстрапанкреатического некроза в тяжести острого панкреатита. Meyrignas и соавт. в работе 2015 года провели исследование, в которое было включено 264 пациента. Авторы оценивали объем экстрапанкреатического некроза и сделали выводы о том, что чем больше объем некроза, тем больше риск развития ОН, инфицирования, необходимости хирургического вмешательства и риск смерти, независимо от наличия или локализации панкреатического некроза [57]. De Waele и соавт. в своем исследовании показали, что оценка объема экстрапанкреатического некроза оказалась более эффективной (100 % чувствительность и 70.8% специфичность) по сравнению с оценкой по Balthazar или CTSI [92]. Çakar и соавт. в 2020 году

получили похожие данные, которые указывали на то, то объем экстрапанкреатического некроза хорошо прогнозирует органную недостаточность и инфекцию по сравнению с системами оценки на основе визуализации (CTSI и mCTSI) и лабораторными системами оценки (СРБ на 48–72-й час) [182]. Все авторы сходятся во мнении, что распространенный парапанкреатит ухудшает течение ОП и увеличивает риск летального исхода [6, 57, 79, 92, 123, 140, 141, 182].

Некроз паренхимы ПЖ ассоциирован также с таким понятием, как «синдром повреждения панкреатического протока» или «disconnected pancreatic duct syndrome» (DPDS). Это понятие было введено Kozarek в 1996 году [144]. Оно включает в себя состояние, при котором происходит разгерметизация протоковой системы ПЖ, нарушается адекватный отток панкреатического сока в ДПК, он выделяется в окружающую клетчатку, вызывая парапанкреатит и персистирующие жидкостные скопления [144, 145]. Длительное время DPDS рассматривался как позднее осложнение ОП [99]. По данным литературы, средний срок от развития панкреонекроза до установки диагноза DPDS составил 56 суток (от 3 до 251 дня) [98]. Наиболее частыми осложнениями DPDS являются: стойкие жидкостные парапанкреатические скопления, рецидивирующие псевдокисты, наружные и внутренние панкреатические свищи [100].

В нашей клинике исследованы, апробированы и внедрены в клиническую деятельность результаты научных исследований, проведенных под эгидой профессора Дюжевой Т.Г., посвященные роли DPDS в течении ОП. В клинике были изучены: синтопия некроза (головка, перешеек, тело, хвост ПЖ), глубина некроза, наличие функционирующей паренхимы за зоной некроза, объем функционирующей паренхимы за зоной некроза [6, 10, 13, 27, 28, 43]. Авторами был «предложен термин «конфигурация некроза», который отражает синтопию функционирующей жизнеспособной паренхимы ПЖ по отношению к некрозу» [6, 13, 38]. Исследователями «выделены два типа конфигурации: 1 тип некроза – дистальнее некроза присутствует функционирующая паренхима, секретирующая панкреатический сок (некроз может быть расположен в головке, шейке, теле, начальных отделах хвоста), 2 тип конфигурации – за зоной некроза нет

функционирующей паренхимы» [38, 44]. В работах авторов «проанализировано влияние глубины некроза на тяжесть течения ОП и были получены выводы о том, что наличие глубокого некроза сопряжено с повреждением протоковой системы ПЖ, а при 1 типе конфигурации – с формированием внутреннего панкреатического свища, источником которого являлась жизнеспособная паренхима ПЖ, расположенная дистальнее зоны глубокого некроза» [13]. Авторами было показано, что «объем жизнеспособной паренхимы дистальнее некроза больше чем объем некроза паренхимы ПЖ способствует формированию распространенного парапанкреатита и тяжелого течения ОП» [13]. Исследователями было показано, что «отсутствие функционирующей паренхимы за зоной некроза, несмотря на его объем и глубину, не создает условий для внутреннего панкреатического свища и распространенного парапанкреатита» [6, 13, 43].

Полученные данные о влиянии на течение ОП синтопии некроза, его конфигурации показывают, что являются предикторами формирования осложнений не только на стадии острого панкреатита (распространенный парапанкреатит), но и позволяют прогнозировать развитие отдаленных осложнений панкреатита (осложненные псевдокисты, стойкие панкреатические свищи) [10, 25]. Необходимость оценки глубины, локализации и конфигурации некроза отражена в тексте Клинических рекомендаций «Острый панкреатит». Рекомендации утверждены Минздравом РФ в декабре 2024 г [23].

*Холангит как критерий тяжести ОБП.* Острый холангит – острое, потенциально тяжелое, воспаление желчных путей. Первое известное описание дал Jean Martin Charcot (1825-1893) в 1877 в своем трактате «Lesson on diseases of the liver, biliary tract and kidneys». Он описал данное явление как «печеночная лихорадка», провел ассоциацию данного явления с уросепсисом, возникающим на фоне острого обструктивного пиелонефрита и определил триаду симптомов, которые стали носить его имя («триада Шарко»): боль – желтуха – лихорадка [71, 195]. Однако, хорошей специфичности триады Шарко (95,9%), сопутствует плохая чувствительность метода (26,4%) [93, 191]. Фактически, ассоциация этих трех симптомов может присутствовать только у 22% пациентов с холангитом [180], в то

время как наиболее частыми симптомами являются лихорадка и боль в животе (до 80% пациентов). Боль в животе может отсутствовать у половины пациентов пожилого возраста, а желтуха присутствует у 60-70% пациентов [59].

В 2007 году в Токио состоялось междисциплинарное совещание международных экспертов, на котором были опубликованы их первоначальные рекомендации (Токийские руководящие принципы – TG), которые были последовательно обновлены в 2013 и 2018 годах [93]. В TG 2007 была предложена новая диагностическая оценка, включающая биологические и радиологические данные, которая дала улучшенные, но все же недостаточные оценки чувствительности и специфичности (83% и 80% соответственно) [93]. Оценка была пересмотрена в 2013 году и обновлена в 2018 году [195, 208].

***Токийские критерии диагностики и оценка тяжести ОХ:***

А – системное воспаление: А1 – лихорадка или озноб, А2 – лабораторные признаки воспалительной реакции (лейкоцитоз/лейкопения, повышенные маркеры воспаления (СРБ, прокальцитонин)

Б – признаки холестаза: Б1 – гипербилирубинемия (более 35 мкмоль/л), Б2 – отклонение от нормы показателей функции печени (ЩФ, АСТ, АЛТ)

С – состояние протокой системы: С1 – билиарная гипертензия, С2 – доказательства причины билиарной обструкции (стриктура, камень)

При совпадении 1 пункта в группе А и одного из пункта в группе Б или С, диагноз является предположительным. При совпадении минимум одного пункта из каждой группы, диагноз холангита является точным [208].

Согласно Токийским критериям острый холангит имеет степени тяжести (Grade):

1. Холангит 1 степени (легкий) – при отсутствии признаков острого холангита 2 и 3 степени, но при наличии диагностических критериев холангита.
2. Острый холангит 2 степени (средней степени тяжести):
  - 2.1. Лейкоцитоз более 12 000/мм<sup>3</sup> или лейкопения менее 4000/мм<sup>3</sup>
  - 2.2. Лихорадка более 39° С
  - 2.3. Возраст более 75 лет

- 2.4. Гипербилирубинемия более 80 мкмоль/мл
- 2.5. Гипоальбуминемия
- 3. Острый холангит 3 степени (тяжелый холангит)
  - 3.1. Сердечно-сосудистая недостаточность, требующая введения дофамина более 5 мкг/кг в минуту или поддержка с помощью норадреналина
  - 3.2. Неврологическая недостаточность: нарушение сознания
  - 3.3. Почечная недостаточность: олигурия или повышение уровня креатинина крови более, чем 180 мкмоль/л
  - 3.4. Нарушение функции печени: МНО более 1.5
  - 3.5. Уровень тромбоцитов менее 100 000/мм<sup>3</sup>

Для постановки диагноза холангита 2 и 3 степени необходимо как минимум 2 критерия 2 степени или же хотя бы 1 критерий 3 степени [208].

Однако, по поводу использования Токийских критериев у пациентов с ОБП ведется дискуссия. Большинство авторов склоняется к высокой диагностической ценности Токийских критериев для диагностики ОХ у пациентов с ОБП, использование которых направлено на стратификацию риска наличия ОХ и отбора пациентов на экстренную ЭПСТ [60, 109, 215]. Juhász и соавт., в 2023 году провели исследование, в которое вошли 944 пациента с ОБП. Авторы пришли к выводу, что 70% пациентов с ОБП, согласно Токийским рекомендациям, имеют признаки ОХ (в связи с тем, что признаки желтухи и ССВР могут наблюдаться при ОБП), что не является, по мнению исследователей, правдоподобным. Исследователи пришли к выводу, что гипердиагностика ОХ у пациентов с ОБП приводит к ненужной антибиотикотерапии, по мнению авторов не следует использовать TG для назначения антибактериальной терапии. Но, по замечанию самих авторов, других, более специфичных критериев диагностики ОХ у пациентов с ОБП, на данный момент, не существует [136].

В связи с вышеописанным, можно сделать вывод, что необходимо проводить дальнейшие исследования по использованию токийских критериев с целью оценки ОХ у пациентов с ОБП.

## 1.5 Диагностика некроза поджелудочной железы и парапанкреатита

Рентгенологические методы исследования, а именно компьютерная томография с в/в болюсным контрастированием (КТ ОБП), играет ключевую роль в диагностике некроза ПЖ и парапанкреатита, что влияет на определения тактики лечения и влияет на прогноз [134, 207, 219]. Важным фактором, влияющим на эффективность применения КТ ОБП является срок ее выполнения от дебюта заболевания [56]. Dachs и соавт. в своем исследовании проанализировали 248 пациентов с ОП и пришли к выводу, что ранняя КТ ОБП (в первые 48 часов от начала заболевания) не дает какой-либо информации, которая изменяет тактику ведения пациента с ОП [90]. Roscard и соавт., по результатам анализа литературы пришли к выводу, что убедительных доказательств, касающихся конкретного интервала между появлением симптомов и проведением КТ ОБП, на данный момент, нет [169]. Клинические рекомендации по острому панкреатиту, одобренные МЗ РФ в 2024 году, а также рекомендации Международной ассоциации панкреатологов/Американской ассоциации панкреатологов рекомендуют проводить первичную компьютерную томографию через 72–96 часов после появления симптомов [23, 133].

Известно, что некроз ПЖ связан с понятием DPDS, который ассоциируется с формированием внутреннего панкреатического свища. Основным способом диагностики некроза ПЖ, как было сказано выше, является КТ ОБП. Вмешательства, направленные на перевод внутреннего свища в наружный, путем реканализации некроза эндоскопическим путем, эффективны в первые трое суток [27, 46]. В связи с тем, что эффективность КТ ОБП в первые трое суток, в плане диагностики некроза, сомнительна, из-за трудности дифференцировки ишемии и некроза, возник вопрос о методах исследования, позволяющих диагностировать некроз в первые трое суток заболевания. Для этого был разработан протокол перфузионной КТ поджелудочной железы (КТ-перфузия). Pieńkowska и соавт. провели исследование, в которое включили 79 пациентов с ОП. В первые сутки от

манифестации заболевания проведена КТ-перфузия, затем проведена контрольная КТ ОБП через 4-7 суток. Были получены выводы о том, у больных с панкреонекрозом скорость артериального кровотока была значительно меньше, в отличие от пациентов с интерстициальным панкреатитом, хотя первичная оценка пациентов (по интегральным шкалам), а также показатели крови были одинаковые у всех пациентов [167]. Климова Н.В. и соавтр. провели проспективное исследование, в котором авторы провели КТ-перфузию в первые трое суток, от момента заболевания 38 пациентам, а затем контрольное КТ ОБП через 5 суток. Исследователи пришли к выводу, что у пациентов, у которых были выявлены признаки нарушения перфузии ПЖ, на контрольной КТ ОБП был подтвержден некроз ПЖ [32]. В нашей клинике проведены исследования по поводу использования КТ-перфузии в диагностике некроза ПЖ. Были получены выводы о том, что перфузионная КТ позволяет прогнозировать некроз в первые сутки заболевания ОП, а также были выявлены показатели скорости артериального кровотока (39–52 мл/мин/100 мл), при которых возникает наибольший риск развития некроза ПЖ [10].

Еще одним аспектом в диагностике некроза ПЖ является оценка тяжести ПЖ по результатам КТ ОБП. В 1990 году Balthazar и соавт. свой индекс тяжести панкреатита (CTSI), который определял тяжесть ОП в зависимости от выраженности воспаления, объема некротических изменений ПЖ, а также наличия жидкостных скоплений [38, 58]. Этот индекс был позже доработан Mortele и соавт., была упрощена оценка жидкостных скоплений и степени некроза, а также добавлены признаки, отражающие ОН и внепанкреатические осложнения [49]. Однако, современные исследования показали преимущество пересмотренной классификации Атланты над классификациями Balthazar и Mortele [89, 172]. В отечественных рекомендациях по острому панкреатиту изложена целесообразность учета классификационных критериев конфигурации и глубины некроза ПЖ, возможность использования методики перфузионной КТ. Применение индекса Balthazar не является обязательным [23].

Одним из факторов, влияющих на тяжесть ОП является распространенность парапанкреатита. С целью КТ оценки распространенности парапанкреатита в 2006 году Ishikawa и соавт. была разработана классификация ОП на основе ретроперитонеального распространения воспаления. Данная классификация не направлена на прогнозирование течения заболевания, однако она полезна в практической деятельности, так как показывает распространение парапанкреатита в забрюшинной клетчатке [43]. В данной классификации оценивается распространение воспалительных изменений от парапанкреатической области (1 ст/) до клетчатки малого таза (5 ст). Оценка изменений справа и слева проводится отдельно, затем показания суммируются (максимальный балл 10) [43, 75].

## **1.6 Методы диагностики состояния желчных протоков**

*Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ).* МРХПГ является наиболее точным неинвазивным способом диагностики заболеваний гепатопанкреатобилиарной зоны, в особенности состояния билиарной и панкреатической протоковых систем. Диагностическая ценность МРХПГ особенно важна в ситуациях, когда клиническая картина заболевания не ясна и нет прямых показаний к инвазивным методам диагностики, таким как ЭРХПГ [170]. МРХПГ играет роль в определении этиологии острого панкреатита, особенно в случаях билиарного панкреатита [197]. Высока функция МРХПГ в диагностике микрохоледохолитиаза в связи с ее высокой чувствительностью и специфичностью, а также в оценке анатомии билиарного тракта и панкреатического протока, по сравнению с КТ и трансабдоминальным УЗИ [202]. Например, Yattoo GN и соавторы, в 2014 году провели исследование, где изучили 50 пациентов с острым рецидивирующим «идиопатическим» панкреатитом. Они провели всем пациентам МРХПГ, при котором в 11 случаях выявили билиарную причину панкреатита (микрохоледохолитиаз, билиарный сладж). Авторы

подчеркивают высокую чувствительность (81-95%) и специфичность (85-98%) для диагностики этиологической причины ОП [198]. По данным Российских рекомендаций по лечению ОП, МРХПГ показано у пациентов с билиарным панкреатитом, у которых отмечается повышенные уровни билирубина и печеночных ферментов, а общий желчный проток на УЗИ не визуализируется или считается нормального диаметра [23].

*Эндоскопическая ультрасонография (ЭУС).* ЭУС – миниинвазивный, наиболее точный метод визуализации гепатопанкреатобилиарной зоны с точностью до 80% [84]. ЭУС показало высокую точность в диагностике причин острого панкреатита, а именно – холедохолитиаза, микрохоледохолитиаза и билиарного сладжа. Терох-Padrón и соавт., в 2021 году провели исследование, в котором обозначили значимость ЭУС для диагностики причин панкреатита. Они включили 72 пациента с рецидивирующим «идиопатическим» панкреатитом, которым ранее был выполнен хотя бы один метод визуализации (трансабдоминальное УЗИ, КТ, МРХПГ). У 81% пациентов, которым провели ЭУС, была выявлена билиарная причина панкреатита, которая не была выявлена ранее. Устранение первопричины панкреатита привело к выздоровлению пациента [218].

Также ЭУС помогает избегать ненужных инвазивных методов диагностики и лечения. Например, De Lisi и соавт., в систематическом обзоре, включающем 545 пациентов в период с 1994 по 2010 год, сравнивали диагностическую ценность и безопасность ЭУС и ЭРХПГ. Авторами было установлено, что применение ЭУС помогло избежать ЭРХПГ в 71,2% случаев и не имело осложнений, в то время как ЭРХПГ было ассоциировано с осложнениями более, чем у 20% больных [91]. Однако, показания к применению ЭУС еще не до конца установлены, в отечественных рекомендациях указывается, что ЭУС значительно расширило возможности установления этиологии ОП, а также может использоваться, наравне с МРХПГ, как альтернатива ЭРХПГ при диагностике холедохолитиаза при подозрении на билиарную этиологию ОП [23].

## 1.7 Роль дуоденоскопии в диагностике острого билиарного панкреатита

Дуоденоскопия – эндоскопический метод оценки слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, в том числе и БС ДПК. Сообщения о применении дуоденоскопии, как диагностического метода, у пациентов с ОП носят единичный характер [15, 18]. Дуоденоскопия косвенно может отражать наличие панкреатита: пролабирование стенок ДПК, эрозии стенок ДПК [43]. Данные признаки малоинформативны для постановки диагноза и определения дальнейшей тактики лечения пациента [7]. В тоже время, во время эндоскопического исследования ДПК можно обнаружить важные особенности: вклиненный конкремент и папиллит (острое воспаление БСДПК).

Вклиненный конкремент, как было описано выше, является одной из ведущих причин развития ОП, а наиболее информативным способом диагностики данного состояния – эндоскопическое исследование [24]. Что касается папиллита, то ему в литературе уделено мало внимания. Острое воспаление может нарушать дренажную функцию БСДПК, что приводит к его блоку и тяжелому течению ОП [39]. Папиллит может являться косвенным признаком, указывающим на наличие биларного сладжа и микролитиаза в ОЖП [31]. Однако, несмотря на клиническое значения папиллита, в современных клинических отечественных и зарубежных рекомендациях данный вопрос отражен недостаточно [23, 60]. Также в современной литературе мало внимания уделено классификации папиллита. В источниках, которые описывают папиллит зачастую используют адаптированную Сиднейскую классификацию дуоденитов [196, 212]. Диагностическими критериями папиллита, согласно Сиднейской системе, являются: эритема, наличие эрозий и геморрагий [196]. Несмотря на высокую диагностическую ценность дуоденоскопии, показания и сроки проведения эндоскопического исследования ДПК в современных клинических рекомендациях не определены [23, 60].

## **1.8 Лечение пациентов с острым билиарным панкреатитом**

Лечение острого билиарного панкреатита фундаментально основывается на двух принципах: консервативная терапия и экстренные, срочные и отсроченные хирургические вмешательства.

### **1.8.1 Консервативная терапия острого билиарного панкреатита**

Консервативная терапия острого панкреатита состоит из нескольких составляющих: адекватная анальгезия и оксигенация, поддерживающая инфузионная терапия, нутритивная поддержка пациента, введение антибактериальных препаратов. Подробно консервативная терапия острого панкреатита изложена в клинических рекомендациях [23].

Экспериментальные исследования на животных показали, что инфузионная терапия поддерживает микроциркуляцию и предотвращает некроз паренхимы ПЖ [108]. Однако, крупных РКИ по теме массивной инфузионной терапии нет и подход к грамотной инфузионной терапии остается открытым [125].

Адекватная анальгезия является важной частью поддерживающего ведения пациентов с острым панкреатитом. Поэтому, при отсутствии каких-либо специфических для пациента противопоказаний, рекомендуется мультимодальный режим обезболивания, включающий наркотические анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства, при неэффективности вышеописанных препаратов – эпидуральная блокада [163, 164].

В прошлом было принято считать, что голод в раннюю фазу заболевания ограничивает воспаление, связанное с ранней активацией протеолитических ферментов [53]. Однако, серия РКИ убедительно показала, что раннее пероральное / энтеральное питание у пациентов с острым панкреатитом не связано с побочными

эффектами и может быть связано со значительным уменьшением боли и снижением приема анальгетиков [51, 81, 106].

Вопрос профилактического введения антибактериальных препаратов при остром билиарном панкреатите активно обсуждается. Метаанализ 2010 года, основанный на 7 РКИ с участием 404 пациентов, по сравнению профилактического применения антибактериальных препаратов с плацебо при остром панкреатите, подтвержденном КТ, показал следующее. Не было статистически значимого снижения летальности при терапии (8,4% в группе антибиотиков против 14,4% в контроле,  $p = 0,07$ ), а также значительного снижения частоты инфицирования панкреонекроза (19,7% в группе антибиотиков против 24,4% в контроле,  $p = 0,47$ ) [193]. Аналогичные результаты были получены в 2008 году в мета-анализе 7 РКИ с участием 467 пациентов с подтвержденным КТ некротическим острым панкреатитом, в котором сравнивались профилактическое использование антибиотиков с плацебо или без лечения. Частота инфицированного панкреонекроза существенно не отличалась (17,8% в группе антибиотиков против 22,9% в контрольной группе) [175].

Однако, у пациентов с острым билиарным панкреатитом имеются особенности в течение заболевания, а именно присоединения инфекции – острый холангит. В связи с этим, вопрос о проведении антибиотикотерапии крайне важен. Острый холангит помимо декомпрессии желчных протоков требует незамедлительного начала антибактериальной терапии при оказании неотложной помощи, которая назначается, в основном, эмпирически [175]. Лечение антибактериальными препаратами должно основываться на том, какая флора выявлена в клинике, а также должно влиять на эмпирически выделенные микробы, которые с высокой частотой вызывают острый холангит [187]. Однако, подбор антибактериальных препаратов должен основываться не только на влиянии их на микробиоту, но и учитывать функцию почек, печени, аллергические реакции. Еще одной проблемой применения антибиотиков при остром панкреатите в сочетании с острым холангитом – билиарная дисфункция антибиотиков, то есть низкая пиковая концентрация антибиотика в желчи. Это происходит на фоне нарушенного оттока

желчи, что обуславливает важность комплексного подхода к лечению больных острым панкреатитом в сочетании с отягощающими факторами (холангит, холедохолитиаз) [118, 176].

### **1.8.2 Эндоскопические методы лечения острого билиарного панкреатита**

Несмотря на то, что хирургическое лечение ОП в начальную фазу консервативное, ОБП имеет особенности, обуславливающие необходимость раннего инвазивного вмешательства [40]. Учитывая основную причину ОБП – холедохолитиаз – основным патогенетическим методом лечения является эндоскопическая билиарная декомпрессия. В отечественных клинических рекомендациях четко регламентированы показания к экстренной ЭПСТ (в течении 6 – 24 часов) при наличии ОБП на фоне острого блока ОЖП (вклиненного конкремента) [23], в свою очередь, в западных рекомендациях – при условии наличия течения билиарного панкреатита на фоне ОХ и острого блока ОЖП [60]. Вопрос об ЭПСТ у пациентов без признаков холангита и вклиненного конкремента является предметом активных дискуссий [91, 184].

Один из первых метаанализов был проведен Tse и соавтр. с анализом 5 РКИ, в которые было включено 644 пациента. Авторы изучали исход лечения пациента с ранней ЭПСТ (в течении 72 часов с момента госпитализации) по сравнению с консервативным лечением. Первичной конечной точкой являлась летальность, вторичной – осложнения, связанные с панкреатитом (некроз, инфицирование, полиорганная недостаточность), а также осложнения, связанные с эндоскопическим вмешательством (кровотечение из зоны ЭПСТ, постманипуляционный панкреатит, холангит). Авторы пришли к выводу, что ранняя ЭПСТ не влияет на летальность, а также на местные и системные осложнения. Отдельно исследователями были проанализированы пациенты с холангитом, а также с вклиненным конкрементом, и был сделан вывод, что в группе ранней ЭПСТ

летальность и риск возникновения тяжелого течения ОБП был ниже, по сравнению с консервативной терапией [211]. Однако несмотря на то, что в исследовании говорят об однородности групп, не акцентировано внимание на причине ОБП (холедохолитиаз, билиарный сладж, транзиторный холедохолитиаз), а также не указано время от момента заболевания до проведенной ЭПСТ, а только время от момента госпитализации.

Тремя годами позже был проведен метаанализ, в котором было проанализировано 11 РКИ с изучением 1314 пациентов (консервативное лечение – 662, ЭПСТ – 652). Исследовалась ранняя ЭПСТ (от 24 до 72 часов) по сравнению с консервативной терапией. Конечными точками являлись: 1 – смертность, 2 – наличие местных и системных осложнений ОБП (инфицирование, некроз, ОН). Были сделаны выводы о том, что у пациентов с тяжелым ОБП, которым выполнили ЭПСТ, смертность была в 2 раза ниже, по сравнению с пациентами без ЭПСТ ( $p < 0.008$ ). В тоже время, у пациентов с легким течением ОБП разницы между группами не получено [155]. Однако, в данное исследование вошли все пациенты, как с различными причинами билиарной обструкции, так и с холангитом и без него, в связи с этим, по утверждению самих авторов исследования, положительный эффект мог быть обусловлен наличием гетерогенности групп по указанным выше параметрам.

Coutinho и соавт. в 2018 году провели метаанализ, в котором было проанализировано 10 РКИ, 1091 пациент. Авторы сравнивали консервативное лечение с ранней ЭПСТ (в течении 24 – 72 часов). Исследовались следующие исходы: смертность, развитие ОН, развитие местных осложнений (инфицирование, некроз), время до купирования болевого синдрома, сроки госпитализации и экономическая сторона вопроса. По результатам анализа исследователи установили, что статистической разницы между группами по развитию ОН и смертности не получено. Был сделан вывод о том, что ранняя ЭПСТ снижает риск развития местных осложнений, снижает время до купирования болевого синдрома и срок госпитализации, поэтому экономически более выгодна [104]. Нидерландской группой панкреатологов было проведено два крупных

исследования в 2020 г (APES) и в 2023 году (APES 2). В первом исследовании авторы провели анализ лечения 232 пациентов с ОБП (сравнение консервативного лечения со срочной ЭПСТ в течении 72 часов с момента заболевания). Из исследования были исключены пациенты с холангитом, который был диагностирован при поступлении. Были получены выводы о том, что группы не отличались по развитию ОН, некроза ПЖ, а также по развитию инфицированного некроза, однако отмечено, что холангит в группе консервативной терапии развивался чаще, по сравнению с группой ранней ЭПСТ (10% и 2% соответственно ( $p = 0,01$ )) [216]. Спустя 3 года было опубликовано второе исследование, в котором всем пациентам, которым планировали проведение ЭПСТ, предварительно проводили ЭУС (83 пациента), а контрольной группой являлись пациенты с консервативной терапией из исследования APES (113 пациентов). Наличие камней или сладжа на ЭУС выявлено у 58% пациентов, всем им проведено ЭПСТ с ревизией билиарного тракта, остальным пациентам была проведена консервативная терапия. Были получены выводы, что ЭПСТ в условиях отсутствия холангита и стойкой билиарной обструкции не приводит к улучшению результатов, что подтвердило выводы предыдущего исследования [216].

В тоже время, два крупных исследования, проведенных в США, имеют альтернативное мнение. Malli и соавт. в 2020 году опубликовали исследование, в котором проанализировали более 300 тысяч пациентов, проходивших лечение в различных клиниках США с 2004 по 2013 год. Все пациенты были с билиарным панкреатитом с доказанной причиной билиарной обструкции. Были сделаны выводы о том, что отказ от эндоскопического вмешательства у больных с ОБП приводит к ухудшению течения заболевания, подъему летальности, по сравнению с прооперированными пациентами. Авторы сделали вывод о том, что пациенты с ОБП должны быть госпитализированы в многопрофильные стационары с возможностью проведения ЭПСТ [214]. Weissman и соавт. в 2023 году опубликовали исследование, в которое включили 70 030 пациентов с ОБП, но без холангита. Всем пациентам было проведено ЭПСТ в различные сроки от момента заболевания (до 24 ч, от 24 до 72 ч, и более 72 ч). Срочная ЭПСТ (в течении первых

24 ч) была сопряжена со снижением смертности, более коротким пребыванием в стационаре, а ЭПСТ в первые 72 часа была сопряжена с меньшим риском развития ОН [201].

Nabi и соавт., в 2025 году по результатам анализа опубликованных исследований, посвященных ЭПСТ у пациентов с ОБП, пришли к выводу, что проведение ЭПСТ у пациентов без признаков механической желтухи и холангита не показано. ЭПСТ у пациентов со стойкой билиарной обструкцией, а также наличием холангита приводит к снижению смертности, а также местных и системных осложнений [158].

Несмотря на то, что нет единого мнения о сроках и показаниях к ЭПСТ у пациентов с ОБП, все авторы сходятся в одном мнении – всем пациентам с вклиненным конкрементом и/или холангитом необходимо выполнять билиарную декомпрессию как можно раньше, что отображено в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях [23].

### **1.8.3 Стентирование протока поджелудочной железы**

Профилактическое стентирование протока ПЖ уже длительное время внедрено в практику для лечения пациентов, которым необходимо эндоскопическое транспапиллярное вмешательство. Были проведены исследования, посвященные поиску причин возникновения постманипуляционного панкреатита [113], а также оценке эффективности метода. Например, Nakahara и соавтр., провели исследование, в которое было включено 2136 пациентов с холедохолитиазом, которым было проведено ЭРХРГ с ЭПСТ, у 55 пациентов была трудная канюляция желчного протока. Авторы сделали выводы о том, что постманипуляционный панкреатит возникает у пациентов с трудной канюляцией желчного протока. Также отмечено, что у пациентов с трудной канюляцией ОЖП и со стентом протока ПЖ риск возникновения панкреатита был

4,2%, тогда как без профилактического стентирования панкреатического протока – 29% ( $p < 0,05$ ). Авторы пришли к выводу, что всем пациентам с непреднамеренной канюляцией ГПП и/или попаданием контрастного препарата в проток ПЖ показано проведение профилактического стентирования ГПП [159]. Ito и соавтр. провели проспективное рандомизированное исследование, включающее 70 пациентов. Авторы сравнили две группы ( $n = 35$ ) пациентов с холедохолитиазом, у всех была непреднамеренная канюляция ГПП. В одной группе проводилось профилактическое стентирование (стент 4 см, 5 fr), а во второй – нет. Авторы получили данные, что постманипуляционный панкреатит в группе со стентом возникал в 2,9% случаев, тогда как в группе без – в 23% случаев ( $p < 0.05$ ). Авторы сделали выводы, что профилактическое стентирование ГПП при условии канюляции протока ПЖ помогает избежать развитие постманипуляционного панкреатита [70]. В связи с высокой эффективностью метода, Европейское общество эндоскопии (ESGE) в своих рекомендациях 2019 года отразило необходимость проведения профилактического стентирования ГПП в случаях непреднамеренной канюляции ГПП [119, 209].

Особенно остро вопрос о применении профилактического стентирования стоит у пациентов с билиарным панкреатитом, в связи с необходимостью проведения билиарной декомпрессии, тогда как вмешательство сопряжено с техническими трудностями в связи с наличием отека в области БСДПК, папиллита и тд. Fejes и соавт. провели проспективное исследование, в котором сравнили две группы пациентов с ОБП: группа с проведенной ЭПСТ без стентирования ГПП (60) и группа с проведенной ЭПСТ и с установленным профилактическим стентом (27). Пациентам устанавливался короткий стент малого диаметра (3-5 Fr, 4 см). Авторы пришли к выводу, что в группе пациентов с установленным стентом протока ПЖ осложнения (развитие распространенного парапанкреатита, панкреатогенного асцита, необходимость в наблюдении в отделении реанимации) развивались реже по сравнению с контрольной группой,  $p < 0.05$  [124]. Похожие результаты получили Dubravcsik и соавтр. Авторы сравнили проведение ЭПСТ со стентированием и без него у пациентов в ранние сроки ОБП и сделали выводы о

том, что у стентированных пациентов реже отмечались осложнения, по сравнению с пациентами без стента (9,8% vs 31,4%,  $p < 0,002$ ). Также в группе со стентом летальных исходов не отмечено, а в группе без стента – 4,28%. Авторы акцентируют внимание на необходимости стентирования протока ПЖ при ЭПСТ у пациентов с ОБП, особенно в ранние сроки заболевания и при сложной канюляции [105]. Схожее мнение имеют и многие другие авторы [188, 203]. Американские рекомендации по лечению ОП 2024г. рекомендуют установку профилактического стента в проток ПЖ у пациентов с высоким риском постманипуляционного панкреатита (при сложной канюляции, непреднамеренной канюляции и контрастировании) [60].

Другим показанием к стентированию протока ПЖ является лечение DPDS на этапе ОП. В последние годы, методику стентирования протока ПЖ используют для лечения синдрома разобщенного протока путем перевода внутреннего панкреатического свища в просвет ДПК посредством реканализации зоны повреждения. Такой метод нашел достаточно широкое применение как в случаях панкреонекроза, так и в иных случаях повреждения протока ПЖ [47, 114, 178]. Данному вопросу уделено большое внимание отечественных ученых. В.В. Дарвин и соавт. указывают на то, что проведение реканализации зоны некроза «длинным» (50 – 150 мм) стентом в ранние сроки заболевания (до 72 часов) приводит к улучшению состояния, снижению риска развития распространенного парапанкреатита [39]. А.В. Шабунин и соавт. провели исследование, в котором сравнили две группы пациентов с глубоким некрозом 1 типа («Модель 3»). Первой группе выполнено стентирование «длинным» стентом с заведением кончика стента за зону некроза, в контрольной группе стентирование не выполнялось, все пациенты поступили в ранние сроки заболевания (до 72 часов). Авторами были получены выводы о том, что у 72% пациентов с установленным стентом в последующие 2 суток было отмечено купирование болевого синдрома, снижения интоксикации, признаков ССВР (СРБ, лихорадка), а также, по данным инструментальных методов, отмечено отсутствие нарастания парапанкреатита. В контрольной группе отмечалось ухудшение течения заболевания, прогрессия

ССВР, нарастание парапанкреатита. В группе со стентом инфицирование некроза развилось у 22%, тогда как в контрольной группе у 42% ( $p < 0,05$ ). Авторы указывают на высокую эффективность данного метода лечения у пациентов с некротическим панкреатитом [46].

В нашей клинике ведутся работы по диагностике, а также лечению синдрома разобщенного панкреатического протока, основанные на глубине и критериях конфигурации некроза [6]. Представлен дифференциальный подход к лечению пациентов с некротическим панкреатитом, основанный на концепции конфигурации некроза. Было показано, что проведение эндоскопической реканализации протока ПЖ через зону некроза у пациентов с 1 типом конфигурации некроза (с расположением некроза в головке, шейке и начальных отделах тела ПЖ) в первые 3 дня болезни способствует уменьшению проявлений парапанкреатита. Для прогнозирования зоны глубокого некроза и целесообразности выполнения реканализации протока в 1-2 сутки болезни разработаны показания к вмешательству с помощью методики перфузионной КТ [10].

#### **1.8.4 Дренирование желчного протока после выполнения эндоскопической папиллосфинктеротомии и литоэкстракции**

Вопрос о дренировании билиарного тракта после ЭПСТ у пациентов с ОБП и механической желтухой стоит достаточно остро. Рекомендации по ретроградному дренированию ОЖП у пациентов с ОБП достаточно осторожны, в связи с риском нарастания панкреатической гипертензии и присоединения инфекции [45]. Абсолютным показанием к дренированию билиарного тракта в случае ОБП является наличие острого холангита. Однако, мнения исследователей в данном вопросе расходятся. Крупные зарубежные РКИ рекомендуют проводить дренирование билиарного тракта с помощью пластикового билиарного стента [55],

тогда как использование назобилиарного дренажа (НБД) рекомендуют только в случаях наличия гнойно-фибринозного воспаления, когда невозможна адекватная эвакуация гноя из ОЖП [61]. Исследователи акцентируют внимание на недостатках НБД: риск дислокации, физический дискомфорт для пациента. Преимуществом НБД является возможность проведения фистулографии с оценкой состояния билиарного тракта, более эффективное отведение гнойной желчи, возможность санации протока через НБД [55, 61]. В отечественной литературе отражается несколько иное мнение: у всех больных с острым холангитом рекомендуют проведение НБД [33]. Также проведение НБД предлагается как первый этап лечения при тяжелой желтухе (билирубин более 140 ммоль/л) и острым холангитом, а вторым этапом – билиодуоденальное протезирование пластиковым стентом [5]. Билиодуоденальное протезирование у пациентов с острым билиарным панкреатитом показано в случаях наличия тубулярного сужения ОЖП [30]. Также в литературе отражено мнение, что проведение стентирования ОЖП является «мостиком» для проведения холецистэктомии в случаях, когда невозможно провести одномоментное вмешательство: по мнению авторов дренирование ОЖП позволяет снизить риск развития билиарных осложнений (острый холецистит, рецидив холедохолитиаза) у пациентов с ОБП, ожидающих проведение холецистэктомии [20].

Важным является вопрос дренирования билиарного тракта в случае, когда не удастся одномоментно удалить конкремент из ОЖП. Данная ситуация возникает в случае наличия у пациента «сложного» холедохолитиаза. Четкого определения «сложного» холедохолитиаза нет, однако, в Европейских рекомендациях по эндоскопическому стентированию желчных протоков дано определение, что холедохолитиаз является сложным при размерах камня более 1,5 см, «необычной» форме (бочкообразная), а также в случаях расположения камня за зоной стриктуры желчного протока [119]. В Европейских рекомендациях рекомендована установка одного или двух пластиковых стентов, тогда как проведение назобилиарного дренирования рекомендовано только в случае наличия острого гнойного холангита [112, 119]. В отечественных рекомендациях по лечению осложнений ЖКБ

рекомендуется проведение или билиодуоденального стентирования, или назобилиарного дренирования без указаний на преимущество того или иного метода дренирования ОЖП [8].

### **1.8.5 Лапароскопическая холецистэктомия**

Проведение лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) у пациентов с ОБП является одним из наиболее важных этапов лечения пациента, направленного на устранение источника конкрементов. Однако, несмотря на важность проведения ЛХЭ как способа снизить риск рецидива ОБП, сроки проведения вмешательства остаются дискуссионными.

В отечественных рекомендациях по лечению ОП внимание срокам проведения ЛХЭ у пациентов с ОБП не уделяется [23]. В Американских рекомендациях 2024 года указывается, что проведение ЛХЭ в одну госпитализацию у пациентов с ОБП рекомендовано в случаях легкого и среднетяжелого течения ОБП, в случаях наличия некроза ПЖ рекомендовано отложить проведение ЛХЭ [60]. В рекомендациях всемирного конгресса по неотложной хирургии WSES 2019 года изложено, что у всех пациентов с легким течением ОБП должна быть проведена холецистэктомия для снижения риска рецидива и билиарных осложнений. В случаях наличия стойкой ОН, а также жидкостных парапанкреатических скоплений рекомендовано отложить вмешательство до полной регрессии симптомов [40].

Большинство авторов сходится во мнении, что проведение ЛХЭ у пациентов с легким ОБП должно быть проведено в одну госпитализацию. В случаях невозможности проведения ЛХЭ в одну госпитализацию Российские исследователи рекомендуют проведение ЭПСТ со стентированием ОЖП с целью снижения риска развития билиарных осложнений [20]. Похожее мнение отмечается и у зарубежных авторов, которые рекомендуют проведение ЭПСТ с целью

снижение риска обтурации ОЖП мелкими конкрементами в связи с вероятностью спонтанной миграции камней через зону папиллосфинктеротомии [137].

Актуальным вопросом остается вопрос о проведении холецистэктомии у пациентов ОБП с билиарным сладжем в желчном пузыре. Это связано с рецидивами острого панкреатита [171]. Установленной тактики лечения у этих пациентов нет [11, 17]. В литературе уделяется внимание как хирургическим, так и консервативным методам лечения. Некоторые авторы рекомендуют проведение холецистэктомии в случаях обнаружения билиарного сладжа и микролитиаза в ОЖП [217]. Rojas и соавт. ретроспективно проанализировали 253 пациента с билиарным сладжем в ЖП, у 48 пациентов была выполнена ЛХЭ, осложнений не было. 205 пациентов не оперировано: у 28% при повторном УЗИ данных за билиарный сладж в ЖП выявлено не было, у 18% были выявлены признаки конкрементов в ЖП, у остальных сохранялись признаки билиарного сладжа. Авторы пришли к выводу, что билиарный сладж – показание проведению ЛХЭ, однако, перед вмешательством рекомендовано повторно УЗИ [101]. В отечественной литературе уделяют большое внимание консервативной терапии билиарного сладжа, однако крупных проспективных исследований нет [1, 2].

## 1.9 Выводы по главе 1

Данные литературы свидетельствуют о том, что вопросы диагностики и лечения острого билиарного панкреатита являются актуальными. Это обусловлено ростом числа больных, новыми данными о различном патогенезе болезни, причинах нарушения оттока желчи в ДПК, критериях тяжести, обусловленных холангитом и некрозом паренхимы ПЖ. Проводится большое число исследований, направленных на изучение показаний и сроков проведения декомпрессионных транспапиллярных вмешательств в зависимости от причин нарушения желчеоттока, сроках выполнения холецистэктомии, однако единого мнения нет.

Существующие критерии тяжести течения ОП заостряют внимание на органную дисфункцию (ее наличие и длительность), но они не показывают причину развития тяжелого ОБП. Последние годы возрастает интерес к определению патогенеза ОБП, определены его типы: билиарный (с преобладанием холангита) и панкреатический (с преобладанием некроза поджелудочной железы). Данных о возможных различных причинах нарушения оттока желчи двенадцатиперстную кишку в генезе ОБП различной тяжести недостаточно.

В связи с эволюцией методов диагностики стали появляться данные о высоком значении билиарного сладжа и микролитиаза в генезе ОБП. В литературе акцентируется внимание на том, что тяжесть изменений в печени, при наличии билиарного сладжа в ОЖП, не уступает другим причинам (холедохолитиаз, вклиненный конкремент), однако нет достаточно данных о сравнении течения панкреатита при различных причинах обструкции ОЖП.

Современные методы лечения ОБП направлены на устранение причины развития заболевания – устранения билиарного блока. Наиболее малотравматичным методом являются эндоскопические методы лечения. Однако, показания и время выполнения вмешательства остаются предметом дискуссии. Четко установленными показаниями к ЭПСТ, признанными всеми исследователями, является острый холангит и вклиненный конкремент, тогда как в иных случаях (холедохолитиаз без вклиненного конкремента, билиарный сладж) четких указаний нет. Другим важным вопросом является решение об установке стента в проток ПЖ. Известны два показания: профилактика постмапуляционного панкреатита и реканализация протока через зону некроза ПЖ, однако данные показания не закреплены в клинических рекомендациях.

Важным этапом лечения больных острым билиарным панкреатитом является холецистэктомия для снижения риска рецидива заболевания. Остаются вопросы о сроках вмешательства и целесообразности холецистэктомии при билиарном сладже в желчном пузыре. Недостаточно исследований о профилактике острого панкреатита после ЭПСТ и литоэкстракции с целью проведения холецистэктомии в одну госпитализацию. Изучение литературы позволило

уточнить наиболее важные проблемы острого билиарного панкреатита, которые явились предметом изучения и определили целесообразность проведения представленной работы.

## ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика больных и дизайн исследования

В работе представлен ретроспективный анализ лечения 111 больных острым билиарным панкреатитом, поступивших в ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» ДЗМ (клиническая база кафедры госпитальной хирургии ИКМ им. Н.В.Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) в период с 2017 по 2023 год. Все пациенты страдали желчекаменной болезнью. Хронический калькулезный холецистит был выявлен у 96 пациентов, острый калькулезный холецистит – у 9 пациентов, ранее перенесенная холецистэктомия отмечена у 6 пациентов.

Группу исследования составили больные с признаками острого билиарного панкреатита, подтвержденными общепринятыми клиническими критериями. Конкретно: мужчин было 36 (32%), женщин – 75 (68%). Возраст варьировался от 31 до 98 лет ( $66 \pm 17$  лет). В первые сутки появления жалоб поступили 62 (55%) пациентов, во 2 сутки – 21 (18%), в 3 и более ( $5,5 \pm 3$  суток) – 28 (25%). Подавляющее число пациентов поступило в первые сутки болезни (Рисунок 1).

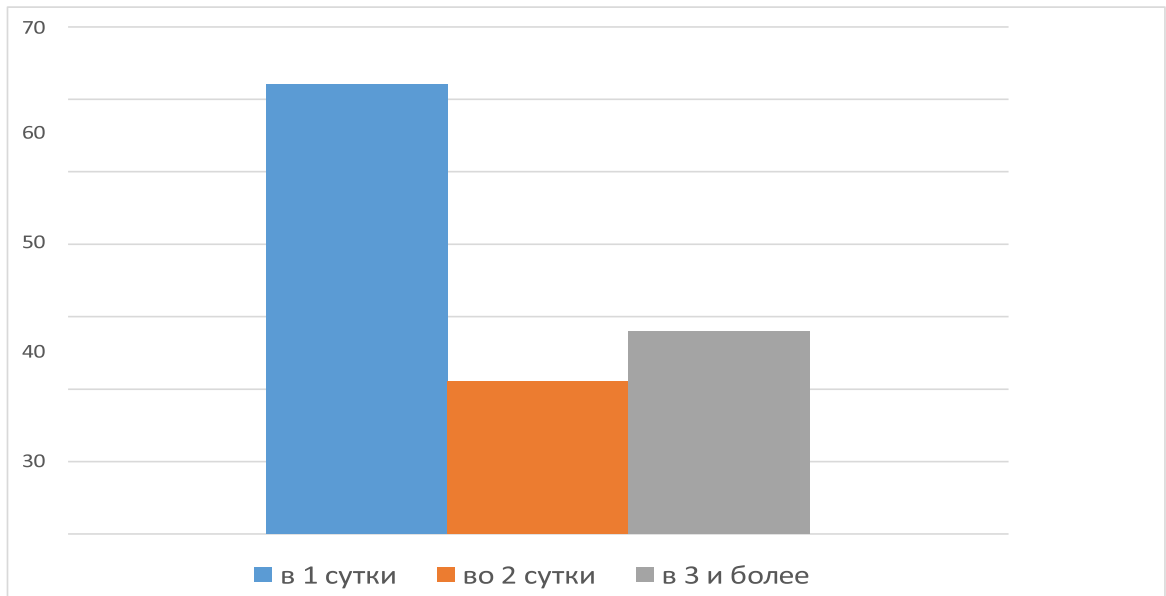


Рисунок 1 – Распределение пациентов по срокам госпитализации от начала болезни

Дизайн исследования включает ретроспективное одноцентровое продольное клиническое исследование. Критерии включения: пациенты с ОБП, которым выполнено дуоденоскопия с оценкой большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДПК). Критерии не включения пациентов в исследование: пациенты с острым панкреатитом иной, не билиарной этиологии, пациенты с постманипуляционным панкреатитом, пациенты со злокачественными заболеваниями билиопанкреатодуоденальной зоны, пациенты с обострением хронического панкреатита. Критерии исключения: возраст менее 18 лет, отказ пациента от лечения в стационаре, отсутствие проведенной пациенту дуоденоскопии с осмотром большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДПК).

В зависимости от причины нарушения желчеоттока (по данным дуоденоскопии и ЭПСТ) были выделены 3 группы больных: билиарный сладж (1 группа, 23 больных), вклиненный конкремент (2 группа, 33 больных), холедохолитиаз (3 группа, 35 больных). 4 группу составили 20 пациентов, у которых, несмотря на соответствие критериям включения, после проведения дуоденоскопии инвазивных вмешательств не производили.

## **2.2 Методы исследования**

### **2.2.1 Ультразвуковое исследование**

Ультразвуковое исследование являлось скрининговым методом обследования пациентов с ОБП и выполнялось всем пациентам как на уровне приемного отделения, так и в динамике. При УЗИ изучали состояние печени, желчного пузыря (признаки острого воспаления, наличие билиарного сладжа, конкрементов, их размеры), внутри- и внепеченочных желчных протоков (диаметр, наличие конкрементов), поджелудочной железы (размеры, диаметр протока, наличие жидкостных скоплений). Также изучали наличие асцит. При наличии выпота в брюшной полости, перипанкреатических жидкостных скоплений выполняли пункции и дренирования под ультразвуковым наведением, а также чрезкожное дренирование желчного пузыря у больных острым калькулезным холециститом.

### **2.2.2 Методика компьютерной томографии**

60 пациентам с острым билиарным панкреатитом выполнено МСКТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием. Сканирование проводили в краниокаудальном направлении на задержке дыхания после вдоха. Всем пациентам вводили контрастное йод-содержащее вещество – омнипак 100 мл (концентрация йода 350 мг/мл), 3 мл в секунду или йогексол 100 мл (концентрация йода 300 мг/мл) с аналогичной скоростью. КТ проводилось по стандартному протоколу с оценкой нативной, артериальной, венозной и отсроченной фаз. Оценка КТ-исследований проводилась с помощью программы «Vidar Dicom Viewer».

9 пациентам выполнена перфузионная компьютерная томография поджелудочной железы. Перфузионную КТ выполняли на томографе Canon Aquilion Prime SP (Япония). Использовали контрастные йодсодержащие препараты Йопромид 370 мг йода/мл и Йомепрол 400 мг йода/мл. В анализе наличия некроза ПЖ оценивали показатель скорости артериального кровотока (AF).

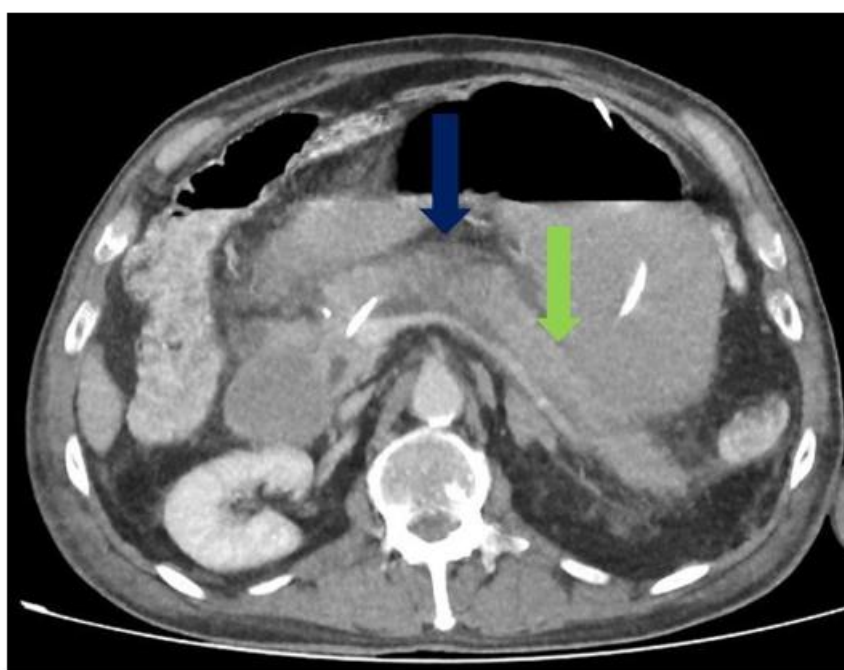
*Методика определения некроза ПЖ.* Состояние паренхимы поджелудочной железы оценивали по наличию гомогенности контрастирования ткани в различных отделах ПЖ: головке, шейке, теле и хвосте.

Нормальные значения плотности поджелудочной железы в нативном исследовании составляют от +25 до +45 ед. Н. Плотность железы зависит от наличия возрастной инволюции тканей ПЖ, жировой инфильтрации или фиброза паренхимы. После контрастирования здоровая, неизменная поджелудочная железа адекватно накапливает контрастное вещество, что приводит к повышению ее рентгенологической плотности до +90 ед. Н в венозную фазу исследования. Если в проекции паренхимы поджелудочной железы определяются зоны плотностью от 0 до +20 ед. Н, не накапливающие контрастный препарат, то такие изменения трактуются как некроз поджелудочной железы [35, 44].

Конфигурацию некроза определяли по синтопии некроза ПЖ, а также по наличию функционирующей паренхимы за зоной некроза. Глубина некроза являлась важным предиктором повреждения панкреатического протока. Неглубоким считали некроз менее 50% от толщины паренхимы ПЖ без вовлечения в процесс ГПП, глубоким считали некроз, занимающий более 50% поперечного сечения паренхимы ПЖ с вовлечением в процесс ГПП, также выделяли полный поперечный некроз паренхимы ПЖ – вовлечение в некротический процесс всей толщины паренхимы ПЖ [13].

Принципиально выделяли два типа конфигурации некроза ПЖ: **1 тип** некроза, когда за зоной некротически измененных тканей присутствует функционирующая паренхима, способная секретировать панкреатический сок. Такой тип может наблюдаться при любой локализации некроза. При данном типе

некроза ПЖ, при условии глубокого некроза, отсутствует адекватный пассаж панкреатического сока в ДПК, формируется внутренний панкреатический свищ, что приводит к формированию обширных парапанкреатических скоплений с высоким уровнем активности  $\alpha$ -амилазы (Рисунок 2). При **2 типе** некроза поджелудочной железы, функционирующая паренхима за зоной некроза ПЖ отсутствует, в связи с чем предпосылок для формирования внутреннего свища нет. Такой тип некроза ПЖ может протекать с различным объемом поражения тканей ПЖ [6, 13].



→ Зона некроза ПЖ
 → Функционирующая паренхима

Рисунок 2 – Компьютерная томограмма, венозная фаза, аксиальная проекция. 1 тип конфигурации некроза ПЖ

У пациентов, которым выполнялась перфузионная КТ поджелудочной железы, оценивали скорость артериального кровотока (AF). Скорость кровотока ниже 52 мл/мин/100 мл оценивалась как риск развития глубокого некроза поджелудочной железы [10].

*Методика оценки тяжести морфологических изменений в забрюшинной клетчатке.* Для оценки распространения поражения забрюшинной клетчатки (парапанкреатита) использовалась классификация, разработанная Ishikawa et al.

(2006). Она основана на КТ признаках распространенности воспалительных изменений в забрюшинной клетчатке и включает 5 степеней градации (Рисунок 3): 1 ст – изменения в передней преренальном пространстве или корне мезоколон; 2 ст – изменения клетчатки в области латерального канала или по заднему листку преренальной фасции; 3 ст – изменения в ретроколической клетчатке отграниченные комбинированной межфасциальной плоскостью (фасция Toldt); 4 ст – распространение инфильтрации на предбрюшинную клетчатку и/или на собственную околопочечную клетчатку; 5 ст – распространение на собственно забрюшинную клетчатку.

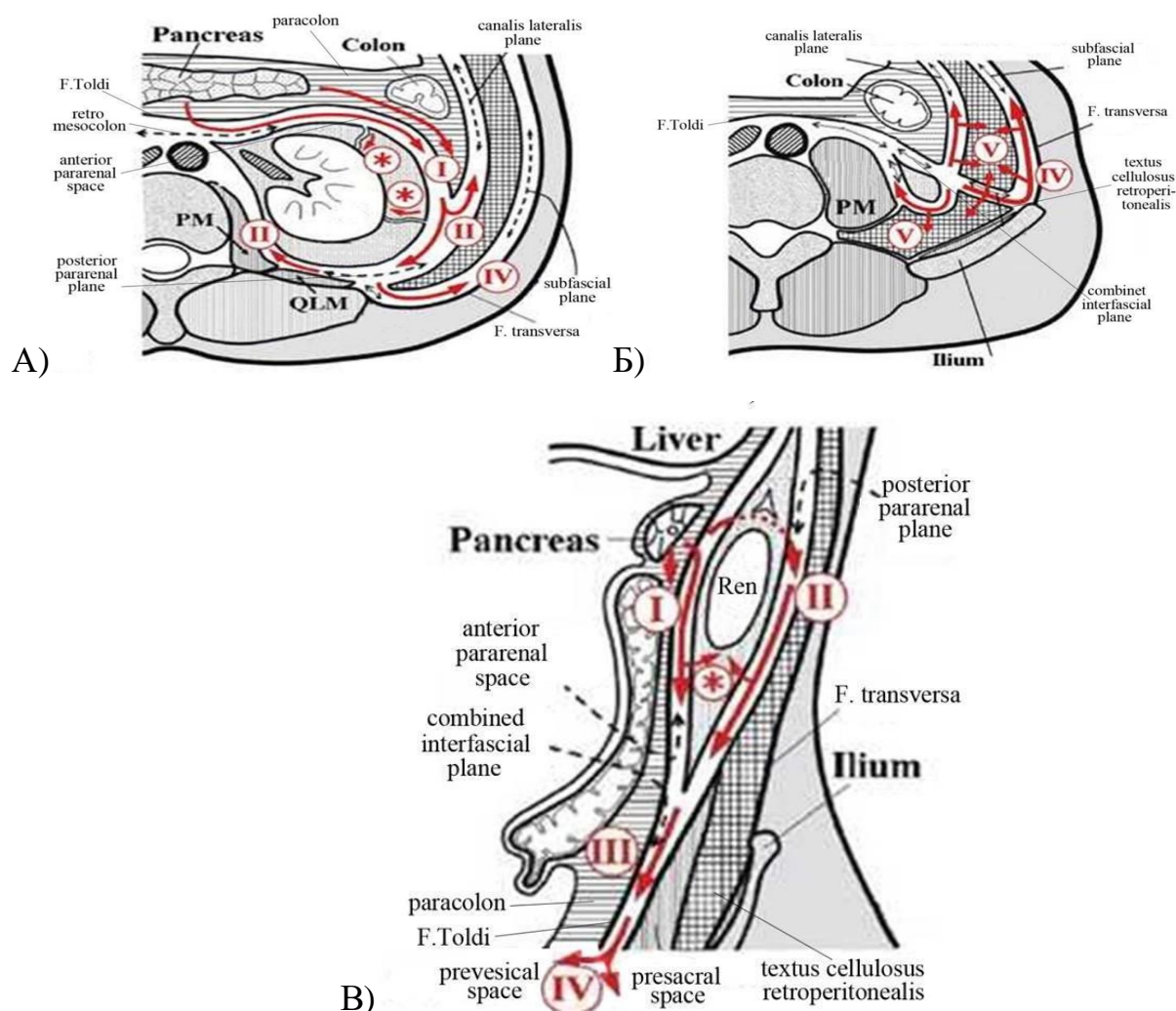
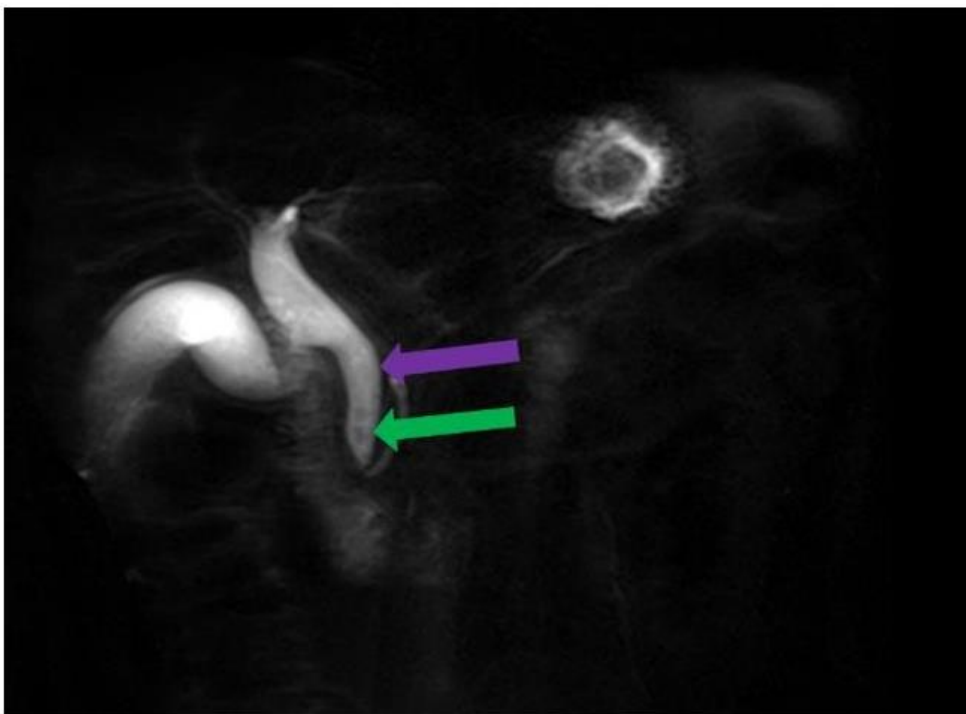


Рисунок 3 – Схема распространения парапанкреатического воспаления по градации Ishikawa et al. в различных плоскостях: А) горизонтальная плоскость на уровне L2 – L3, Б) горизонтальная плоскость каудальнее уровня почек, В) сагиттальная плоскость

При 3 – 5 ст парапанкреатит считали распространенным, при 1 – 2 ст парапанкреатит – локальным.

### 2.2.3 Методика магнитно-резонансной томографии

31 пациенту была выполнена магнитно-резонансная холангиопанкреатикография. Проведение МРТ-исследования проводилось в случаях, когда иные не инвазивные методы исследования, такие как УЗИ и КТ, не могли с высокой достоверностью дать ответ о наличии билиарной обструкции, а также ее причины. Исследования проводились на аппарате Toshiba Vantage Titan 1.5T. Исследовались как типичные срезы в различных плоскостях, так и 3D реконструкции протоковой системы печени и поджелудочной железы (Рисунок 4).



→ Расширенный общий желчный проток

→ Два конкремента в терминальном отделе общего желчного протока

Рисунок 4 – 3D-реконструкция изображения протоковой системы печени на МРТ

МРТ выполнялась при наличии у пациента противопоказаний к выполнению КТ (аллергия на йод-содержащие препараты, беременность), а также с целью оценки желчевыводящих путей (диаметр, наличие сладжа, конкрементов).

#### **2.2.4 Эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта**

Всем больным проводилось эндоскопическое исследование слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта с обязательным осмотром зоны БСДПК, выявлении расширенных вен пищевода и желудка, эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки.

Всем пациентам с целью осмотра зоны БСДПК пациентам выполняли дуоденоскопию аппаратом с боковой оптикой (видеодуоденоскоп OLYMPUS TJF-Q180V, электрохирургическая установка ESG-100). При проведении дуоденоскопии оценивали слизистую оболочку в зоне БСДПК, наличие геморрагий, налета фибрина, гиперемии, отека, наличие или отсутствие желчи в двенадцатиперстной кишке и желудке, а также наличие поступления желчи из БСДПК, наличие вклиненного конкремента в БСДПК.

Критериями наличия папиллита у пациента были адаптированные Сиднейские критерии воспаления слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки: эритема, наличие эрозий, наличие геморрагий [180, 196].

Критериями нарушения желчеоттока были: отсутствие поступления желчи из БДС, отсутствие наличия желчи в просвете ДПК.

### 2.2.5 Лабораторные методы исследования

Всем пациентам выполняли лабораторные методы исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови (с определением активности  $\alpha$ -амилазы, АСТ, АЛТ, уровня билирубина, уровня креатинина), оценка свертываемости крови. Определяли маркеры системного воспаления: С-реактивный белок, прокальцитонин (выполняли как качественный, так и количественный тесты). Также проводили микробиологическое исследование крови, мочи, асцита, желчи, с определением микробного состава и антибиотикочувствительности.

### 2.3 Оценка тяжести острого билиарного панкреатита

В связи с тем, что патогенез ОБП связан с нарушением оттока желчи через БСДПК, сопряжен с холангитом и механической желтухой, изучены не только критерии тяжести острого панкреатита, изложенные в отечественных и международных рекомендациях, но и степень выраженности холангита [208].

*Оценка тяжести ОБП по наличию и длительности органной дисфункции.*

Согласно общепринятым международным рекомендациям, легким ОП является заболевание без признаков органной или полиорганной недостаточности, при ОП средней тяжести отмечают органную недостаточность продолжительностью менее 48 часов (транзиторная), при тяжелом ОП – более 48 часов (персистирующая). Выделяли 3 системы органов: сердечно-сосудистая, дыхательная недостаточности, острое повреждение почек.

Острую дыхательную недостаточность определяли как «неспособность самостоятельно поддерживать газовый состав крови, либо достижение его за счет усиления деятельности внешнего дыхания» [12, 43].

Острую сердечно-сосудистую недостаточность определяли как «неспособность сердца и сосудистого русла обеспечивать адекватное кровоснабжение тканей, критерием сердечно-сосудистой недостаточности является снижение систолического давления менее 90 мм.рт.ст, несмотря на инфузионную поддержку»[12, 43].

Острое почечное повреждение определяли как «быстрое развитие дисфункции почек в результате воздействия ренальных и экстраренальных факторов». Оценку ОПП проводили по критериям KDIGO 2012 года по наличию хотя бы одного из нижеперечисленных критериев:

- нарастание креатинина  $>26$  мкмоль/л в течении 48 часов
- нарастание креатинина  $\geq 1,5$  раза от исходного, которое, как известно, или предполагается, произошло в течении 7 суток
- объем мочи  $<0,5$  мл/кг/ч в течении 6 часов [43, 143].

*Оценка тяжести ОБП по наличию и выраженности холангита.* Наличие холангита определяли как по эндоскопическим критериям и результатам посевов желчи, так и по Токийским рекомендациям 2019 года. Критерии наличия у пациента холангита были следующими (Токийские критерии):

А – системное воспаление: А1 – лихорадка или озноб, А2 – лабораторные признаки воспалительной реакции (лейкоцитоз/лейкопения, повышенные маркеры воспаления (СРБ, прокальцитонин)

Б – признаки холестаза: Б1 – гипербилирубинемия (более 35 мкмоль/л), Б2 – отклонение от нормы показателей функции печени (ЩФ, АСТ, АЛТ)

С – состояние протокой системы: С1 – билиарная гипертензия, С2 – доказательства причины билиарной обструкции (стриктура, камень)

При совпадении 1 пункта в группе А и одного из пункта в группе Б или С, диагноз является предположительным. При совпадении минимум одного пункта из каждой группы, диагноз холангита является точным.

Согласно Токийским критериям, острый холангит имеет степени тяжести (Grade):

1. Холангит 1 степени (легкий) – при отсутствии признаков острого холангита 2 и 3 степени, но при наличии диагностических критериев холангита.
2. Острый холангит 2 степени (средней степени тяжести):
  - Лейкоцитоз более  $12\ 000/\text{мм}^3$  или лейкопения менее  $4000/\text{мм}^3$
  - Лихорадка более  $39^\circ\text{C}$
  - Возраст более 75 лет
  - Гипербилирубинемия более  $130\ \mu\text{моль/мл}$
  - Гипоальбуминемия
3. Острый холангит 3 степени (тяжелый холангит):
  - Сердечно-сосудистая недостаточность, требующая введения дофамина более  $5\ \mu\text{кг/кг}$  в минуту или поддержка с помощью норадреналина
  - Неврологическая недостаточность: нарушение сознания
  - Почечная недостаточность: олигурия или гиперкреатининемия более, чем  $180\ \mu\text{моль/л}$
  - Нарушение функции печени: МНО более 1.5
  - Уровень тромбоцитов менее  $100\ 000/\text{мм}^3$

Для постановки диагноза холангита 2 и 3 степени необходимо как минимум 2 критерия 2 степени или же хотя бы 1 критерий 3 степени.

#### **2.4 Методы лечения больных острым билиарного панкреатита**

В лечении пациентов ОБП использовали как консервативные, так и инвазивные методы лечения: эндоскопические транспапиллярные вмешательства (папиллосфинктеротомия с литоэкстракцией, назобилиарное дренирование, билиодуоденальное стентирование, стентирование протока ПЖ, чрескожные пункционно-дренирующие вмешательства под контролем УЗИ (формирование холецистостомы, дренирование жидкостных скоплений рюшной полости и

забрюшинного пространства, санационно-дренирующие вмешательства через забрюшинные доступы (бурсо-, люмбостомы) [43].

### **2.4.1 Консервативная терапия**

С целью адекватной анальгезии, всем пациентам назначались препараты НПВС. В случаях наличия болевого синдрома, не купируемого НПВС, а также для лечения внутрибрюшной гипертензии и пареза кишечника, пациентам устанавливался эпидуральный катетер с введением Наропина 0,2% (2 мг/мл) с коррекцией скорости введения. С целью борьбы с парезом кишечника, а также нутритивной поддержки в ранние сроки заболевания пациентам устанавливался тонкий назоинтестинальный зонд за связку Трейтца. В зонд вводился физиологический раствор хлорида натрия, а также проводилась энтеральная нутритивная поддержка. При отсутствии у пациента признаков системного воспаления, в профилактических целях, антибиотики не назначались. При возникновении потребности в антибиотикотерапии, эмпирически назначались антибиотики согласно СКАТ 3 (2018 год) с последующей коррекцией по результатам посевов. Всем пациентам, при отсутствии противопоказаний, назначалась антикоагулянтная терапия, проводилась профилактика эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ с помощью ингибиторов протонной помпы [43].

### **2.4.2 Эндоскопические транспапиллярные вмешательства**

91 пациенту были выполнены транспапиллярные вмешательства: папиллосфинктеротомия с экстракцией сладжа или конкрементов – 91,

назобилиарное дренирование – 33, стентирование протока поджелудочной железы – 34 пациентам. 20 пациентам, несмотря на соответствие критериям включения, транспапиллярные вмешательства не проводились в связи с отсутствием достоверных признаков билиарной обструкции на этапе проведения не инвазивных методов исследования.

Все пациенты, которым были выполнены транспапиллярные вмешательства, проходили предоперационное обследование с максимальным объемом не инвазивных методов исследования с целью исключения проведения вмешательств без показаний.

Целями выполнения эндоскопических вмешательств были: билиарная декомпрессия и восстановление адекватного пассажа желчи, купирование холангита, восстановление адекватного пассажа панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку.

Показаниями к проведению ЭПСТ были: наличие признаков билиарной обструкции, механической желтухи.

Показания к установке назобилиарного дренажа включали: наличие эндоскопических признаков гнойного холангита, наличие множественного холедохолитиаза.

Показания к стентированию протока ПЖ:

1. Профилактика постманипуляционного панкреатита (непреднамеренная канюляция ГПП, атипичная папиллосфинктеротомия, выраженный отек тканей в области БСДПК)

2. Реканализация некроза (заведение стента за зону некроза ПЖ)

Дренирование панкреатического протока проводили как короткими пластиковыми стентами (30 – 50 мм, 5 -7 Fr) с целью профилактики

постманипуляционного панкреатита, так и длинными стентами (70 – 110 мм, 5 -7 Fr) с целью заведения стента в проток за зону некроза и восстановления пассажа панкреатического секрета в ДПК (реканализация некроза). При данной манипуляции проток поджелудочной железы сохранял свою каркасность, несмотря на то, что сам был вовлечен в некротический процесс. Это позволяло дренировать

панкреатический сок от жизнеспособной паренхимы через некротически измененную ткань поджелудочной железы. Наружный конец стента находился в просвете ДПК. Короткие стенты, установленные с профилактической целью, удалялись через 5-7 суток, после купирования признаков острого панкреатита. Длинные удалялись через 1 месяц после выписки пациента, при условии купирования признаков острого панкреатита.

### **2.4.3 Лапароскопическая холецистэктомия**

Лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) была выполнена 22 пациентам, 6 пациентам холецистэктомия проведена ранее, 83 пациентам выполнение хирургического вмешательства отложено на второй этап лечения.

ЛХЭ выполняли пациентам с легким течением острого панкреатита, при купировании признаков холангита. При условии наличия распространенного парапанкреатита, признаков некротических изменений в паренхиме поджелудочной железы, проведение хирургического вмешательства откладывалось на повторную госпитализацию. В случае отказа пациента от операции хирургическое вмешательство также не проводилось.

Вмешательство проводилось при помощи лапароскопической стойки Karl Storz 4К, а также набора лапароскопических инструментов Karl Storz.

### **2.4.4 Чрескожные пункционно-дренирующие вмешательства под ультразвуковым контролем**

Миниинвазивные вмешательства выполняли для эвакуации жидкости из брюшной полости при ферментативном перитоните, для выполнения чрескожной

чрезпеченочной холецистостомы, для перевода внутреннего панкреатического свища в наружный у больных с глубоким некрозом 1 типа конфигурации, для дренирования инфицированных скоплений. Всем пациентам, перед дренированием парапанкреатических скоплений, с целью уточнения характера скопления, их объема, а также оценки состояния протоковой системы ПЖ и ее связи с жидкостными скоплениями, проводили КТ ОБП с в/в болюсным контрастированием.

Для чрезкожного дренирования использовали дренажи по типу Pigtail, различного диаметра. В жидкостное скопление дренажи устанавливали по методу Сельдингера. Дренаж подшивался к коже, устанавливался мешок для сбора отделяемого.

#### **2.4.5 Оперативное лечение**

В лечении осложнений острого панкреатита использовался принцип «Step-up approach». Метод заключается в применении оперативного лечения начиная с малоинвазивных методов до максимальной инвазии, при условии отсутствия эффекта от предыдущих методик лечения [44, 146, 215].

Оперативное лечение проводилось пациентам в стадии гнойно-септических осложнений. Проводили вскрытие и дренирование всех жидкостных скоплений, некрсеквестрэктомию. Лечение и решение вопроса об объеме вмешательства основывалось на результатах КТ.

Использовались миниинвазивные трансабдоминальные доступы (срединная лапаротомия, левый/правый трансректальные доступы) и внебрюшинные доступы (люмботомия, доступ по Пирогову). При хирургическом вмешательстве удалялись только подвижные секвестры, которые являлись некротизированными.

## 2.5 Статистическая обработка данных

Для анализа полученных данных в исследовании была использована комбинация статистических пакетов: Microsoft Office Excel 2019 и Jamovi version 2.3.28.

Основные характеристики исследования были изучены с помощью параметрических методов, позволяющих получить наиболее полное представление о структуре данных. Описание данных осуществлялось с использованием различных показателей в зависимости от характера распределения. Процент от общего числа применялся для описания категориальных переменных. Среднее  $\pm$  стандартное отклонение использовался для количественных переменных с нормальным распределением. Медиана  $\pm$  межквартильный размах применялась для количественных переменных с распределением, отличным от нормального. Проверка нормальности распределения в выборках была необходима для выбора соответствующих статистических методов анализа. Для этой цели был использован критерий Шапиро-Уилка, который проверяет гипотезу о нормальном распределении данных. Для сравнения количественных показателей выборок использовались разные методы в зависимости от характера распределения данных. Критерий Стьюдента применялся для сравнения средних значений двух групп с нормальным распределением или с распределением, близким к нормальному. U-критерий Манна-Уитни применялся для сравнения средних значений двух групп с распределением, отличным от нормального. Сравнение качественных показателей разных групп проводилось с применением критерия  $\chi^2$  (хи-квадрат). При сравнении данных в трех и более группах применялись следующие методы: ANOVA-тест использовался для выборок с распределением, близким к нормальному, позволяет определить, есть ли статистически значимые различия между средними значениями нескольких групп, критерий Краскела-Уоллиса применялся для выборок с ненормальным распределением. С целью получения данных сравнений групп при исследовании более, чем 2 групп, использовался тест

Тьюки, позволяющий сравнить группы попарно, исключая возможность возникновения ошибки первого рода. Для оценки эффективности метода диагностики использовался ROC – анализ с расчетом площади под кривой (AUC), специфичности и чувствительности теста. Площадь под кривой 0.5 – 0.6 предполагала отсутствие диагностической ценности теста, 0.7 – 0.8 – хорошая диагностическая ценность, 0.8 – 0.9 – отличная, более 0.9 – идеальная. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off (точка отсечения) определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Вероятность  $p < 0,05$ , полученная в результате статистических тестов, рассматривалась как достаточная для вывода о достоверности различий между вариационными рядами, то есть о том, что различия между группами не являются случайными, а отражают реальные различия в изучаемых переменных.

### ГЛАВА 3. КРИТЕРИИ ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО БИЛИАРНОГО ПАНКРЕАТИТА

Как было показано во 2 главе, в работе изучали особенности проявления ОБП у больных с различной причиной нарушения оттока желчи в ДПК. В данной главе проведен сравнительный анализ данных анамнеза, клинико-инструментальных и лабораторных показателей, отражающих тяжесть ОП и возможные причины и критерии, ее определяющие. Среди причин, влияющих на тяжесть ОБП, особое внимание уделяли наличию у пациента острого холангита, некроза паренхимы ПЖ и его конфигурации (оценка глубины и локализации некроза, наличие жизнеспособной паренхимы дистальнее некроза), изучали распространенность парапанкреатита. Рассмотрены следующие группы больных: 1 группа (n 23) – причиной оттока желчи был билиарный сладж, 2 группа – (n 33) вклиненный конкремент, 3 группа (n 35) – холедохолитиаз без острой обструкции желчного протока, 4 группа (n 20) – пациенты, у которых после проведения дуоденоскопии ЭПСТ не производили.

#### 3.1 Возраст, пол, длительность жалоб до поступления в клинику

Данные представлены в Таблице 1. Возраст пациентов по группам был следующим: 1 группа –  $62 \pm 14$  лет, 2 группа –  $68 \pm 20$  лет, 3 группа –  $72 \pm 20$  лет, 4 группа –  $63 \pm 15$  лет. Достоверной статистически значимой разницы по возрасту между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ). Половая принадлежность: в 1 группе было 6 мужчин и 17 женщин, во 2 группе соответственно 9 и 24, в 3 группе – 15 и 20, в 4 группе – 6 и 14. Во всех группах, кроме группы 3, где достоверной гендерной разницы не выявлено, внутри групп преобладали лица женского пола ( $p < 0.05$ ),

однако достоверной разницы по половому признаку между группами не выявлено ( $p > 0.05$ ).

Длительность заболевания до момента поступления в стационар была следующей: 1 группа –  $48 \pm 11$  часов, 2 группа –  $49.6 \pm 9.2$  часов, 3 группа –  $57 \pm 12$  часов, 4 группа –  $34 \pm 9$  часов. Достоверной разницы между группами по срокам поступления не получено,  $p > 0.05$ .

Таблица 1 – Характеристики пациентов различных групп по возрасту, полу, срокам поступления в стационар

Группа пациентов	Возраст (лет)	пол		Срок до госпитализации (часы)
		М	Ж	
1 группа (n = 23)	$62 \pm 14$	6	17	$48 \pm 11$
2 группа (n = 33)	$68 \pm 20$	9	24	$49.6 \pm 9.2$
3 группа (n = 35)	$72 \pm 20$	15	20	$57 \pm 12$
4 группа (n = 20)	$63 \pm 15$	6	14	$34 \pm 9$
p-value	По всем вариантам сравнения групп достоверной разницы не выявлено – $p > 0.05$			

Из Таблицы 1 следует, что исследуемые группы пациентов были сравнимы по возрасту, полу, срокам заболевания до поступления в клинику.

В первые сутки заболевания поступило в 1 группе 14 (60%), во 2 группе – 17 (51%), в 3 – 16 (48%), в 4 – 15 (75%) пациентов. Отмечается преобладание пациентов, поступивших в первые сутки, в группах 1 и 4 (Рисунок 5) ( $p_{1 \text{ и } 3} = 0,044$ ,  $p_{2 \text{ и } 4} = 0,049$ ,  $p_{3 \text{ и } 4} = 0,044$ ).

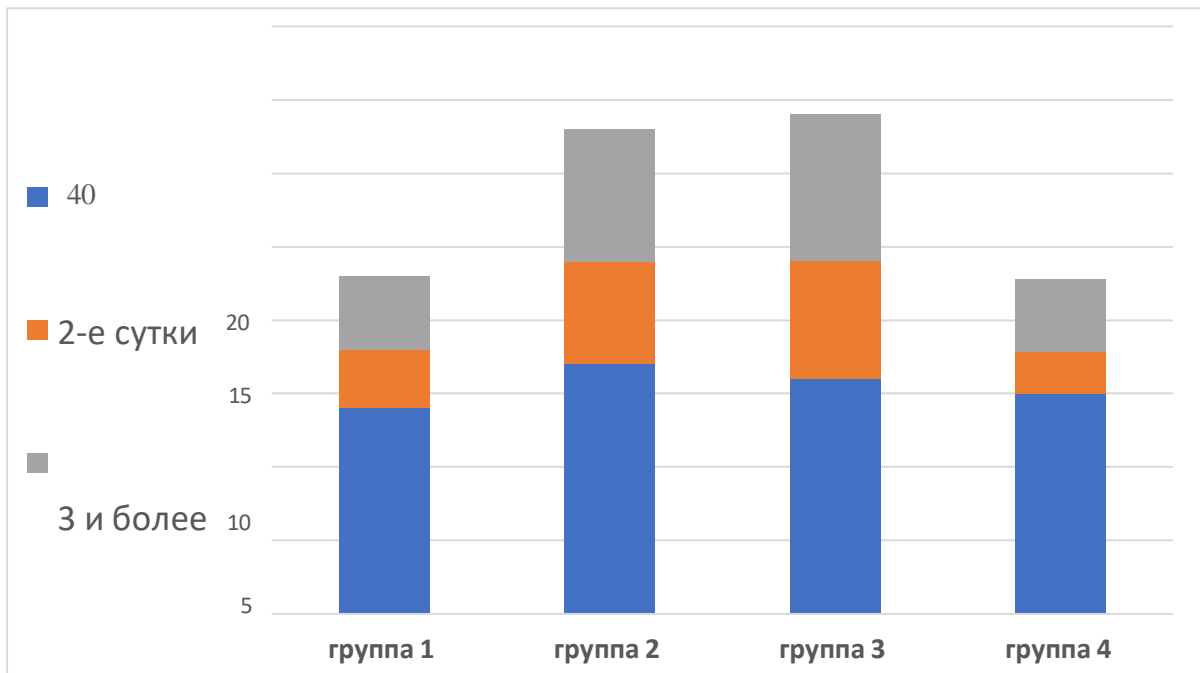


Рисунок 5 – Диаграмма распределения пациентов по срокам от начала заболевания до поступления в стационар

### 3.2 Выраженность желчной гипертензии, уровни билирубина, цитолитических ферментов и активности $\alpha$ – амилазы крови

*Выраженность билиарной гипертензии в группах.* При поступлении всем пациентам измерялся диаметр ОЖП под контролем УЗИ. Диаметр ОЖП, до выполнения билиарной декомпрессии, был следующим: 1 группа –  $8.4 \pm 3$  мм, 2 группа –  $10.4 \pm 3.7$  мм, 3 группа –  $10 \pm 3.5$  мм, 4 группа –  $6.9 \pm 2.1$  мм (Таблица 2).

Таблица 2 – Диаметр ОЖП в первые сутки поступления пациентов

Группа пациентов	Диаметр ОЖП (мм)	p-value
1 группа (n = 23)	$8.4 \pm 3$	0.003*
2 группа (n = 33)	$10.4 \pm 3.7$	0.001*
3 группа (n = 35)	$10 \pm 3.5$	0.001*
4 группа (n = 20)	$6.9 \pm 2.1$	

Примечание: \* по сравнению с 4 группой.

Из Таблицы 2 следует, что достоверной разницы между группами 1 – 3 не было ( $p > 0.05$ ), отмечается достоверная статистически значимая разница между группами 1 – 3 и группой 4. Таким образом, в группе больных с ОБП, которым ЭПСТ не производили, диаметр ОЖП был достоверно меньше, чем во всех других группах, незначительно превышал референсные значения.

*Оценка общего билирубина, цитолитических ферментов,  $\alpha$ -амилазы в группах.* Всем пациентам, в день госпитализации до проведения билиарной декомпрессии, исследовали уровни общего билирубина, цитолитических ферментов (АСТ, АЛТ), активность  $\alpha$ -амилазы. В Таблице 3 подробно представлены значения исследуемых показателей по группам пациентов.

Таблица 3 – Уровни общего билирубина, АСТ, АЛТ, активность  $\alpha$ -амилазы крови у пациентов различных групп

Группы пациентов	Уровень билирубина (ммоль/л)	Уровень АСТ (Ед/л)	Уровень АЛТ (Ед/л)	Активность $\alpha$ -амилазы (Ед/л)
1 группа (n 23)	58 ± 34	371±71	362±59	1962±1099
2 группа (n 33)	79 ± 59	337±48	310±31	2129±1312
3 группа (n 35)	73 ± 53	411±55	313±41	1389±814
4 группа (n 20)	62 ± 30	463 ±83	369 ± 60	1773 ± 873
p-value	По всем вариантам сравнения групп достоверной разницы не выявлено – $p>0.05$			

Из Таблицы 3 следует, что сравнительный анализ по уровню общего билирубина, цитолитических ферментов и активности  $\alpha$  – амилазы крови не выявил достоверной разницы между группами 1 – 4, что указывает на однородность групп по исследуемым биохимическим показателям.

### 3.3 Тяжесть острого билиарного панкреатита по критериям острого панкреатита, представленным в отечественных клинических рекомендациях и международных консенсусах

Согласно общепринятым критериям, представленным Международной рабочей группой по переработке классификации острого панкреатита Атланта в 2012 г., выделяют 3 степени тяжести острого панкреатита. Легкий панкреатит – без признаков ОН, средней степени тяжести – транзиторная ОН (менее 48 часов), тяжелый – персистирующая ОН (более 48 часов). Этой же концепции придерживаются и в отечественных клинических рекомендациях по острому панкреатиту 2020 года.

Органная недостаточность была выявлена у 39(35%) из 111 больных: у 25 транзиторная, у 14 персистирующая. У 11 больных отмечена недостаточность одного органа, у 28 – полиорганная недостаточность. У 72 (65%) больных органной недостаточности не выявлено. В Таблице 4 представлена характеристика больных различных групп исследования по наличию органной недостаточности.

Таблица 4 – Наличие и характер органной недостаточности у больных с различной причиной нарушения оттока желчи в двенадцатиперстную кишку

Группы и число больных	Наличие ОН, число больных,% от общего числа больных в группе	Характер ОН, число больных, % от числа больных с органной недостаточностью в группе		p-value (транзиторная VS персистирующая внутри групп)
		Транзиторная	Персистирующая	
Билиарный сладж (n=23)	11 (48%)	7 (63%)	4 (37%)	0.3
Вклиненный конкремент (n=33)	14 (41%)	11 (78%)	3 (22%)	0.02
Холедохолитиаз (n=35)	7 (20%)	4 (57%)	3 (43%)	0.69
ЭПСТ не производили (n=20)	7 (35%)	3 (42%)	4 (58%)	0.68
p-value между группами	1 VS 3 – 0.03 2 VS 3 – 0.048	По всем вариантам сравнения групп достоверной разницы не выявлено – p>0.05		

Из Таблицы 4 следует, что в группах билиарного сладжа и вклиненного конкремента было достоверно больше больных с ОН, по сравнению с группой

холедохолитиаза ( $p_{1 VS 3} = 0.03$ ,  $p_{2 VS 3} = 0.048$ ), при этом статистически значимой разницы между числом больных с транзиторной ОН и персистирующей ОН внутри групп не отмечено, за исключением группы с вклиненным конкрементом, где преобладали пациенты с транзиторной ОН.

Проведен анализ длительность догоспитального этапа у пациентов с наличием или отсутствием органной недостаточности во всех группах (Таблица 5).

Таблица 5 – Длительность догоспитального периода у пациентов с наличием и отсутствием ОН в различных группах

Группа пациентов	Срок заболевания до поступления в клинику (часы)		p-value
	Без ОН	С ОН	
1 группа (n = 23)	44 ± 24 (n = 12)	52 ± 24 (n = 11)	0.62
2 группа (n = 33)	61.5 ± 48 (n = 19)	35 ± 24 (n = 14)	0.83
3 группа (n = 35)	40 ± 24 (n = 28)	127 ± 70 (n = 7)	0.042
4 группа (n = 20)	32 ± 23 (n = 13)	38 ± 24 (n = 7)	0.36

Из Таблицы 5 следует, что при сравнении сроков поступления в стационар между пациентами без ОН и с наличием ОН отмечено, что в группах 1, 2 и 4 достоверной разницы не выявлено, больные поступили в пределах 1-2 суток. В группе 3 (холедохолитиаз) отмечается разница в сроках поступления у пациентов без ОН и с наличием ОН – 7 пациентов с ОН поступили в клинику позже (от 3 до 5 дней), что свидетельствует о необходимости более ранней госпитализации больных.

### **3.3.1 Анализ уровня цитолитических ферментов, общего билирубина в зависимости от наличия или отсутствия органной недостаточности**

Проводился анализ показателей функции печени (АСТ, АЛТ, общего билирубина) у пациентов с ОН и без ОН. Данные представлены в Таблица 6.

Таблица 6 – Показатели функции печени у пациентов с наличием и отсутствием ОН

Показатели	Группы больных		p-value
	С ОН (n = 39)	Без ОН (n = 72)	
Общий билирубин (ммоль/л)	68 ± 44	70 ± 59	0.54
АСТ (ЕД/л)	330 ± 263	423 ± 341	0.9
АЛТ (ЕД/л)	290 ± 224	362 ± 243	0.97

Анализируя данные, изложенные в Таблице 6 видно, что показатели функции печени, такие как билирубин, АСТ, АЛТ не отражали наличие и тяжесть органной дисфункции, что не позволяло использовать их в качестве прогностического признака развития ОН у пациентов с ОБП.

### 3.3.2 Активность $\alpha$ -амилазы у больных с наличием и отсутствием органной недостаточности

Активность  $\alpha$  – амилазы – важный маркер повреждения ПЖ. Данный показатель входит в критерии постановки диагноза острого панкреатита, в связи с чем к повышению уровня его в крови относятся крайне настороженно. Однако, зачастую диагностическую пользу данного показателя преувеличивают. В Таблице 7 проведен анализ активности  $\alpha$  – амилазы у пациентов с ОН и без ОН в исследуемых группах.

Таблица 7 – Показатели активности  $\alpha$  – амилазы у пациентов различных групп

Группы и число больных	активность $\alpha$ – амилазы (Ед/л)		p-value (с ОН и без ОН)
	С ОН	Без ОН	
1 группа (n = 23)	2172±1268	1753±906	0.26
2 группа (n = 33)	2470±1233	1888±1348	0.077
3 группа (n = 35)	1352±738	1399±845	0.85
4 группа (n = 20)	2176 ± 925	1500 ± 790	0.097

## Продолжение Таблицы 7

p-value	По всем вариантам сравнения групп достоверной разницы не выявлено – $p > 0.05$	
---------	--	--

Согласно данным, представленным в Таблице 7, можно сделать вывод о том, что статистически значимого различия между исследуемыми группами, а также между пациентами с ОН и без ОН не обнаружено, что свидетельствует о том, что активность  $\alpha$  – амилазы не отражала тяжесть ОБП.

### 3.4 Выраженность острого холангита в группах больных

В данном разделе оценено влияние холангита (выраженность холангита отражена согласно Токийским рекомендациям) на тяжесть ОБП. Особое внимание уделялось развитию ОХ у пациентов с различной причиной билиарной обструкции. Распределение ОХ по группам проиллюстрировано на Рисунке 6.

*Характеристика пациентов 1 группы.* ОХ не был выявлен у 4 (19%) из 23 пациентов, ОХ Grade 1 был у 8 (35%), ОХ Grade 2 – у 5 (22%), ОХ Grade 3 – у 6 (24%). Эндоскопическая картина ОХ была выявлена только у 2 пациентов, у которых ОХ по Токийским критериям соответствовал 2 и 3 степени.

*Характеристика пациентов 2 группы.* ОХ не был выявлен у 5 пациентов (15%), ОХ Grade 1 был у 9 (27%), ОХ Grade 2 – у 9 (27%), ОХ Grade 3 – у 10 (31%). Эндоскопическая картина ОХ была выявлена у 7 пациентов, у которых ОХ по Токийским критериям был Grade 2 (4) и Grade 3 (3).

*Характеристика пациентов 3 группы.* ОХ не был выявлен у 1 (2%) пациента, ОХ Grade 1 отмечен у 13 (37%), ОХ Grade 2 – у 14 (40%), ОХ Grade 3 – у 7 (21%) больных. Эндоскопическая картина ОХ была выявлена у 12 пациентов, у которых ОХ по Токийским критериям был Grade 2 (10) и Grade 3 (2).

*Характеристика пациентов 4 группы.* ОХ не был выявлен у 12 (60%) пациентов, ОХ Grade 1 отмечен у 4(20%), ОХ Grade 2 – у 1 (5%), ОХ Grade 3 – у 3(15%). Эндоскопическая картина не была выявлена ни у кого в связи с отсутствием транспапиллярных вмешательств.

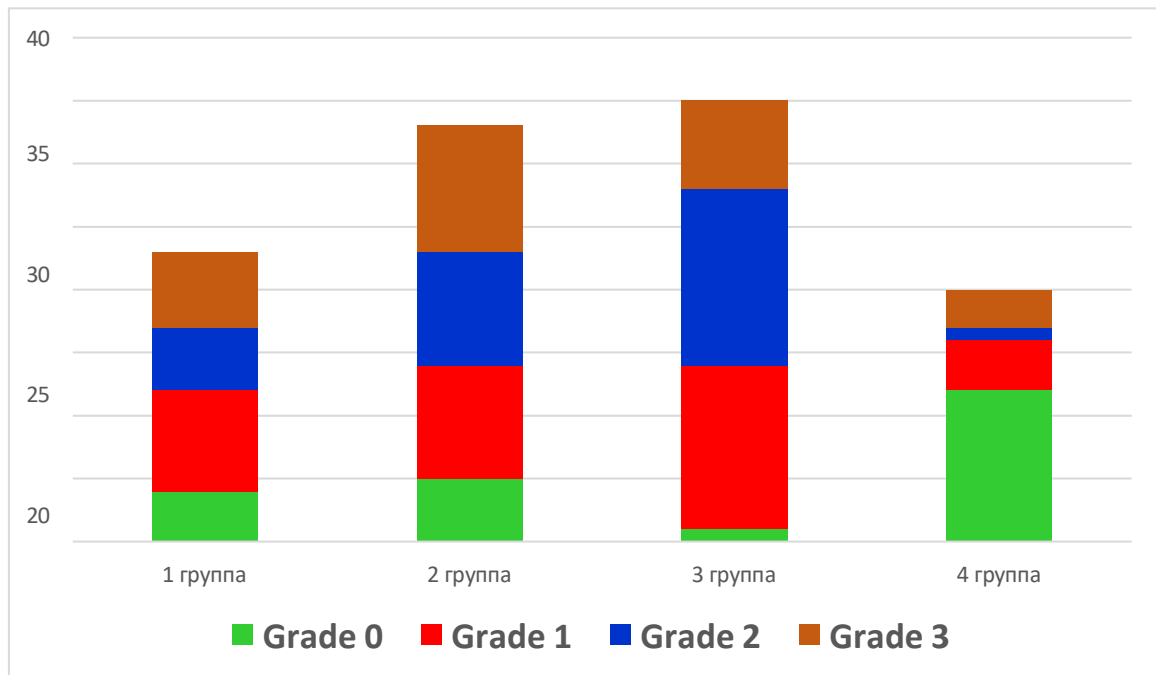


Рисунок 6 – Острый холангит по Токийский критериям по группам

В группах 1 – 3 достоверной разницы между числом больных с ОХ Grade 0-1, и ОХ Grade 2-3 не выявлено ( $p > 0.05$ ). В группе 4 пациентов с ОХ Grade 0-1 было достоверно больше, чем в группах 1-3 ( $p < 0.001$ ), тогда как ОХ Grade 2-3 встречался достоверно чаще в группах 1-3 ( $p < 0.05$ ). В то же время, в группах вклиненного конкремента и холедохолитиаза отмечено, что эндоскопическая картина холангита встречалась достоверно чаще, чем в 1 и 4 группе ( $p < 0.05$ ).

Таким образом, по результатам анализа пациентов по степеням холангита, отмечено, что достоверной разницы между группами с различной причиной нарушения оттока желчи в двенадцатиперстную кишку (группы 1-3) не выявлено, в то же время, в 4 группе больных, которым ЭПСТ не выполнялась, выявлено преобладание пациентов без холангита либо же с холангитом легкой степени тяжести.

### 3.4.1 Холагит у больных с органной недостаточностью и без нее

Отдельно проведен анализ наличия ОХ не у всех больных в группах, а в зависимости от тяжести ОБП по присутствию органной недостаточности (Таблица 8). В группе пациентов без ОН (n = 72) случаев тяжелого холагита (ОХ Grade 3) выявлено не было. Пациентов без холагита (ОХ Grade 0) было 16 (23%), с холагитом легкой степени тяжести (ОХ Grade 1) – 34 (47%), с холагитом средней степени тяжести (ОХ Grade 2) – 22 (30%).

В группе пациентов с ОН (n = 39) степень холагита распределились следующим образом: признаки холагита не выявлены у 6 (15%) пациентов, ОХ легкой степени тяжести – у 1(2%), ОХ средней степени тяжести – у 6 (15%), ОХ тяжелой степени тяжести – у 26 (66%).

Таблица 8 – Выраженность ОХ у пациентов без ОН и с ОН

Группа пациентов	Выраженность холагита, число больных				p-value ОХ 0-1 vs ОХ 2-3
	ОХ 0 степени	ОХ 1 степени	ОХ 2 степени	ОХ 3 степени	
без ОН (n = 72)	16	34	22	0	0.001
с ОН (n = 39)	6	1	6	26	0.001
p-value	0.39	<0.001	0.08	<0.001	

По результатам проведенного анализа получено, что в группе пациентов без ОН преобладал ОХ 0 – 1 тяжести по Токийским критериям, тогда как в группе пациентов с ОН преобладал ОХ средней и тяжелой степени тяжести. Эти данные свидетельствуют о большой роли острого холагита в формировании тяжелых и среднетяжелых форм течения ОБП.

### **3.5 Некроз паренхимы поджелудочной железы у пациентов с различной причиной нарушения оттока желчи**

Некроз паренхимы поджелудочной железы – ведущее осложнение ОП, которое приводит к формированию как местных (парапанкреатит), так и системных (органный недостаточность) осложнений. После проведения стандартного КТ с в/в болюсным контрастированием оценивали наличие некротических изменений паренхимы ПЖ, глубину некроза, его синтопию, оценивали наличие жизнеспособной паренхимы (за зоной некроза ПЖ) – конфигурация некроза, а также распространенность парапанкреатита. При перфузионной КТ о предикторах некроза судили по снижению скорости артериального кровотока.

КТ было выполнено 60 пациентам (стандартное – 51, перфузионное – 9). В первые сутки от момента заболевания выполнено 27 пациентам, во вторые – 9 пациентов, в 3 и более – 24 больным.

У 42 пациентов выявлены признаки интерстициального панкреатита, у 18 – некроза ПЖ: в 1 гр – 7, во 2 – 4, в 3 гр – 3, в 4 гр – 4.

Глубокий некроз ПЖ отмечен у 9 больных (Рисунок 7): у 2 – в головке, у 5 – в шейке, у 2 – в начальном отделе тела ПЖ. У 9 пациентов был неглубокий некроз ПЖ (Рисунок 8): у 6 – в головке, у 1 – в шейке, у 1 – в теле, у 1 – в хвосте ПЖ. У 17 пациентов был некроз 1 типа конфигурации, у 1 пациента 2 тип конфигурации некроза. У 13 пациентов был распространенный парапанкреатит (Рисунок 9), у 5 – локальный.

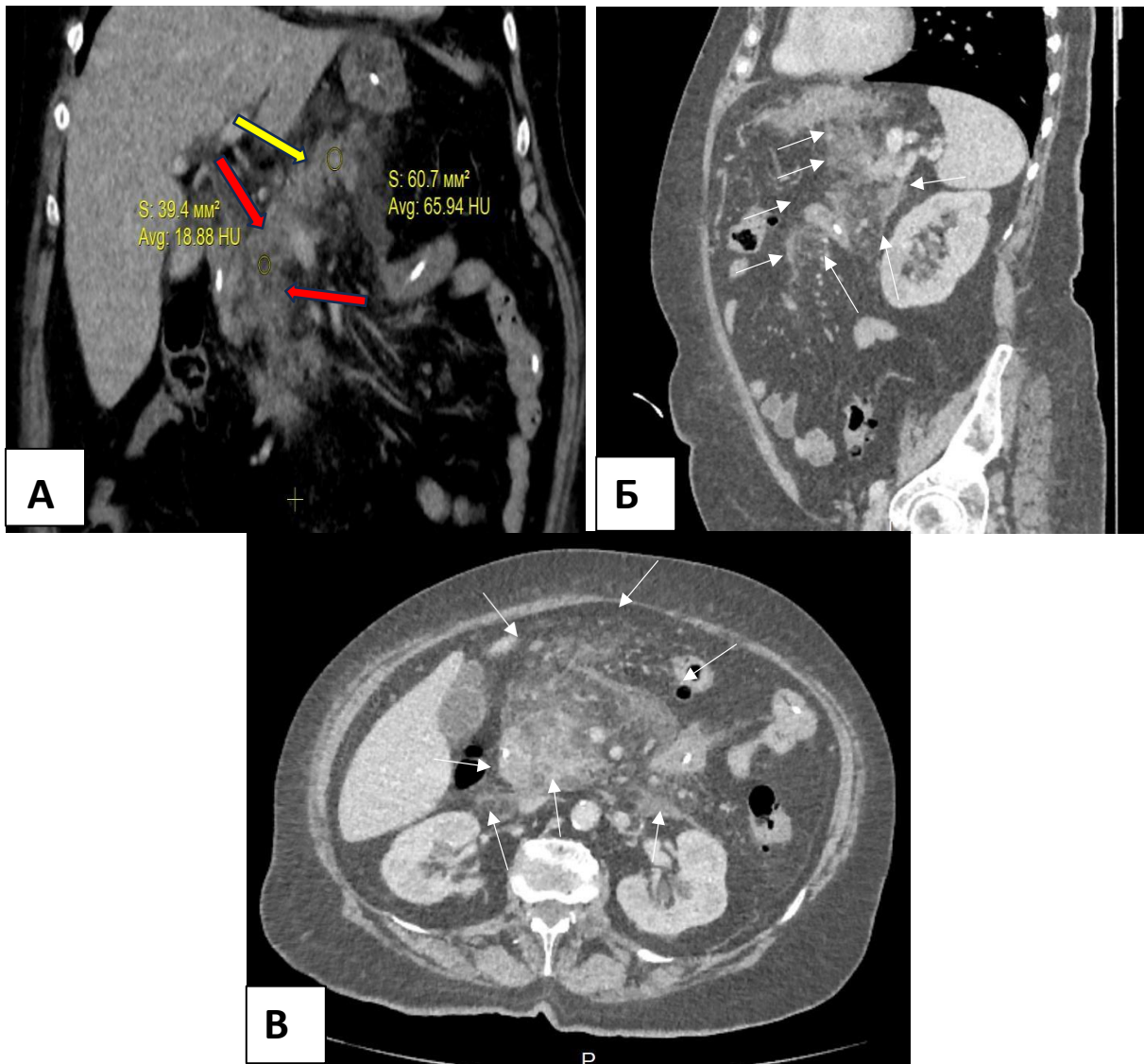


Рисунок 7 – КТ с внутривенным контрастным усилением, венозная фаза. 5 сутки от дебюта ОП. А – Косая проекция. Глубокий некроз в области головки и перешейка, 18,88 HU (красные стрелки), нормально функционирующая паренхима тела ПЖ, 65,5 HU (желтая стрелка). 1 тип конфигурации некроза. Б – сагиттальная проекция, распространенный парапанкреатит (белые стрелки) по переднему листку фасции Герота, инфильтративные изменения в сальниковой сумке, распространение парапанкреатита в брыжейку тонкой кишки. В – аксиальная проекция (на уровне L2), распространение парапанкреатита по передним листкам фасции Герота справа и слева, на брыжейку тонкой кишки

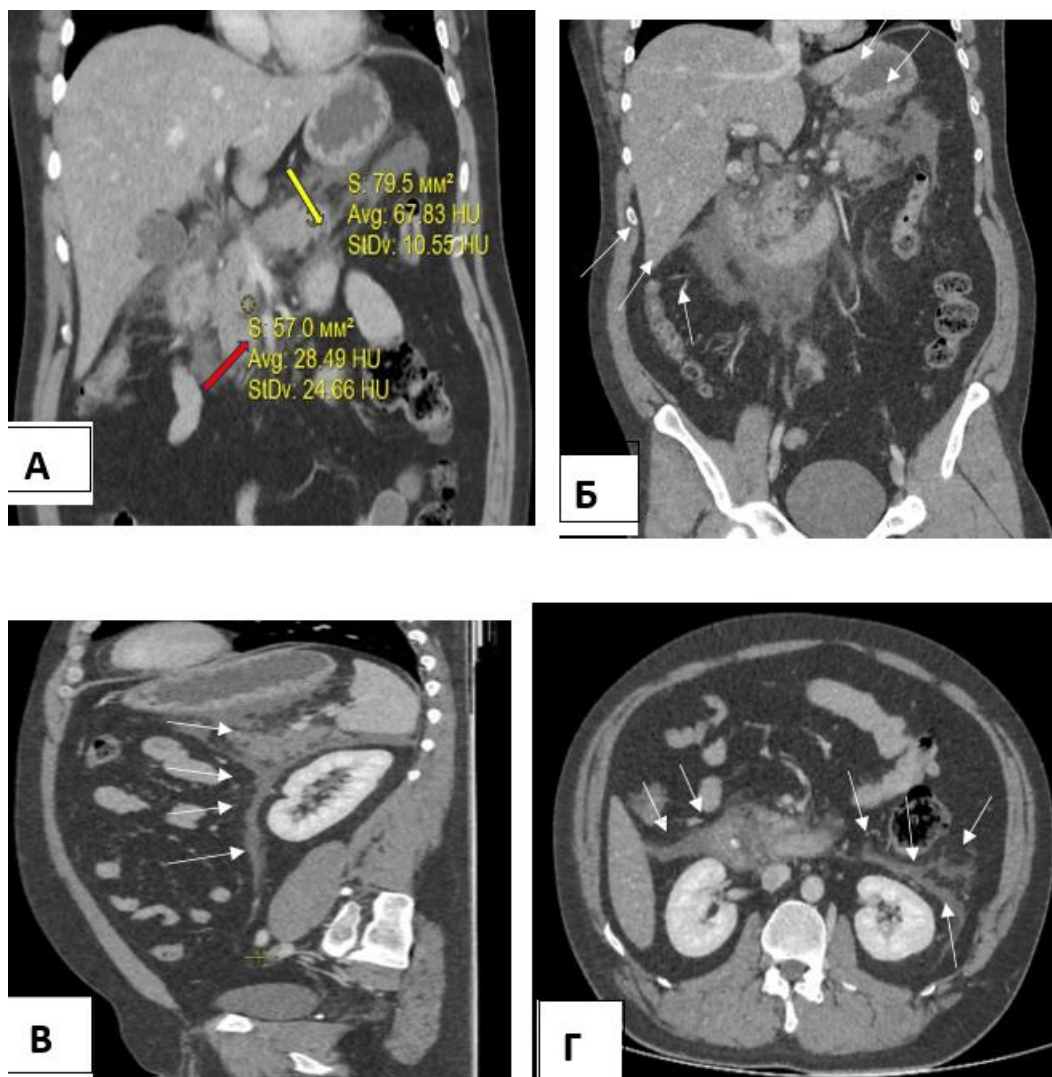


Рисунок 8 – КТ с внутривенным болюсным контрастированием, венозная фаза. 2 сутки заболевания. А,Б – коронарная проекция. В области края ПЖ отмечается плохое накопление контрастного препарата, 28.49 HU (красная стрелка), в области тела контрастирование адекватное, 67.83 HU (желтая стрелка). Распространение парапанкреатической инфильтрации (парапанкреатит) (белые стрелки). В – сагиттальная проекция, парапанкреатит распространяется по переднему листку фасции Герота до уровня L5 слева. Г – аксиальная проекция, на уровне L2, парапанкреатит в области переднего листка фасции Герота справа и слева

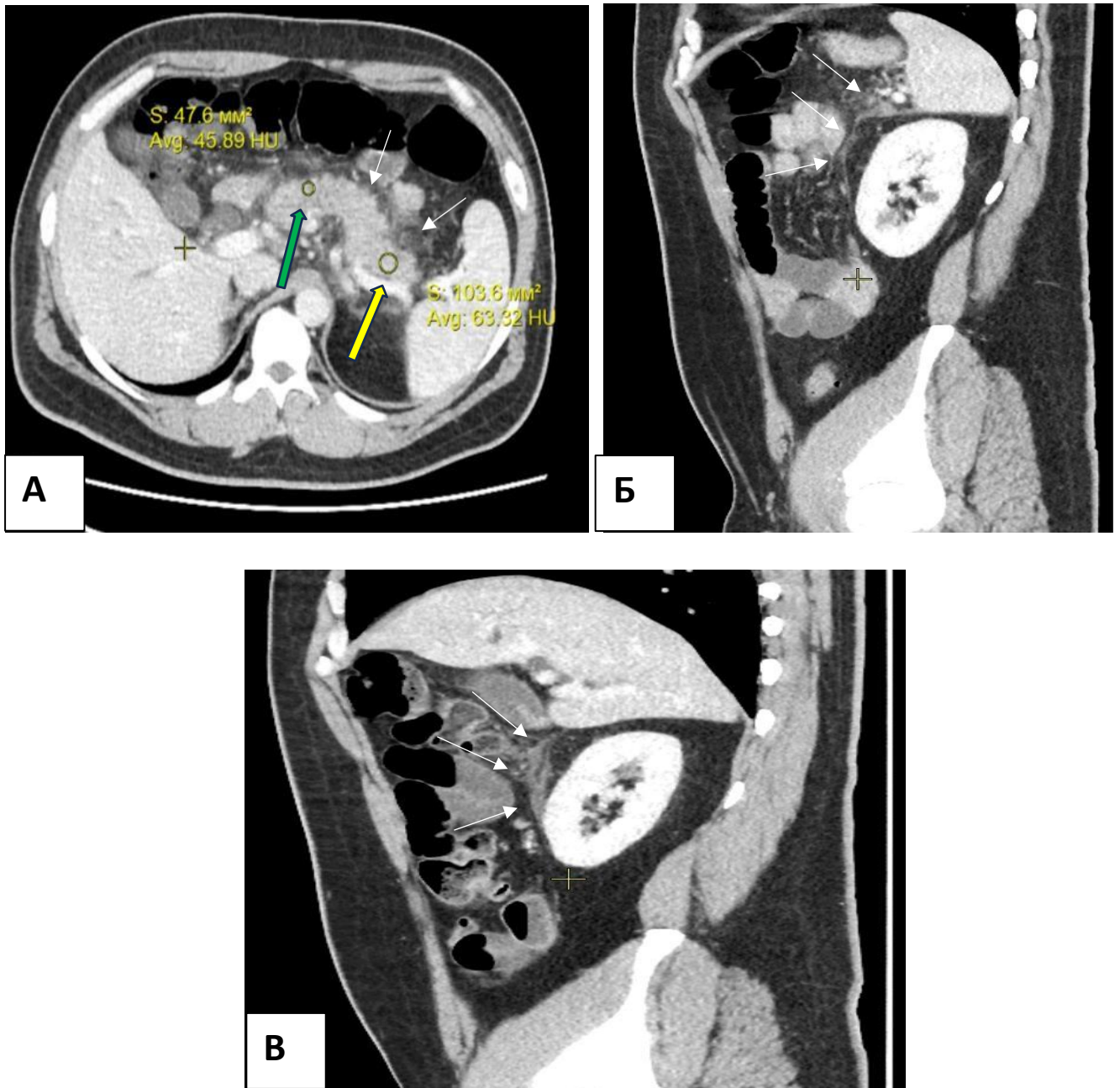


Рисунок 9 – КТ с внутривенным болюсным контрастированием, венозная фаза. 1 сутки заболевания. А – аксиальная проекция, негетомогенное накопление контрастного препарата в шейке ПЖ, 45 Ну (зеленая стрелка), накопление контрастного препарата в хвосте ПЖ сохранено, 63 Ну (желтая стрелка). Локальный парапанкреатит: инфильтративные изменения парапанкреатической клетчатки в области хвоста (белые стрелки). в области переднего листка фасции Герота слева (Б) и справа (В)

В 1 группе КТ было выполнено 16 пациентам (13 – стандартное, 3 – перфузионное): 8 – в первые сутки заболевания, 3 – во вторые, 5 – в 3 и более. У 9 пациентов выявлены признаки отека панкреатита, у 7 – некроза паренхимы ПЖ (у 3 – глубокого, у 4 – неглубокого). В 6 наблюдениях был 1 тип некроза с

локализацией в головке (2), шейке (3) и начальном отделе тела (1). У 1 больного выявлены признаки некроза в хвосте ПЖ (2 тип конфигурации некроза ПЖ).

Во 2 группе пациентов КТ выполнена у 15 пациентов (у 11 – стандартное, у 4 – перфузионное). 8 пациентам КТ выполнено в 1 сутки заболевания, 2 – во вторые, 5 – в 3 и более суток. У 4 пациентов выявлены признаки некроза ПЖ 1 типа конфигурации (2 – в головке, 1 – в шейке, 1 – в начальном отделе тела), у 11 – отечный панкреатит. У 2 пациентов выявлен глубокий некроз паренхимы ПЖ, у 2 – неглубокий некроз ПЖ.

В 3 группе КТ было выполнено 17 пациентам (у 16 – стандартное, у 1 – перфузионное). 6 пациентам КТ выполнено в 1 сутки заболевания, 4 – во вторые, 7 – в 3 и более суток. У 3 пациентов выявлены признаки некроза ПЖ, у 14 – отечный панкреатит. У всех пациентов отмечен некроз 1 типа конфигурации с локализацией в головке (2), шейке (1) ПЖ. У 1 пациента отмечался глубокий некроз (полный поперечный) ПЖ. У 2 пациентов выявлен неглубокий некроз.

В 4 группе КТ выполнено 12 пациентам (11 – стандартное, 1 – перфузионное). 5 пациентам КТ выполнено в первые сутки заболевания, 7 – в третьи и более суток. У 4 пациентов выявлены признаки некроза ПЖ, в 8 случаях выявлен отечный панкреатит. У всех пациентов отмечен некроз 1 типа конфигурации с локализацией в головке (2), шейке (1) и теле (1) ПЖ. У 3 пациентов был глубокий некроз, у 1 – неглубокий. Результаты КТ у пациентов всех групп представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Результаты КТ у 60 больных

Группы и число больных	Всего выполнено КТ	Отечный панкреатит	Некроз ПЖ	Локализация некроза				Глубина некроза	
				Головка	Шейка	Тело	хвост	Менее 50%	Более 50%
Билиарный сладж (n=23)	16	9	7	2	3	1	1	4	3
Вклиненный конкремент (n=33)	15	12	4	2	1	1	0	2	2
Холедохолитиаз (n=35)	17	14	3	2	1	0	0	2	1
ЭПСТ не производили (20)	12	8	4	2	1	1	0	1	3

## Продолжение Таблицы 9

p-value	>0.05 при сравнении всех групп по частоте выполнения КТ и наличию отечного ОП	*<0.05 **0.03	>0.05 при сравнении всех групп
Примечание: * при сравнении 1 и 3 групп, ** при сравнении 1 и 2 групп.			

По результатам вышеизложенного можно отметить, что некроз ПЖ в группе билиарного сладжа выявлен достоверно чаще, чем в группе холедохолитиаза ( $p < 0.05$ ) и группе вклиненного конкремента ( $p = 0.03$ ). Эти данные свидетельствуют о роли билиарного сладжа в развитии некроза паренхимы ПЖ у пациентов с ОБП.

### 3.5.1 Некроз паренхимы поджелудочной железы у пациентов с органичной недостаточностью и без органичной недостаточности

По результатам анализа данных получено, что у пациентов без ОН (КТ выполнили 29 из 72) признаков некроза ПЖ не выявлено. Среди пациентов с ОН (КТ выполнено 31 из 39) отмечено следующее: у 17 пациентов с ОП с транзиторной ОН (средняя степень тяжести) некроз был выявлен только у 4, у 13 был отечный панкреатит. У больных с персистирующей ОН (тяжелого течения) некроз паренхимы ПЖ 1 типа конфигурации выявлен у всех 14, у 9 был глубокий некроз.

### 3.6 Влияние некроза поджелудочной железы и холангита на формирование органичной недостаточности в группах

Рассматривая вышеизложенные данные о количестве пациентов с ОН в группах, причинах формирования ОН (некроз ПЖ и холангит), отмечены следующие факты: число пациентов с ОН в группах 1 и 2 превышает количество пациентов с ОН в группе 3 ( $p < 0.05$ ), но сопоставимы между собой ( $p = 0,69$ ) и с

группой 4 ( $p_{1 и 4} = 0,4$ ,  $p_{2 и 4} = 0,59$ ) Однако, несмотря на сопоставимость групп по числу пациентов с ОН, отмечен разный фон, на котором она формировалась (Рисунок 10). У пациентов с билиарным сладжем выявлены некроз ПЖ без признаков холангита (3), некроз с сочетанием холангита тяжелой степени тяжести (4), только острый холангит тяжелой степени тяжести – (4). В группе пациентов с вклиненным конкрементом только некроз без признаков холангита отмечен у 1 пациента, сочетание некроза и острого холангита – у 3, только острый тяжелый холангит – у 10.

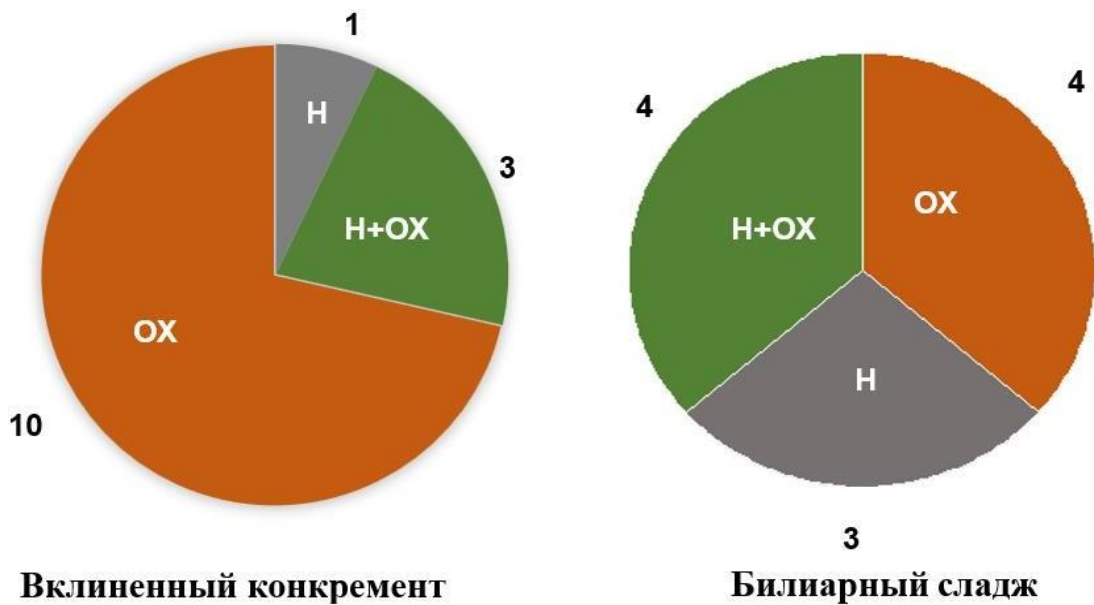


Рисунок 10 – Острый холангит и некроз в генезе ОН у пациентов 1 и 2 групп

В 3 группе среди причин развития ОН преобладал ОХ – 4 пациента, а также сочетание некроза и острого холангита тяжелой степени тяжести – 3. Пациентов только с некрозом ПЖ не выявлено.

В 4 группе отмечено, что только некрозом ПЖ тяжесть состояния была обусловлена у 2 пациентов, некрозом ПЖ и ОХ тяжелой степени тяжести – у 2 пациентов и тяжелым ОХ- у 2 пациентов

Анализируя вышеизложенное, можно отметить, что несмотря на однородность групп по количеству ОН, может качественно различаться фон, на котором ОН формируется у этих пациентов. В связи с этим необходимо отметить

тот факт, что ОБП не является однородным заболеванием, а является гибридным заболеванием, в генезе которого может преобладать ОХ, некроз, или их сочетание. Причем, наступление тяжелых форм ОБП с персистирующей ОН у 14 больных отмечались только на фоне или глубокого некроза ПЖ 1 типа конфигурации (5), или на фоне сочетания тяжелого холангита и некроза ПЖ (9).

### **3.7 Роль маркеров воспаления в оценке тяжести острого панкреатита**

Среди факторов, отражающих тяжесть билиарного панкреатита, особое место занимают маркеры системного воспаления [72] такие как уровень лейкоцитов, уровень СРБ, прокальцитонин.

В работе проведен анализ указанных выше маркеров в день поступления до проведения каких-либо инвазивных вмешательств у 45 пациентов. Органная недостаточность была выявлена у 22 из 45 больных: у 14 была транзиторная, у 8 – персистирующая. У 11 отмечена полиорганная недостаточность. У 23 больных дисфункции органов не было. Острый холангит не был выявлен у 9 пациентов, ОХ Grade 1 – у 12, ОХ Grade 2 – у 8, ОХ Grade 3 – у 16.

#### **3.7.1 Маркеры воспаления в зависимости от наличия или отсутствия органной недостаточности**

Данные о сравнении маркеров воспаления у пациентов с ОН и без ОН представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Маркеры воспаления у 45 пациентов ОБП

Группы и число больных	Показатели		
	ПКТ (нг/мл)	СРБ (мг/л)	Лейкоциты ( $\times 10^9$ /л)
Без ОН (n=23)	$1.9 \pm 1$	$50 \pm 21$	$14 \pm 7.6$
С ОН (n=22)	$4.3 \pm 3$	$70 \pm 50$	$15 \pm 5.7$
P-value	<0.001	0.39	0.142

Из таблицы следует, что между двумя группами (с ОН и без ОН) отмечена статистически значимая разница в уровне прокальцитонина, который оказался выше у пациентов с органной недостаточностью. Статистически значимой разницы по уровню СРБ и лейкоцитов не выявлено.

### 3.7.2 Маркеры воспаления в зависимости от степени острого холангита

Уровень лейкоцитов у пациентов с ОХ 0-1 составил  $12 \pm 4.8 \times 10^9$  /л, пациентов с ОХ 2-3  $16 \pm 8 \times 10^9$  /л, достоверной разницы не выявлено ( $p = 0.083$ ).

Уровень СРБ у пациентов с ОХ 0-1 составил  $53 \pm 40$  мг/л, ОХ 2-3  $67.9 \pm 26$  мг/л, достоверной разницы не выявлено ( $p = 0.405$ )

Уровень прокальцитонина при наличии ОХ 1 степени или без холангита составил  $0.716 \pm 0.4$  нг/мл, у больных ОХ 2 – 3 степеней –  $5.04 \pm 2$  нг/мл. Отмечена достоверная разница между уровнем прокальцитонина с ОХ 0-1 и ОХ 2-3 (Таблица 11).

Таблица 11 – Маркеры воспаления у пациентов с различной тяжестью ОХ

Группы и число больных	Показатели		
	ПКТ (нг/мл)	СРБ (мг/л)	Лейкоциты ( $\times 10^9$ /л)
ОХ 0-1 (n=21)	$0.716 \pm 0.4$	$53 \pm 40$	$12 \pm 4.8$
ОХ 2-3 (n=24)	$5.04 \pm 2$	$67.9 \pm 26$	$16 \pm 8$
P-value	<0.001	0.405	0.083

Из таблицы следует, что статистически значимое различие уровней маркеров воспаления отмечено только у прокальцитонина, из чего можно сделать вывод, что уровень прокальцитонина, в отличии от уровня лейкоцитов и СРБ, может отражать выраженность ОХ у пациентов с ОБП. Следует отметить также, что ни у кого из пациентов на этапе исследования маркеров воспаления признаков инфицированного некроза не было.

### 3.7.3 Возможность использования маркеров воспаления с целью прогнозирования органной недостаточности у пациентов с острым билиарным панкреатитом

С целью сравнения эффективности применения показателей прокальцитонина, СРБ и лейкоцитов для прогнозирования ОН у пациентов с ОБП были построены ROC – кривые (Рисунок 11). Диагностическая ценность маркеров воспаления представлена в Таблице 12.

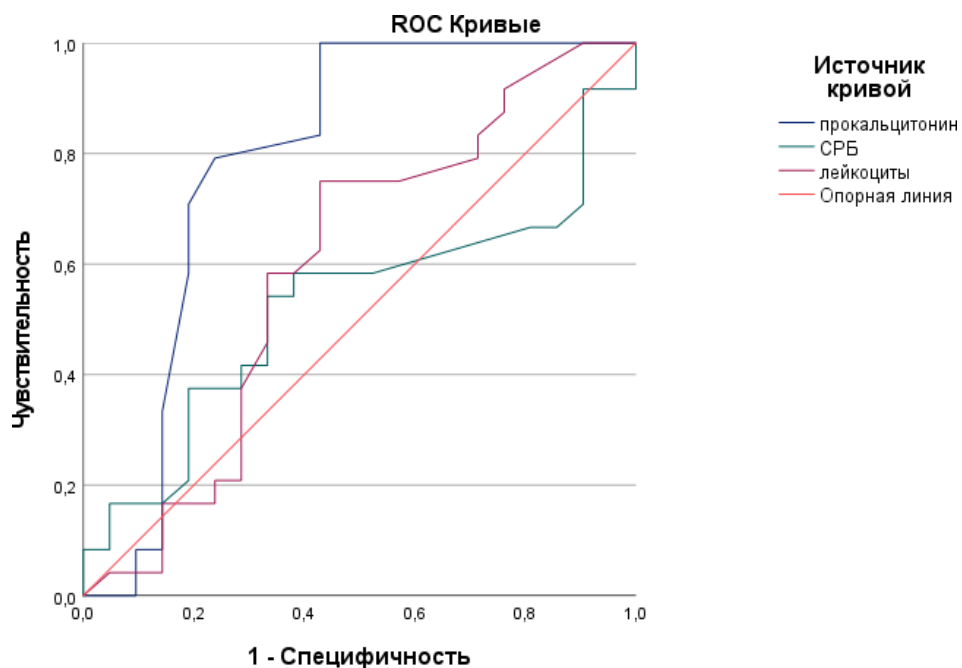


Рисунок 11 – Кривые рабочих характеристик приемника (ROC-кривые) для прокальцитонина, СРБ, уровня лейкоцитов

Таблица 12 – Диагностические ценности маркеров воспаления у 45 пациентов

Показатель	Точка отсечения (cut-off)	Чувствительность	Специфичность	AUC	95% ДИ	p-value
ПКТ	0.6 нг/мл	79	76	0.788	0.636-0.939	0.001
СРБ	40 мг/л	58	61	0.524	0.350-0.697	0.785
лейкоциты	10 x10 <sup>9</sup> /л	58	66	0.594	0.424-0.771	0.265

Из вышеизложенного можно сделать вывод, что уровень прокальцитонина 0,6 нг/мл и более в первые дни болезни обладает хорошей диагностической ценностью для прогнозирования развития ОН у пациентов с ОБП и большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с уровнем СРБ и лейкоцитов [26].

### **3.8 Данные эндоскопического исследования у пациентов с различной причиной нарушения оттока желчи в двенадцатиперстную кишку**

В данном разделе рассмотрены данные об изменении БС ДПК у пациентов различных групп.

В 1 группе (n = 23) папиллит (Рисунок 12) выявлен у 18 (78%) пациентов, у 5 (22%) – признаков папиллита не было. Папиллит отмечен у всех пациентов с ОН (11) и у 7 из 12 при ее отсутствии,  $p < 0.05$ . Достоверной разницы между показателями функции печени, а также активности  $\alpha$ -амилазы среди пациентов с папиллитом и без папиллита не выявлено (Таблица 13).

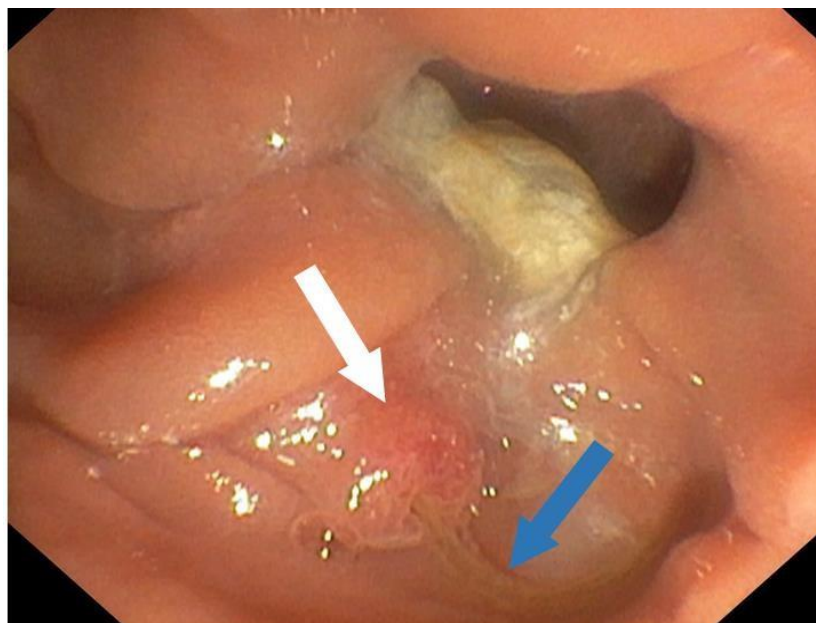


Рисунок 12 – Эндофото. Воспалительные изменения БС ДПК (папиллит (белая стрелка)), поступление фибрина и сладжевых масс из устья БДС (синяя стрелка)

Таблица 13 – Показатели функции печени и активности  $\alpha$ -амилазы у пациентов 1 группы в зависимости от наличия папиллита

Наличие папиллита, число больных	Общий билирубин (мкмоль/л)	АСТ Ед/л	АЛТ Ед/л	Активность $\alpha$ -амилазы Ед/л
Да (n = 18)	59 ± 32	440 ± 336	442 ± 279	1866 ± 958
Нет (n = 5)	62 ± 38	479 ± 190	420 ± 129	1527 ± 877
p- value	0.9	0.386	0.41	0.68

В группе 2 (вклиненный конкремент) папиллит выявлен у 28 (84%) из 33 больных, практически у всех больных с ОН (13 из 14) и у 15 из 19 при ее отсутствии,  $p=0.27$ . Достоверной разницы между показателями функции печени, а также активности  $\alpha$ -амилазы среди пациентов с папиллитом и без папиллита не выявлено (Таблица 14).

Таблица 14 – Показатели функции печени и активности  $\alpha$ -амилазы у пациентов 2 группы в зависимости от наличия папиллита

Папиллит	Общий билирубин (мкмоль/л)	АСТ (ЕД/л)	АЛТ (Ед/л)	Альфа-амилаза ЕД/л
Да (n = 28)	68 ± 25	702 ± 535	454 ± 323	1100 ± 740

## Продолжение Таблицы 14

Нет (n = 5)	72 ± 35	332 ± 278	271 ± 182	1480 ± 882
p- value	0.62	0.1	0.616	0.47

В группе 3 (n = 35) папиллит выявлен только у 6 пациентов (17%), отсутствие папиллита отмечено у 29 (83%). Папиллит был выявлен у 4 пациентов без ОН и у 2 с ОН. Достоверной разницы между показателями функции печени, а также активности  $\alpha$ -амилазы среди пациентов с папиллитом и без папиллита не выявлено (Таблица 15).

Таблица 15 – Показатели функции печени и активности  $\alpha$ -амилазы у пациентов 3 группы в зависимости от наличия папиллита

Папиллит	Общий билирубин (мкмоль/л)	АСТ (ЕД/л)	АЛТ (Ед/л)	Альфа-амилаза ЕД/л
Да (n = 6)	83±60	245 ± 189	298 ± 160	1719 ± 1522
Нет (n = 29)	44±19	318 ± 290	340 ± 290	2293 ± 780
p- value	0.069	0.08	0.616	0.47

В группе 4 признаки папиллита выявлены у 3 пациентов (15%), у 17 (85%) выявлено не было. Все пациенты с папиллитом были с ОН недостаточностью (в 1 случае транзиторная, 2 персистирующая ОН). Достоверной разницы между показателями функции печени, а также активности  $\alpha$ -амилазы среди пациентов с папиллитом и без папиллита не выявлено (Таблица 16).

Таблица 16 – Показатели функции печени и активности  $\alpha$ -амилазы у пациентов 4 группы в зависимости от наличия папиллита

Папиллит	Общий билирубин (мкмоль/л)	АСТ (ЕД/л)	АЛТ (Ед/л)	Альфа-амилаза ЕД/л
Да (n = 3)	61±29	481±356	420±326	1785±899
Нет (n = 17)	69±37	361±210	261±161	1464±803
p- value	0.37	0.69	0.8	0.71

По результатам вышеизложенного анализа отмечено, что в группах 1 и 2 папиллит встречался достоверно чаще, чем в группах 3 и 4 ( $p = 0.001$ ) (Таблица 17). Это указывает на роль билиарного сладжа и вклиненного конкремента в формировании папиллита.

Таблица 17 – Наличие папиллита во всех группах

Группа больных	Всего пациентов	Количество пациентов с папиллитом (%)
Билиарный сладж	23	18 (78%)
Вклиненный конкремент	33	28 (84%)
Холедохолитиаз	35	6 (17%)
Пациенты без выявленной причины обструкции	20	3 (15%)
p-value		1 vs 3 – 0.001 1 vs 4 – 0.001 2 vs 3 – 0.001 2 vs 4 – 0.001

### 3.8.1 Папиллит и некроз у пациентов с острым билиарным панкреатитом

Проведен анализ наличия воспалительных изменений БС ДПК у пациентов, которым проведена КТ и имелись данные о состоянии паренхимы ПЖ. Из 18 пациентов с некрозом ПЖ, у 13 (72%) выявлены признаки папиллита, тогда как из 42 пациентов с интерстициальным панкреатитом, папиллит выявлен только у 20 (47%), что указывает на то, что папиллит достоверно чаще встречался у пациентов с некротическим панкреатитом по сравнению с интерстициальным ( $p = 0.04$ ).

### 3.8.2 Папиллит и острый холангит у пациентов с острым билиарным панкреатитом

Проведен анализ наличия папиллита у пациентов с различной тяжестью острого холангита. Данные представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – Наличие папиллита у пациентов с разной степенью ОХ

Степень ОХ	Всего пациентов	Количество пациентов с папиллитом (%)
ОХ Grade 0	22	7 (31%)
ОХ Grade 1	35	14 (40%)
ОХ Grade 2	28	13 (46%)
ОХ Grade 3	26	21 (80%)
p – value		1 vs 4 – С 2 vs 4 – 0.001 3 vs 4 – 0.69

Из таблицы следует, что у пациентов с ОХ Grade 3 папиллит встречался достоверно чаще, чем у пациентов с ОХ Grade 0 и ОХ Grade 1 ( $p = 0.001$ ), тогда как с ОХ Grade 2 достоверной разницы не выявлено ( $p = 0.69$ ). Это указывает на роль папиллита в формировании тяжелых форм ОХ у пациентов с ОБП.

### 3.8.3 Папиллит и желчная гипертензия

Проведен анализ влияния наличия папиллита на выраженность билиарной гипертензии. Проведено сравнение средних величин диаметра ОЖП среди всех пациентов: с папиллитом ( $n = 53$ ) и без него ( $n = 58$ ). Диаметр ОЖП у пациентов с папиллитом составил  $10 \pm 3$  мм, диаметр ОЖП без папиллита  $8 \pm 2$  мм ( $p < 0.05$ ).

Данные указывают на то, что наличие папиллита у пациента сопровождается более выраженной билиарной гипертензией, что обуславливает важность ранней визуализации БСДПК у больных ОБП с оценкой показаний к экстренному транспапиллярному вмешательству.

### 3.8.4 Взаимосвязь папиллита с наличием сладжа в желчном пузыре

Вышеизложенная информация о влиянии папиллита на течение ОБП (возникновение некроза, более выраженная билиарная гипертензия) дает основание изучить взаимосвязь между наличием сладжа в желчном пузыре (Рисунок 13) и вероятностью формирования папиллита в группах.



А)



Б)

Рисунок 13 – УЗИ. Стрелками указаны: А – гиперэхогенный сладж (без акустической тени), Б – скопления мелких конкрементов (дают акустическую тень) в просвете желчного пузыря

Наличие папиллита и сладжа в желчном пузыре у пациентов различных групп представлено в Таблице 19.

Таблица 19 – Наличие папиллита и сладжа в желчном пузыре у больных различных групп

Группы больных	Число больных (%)	
	Папиллит	Сладж в желчном пузыре
Билиарный сладж	18 (78%)**	14 (67%)*
Вклиненный конкремент	27 (84%)**	4 (14%)
Холедохолитиаз	6 (17.6%)	8 (24%)
Пациенты без выявленной причины обструкции	3 (15%)	1 (5%)

Примечание: \*\* – достоверность по сравнению с 3, 4 группой,  $p < 0,0001$ , \* – достоверность по сравнению со 2 (  $p < 0.001$ ), 3 (  $p < 0.004$ ) и 4 группами (  $p < 0.001$ ).

Из таблицы следует, что сладж в желчном пузыре в группе пациентов с билиарным сладжем в ОЖП (группа 1) выявлен у 14 пациентов (67%), в группе 2 – 4 пациента (14%), в группе 3 – у 8 пациентов (24%), в группе 4 – у 1 пациента. При расчете количества пациентов со сладжем в желчном пузыре учитывались данные о ранее произведенной холецистэктомии: 2 пациента в группе 1, 3 в группе 2 и 1 в 3 группе исследования. В 4 группе ранее произведенных холецистэктомий не отмечено.

Анализируя вышеизложенные данные выявлено, что сладж в желчном пузыре встречался достоверно чаще ( $p < 0.05$ ) в группе 1, в то время как в группах 2, 3 и 4 достоверной разницы между количеством пациентов со сладжем в желчном пузыре не выявлено. В группах 1 и 2 достоверной разницы между пациентами с воспалительными изменениями БСДПК не выявлено, но выявлена разница по количеству пациентов со сладжем в ЖП, и, как указано выше, учитывая различные причины возникновения папиллита в группах 1 и 2, данные указывает на большую роль сладжа в формировании папиллита у пациентов с ОБП. Это свидетельствует о значении сладжа в возникновении острого билиарного панкреатита.

### 3.9 Выводы по главе 3

Факторами, определяющими тяжесть ОБП и влияющими на возникновение органной недостаточности, являлись некроз паренхимы ПЖ и тяжелый острый холангит. ОН достоверно чаще наблюдалась при вклиненном конкременте в терминальном отделе ОЖП и наличии сладжа в желчном протоке. В зависимости от причины возникновения ОБП фон формирования ОН отличался: при холедохолитиазе, а также вклиненном конкременте преобладал тяжелый холангит, тогда как при билиарном сладже – некроз паренхимы ПЖ. Это отражает современную концепцию о двух типах билиарного панкреатита: панкреатического (с преобладанием некроза ПЖ) и билиарного (с преобладанием ОХ) [21, 138]. Уровень печеночных ферментов (АСТ, АЛТ), билирубина, а также активность  $\alpha$  – амилазы не отражает тяжесть течения билиарного панкреатита. В то же время, показатель системного воспаления – прокальцитонин – отражает тяжесть системных проявлений ОБП в раннюю фазу заболевания.

Острое воспалительное изменение БС ДПК (папиллит) при дуоденоскопии также достоверно чаще отмечено у больных с билиарным сладжем в желчном протоке и вклиненным конкрементом. Папиллит влиял на выраженность желчной гипертензии, что проявлялось в большем диаметре ОЖП у пациентов с папиллитом. Отмечена взаимосвязь между наличием сладжа в желчном пузыре и желчном протоке и папиллитом.

## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ БИЛИАРНЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

Результаты лечения представлены в виде анализа результатов лечения в зависимости от причины нарушения оттока желчи из печени в двенадцатиперстную кишку, наличия или отсутствия органной недостаточности. Учитывали длительность госпитализации и летальность.

Всем 111 больным проведено следующее лечение: 91 больному были выполнены миниинвазивные транспапиллярные вмешательства (ЭПСТ), с последующим назобилиарным дренированием (НБД, 33) или стентированием протока поджелудочной железы (34). 11 пациентам выполняли инвазивные вмешательства по поводу парапанкреатита, включающие чрескожные пункции и дренирование скоплений под контролем УЗИ (6), оперативное лечение без предварительных пункционных вмешательств (3), двухэтапное лечение (2). На первом этапе выполняли чрескожное дренирование стерильных скоплений, на втором – секвестрэктомия по поводу инфицирования. Лапароскопическая холецистэктомия произведена 22 (19,8%) из 111 пациентов.

### 4.1 Результаты лечения пациентов в зависимости от наличия или отсутствия органной недостаточности

Методы лечения пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ОН представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Результаты хирургического лечения пациентов с ОН и без ОН

Вид вмешательства	С ОН (n = 39)	Без ОН (n = 72)	p-value
ЭПСТ	32	59	1
НБД	11	22	0.8

Продолжение Таблицы 20

Стент протока ПЖ	15	19	0.01
Двухэтапное лечение	2	0	0.001
ЛХЭ	4	18	< 0.05
Чрескожные пункции/дренирования	6	0	0.001
Операции	3	0	0.001

Из таблицы следует, что у пациентов с ОН чаще выполнялось стентирование протока ПЖ ( $p = 0.01$ ), а также вмешательства, связанные с последствиями панкреонекроза и распространенного парапанкреатита: чрескожные пункции и дренирования под УЗ-наведением ( $p = 0.001$ ), оперативное лечение (без предварительных пункций,  $p = 0.001$ ) и двухэтапное лечение ( $p = 0.001$ ). В то же время у пациентов без ОН чаще выполнялись ЛХЭ ( $p < 0,05$ ). Отмечено, что не у всех больных с ОН выполнялись вмешательства на забрюшинной клетчатке: это было обусловлено тем, что у части пациентов ОН была вызвана тяжелым острым холангитом, а не некрозом ПЖ. Большее количество ЛХЭ в группе без ОН было продиктовано легким течением заболевания, что определялось в регрессии признаков ОП и позволяло выполнить безопасное удаление желчного пузыря. ЛХЭ, выполненные у пациентов с ОН, были произведены только у пациентов с транзиторной ОН (на фоне ОХ) и без распространенного парапанкреатита.

Как было изложено ранее (см. Главу 3), пациенты были разделены на 4 группы, согласно причинам нарушения оттока желчи в двенадцатиперстную кишку. Результаты лечения представлены в Таблице 21. В группе 4 транспапиллярные вмешательства не выполнялись по следующим причинам: по результатам дуоденоскопии признаки папиллита не были выявлены у подавляющего числа большинства больных (17 из 20, 90%), желчь беспрепятственно поступала из БС ДПК у 19 из 20 больных (95%). Несмотря на наличие гипербилирубинемии в день госпитализации, она регрессировала через 1 сутки с момента начала консервативного лечения с  $62 \pm 30$  ммоль/ до  $22 \pm 13$  ммоль/л,  $p < 0,001$ . Диаметр ОЖП у больных данной группы был меньше (см.

Таблицу 2, главы 3), чем в других группах, что свидетельствовало об отсутствии выраженной билиарной гипертензии.

Таблица 21 – Инвазивные вмешательства у 111 пациентов различных групп

Группы, число больных	Вид вмешательства, Число больных				
	НБД	Стент протока ПЖ	Вмешательства на забрюшинной клетчатке	Холецистэктомия	
				Всего	После стента протока ПЖ
Группа 1 (n = 23)	4	15*	6**	6	6
Группа 2 (n = 33)	14	13***	2	7	4
Группа 3 (n = 35)	15****	6	1	6	2
Группа 4 (n = 20)	-	-	2	3	-

Примечание: \*- достоверность по сравнению с 3 группой,  $p < 0,001$ . \*\* – достоверность по сравнению с 2 группой,  $p < 0,04$ , по сравнению с 3 группой  $p < 0,01$ . \*\*\*- достоверность по сравнению с 3 группой,  $p < 0,04$ . \*\*\*\* – достоверность по сравнению с 1 группой,  $p < 0,04$

Как следует из таблицы, стентирование протока ПЖ в группе билиарного сладжа и вклиненного конкремента проведено достоверно чаще, чем в группе холедохолитиаза, тогда как в группе холедохолитиаза чаще, чем в группе билиарного сладжа, было проведено назобилиарное дренирование. Вмешательства на забрюшинной клетчатке выполнялись чаще в группе билиарного сладжа: это было обусловлено большим числом пациентов с некрозом в группе, по сравнению с другими (см. Главу 3). Умерли 4 (3%) из 111 пациентов.

Ниже будет рассмотрено лечение больных отдельно в каждой группе.

#### 4.2 Результаты лечения пациентов 1 группы

В данной группе (n = 23), как было описано в 3 главе, представлены пациенты с билиарным сладжем в терминальном отделе ОЖП. Всем больным данной группы выполнено ЭПСТ с ревизией гепатикохоледоха и экстракцией сладжа и/или микролитов. Срок от момента появления жалоб до ЭПСТ составил  $63 \pm 46$  часов

(без ОН –  $65 \pm 48$  часов, с ОН –  $78 \pm 53$  часов,  $p = 0.735$ ). Срок от момента поступления до проведения ЭПСТ составил  $16 \pm 9$  часов (без ОН –  $14 \pm 6,5$  часов, с ОН –  $9 \pm 6$  часов,  $p = 0.506$ ).

Назобилиарное дренирование выполнено 4 пациентам: 2 – без признаков ОН, 2 – с транзиторной ОН. У 2 пациентов НБД выполнено по поводу наличия эндоскопических признаков холангита, у 2 – в связи с наличием рубцовой стриктуры терминального отдела ОЖП. После регрессии ОП у пациентов со стриктурой терминального отдела ОЖП, назобилиарные дренажи были заменены на пластиковые стенты (на 5 и 6 сутки соответственно), оба пациента выписаны со стентом в ОЖП.

Стентирование протока ПЖ выполнено 15 пациентам: 3 произведена реканализация протока через зону некроза, стент заведен за зону поперечного некроза в шейке (2) и начальном отделе тела (1) ПЖ, 12 – в связи с непреднамеренной канюляцией протока или атипичной папилосфинктеротомией. У 4 из 15 пациентов была отмечена самопроизвольная миграция стентов, выявленная при контрольной ЭГДС на  $4 \pm 1.4$  сутки после установки. У 3 пациентов стенты удалены через 5-7 дней с момента установки, у 5 – через 1 месяц после выписки (в повторную госпитализацию), 1 – выписан со стентом, на назначенную госпитализацию для удаления стента не явился, 2 пациента умерло – стенты не удалялись. Средний диаметр стента составил  $6 \pm 1.3$  Fr (7 пациентам установлены стенты 5 Fr, 7 пациентам – 7 Fr, 1 пациенту – 8 Fr), средняя длина стента была  $58 \pm 21$  мм. 6 пациентам были выполнены вмешательства на забрюшинной клетчатке. У 3 пациентов выполнено только чрескожное дренирование острых жидкостных скоплений под контролем УЗИ на 5 -11 сутки болезни, у 2 больных на 12 сутки произведена операция – оментобурсостомия, некрсеквестрэктомия, дренирование забрюшинного пространства, еще у 1 больного – двухэтапное лечение: 1 этапом выполнено чрескожное дренирование жидкостного на 15 сутки и 19 сутки заболевания, 2 этапом – оментобурсостомия, некрсеквестрэктомия, дренирование забрюшинного пространства, на 43 сутки заболевания. У всех 6 был некроз 1 типа

конфигурации (4 глубокий, 2 не глубокий) с локализацией в головке (2), шейке (3), теле (1).

Лапароскопическая холецистэктомия выполнена 6 больным, у всех на фоне стента в протоке ПЖ. У 4 больных при поступлении ОН выявлена не была, у 2 больных была отмечена транзиторная ОН, обусловленная холангитом, признаков некроза выявлено не было.

Средний койко-день в группе составил  $10 \pm 2$  суток, у больных без ОН  $6.5 \pm 2.5$  суток, с ОН  $15.7 \pm 4.35$  суток ( $p < 0.004$ ). Койко-день у пациентов с проведенным стентированием ГПП составил  $10.9 \pm 3.5$  суток, без стентирования ГПП –  $11 \pm 6$  суток,  $p = 0.285$ .

Умерло 2 пациента: 77 и 74 лет, у обоих был глубокий некроз ПЖ 1 типа конфигурации, тяжелый острый холангит. Смерть наступила на 5 сутки заболевания (3 сутки с момента поступления в стационар) и на 13 сутки заболевания (12 сутки с момента заболевания). Важно заметить, что билиарная декомпрессия была выполнена через 5 часов от госпитализации в стационар (через 8 часов от дебюта заболевания) и через 6 часов от момента поступления в стационар (через 30 часов от дебюта симптоматики). Причиной смерти у обоих пациентов была прогрессирующая полиорганная недостаточность на фоне панкреонекроза.

### 4.3 Результаты лечения пациентов 2 группы

Всем больным в группе с вклиненным конкрементом ( $n = 33$ ) была выполнена ЭПСТ, удаление вклиненного конкремента (размеры варьировали от 4 до 15 мм, средний размер составил  $6.2 \pm 2.4$  мм), ревизия ОЖП. Срок от момента появления жалоб до ЭПСТ составила  $58 \pm 43$  часов (без ОН –  $73 \pm 50$  час, с ОН –  $40 \pm 33$  час,  $p = 0.4$ ). Срок от момента поступления до проведения ЭПСТ составил  $9 \pm 6$  часов (без ОН –  $9.78 \pm 3.75$  час, с ОН –  $8.43 \pm 5.79$  час,  $p = 0.319$ ).

Назобилиарное дренирование после ЭПСТ и литэкстракции выполнено 14 больным: 7 – в связи с наличием эндоскопических признаков острого холангита, 7 – по поводу множественного холедохолитиаза.

Стентирование протока ПЖ выполнено 13 больным: 3 – с целью заведения стента за зону некроза ПЖ в области головки (1), шейки (2), 10 – в связи с непреднемеренной канюляцией ГПП или атипичной папилосфинктеротомией. У 1 пациента отметилась самопроизвольная миграция стента на 5 сутки. У 7 пациентов стент удален в данную госпитализацию (5-9 сутки), у 3 пациентов стенты удалены через 1 месяц (в повторную госпитализацию), у 2 пациентов, которым выполнили стентирование при глубоком некрозе ПЖ, стенты удалены после закрытия наружного свища (на 3 и 7 месяц заболевания). Средний диаметр стента был  $6 \pm 1$  Fr (7 больным установлены стенты 7 Fr, 6 пациентам – 5 Fr), средняя длина стента составила  $54.2 \pm 17.8$  мм.

2 пациентам выполнены пункционно-дренирующие и оперативные вмешательства в связи с парапанкреатитом. У обоих пациентов был глубокий некроз 1 типа конфигурации. 1 пациенту было выполнено только чрескожное дренирование жидкостного парапанкреатического скопления 18 сутки с момента заболевания (17 сутки с момента поступления), активность  $\alpha$ -амилазы отделяемого составила 107839 Ед/л, что свидетельствовало о повреждении протока ПЖ и формировании внутреннего панкреатического свища, который благодаря дренированию переведен в наружный. Еще 1 произвели двухэтапное лечение: первым этапом было проведено дренирование жидкостных скоплений под ультразвуковым наведением на 15 и 27 сутки заболевания, вторым этапом – некрсеквестрэктомия, санация и дренирование забрюшинного пространства через бурсооментостому на 28 сутки заболевания. Оба пациента были выписаны с дренажом, по которому отделялся панкреатический сок в количестве от 50 до 200 мл.

Лапароскопическая холецистэктомия выполнена 7 пациентам, у 4 – на фоне стента в протоке ПЖ. У 5 пациентов до проведения холецистэктомии ОН выявлено

не было, у 2 пациентов отмечалась транзиторная ОН, обусловленная холангитом. Некроза ПЖ выявлено не было.

Средний койко-день составил  $9.9 \pm 2$  суток, у больных без ОН –  $7.1 \pm 2.2$  суток, с ОН  $13 \pm 2.5$  суток ( $p < 0.003$ ). У пациентов с проведенным стентированием протока ПЖ койко-день составил  $9.1 \pm 1$  суток, без стента ГПП –  $7.5 \pm 2.9$  суток ( $p > 0.05$ ). Летальных исходов в данной группе не было.

#### 4.4 Результаты лечения пациентов 3 группы

Всем больным группы холедохолитиаза без острой обструкции желчного протока ( $n = 35$ ) была выполнена ЭПСТ с ревизией ОЖП и литоэкстракцией (размеры камней варьировали от 5 до 15 мм, средний размер составил  $8.5 \pm 3.2$  мм). Срок от появления жалоб до момента выполнения ЭПСТ составил:  $84 \pm 60$  часов (без ОН –  $61 \pm 38$  часов, с ОН –  $175 \pm 48$  часов,  $p = 0.06$ ). Срок от момента поступления в клинику до выполнения ЭПСТ составил:  $25 \pm 13$  часов (без ОН –  $19 \pm 12$  часов, с ОН –  $47 \pm 18$  часов,  $p = 0.09$ ).

Назобилиарное дренирование после ЭПСТ и литоэкстракции выполнено 15 больным: 11 – в связи с наличием эндоскопических признаков холангита, 1 – в связи с крупным холедохолитиазом (после регрессии ОП и желтухи выполнена электрогидравлическая литотрипсия, литоэкстракция), 3 больным – в связи с множественным холедохолитиазом.

Стентирование протока ПЖ выполнено 6 больным в связи с непреднамеренной канюляцией панкреатического протока. У 3 больных удаления стента произведено в данную госпитализацию (на 7 сутки с момента установки), у 3 больных отмечена самопроизвольная миграция стента, выявленная на контрольной дуоденоскопии на 5 – 7 день после установки. Средний диаметр стента составил  $5.67 \pm 1$  Fr (4 больным установлены стенты 5 Fr, 2 больным – 7 Fr), средняя длина стента составила  $53 \pm 18$  мм.

1 пациенту выполнено хирургическое вмешательство на забрюшинной клетчатке. У пациента был глубокий некроз в шейке ПЖ, 1 тип конфигурации, холангит 3 степени тяжести. Больному было выполнено оперативное лечение без предварительных пункционных вмешательств на 13 сутки заболевания (10 сутки пребывания в стационаре) выполнена минилапаротомия, санация и дренирование забрюшинного пространства, оментобурсостомия. На 18 сутки заболевания (15 сутки пребывания в стационаре) выполнена программная санация забрюшинной клетчатки, некрсеквестрэктомия. Пациент умер на 21 сутки заболевания (18 сутки с момента поступления в стационар). Причиной смерти явилась прогрессирующая органной недостаточности на фоне панкреонекроза.

Лапароскопическая холецистэктомия выполнена 6 больным, 2 – на фоне стента протока ПЖ. У всех больных был легкий панкреатит, признаков органной недостаточности выявлено не было.

Средний койко-день составил  $9.9 \pm 4$  суток (без ОН  $8 \pm 4$  суток, с ОН –  $12.5 \pm 3$  суток,  $p < 0.002$ ). Койко-день у пациентов со стентированием протока ПЖ составил  $8 \pm 2.3$  суток, без стентирования протока –  $9 \pm 4.6$  суток,  $p = 0.507$ .

В данной группе был 1 летальный исход. Женщина, 66 лет. Был глубокий некроз в шейке ПЖ, 1 тип конфигурации, тяжелый холангит. Билиарная декомпрессия выполнена на 8 сутки с момента поступления в стационар, на 11 сутки с момента заболевания, до проведения декомпрессии пациентка получала консервативную терапию в условиях реанимационного отделения. На 13 сутки заболевания (10 сутки пребывания в стационаре) выполнена минилапаротомия, санация и дренирование забрюшинного пространства, оментобурсостомия. На 18 сутки заболевания (15 сутки пребывания в стационаре) выполнена программная санация забрюшинной клетчатки, некрсеквестрэктомия. Смерть наступила на 21 сутки заболевания (18 сутки пребывания в стационаре). Причиной смерти явилась прогрессия полиорганной (острой сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной недостаточности) на фоне панкреонекроза, тяжелого острого холангита. Следует отметить, что декомпрессия желчных протоков проведена поздно.

#### 4.5 Результаты лечения пациентов 4 группы

Как было описано выше, в данной группе ( $n = 20$ ) после дуоденоскопии транспапиллярные вмешательства не проводились.

2 больным выполнены чрескожные пункционно-дренирующие вмешательства под контролем УЗИ. У обоих пациентов был глубокий некроз ПЖ 1 типа конфигурации (в головке и теле, соответственно). Одному пациенту было выполнено чрескожное дренирование жидкостного скопления на восемнадцатые сутки с момента заболевания, на семнадцатые сутки с момента поступления (активность  $\alpha$ -амилазы отделяемого составила 4535 Ед/л). Другому пациенту выполнено чрескожное дренирование жидкостного скопления под УЗ-наведением на 15 сутки с момента заболевания, на 12 сутки с момента поступления (активность  $\alpha$ -амилазы отделяемого составила 22000 Ед/л). У обоих пациентов признаков холангита выявлено не было. После проведения лечения пациенты были выписаны на амбулаторный этап с дренажами, по которым выделялся панкреатический сок в количестве до 200 мл.

Лапароскопическая холецистэктомия была выполнена 3 больным с легким течением острого панкреатита. Средний койко-день составил  $9.5 \pm 7$  суток, у пациентов без ОН  $6.15 \pm 2.54$  суток, с ОН –  $15.9 \pm 8$  суток ( $p = 0,015$ ).

В данной группе был 1 летальный исход. Женщина, 81 год, полный поперечный некроз в теле ПЖ. Пациентка поступила в первые сутки заболевания, наблюдалась в условиях реанимационного наблюдения с признаками ПОН, были выявлены признаки ОХ Grade 3. Больной проводилась только консервативная терапия. Летальный исход на 3 сутки с момента заболевания, 3 сутки с момента поступления в стационар. Причиной смерти явилась нарастание полиорганной недостаточности на фоне прогрессирования панкреонекроза.

## 4.6 Сравнительный анализ результатов лечения пациентов с наличием и различной выраженностью холангита

Проведен анализ результатов лечения пациентов с холангитом Grade 0-1 (n = 57) и пациентов с холангитом Grade 2-3 (n = 54). Срок от момента заболевания до поступления в клинику у пациентов с ОХ 0,1 составил  $37 \pm 24$  часов, у пациентов с ОХ 2,3 составил  $62 \pm 10$  часов ( $p = 0,024$ ). Полученные данные свидетельствуют, что пациенты с холангитом средней и тяжелой степени тяжести поступали в стационар позже, чем пациенты без холангита или пациенты с холангитом легкой степени тяжести. Срок от момента заболевания до билиарной декомпрессии у пациентов с ОХ 0,1 составил  $50 \pm 30$  часов, у пациентов с ОХ 2,3 –  $86.8 \pm 60$  часов ( $p = 0.013$ ). Срок от момента поступления в стационар до проведения ЭПСТ у пациентов с ОХ 0,1 составил  $13.3 \pm 8.5$  часов, при ОХ 2,3 –  $20.2 \pm 4.6$  часов ( $p = 0,05$ ). Вышеописанные данные показывают, что у пациентов, которые поступили в стационар позже от дебюта заболевания, риск возникновения холангита средней и тяжелой степени тяжести был выше, чем у пациентов с более ранним обращением за медицинской помощью. Это свидетельствует о необходимости своевременной диагностики ОХ у больных ОБП и проведения ранней декомпрессии желчных путей при тяжелом ОХ на фоне желчной гипертензии.

### 4.6.1 Клиническое наблюдение 1

Пациент Г. 72 лет, поступил в реанимационное отделение с клинической картиной острого тяжелого панкреатита. Заболел за сутки до момента поступления в стационар, заболел на фоне полного благополучия. При поступлении жалобы на боли в эпигастральной области опоясывающего характера, тошноту, многократную рвоту. Состояние тяжелое, кожные покровы обычной окраски, склеры

субъиктеричны. Частота пульса 80 ударов в минуту, ритм правильный, АД 80/50 мм.рт.ст., частоты дыхания 20/мин, температура тела 39.2° С. Язык влажный, живот умеренно вздут, болезненный в эпигастральной области, симптомы раздражения брюшины отсутствуют. Анализ крови: Hb – 177 г/л, лейкоциты –  $17 \times 10^9$  /л, глюкоза – 10 ммоль/л, активность  $\alpha$ -амилазы – 4561 ЕД/л, общий билирубин – 30 ммоль/л, определен уровень прокальцитонина – 1.25 нг/мл, МНО 1.72. При УЗИ печень не увеличена (размеры правой доли 150 мм, левой 55 мм), желчный пузырь не увеличен (54 x 20 мм), стенка не утолщена, в просвете разнокалиберные конкременты, желчные протоки не расширены: общий желчный проток (ОЖП) 6 мм в проксимальной части, дистальная часть не визуализируется. Поджелудочная железа в области головки размером 35 мм, тела – 22 мм, в области хвоста – 25 мм. Отмечается инфильтрация клетчатки вокруг поджелудочной железы. Свободной жидкости в брюшной полости нет.

Пациенту выполнена дуоденоскопия с осмотром зоны БСДПК. Просвет желудка не увеличен, не деформирован, свободно расправляется при инсуффляции воздуха, в просвете умеренное количество жидкого слизистого содержимого без примеси желчи. Стенки эластичные, складки обычного рельефа и высоты, продольно ориентированы, перистальтика редкая, глубокая, равномерно прослеживается по всем стенкам до привратника. Складки слизистой выражены, извиты, продольно направлены. Слизистая очагово гиперемирована с явлениями атрофии. Луковица двенадцатиперстной кишки свободно проходима, верхний горизонтальный и вертикальный отделы не деформированы, свободно расправляются при инсуффляции, слабо перистальтируют. Слизистая розовая, бархатистая. Малый дуоденальный сосочек не визуализирован. Большой дуоденальный сосочек расположен в типичном месте, диаметром до 5-6 мм, напряжен, отечен, с щелевидным, рыхлым овальным устьем до 3 мм, в центре виден край вклиненного конкремента. Продольная складка длиной до 12 мм, выпуклая, напряжена, расширена, поперечная складка в виде выпуклого валика, расположена проксимальнее переходной складки на 3-4 мм, переходная складка четко контурирует. Поступление желчи в кишку отсутствует.

Наличие у пациента хронического калькулезного холецистита, осложненного холедохолитиазом, острым билиарным панкреатитом, механической желтухой вследствие вклиненного конкремента в терминальном отделе ОЖП, острого холангита, явилось показанием к проведению срочного эндоскопического вмешательства. Эндоскоп последовательно проведен в пищевод, желудок, двенадцатиперстную кишку. По гибкой струне проводнику выполнена типичная ретроградная папиллосфинктеротомия, протяженностью 10 мм, не доходя 5 мм до переходной складки, при этом в просвет кишки самопроизвольно экстрагировался конкремент 5х5мм желтого цвета с гладкой поверхностью, устье холедоха раскрылось до 6-7 мм со свободным отхождением желчи, кровотечения не отмечено. Устье Вирсунгова протока визуализируется на 3-4 мм ниже и левее устья ОЖП. Ткани свободно растягиваются на папиллотоме. При повторных ревизиях корзиной и баллон-катетером других конкрементов или сладжа не получено. Свободно поступает неизменная желчи без патологических примесей. При контрольной рентгеноскопии – сброс контрастного препарата быстрый, свободный. Установлен стент в Вирсунгов проток 7см 7Fr, по стенту поступает мутный панкреатический секрет. В просвет ОЖП установлен пластиковый стент 8Fr длиной 6 см.

В постоперационном периоде больной наблюдался в условиях ОРИТ с полиорганной недостаточностью: острая сердечно-сосудистая недостаточность, дыхательная недостаточность, в связи с чем пациент был переведен на искусственную вентиляцию легких, а также была необходимость в вазопрессорной поддержке. В реанимации пациент наблюдался 11 суток.

КТ ОБП в внутривенным контрастированием было выполнено через неделю от момента заблужения. Свободного газа и жидкости в брюшной полости, забрюшинном пространстве и в полости малого таза не определяется. Печень не увеличена (кранио- каудальный размер правой доли 147 мм, левой – 50 мм), с четкими ровными контурами, плотность паренхимы не снижена. Дополнительных образований не определяется. Внутри- и внепеченочные протоки не расширены. Желчный пузырь обычных размеров, стенки не утолщены, содержимое

гомогенное. ОЖП расширен до 13 мм. Поджелудочная железа обычно расположена, с нечеткими контурами в области тела, неоднородной структуры, за счет наличия в области тела зон пониженной плотности с неровными контурами. Проток ПЖ не расширен, в просвете стент (дистальный конец в просвете 12пк). В области головки, тела и хвоста определяется повышение плотности забрюшинной клетчатки до жидкостных значений, с распространением изменений по ходу фасций Герота с обеих сторон, парадуоденально, на параколоне справа, а также кпереди от железы межпечельно (Рисунок 14).

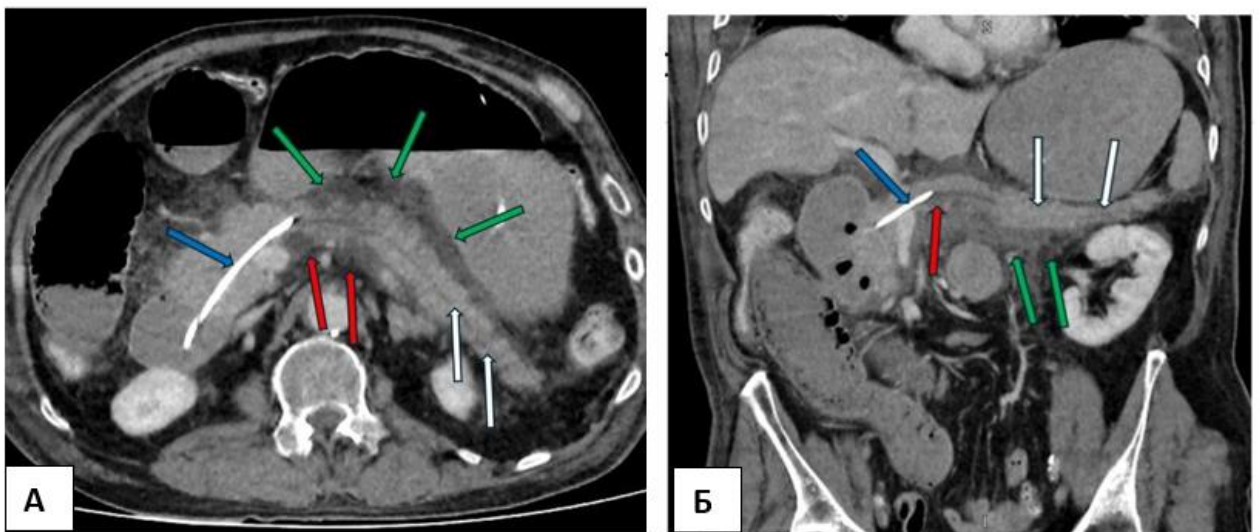


Рисунок 14 – КТ с в/в болюсным контрастированием, аксиальная(А), фронтальная(Б) проекции, венозная фаза – 7 день ОП. 1 тип конфигурации некроза: глубокий некроз в шейке ПЖ (красные стрелки), жизнеспособная паренхима (белые стрелки), стент (синяя стрелка), парапанкреатит (зеленые стрелки)

На 12 сутки заболевания пациент переведен из ОРИТ в хирургическое отделение. В хирургическом отделении пациент получал комплексную консервативную терапию. На 16 сутки от момента заболевания у пациента была отмечена гипертермия до 38° С. На 18 сутки заболевания (17 сутки с момента поступления) выполнено контрольное КТ ОБП, где была выявлена сформированная зона некроза ПЖ, а также сформированные жидкостные парапанкреатические скопления (Рисунок 15).

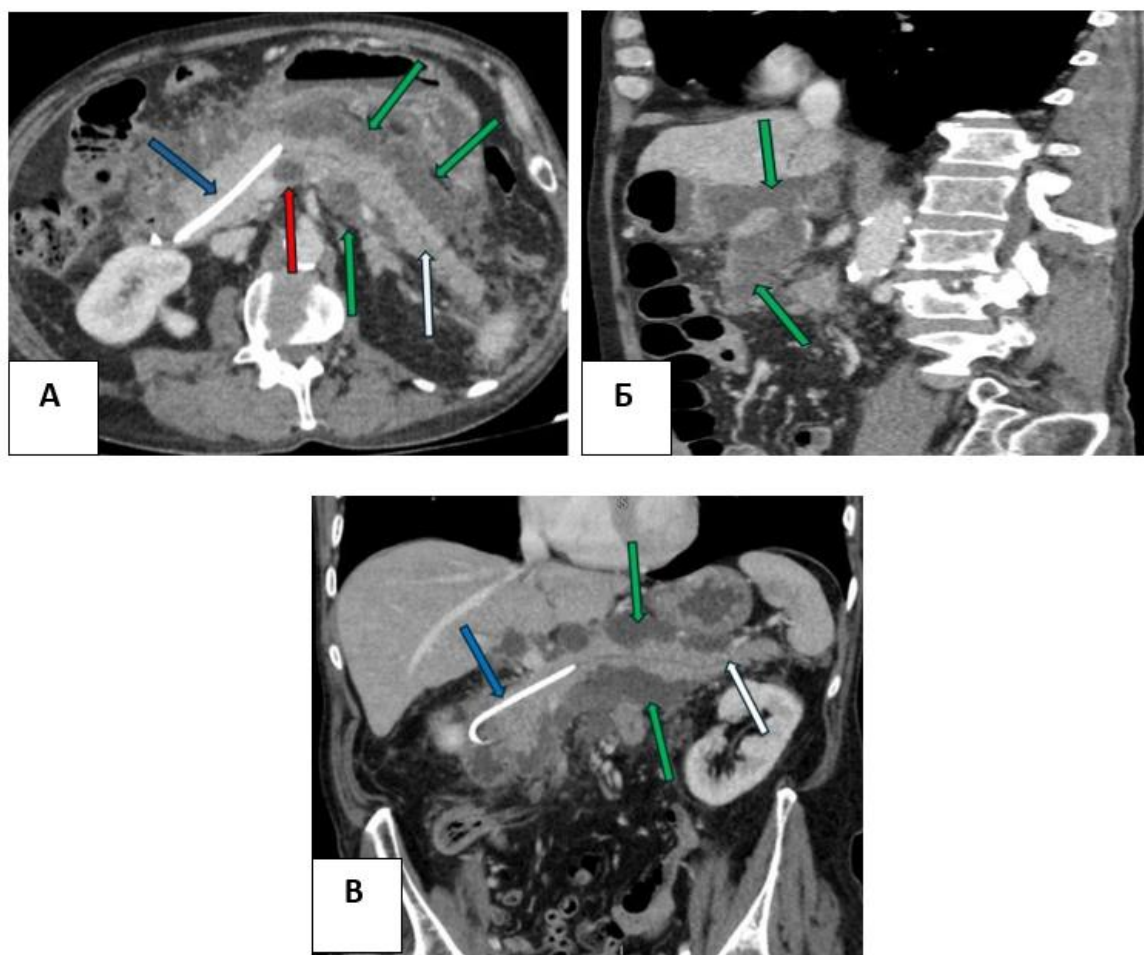


Рисунок 15 – КТ с контрастным усилением, аксиальная(А), сагиттальная(Б), фронтальная(В) проекции, венозная фаза – 18 день ОП. 1 тип конфигурации некроза: глубокий некроз в шейке ПЖ (красная стрелка), жизнеспособная паренхима (белые стрелки), жидкостное скопление (зеленые стрелки), стент (синяя стрелка)

Учитывая данные КТ, лихорадку, пациенту на 18 сутки выполнили дренирование двух жидкостных скоплений (45x19x20 мм и 72x16x23 мм соответственно) под УЗ-наведением, оба жидкостных скопления были связаны друг с другом. При пункции получено 35 мл мутного отделяемого. Жидкость отправлена на бактериологическое и биохимическое исследование. Дебит панкреатического сока по дренажу был до 200 мл/сутки, активность  $\alpha$ -амилазы 107839 Ед/л. При бактериологическом исследовании выявлен рост *E. Coli*. Дальнейшее наблюдение происходило в условиях хирургического отделения. При контрольном УЗИ признаков свободной жидкости в брюшной полости не

выявлено, не дренируемых скоплений нет. Пациент выписан на 22 сутки с наружным панкреатическим свищом

Через 2 месяца с момента выписки из стационара, пациент был госпитализирован в плановом порядке в стационар кратковременного пребывания, где выполнена дуоденоскопия, удаление стента из ОЖП. На момент обращения панкреатический стент функционировал, по билиарному стенту отделялась неизменная желчь, отделяемого по дренажам не было. Через 3 месяца с момента первой госпитализации пациент госпитализирован в плановом порядке с целью удаления стента из главного панкреатического протока. Выполнено контрольное КТ ОБП с в/в контрастированием: данных за деструктивные изменения паренхимы ПЖ, а также за наличие парапанкреатита не получены (Рисунок 16).

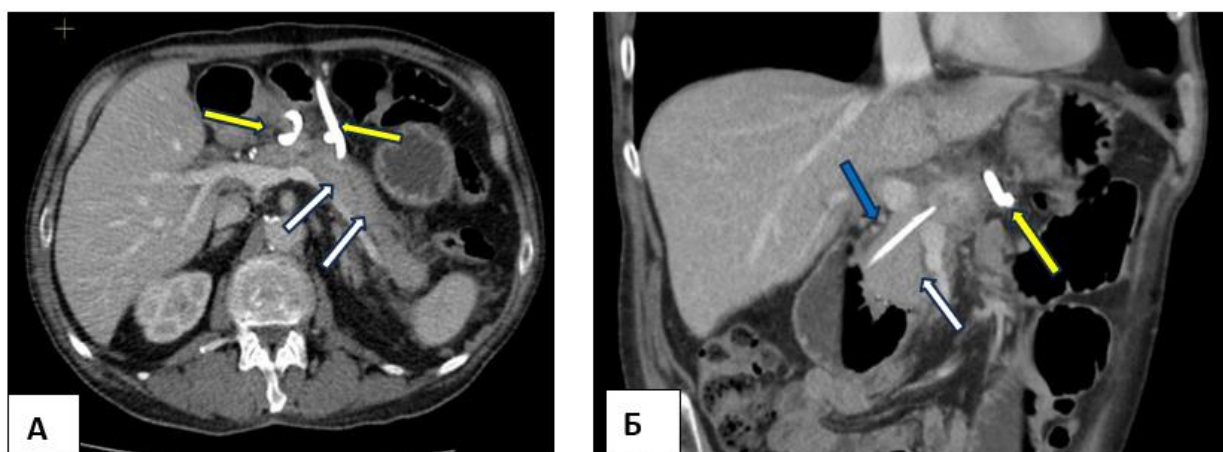


Рисунок 16 – КТ с контрастным усилением, венозная фаза. 4 месяц заболевания. Аксиальная (А) и корональная (Б) проекции. Дренажи в сальниковой сумке (желтые стрелки), неизменная паренхима ПЖ (белые стрелки), функционирующий стент в главном панкреатическом протоке (синяя стрелка)

По дренажам отделяемого нет. Учитывая отсутствие у пациента отделяемого по дренажам, отсутствие изменений ПЖ на КТ, пациенту удален стент ГПП, удалены дренажи. Выполнена лапароскопическая холецистэктомия. Выписан без признаков постоперационных осложнений. Повторных госпитализаций по поводу острого панкреатита у пациента не было.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует роль вклиненного конкремента в формировании острого тяжелого панкреатита. Тяжесть течения

билиарного панкреатита была обусловлена сочетанием острого холангита и глубокого некроза ПЖ. Проведенная ранняя билиарная декомпрессия позволила купировать приступ острого холангита, также выполнено стентирование главного панкреатического протока с заведением кончика стента за зону некроза, что способствовало закрытию наружного панкреатического свища. Проведенная лапароскопическая холецистэктомия в отсроченном порядке снизила риск рецидива заболевания.

#### 4.6.2 Клиническое наблюдение 2

Больной С., 42 года поступил в отделение неотложной помощи с клинической картиной панкреатита с болями в верхних отделах живота, иктеричностью склер, через сутки с дебюта заболевания. Состояние – средней степени тяжести. ЧСС 76 уд/мин., АД 120/80 мм.рт.ст., ЧДД 16/мин. Живот мягкий, болезненный в эпигастрии, правом и левом подреберьях. Перитонеальная симптоматика отрицательная. Анализ крови: Нв – 166 г/л, лейкоциты –  $16.5 \times 10^9$  /л, глюкоза – 9.9 ммоль/л, активность  $\alpha$ -амилазы – 5123 ЕД/л, общий билирубин – 35 ммоль/л, прокальцитонин 1,85 нг/мл, СРБ 18. При УЗИ печень не увеличена (размеры правой доли 141 мм, левой 63 мм), желчный пузырь не увеличен (73 x 31 мм), в просвете разнокалиберные конкременты, самый крупный – 13 мм, желчные протоки расширены: общий желчный проток (ОЖП) 11 мм. Поджелудочная железа в области головки экранирована, тело – 14 мм, в области хвоста – 25 мм. Отмечается инфильтрация парапанкреатической клетчатки. Свободная жидкость в брюшной полости – подпеченочно, полоска жидкости до 5 мм. Учитывая клиническую картину, а также результаты инструментальных и лабораторных методов исследования, пациенту выставлен диагноз «острый билиарный панкреатит». Пациенту выполнено КТ брюшной полости с в/в контрастированием (Рисунок 17). Выявлены признаки гипоперфузии в области шейки ПЖ,

парапанкреатит, общий желчный проток до 9 мм, в желчном пузыре множественные конкременты, паренхима печени не изменена.

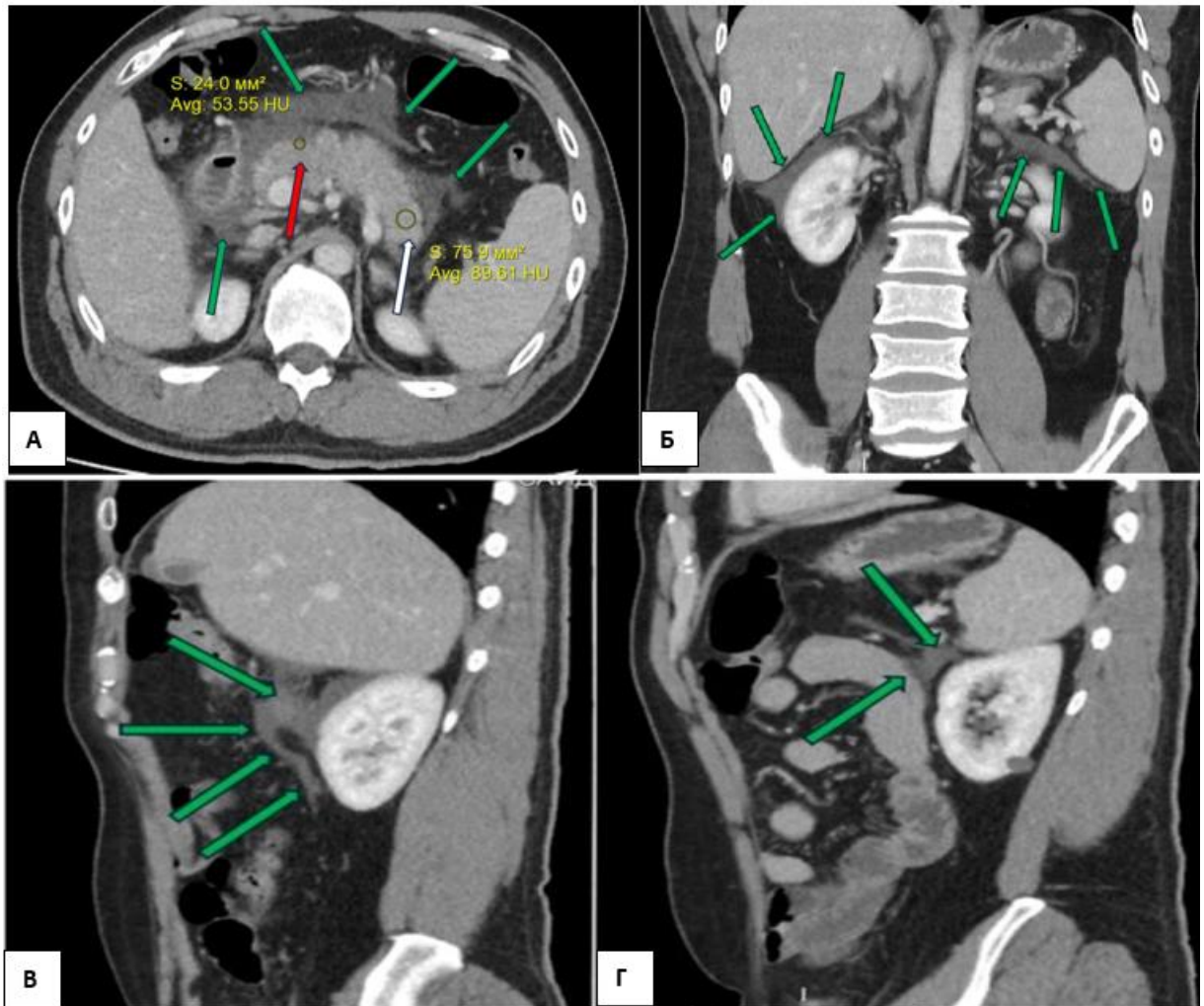


Рисунок 17 – КТ с внутривенным болюсным контрастированием, венозная фаза. 1 сутки заболевания. А – аксиальная проекция, негетомогенное накопление контрастного препарата в области шейки ПЖ, 53Hu (красная стрелка), накопление контрастного препарата в хвосте сохранено, 89 Hu (белая стрелка)

Инфильтративные изменения парапанкреатической клетчатки (зеленые стрелки), параренально (Б), в области переднего листка фасции Герота справа (В) и слева (Г)

Развитие острого билиарного панкреатита, а также снижение перфузии в области шейки ПЖ (53 Hu) предполагало формирование некроза ПЖ (1 тип конфигурации). Выполнено срочное эндоскопическое исследование (дуоденоскопия) – выявлены признаки папиллита, отсутствие выделения желчи из

БСДПК. Произведена ЭПСТ. При ревизии желчного протока выявлен сладж, удален из просвета ОЖП. Через зону ГПП, находящуюся в зоне гипоперфузии ПЖ (шейка), установлен пластиковый панкреатический стент 7 Fr 8 см. После инвазивного вмешательства пациент переведен в ОР ИТ, АРАСНЕ II – 11 баллов. В отделении ОРИТ провел 2 суток, получал консервативную терапию. Отмечалось улучшение состояния в виде регрессии болевого синдрома. Лихорадки не было. В лабораторных показателях отмечалось снижение активности  $\alpha$ -амилазы (1976 Ед/л через 1 сутки, 1720 Ед/л на вторые сутки), снижение уровня билирубина (20 ммоль/л через 1 сутки). Через 2 суток переведен в отделение хирургии, где получал консервативную терапию. К 12 суткам отмечалось нарастание системной воспалительной реакции в виде появления субфебрильной лихорадки, нарастания уровня СРБ (216 мг/мл). Произведена КТ, на которой отмечается регрессия проявлений парапанкреатита в области фасции Герота слева, появление жидкостных скоплений в сальниковой сумке (45 см<sup>3</sup>), по переднему и заднему листку фасции Герота справа (90 см<sup>3</sup>) (Рисунок 18).

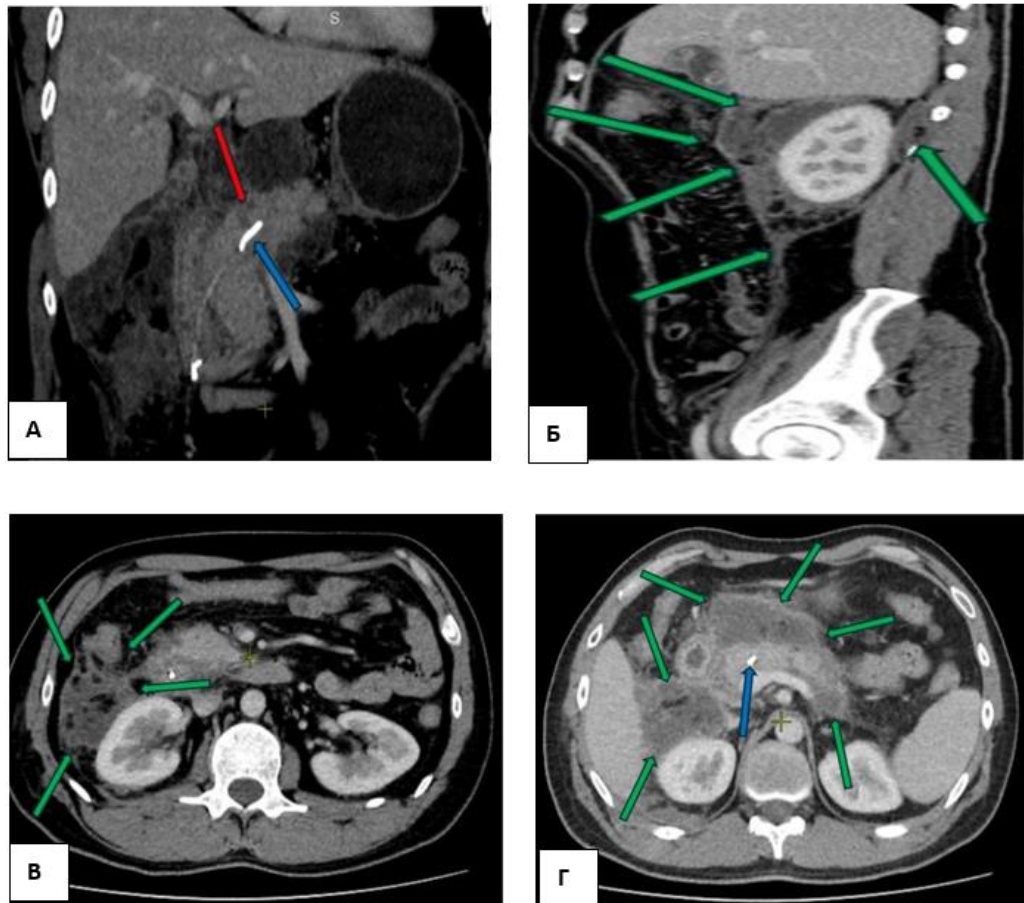


Рисунок 18 – КТ с внутривенным болюсным контрастированием, венозная фаза. 12 сутки ОП. 1 тип конфигурации некроза. А – фронтальная, Б – сагитальная, В,Г – аксиальная проекции. Зона некроза ПЖ в области шейки (красная стрелка), стент в просвете ГПП (синяя стрелка). Формирование жидкостных скоплений в забрюшинной клетчатке параренально справа (Б,В,Г), а также в сальниковой сумке (Г) (зеленые стрелки)

По результатам обследования были определены показания к малоинвазивному дренированию жидкостных скоплений, были установлены два дренажа по типу «PigTail», получено до 100 мл геморрагического экссудата (активность  $\alpha$ -амилазы 24582 Ед/л), что свидетельствовало о формировании панкреатического свища. Дебет по дренажам – 70 мл панкреатического сока. В дальнейшем отмечалась положительная динамика в виде отсутствия лихорадки, снижения маркеров воспаления. На 20 сутки заболевания выполнено контрольное КТ с в/в контрастированием, на котором отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров жидкостных скоплений (до 20 см<sup>3</sup> в сальниковой сумке и 43

см<sup>3</sup> в области фасции Герота справа), отсутствия дальнейшего распространения парапанкреатита (Рисунок 19).

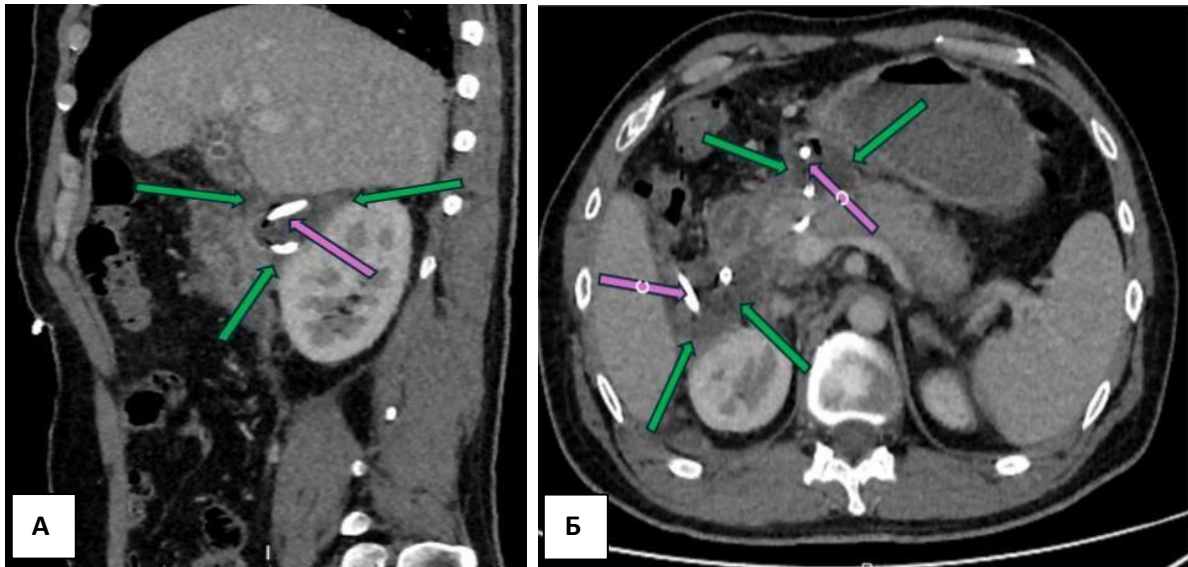


Рисунок 19 – КТ с внутривенным болюсным контрастированием, венозная фаза. 20 сутки заболевания. А – сагитальная, Б – аксиальная проекции. Уменьшение объема жидкостных скоплений (зеленые стрелки) по передней поверхности фасции Герота справа (А,Б) и в сальниковой сумке (Б), завитки дренажей в области скоплений (фиолетовые стрелки)

На 35 день заболевания у пациента появилась лихорадка (максимально до 39.1° С), выросли маркеры воспаления (уровень лейкоцитов до  $22 \times 10^9$  /л, СРБ до 216 мг/мл, прокальцитонин 0,75 нг/мл). По дренажу из забрюшинного пространства справа увеличилось отделяемое до 300 мл в сутки, появилось гнойное отделяемое. На 40 день заболевания выполнено контрольное КТ с в/в контрастированием (Рисунок 20), на котором выявлены признаки острых некротических скоплений с пузырьками газа, что свидетельствовало об инфицировании.

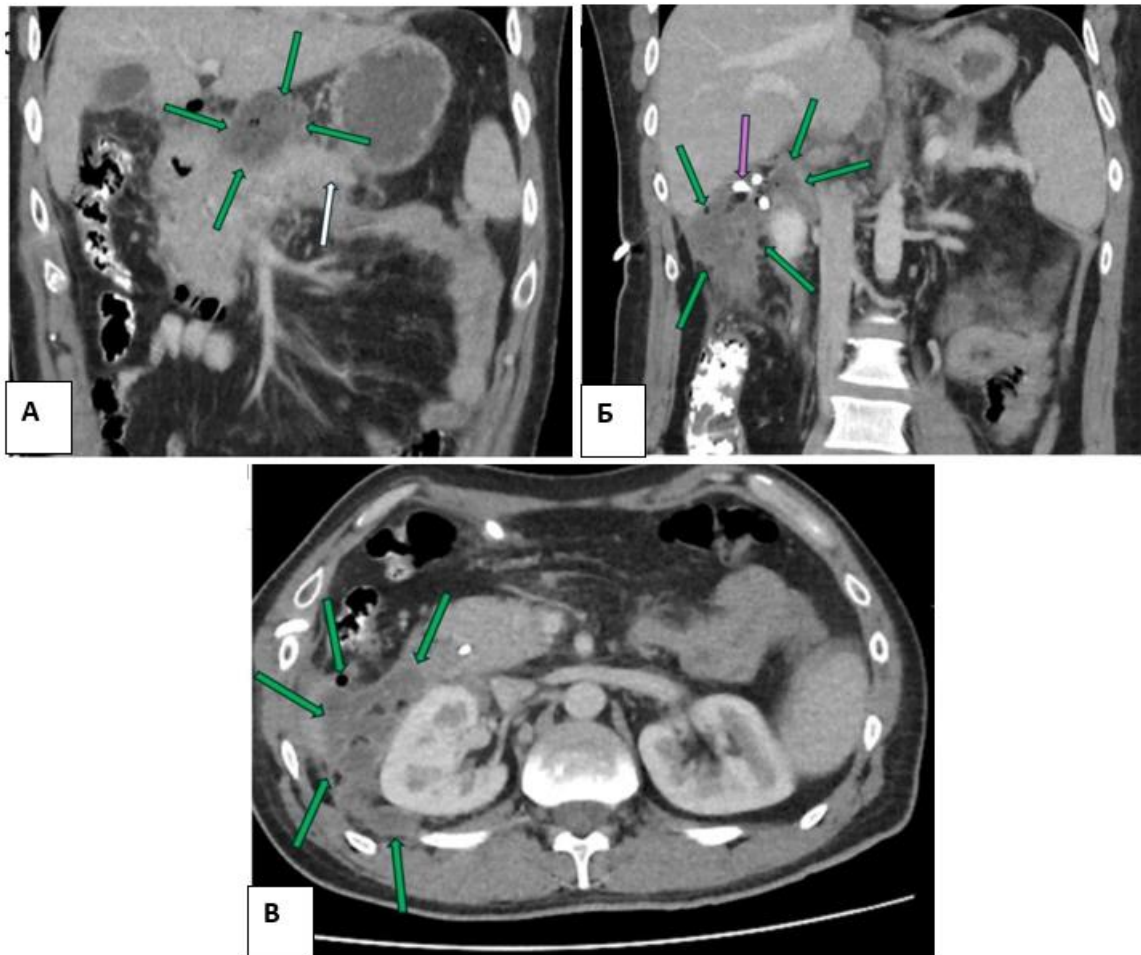


Рисунок 20 – КТ с внутривенным болюсным контрастированием, венозная фаза. 40 сутки заболевания. Острое некротическое инфицированное скопление с пузырьками газа (зеленые стрелки). А – фронтальная проекция, белой стрелкой указана жизнеспособная паренхима ПЖ. Б,В – острое некротическое инфицированное скопление с пузырьками газа, параренально спереди и сзади, завиток дренажа, установленного в некротическое скопление (фиолетовая стрелка)

Учитывая неэффективность малоинвазивного лечения, нарастание интоксикации, на 43 день ОП пациенту выполнено оперативное вмешательство: трансректальная лапаротомия справа (10 см), удалены секвестрированные ткани, выполнено дренирование забрюшинного пространства справа по передней и задней поверхности почки, задренирована сальниковая сумка, сформирована бурсостома. В послеоперационном периоде пациент наблюдался в ОРИТ в течении 5 суток с признаками острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, затем, после регрессии ОН, переведен в хирургическое отделение. Суточный дебет по дренажам из сальниковой сумки составил от 50 до 200 мл

панкреатического сока. По дренажам из забрюшинного пространства справа отделяемого не было.

На 51 день заболевания выполнено контрольное КТ с в/в контрастированием, которое свидетельствовало о положительной динамике в виде регрессии воспаления в забрюшинном пространстве (Рисунок 21).

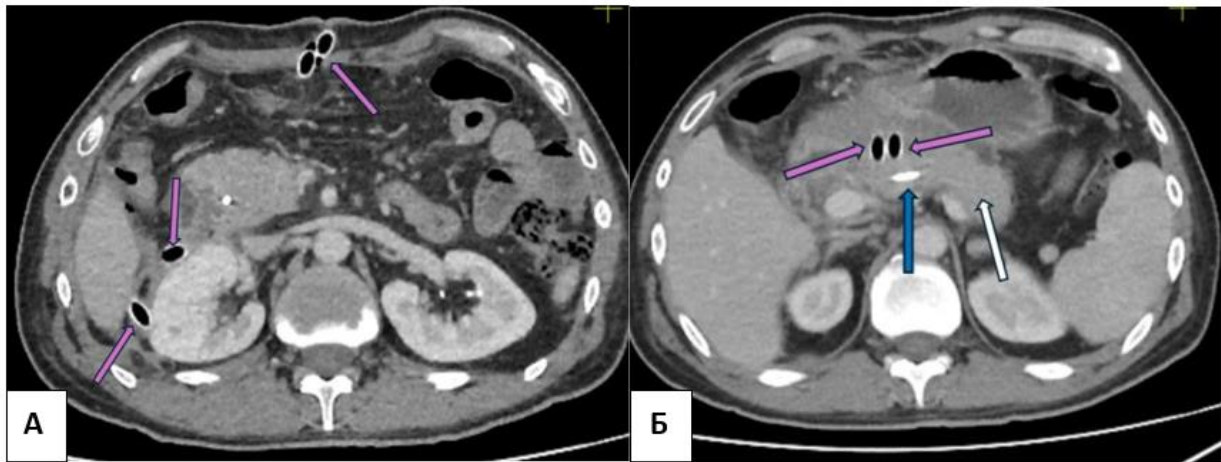


Рисунок 21 – КТ с внутривенным болюсным контрастированием, венозная фаза. 51 сутки заболевания. Аксиальная проекция. Дренируемые скопления паранефрально (А), сальниковой сумки (Б) (фиолетовые стрелки), адекватно стоящий стент протока ПЖ (синяя стрелка), функционирующая паренхима ПЖ (белая стрелка)

Дренажи удалены, оставлен один дренаж в оментобурсостоме с дебитом 50 мл панкреатического сока в сутки. На 57 сутки заболевания пациент выписан в удовлетворительном состоянии из стационара. Через 6 месяцев пациенту удален стент из протока ПЖ и дренаж из сальниковой сумки в связи закрытием панкреатического свища (манипуляция выполнена в другом стационаре).

Данный клинический пример демонстрирует роль билиарного сладжа и папиллита в формировании острого тяжелого билиарного панкреатита. Дуоденоскопия, выполненная в 1 сутки в стационаре, позволяет выявить признаки папиллита, отсутствие отделения желчи из БСДПК, что, вместе с данными КТ, УЗИ и лабораторных исследований, рассматривается как показания к ЭПСТ.

### 4.6.3 Клиническое наблюдение 3

Пациент М. 50 лет, поступил в отделение неотложной помощи с клинической картиной ОП через 6 часов с момента дебюта заболевания с жалобами на боли в эпигастрии, рвоту. Состояние – средней степени тяжести. Оценка по шкале комы Глазго – 15. ЧСС 55 уд/мин., АД 140/80 мм.рт.ст., ЧДД 18/мин. Живот выраженно болезненный в эпигастрии, правом и левом подреберьях. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Анализ крови: Нв – 164 г/л, лейкоциты –  $16.4 \times 10^9$  /л, глюкоза – 9.9 ммоль/л, активность  $\alpha$ -амилазы – 1321 ЕД/л, общий билирубин – 25 ммоль/л. При УЗИ печень не увеличена (размеры правой доли 140 мм, левой 56 мм), желчный пузырь не увеличен (78 x 27 мм), в просвете разнокалиберные конкременты, желчные протоки не расширены: общий желчный проток (ОЖП) 6 мм. Поджелудочная железа в области головки 45 мм, тело – 27 мм, в области хвоста – экранирована. Отмечается инфильтрация клетчатки вокруг ПЖ. В сальниковой сумке прослойка жидкости до 15 мм. Учитывая клиническую картину, а также результаты инструментальных и лабораторных методов исследования, пациенту поставлен диагноз «острый билиарный панкреатит». Учитывая малые сроки заболевания, пациенту выполнена перфузионная КТ поджелудочной железы, на которой выявлены признаки снижения перфузии на уровне головки и шейки ПЖ, при нормальной перфузии в области тела, хвоста ПЖ (Рисунок 22).

Для дальнейшего наблюдения пациент переведен в ОРИТ. В условиях реанимационного отделения пациенту выполнена эпидуральная анальгезия, проводилась консервативная терапия. Выполнена дуоденоскопия, на которой выявлены признаки вклиненного конкремента. Учитывая наличие признаков острого билиарного панкреатита, вклиненного конкремента, наличие гипоперфузии в области головки и шейки ПЖ, пациенту выполнено ЭПСТ, холедохолитоэкстракция, стентирование главного панкреатического протока стентом 7 Fr, 11 см.

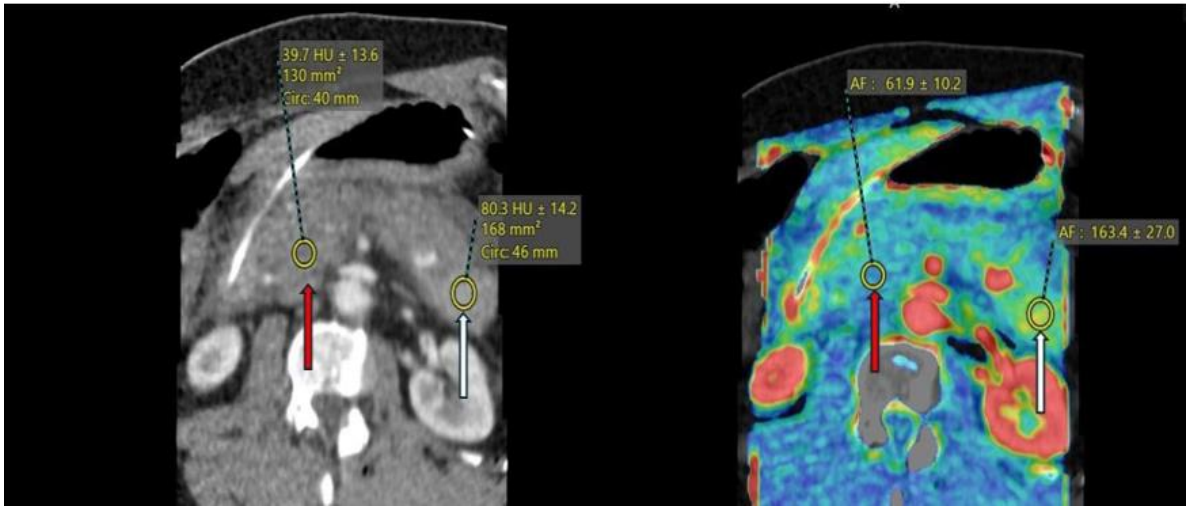


Рисунок 22 – Перфузионное КТ поджелудочной железы с цветовыми картами. Динамическое контрастирование (слева), AF (справа), снижение накопления контраста в головке ПЖ, 36 Ну, AF  $61 \pm 10$  мл/мин/100 мл (красная стрелка), нормальное накопление в хвосте, 80 Ну, AF  $164 \pm 27$  мл/мин/100 мл (белая стрелка)

При ревизии ОЖП у пациента выявлен множественный холедохолитиаз, в связи с чем установлен назобилиарный дренаж. Послеоперационный период проходил в условиях реанимационного отделения, АРАСНЕ II – 12 баллов. В отделении реанимации провел 5 суток, после чего переведен в отделение хирургии. На 4 сутки заболевания выполнено контрольное КТ с в/в болюсным контрастированием, на котором выявлена зона сформированного некроза, через которую проходит стент, а также признаки парапанкреатита (Рисунок 23).

На 5 сутки у пациента выявлены признаки миграции назобилиарного дренажа (по результатам фистулографии), выполнена установка билиарного стента. На 6 сутки у пациента отмечено нарастание интоксикации, появления лихорадки до  $38^{\circ}\text{C}$ , уровень СРБ – 212 мг/мл. В связи с этим выполнено КТ (на 7 сутки заболевания), на котором картина панкреатита, парапанкреатита без динамики, однако на КТ органов грудной клетки выявлены признаки нозокомиальной пневмонии, малого гидроторакса справа (до 100 мл) и слева (до 200 мл), в связи с чем пациенту начала антибиотикотерапия.

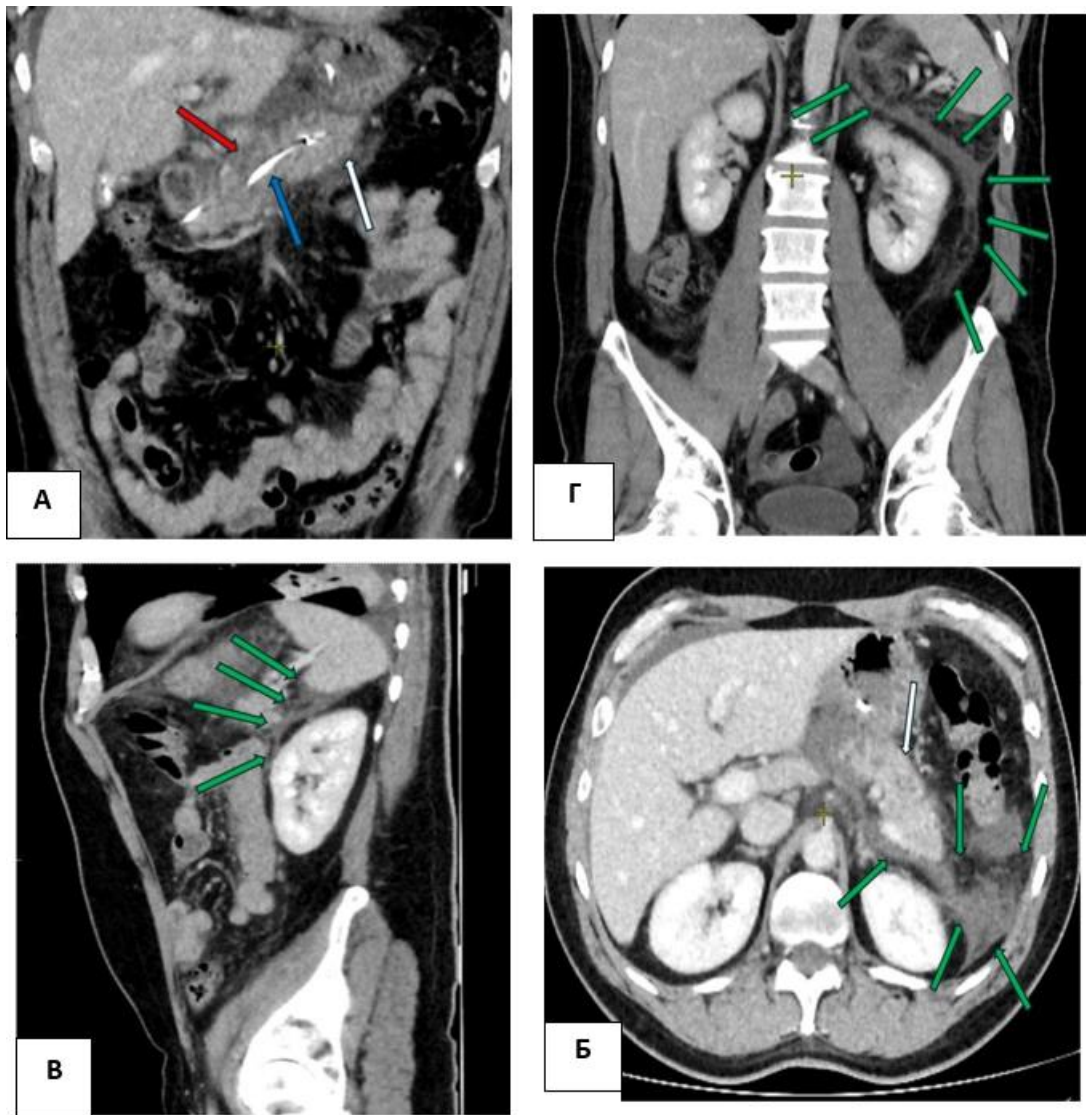


Рисунок 23 – КТ с внутривенным болюсным контрастированием, венозная фаза. 4 сутки заболевания. А – фронтальная проекция, зона некроза с шейке ПЖ (красная стрелка), через которую проходит стент (синяя стрелка). За зоной некроза функционирующая паренхима поджелудочной железы (белая стрелка). Б – аксиальная проекция, В – сагиттальная проекция, Г – фронтальная проекция: паранекротический паранекроз по передней поверхности левой предпочечной фасции (зеленые стрелки), живая паренхима хвоста и тела ПЖ (белая стрелка)

Через 3 суток (10 сутки заболевания) отмечена положительная динамика в виде снижения уровня СРБ до 100 мг/мл, снижение интоксикации. На 14 день заболевания у пациента отмечено ухудшение состояния в виде нарастания болей в животе, лихорадка до 38°C, нарастание уровня СРБ до 199 мг/мл. На 15 день выполнено контрольное КТ (Рисунок 24), на котором выявлено жидкостное скопление в сальниковой сумке, под левой доли печени, скопление в области хвоста ПЖ, по переднему листку фасции Герота слева. Выполнено дренирование

скопления под левой долей печени и сальниковой сумки под УЗ-наведением на 15 сутки заболевания (активность  $\alpha$ -амилазы отделяемого 58659 Ед/л), дебет по дренажу 30-50 мл.

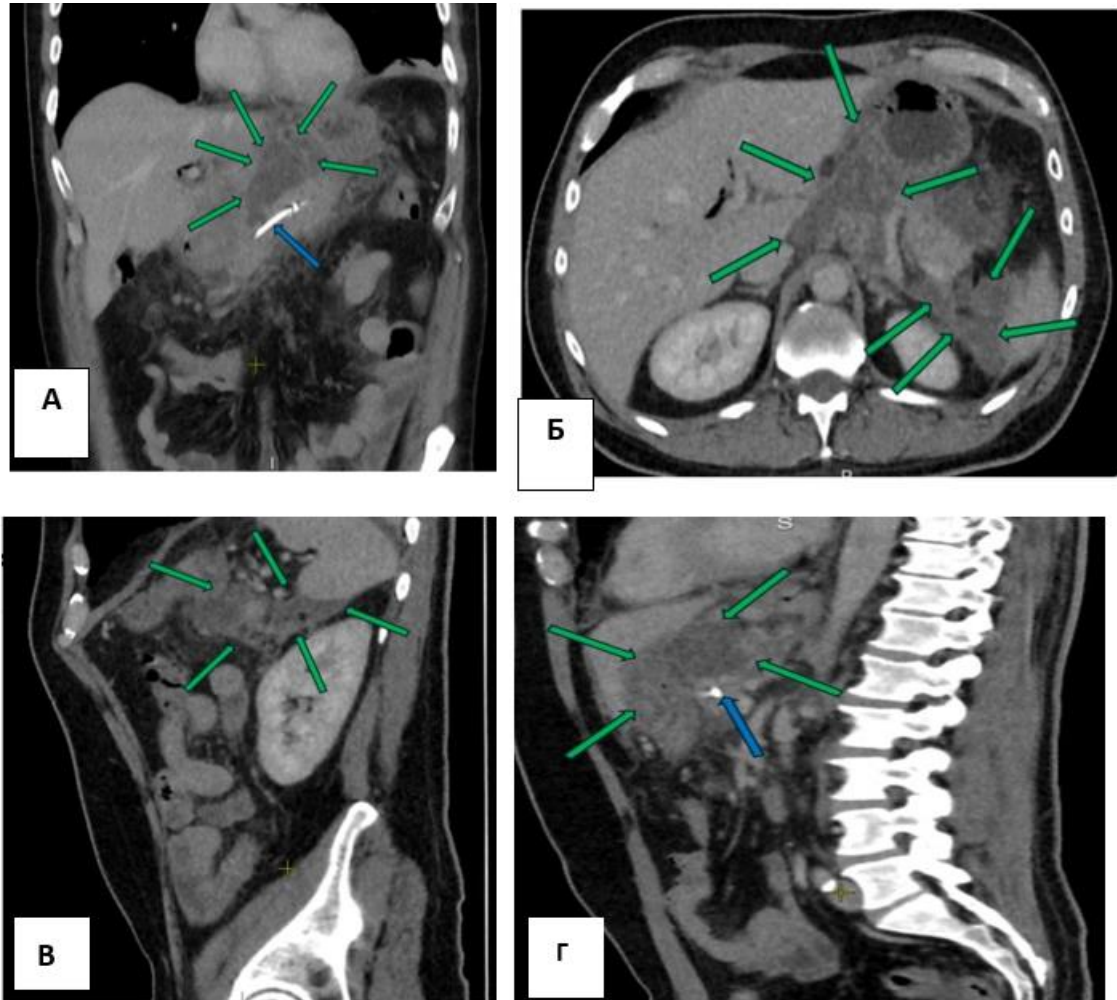


Рисунок 24 – КТ с внутривенным болюсным контрастированием, венозная фаза. 15 сутки заболевания. А – фронтальная проекция, скопление под левой долей печени (зеленые стрелки), стент в просвете ГПП (синяя стрелка). Б – аксиальная проекция, скопление под левой долей печени, в области хвоста ПЖ по переднему листку фасции Герота слева (зеленые стрелки). В, Г – сагиттальная проекция, скопление в области хвоста ПЖ (В), под левой долей печени (Г), стент в просвете ГПП (синяя стрелка)

После дренирования пациент наблюдался в условиях хирургического отделения. Отмечалась положительная динамика в виде регрессии болевого синдрома, снижения интоксикации, снижения уровня СРБ до 74 мг/мл. На 27 день заболевания, на контрольном УЗИ выявлено не дренируемое скопление в области

хвоста ПЖ, размерами 65x40x35 мм. Выполнено дренирование скопления под УЗ- и флюороскопическим контролем, установлен дренаж 30 Fr, получено 60 мл гноя с секвестрами. На следующий день (28 сутки заболевания) у пациента усилились боли в животе, появилась положительная перитонеальная симптоматика, на контрольном УЗИ – появление свободной жидкости в брюшной полости (в левом латеральном канале 7 – 10 мм, в малом тазу – 17 мм. Пациенту выполнена диагностическая лапароскопия, на которой выявлено подтекание из абсцесса в области хвоста ПЖ в брюшную полость. Выполнена санация брюшной полости, дренирование брюшной полости, выполнена минилапаротомия (трансректально справа), удалены секвестры, гной из области хвоста ПЖ сформирована бурсостома, через которую выведен двухпроственный дренаж. Послеоперационный период протекал в условиях ОРИТ, где провел 5 суток с признаками дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточностью, после чего переведен в хирургическое отделение. На 38 день заболевания (10 сутки после оперативного лечения) выполнено контрольное КТ, на котором данных за не дренируемые скопления не получены, дренажи установлены адекватно (Рисунок 25).

Пациент провел в стационаре 42 суток. Выписан на амбулаторный этап с 2 дренажами, дебет по которым составил от 50 до 200 мл. Спустя 6 месяцев пациенту удалены дренажи из забрюшинного пространства. Через 8 месяцев выполнено контрольное КТ, на котором признаки острого панкреатита регрессировали. Пациенту выполнена лапароскопическая холецистэктомия по поводу хронического калькулезного холецистита, удалены стенты из ГПП, ОЖП.

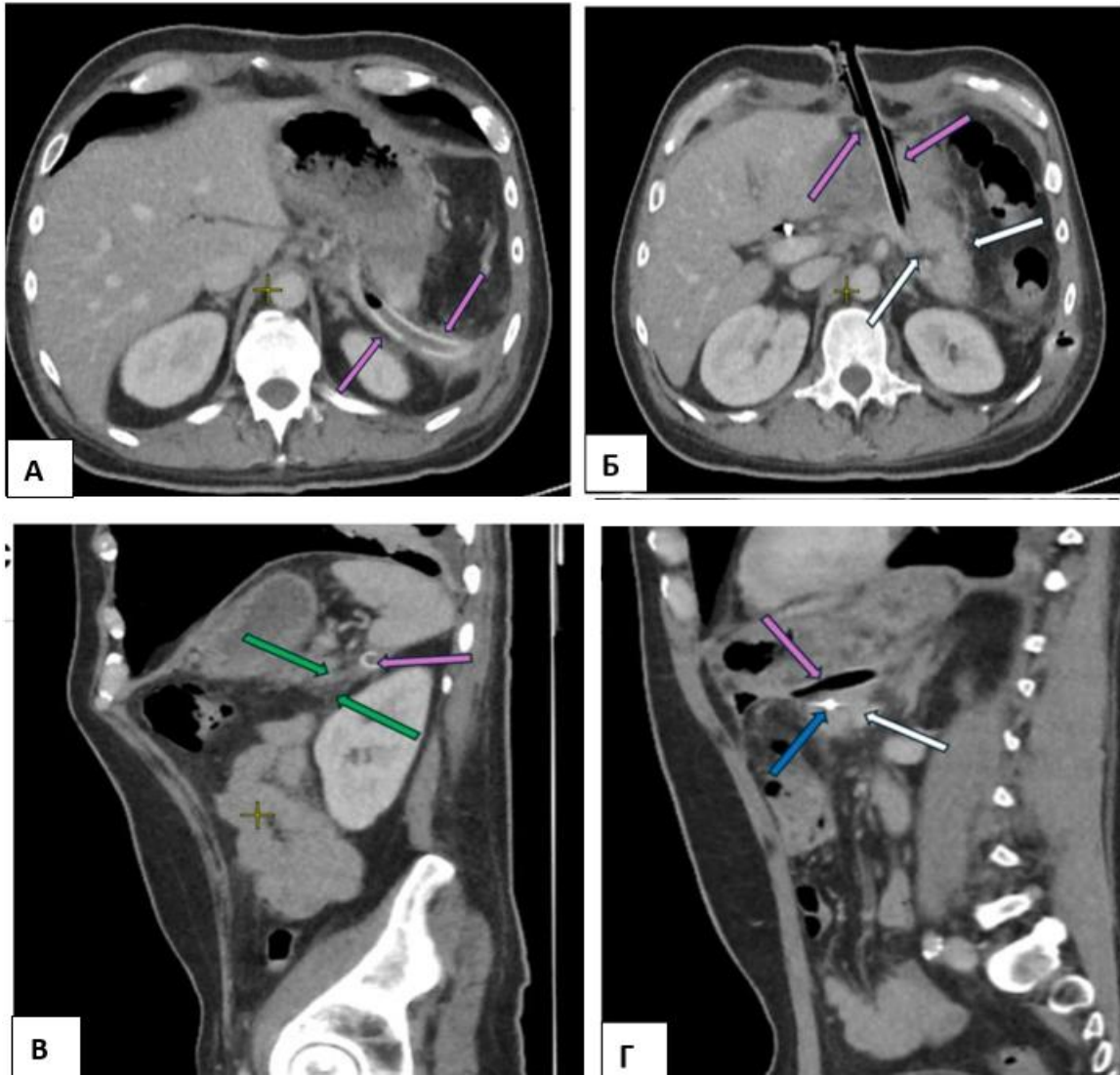


Рисунок 25 – КТ с внутривенным болюсным контрастированием, венозная фаза. 38 сутки заболевания. А,Б – аксиальная проекция, дренаж в забрюшинном пространстве в области скопления по переднему листку фасции Герота слева (А), дренажи в забрюшинном пространстве, выведенные через ометобурсостому (Б) (фиолетовые стрелки). В,Г – сагиттальная проекция, регрессия скопления в области левой фасции Герота (зеленые стрелки), дренаж в забрюшинном пространстве (В), дренаж в забрюшинной клетчатке по верхнему краю ПЖ (фиолетовая стрелка), стент в просвете ГПП (синяя стрелка), паренхима ПЖ (белая стрелка) (Г)

Клиническое наблюдение демонстрирует эффективность в прогнозировании развития некроза ПЖ перфузионной компьютерной томографии, проведенной в ранние сроки заболевания. Снижение перфузии ПЖ в области головки и шейки позволяет предположить развитие некроза 1 типа конфигурации, что, наряду с наличием вклиненного конкремента, является показанием к проведению ЭПСТ,

литоэкстракции, стентированию главного панкреатического протока длинным стентом.

#### 4.6.4 Клиническое наблюдение 4

Пациент Ш., 32 года, поступил в приемное отделение с диагнозом острый панкреатит. Заболел остро, за 10 часов до поступления в стационар, начало заболевания связывает с погрешностью в диете. При поступлении предъявлял жалобы на интенсивные, постоянного характера боли в эпигастральной области, тошноту, рвоту, пожелтение склер, потемнение мочи. При осмотре состояние средней тяжести. Кожные покровы обычной окраски, отмечается иктеричность склер. Пульс 110 в минуту, ритм правильный. АД 130/90 мм.рт.ст, SpO<sub>2</sub>: 98%, частота дыхания 18 в минуту. Язык влажный, живот не вздут, болезненный при пальпации в верхних отделах, симптомы раздражения брюшины отсутствуют. Результаты лабораторных исследований: гемоглобин 167 г/л, лейкоциты  $11,62 \times 10^9$  /л, глюкоза 6,2 ммоль/л, активность альфа-амилазы 2115 Ед/л, АСТ 496 Ед/л, АЛТ 979 Ед/л, билирубин общий 95 мкмоль/л, билирубин прямой 78 мкмоль/л, креатинин 94 мкмоль/л, мочевины 4 ммоль/л, СРБ 19 мг/л, прокальцитонин тест отрицательный (менее 0,19 нг/мл). Выполнено УЗИ: печень увеличена (размеры правой доли 160 мм, левой 75 мм), желчный пузырь не увеличен (87 x 37 мм), в просвете мелкие конкременты (до 5 мм), желчные протоки расширены: сегментарный протоки 6 мм, долевые протоки 8 мм, общий желчный проток 12 мм в проксимальной части, дистальная часть не визуализируется. Поджелудочная железа увеличена в размерах, определяется в области головки (35 мм), тела (23 мм), в области хвоста не визуализируется. Свободной жидкости в брюшной полости нет. Выполнена КТ органов брюшной полости с болюсным контрастированием (Рисунок 26), была выявлена область гипоперфузии в шейке ПЖ, признаки локального парапанкреатита.

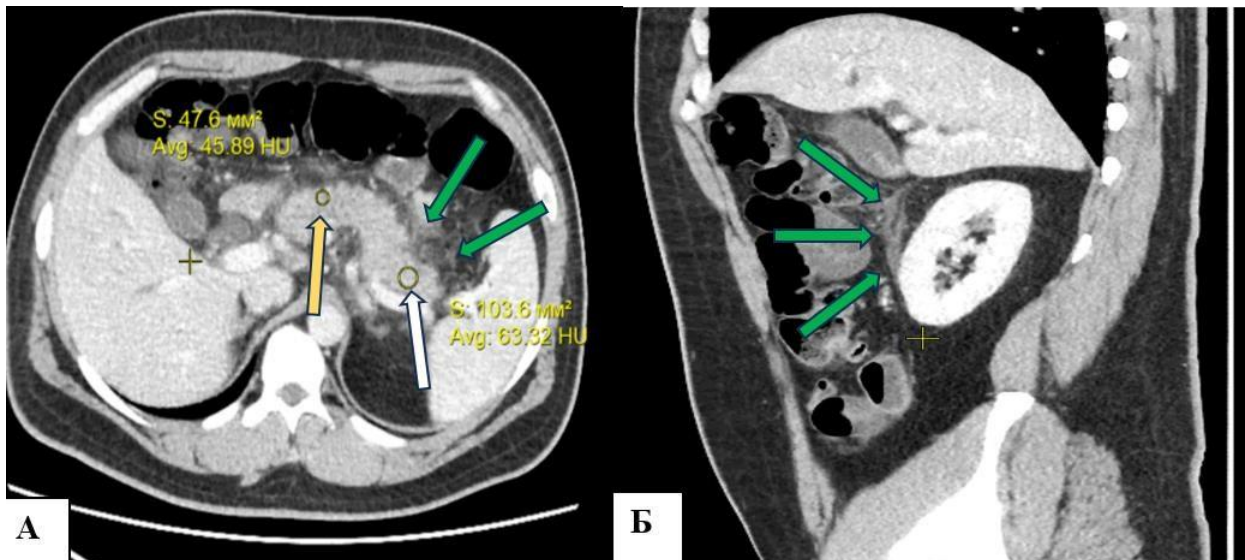


Рисунок 26 – КТ с внутривенным болюсным контрастированием, венозная фаза. 1 сутки заболевания. А – аксиальная проекция, негетогенное накопление контрастного препарата в шейке ПЖ, 45 Ну (желтая стрелка), накопление контрастного препарата в хвосте ПЖ сохранено, 63 Ну (белая стрелка). Локальный парапанкреатит: инфильтративные изменения парапанкреатической клетчатки в области хвоста (зеленые стрелки). в области переднего листка фасции Герота слева (Б)

Учитывая наличие клинических признаков острого билиарного панкреатита, холангита легкой степени тяжести (Grade 1 по Токийским рекомендациям), вызванного вклиненным конкрементом в терминальном отделе ОЖП, решено выполнить эндоскопическую папиллотомию с литэкстракцией. Выполнена предоперационная ЭГДС: Просвет желудка не увеличен, не деформирован, свободно расправляется при инсуффляции воздуха, угол желудка выражен, в просвете умеренное количество жидкого, слизистого содержимого без примесей желчи. Стенки эластичные, складки обычного рельефа и высоты, продольно ориентированы, свободно расправимы, перистальтика редкая, глубокая, равномерно прослеживается по всем стенкам до привратника. Слизистая гладкая, блестящая, розовая, отечна и гиперемирована в антральном отделе. Привратник не деформирован, сомкнут, эластичен, проходим. Луковица двенадцатиперстной кишки свободно проходима, верхний горизонтальный и вертикальный отделы не деформированы, свободно расправляются при инсуффляции, слабо перистальтируют. Слизистая розовая, бархатистая. Малый дуоденальный сосочек

не визуализирован. Большой дуоденальный сосочек расположен в типичном месте, диаметром до 5-6 мм, напряжен, отечен, с щелевидным, рыхлым овальным устьем до 3 мм. Продольная складка длиной до 15 мм, выпуклая, напряжена, расширена, поперечная складка в виде выпуклого валика, расположена проксимальнее переходной складки на 3-4 мм, переходная складка четко контурирует. Поступление желчи в кишку отсутствует.

По гибкой струне проводнику выполнена типичная ретроградная папиллосфинктеротомия, протяженностью 10 мм, не доходя 5 мм до переходной складки, при этом в просвет кишки самопроизвольно экстрагировался конкремент 8x7мм желтого цвета с гладкой поверхностью, устье холедоха раскрылось до 6-7 мм со свободным отхождением желчи и сбросом контрастного вещества, кровотечения не отмечено. Устье Вирсунгова протока визуализируется на 3-4 мм ниже и левее устья ОЖП. Ткани свободно растягиваются на папиллотоме. Произведена ревизия ОЖП корзиной Dormia при которой извлечены 3 конкремента диаметром до 7мм, желтоватого цвета с гладкой поверхностью и небольшое количество сладжа. При повторных ревизиях корзиной и баллон-катетером других конкрементов или сладжа не получено. Свободно поступает неизменная желчи без патологических примесей, взят бактериологический посев. При контрольной рентгеноскопии – сброс контрастного вещества быстрый, свободный. Установлен стент в Вирсунгов проток 8см 7Fr, по стенту поступает мутноватый панкреатический секрет.

В постоперационном периоде пациент наблюдался в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

После вмешательства отмечалась положительная динамика: через 10 часов: снижение уровня билирубина (74 мкмоль/л), регрессии активности альфа-амилазы (1389 ЕД/л), через 2 суток от момента вмешательства: снижение уровня билирубина до нормальных показателей (20 мкмоль/л), регрессия активности альфа-амилазы (460 ЕД/л), через 4 суток с момента вмешательства: активность альфа-амилазы 39 ЕД/л, уровень билирубина 5,0 мкмоль/л, цитолитического синдрома нет (АСТ 15,4 Ед/л, АЛТ 11 Ед/л), бактериологический посев желчи – без роста.

Через 1 сутки с момента хирургического вмешательства пациент был переведен в отделение хирургии.

При динамическом наблюдении, по данным УЗИ, признаков билиарной гипертензии нет, парапанкреатическая инфильтрация регрессировала, свободной жидкости не было, признаков острого холецистита не было.

Через 8 суток после эндоскопического вмешательства было решено выполнить хирургическое вмешательство в объеме лапароскопической холецистэктомии. Постооперационный период протекал гладко, пациент наблюдался в условиях хирургического отделения.

Пациент провел в стационаре 10 суток. Тяжесть состояния была обусловлена течением острого панкреатита, холедохолитиаза. При выписке у пациента болевого синдрома не было, показатели активности альфа-амилазы, а также билирубинемии не превышали референсные значения. Через 4 недели с момента установки стента и через 3 недели с момента ЛХЭ, была выполнена дуоденоскопия, удаление стента из главного панкреатического протока. Через полгода от момента заболевания, при контрольном осмотре, пациент отмечает отсутствие каких-либо жалоб, возвращение к обычному образу жизни.

Клиническое наблюдение демонстрирует успешный случай комплексного лечения пациента с хроническим калькулезным холециститом, осложненным множественным холедохоледохолитиазом, травмой БСДПК вследствие миграции конкремента, развитием механической желтухи, острого билиарного панкреатита. КТ в ранние сроки заболевания (1 сутки) сыграла ключевую роль не только в диагностике холедохолитиаза, но и выявлении ранних признаков гипоперфузии паренхимы ПЖ в области шейки и формировании локального парапанкреатита. Своевременное выполнение ЭПСТ, литоэкстракция, стентирование ГПП с установкой стента за зону гипоперфузии позволили добиться быстрого разрешения желтухи, нормализации показателей цитолиза, купированию приступа острого панкреатита. Благодаря этому холецистэктомия была выполнена в рамках текущей госпитализации [36].

#### 4.7 Выводы по главе 4

Представленный анализ показал, что критерии тяжести ОБП, обоснованные в 3 главе – острый холангит 2, 3 степени, некроз ПЖ – определяли показания к инвазивным вмешательствам и влияли на результаты лечения. Также отмечено, что применяемые методы лечения зависели от причины билиарного блока, а именно у пациентов с билиарным сладжем и вклиненным конкрементом чаще применялось стентирование ГПП, тогда как у пациентов с холедохолитиазом чаще устанавливался НБД. Также наличие билиарного сладжа обуславливало более частое вмешательство на забрюшинной клетчатке, что обусловлено большим количеством некрозов в группе. Вышеописанное отражает различное течение билиарного панкреатита в зависимости от причины блока, что влияет на методы лечения пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Работа направлена на изучение особенностей течения острого билиарного панкреатита в зависимости от причины нарушения желчеоттока. Известно, что в основе возникновения билиарного панкреатита лежит обструкция ОЖП.

Последние годы большее внимание уделяется течению билиарного панкреатита, предложены два типа (билиарный, панкреатический) течения ОБП [138]. Однако, исследований, посвященных факторам, определяющим тяжесть течения ОБП нет, также нет и исследований о взаимосвязи причины билиарного блока и течения панкреатита. Особого внимания требуют показания к транспапилярным вмешательствам: проведение экстренного ЭПСТ у пациентов с вклиненным конкрементом и острым холангитом критике не подлежит, тогда как показания к проведению вмешательства у пациентов без полной обструкции ОЖП различаются [111]. Особое внимание в последние годы уделяют роли билиарного сдвига общего желчного протока в генезе острого билиарного панкреатита [138, 216]

Целью исследования явилось улучшение результатов лечения острого билиарного панкреатита путем определения критериев тяжести течения болезни при нарушении оттока желчи в двенадцатиперстную кишку и уточнения показаний к декомпрессионным миниинвазивным вмешательствам.

Для достижения цели были сформулированы следующие задачи:

1. Провести ретроспективный анализ возможных причин нарушения оттока желчи в двенадцатиперстную кишку у больных острым билиарным панкреатитом по данным дуоденоскопии и ЭПСТ.
2. Изучить наличие признаков желчной гипертензии по данным инструментальных исследований, состояние печени и поджелудочной железы – по лабораторным тестам у больных различных групп.

3. Оценить тяжесть острого билиарного панкреатита у больных различных групп по наличию и длительности органной недостаточности, некроза поджелудочной железы и выраженности холангита.

4. Провести анализ результатов инвазивного лечения ОБП (транспапиллярные эндоскопические вмешательства, методы санации забрюшинной клетчатки) и определить причины, снижающие эффективность лечения.

Для решения 1 задачи был проведен ретроспективный анализ причин нарушения оттока желчи из печени в ДПК у всех пациентов (111), вошедших в исследование. Для этого изучили результаты эндоскопических исследований: дуоденоскопии у всех 111 больных, ЭПСТ – у 91 пациента. По результатам эндоскопического исследования были сформированы четыре группы пациентов: 1 группа (n=23) – причиной нарушения оттока желчи был билиарный сладж и микролитиаз в ОЖП, 2 группа (n=33) – вклиненный конкремент, 3 группа (n=35) – холедохолитиаз без острой обструкции желчного протока, 4 группа (n=20) – пациенты, у которых после проведения дуоденоскопии ЭПСТ не производили. При анализе сформированных групп были получены данные об их однородности по возрасту, полу, срокам заболевания до поступления в клинику (см. главу 3, Таблицу 1).

При проведении дуоденоскопии особое внимание уделяли состоянию БСДПК, а именно воспалительным его изменениям – папиллиту. В группе 1 папиллит (Глава 3, Рисунок 9) был выявлен у 18 (78%) пациентов, у 5 (22%) – признаков папиллита не отмечено. В группе 2 (вклиненный конкремент) папиллит выявлен у 28 (84%) из 33 больных. В группе 3 (n = 35) папиллит выявлен только у 6 пациентов (17%), отсутствие папиллита отмечено у 29 (83%). В группе 4 признаки папиллита выявлены у 3 пациентов (15%), у 17 (85%) выявлено не было. Таким образом, сравнение групп между собой показало, что папиллит достоверно чаще встречался в группах пациентов с билиарным сладжем в ОЖП и вклиненным конкрементом, по сравнению с группой холедохолитиаза и группой пациентов, которым ЭПСТ не производили (Таблицу 17 Глава 3). Заслуживает внимание

следующий факт: взаимосвязь наличия у пациента папиллита с присутствием сладжа в желчном пузыре. Как изложено в таблице 19 Главы 3, сладж в желчном пузыре достоверно чаще встречался в 1 группе, по сравнению со всеми остальными группами (2-4). В группах 1-2 (сладж в общем желчном протоке и вклиненный конкремент), как указано выше, разницы по папиллиту не было, однако выявлены различия по наличию сладжа в ЖП, что указывает на различный генез возникновения папиллита в группах, а также на высокую роль сладжа в формировании папиллита.

Проведен анализ возможной связи папиллита с некрозом ПЖ. Из 18 пациентов с некрозом ПЖ, у 13 (72%) выявлены признаки папиллита, тогда как из 42 пациентов с интерстициальным панкреатитом, папиллит выявлен только у 20 (47%),  $p = 0.04$ . Это указывает на то, что папиллит достоверно чаще встречался у пациентов с некротическим панкреатитом по сравнению с интерстициальным.

Изучена взаимосвязь папиллита и острого холангита. По данным, указанным в таблице 18 Главы 3 папиллит встречался чаще у пациентов с тяжелым острым холангитом (Grade 3) – 21 (80%), чем у пациентов без холангита (7 (31%)) и с холангитом легкой степени тяжести (14 (40%)),  $p = 0.001$ . Это указывает на роль папиллита в формировании тяжелых форм острого холангита.

Также изучен диаметр ОЖП у пациентов с папиллитом и без него. Диаметр ОЖП у пациентов с папиллитом составил  $10 \pm 3$  мм, без папиллита  $8 \pm 2$  мм,  $p < 0.05$ . Данные указывают на то, что наличие папиллита у пациента сопровождается более выраженной билиарной гипертензией, что обуславливает важность ранней визуализации БСДПК у больных ОБП для определения показаний к экстренному транспапиллярному декомпрессионному вмешательству.

Таким образом, проведенный в результате решения 1 задачи анализ выявил, что эндоскопическое исследование, выполненное при поступлении пациента в стационар, играет важную роль в оценке причин билиарной обструкции. Изучение состояния БСДПК при дуоденоскопии, а именно наличие у папиллита, может быть важным этапом в обследовании и лечении пациента. Папиллит играет важную роль в формировании некроза ПЖ, а также тяжелых форм острого холангита.

Для решения 2 задачи были проанализированы лабораторные показатели, отражающие функцию печени (уровень билирубина, цитолитических ферментов (АСТ, АЛТ)), активность  $\alpha$ -амилазы в плазме крови, выраженность желчной гипертензии, состояние паренхимы ПЖ (некроз, отечный панкреатит) у пациентов с различной причиной нарушения оттока желчи в двенадцатиперстную кишку.

При сравнительном анализе уровня лабораторных показателей (Таблицу 3 Глава 3) было показано, что уровни общего билирубина, цитолитических ферментов и активности  $\alpha$  – амилазы плазмы крови достоверно не отличались в группах 1 – 4, что указывает на однородность групп по исследуемым биохимическим показателям.

Анализ выраженности билиарной гипертензии по размерам диаметра ОЖП показал (Таблицу 2 Глава 3), что достоверной разницы между группами 1 – 3 не было ( $p > 0.05$ ), отмечалась достоверная статистически значимая разница между группами 1 – 3 и группой 4. В группе больных, которым ЭПСТ не производили (4 группа), диаметр ОЖП был достоверно меньше, чем во всех других группах и незначительно превышал референсные значения.

Была произведена оценка состояния паренхимы ПЖ. Как показано в Главе 3, при оценке состояния паренхимы учитывались только 60 пациентов, которым выполнена КТ. Некроз был выявлен у 18 пациентов (9 – глубокий, 9 – неглубокий). У 13 пациентов выявлен распространенный парапанкреатит, у 5 – локальный. Как показано в таблице 9 Главы 3, некроз ПЖ в группе билиарного сладжа выявлен достоверно чаще, чем в группе холедохолитиаза ( $p < 0.05$ ) и группе вклиненного конкремента ( $p = 0.03$ ). Эти данные свидетельствуют о роли билиарного сладжа в развитии некроза паренхимы ПЖ у пациентов с ОБП.

Острый холангит различной тяжести отмечен у 89 (80%) из 111 больных. Согласно Токийским рекомендациям по острому холангиту у 34 пациентов его выраженность соответствовала 1 степени (Grade 1), у 29 – 2 степени (Grade 2) и у 26 – 3 степени (Grade 3). Наличие острого холангита в группах представлено на рисунке 6, Главы 3. В группах 1 – 3 достоверной разницы между числом больных с острым холангитом Grade 0-1 и Grade 2-3 не было выявлено ( $p > 0.05$ ). В группе

4 пациентов с ОХ Grade 0-1 было достоверно больше, чем в группах 1-3 ( $p < 0.001$ ), тогда как ОХ Grade 2-3 встречался достоверно чаще в группах 1-3 ( $p < 0.05$ ).

Таким образом, достоверной разницы между группами с различной причиной нарушения оттока желчи в двенадцатиперстную кишку (группы 1-3) не выявлено, в то же время, в 4 группе больных, которым ЭПСТ не выполнялась, выявлено преобладание пациентов без холангита либо же с холангитом легкой степени тяжести.

Проведенный при решении 2 задачи анализ показал, что достоверной разницы между всеми группами по уровню билирубина, трансаминаз, активности  $\alpha$ -амилазы не выявлено. Также отмечено, что в 4 группе диаметр ОЖП был достоверно меньше, по сравнению с группами 1-3. В группе пациентов с билиарным сладжем некроз ПЖ встречался достоверно чаще, чем у пациентов с холедохолитиазом ( $p < 0.05$ ) и вклиненным конкрементом ( $p = 0.03$ ). Вышеописанные данные свидетельствуют о том, что могут быть различия в проявлениях болезни у больных в зависимости от нарушения оттока желчи в двенадцатиперстную кишку и роли билиарного сладжа в формировании некроза паренхимы ПЖ, что подчеркивает актуальность исследования.

Для решения 3 задачи изучены проявления органной недостаточности при ОБП в целом и в различных группах по причине нарушения оттока желчи в ДПК. Органная недостаточность была выявлена у 39(35%) из 111 больных: у 25 она была транзиторной, у 14 – персистирующей. У 11 больных отмечена недостаточность одного органа, у 28 – полиорганная недостаточность. У 72 (65%) больных органной недостаточности не выявлено. Если следовать общепринятым рекомендациям о тяжести острого панкреатита в зависимости от наличия и длительности органной недостаточности, то у 72 (65%) пациентов был легкий панкреатит, у 25 (22%) – средней тяжести (длительность ОН не более 48 час), у 14 (13%) – тяжелый (длительность ОН более 48 час) острый панкреатит.

Данные по группам представлены в таблице 4 главы 3. В 1 группе у 11 из 23 пациентов была выявлена ОН (7 – транзиторная, 4 – персистирующая), в группе 2 – у 14 из 33 больных (11 – транзиторная, 3 – персистирующая), в группе 3 – у 7 из

35 пациентов (4 – транзиторная, 3 – персистирующая), в группе 4 – у 7 из 20 больных (3 – транзиторная, 4 – персистирующая). По результатам сравнительного анализа выявлено, что органная недостаточность в группах с билиарным сладжем и вклиненным конкрементом встречалась достоверно чаще, чем в группе с холедохолитиазом ( $p_{1-3} = 0.03$ ,  $p_{2-3} = 0.048$ ).

Затем была оценена роль холангита и некроза в формировании ОН, а также роль прокальцитонина в оценке риска развития ОН.

Как указано в таблице 8 Главы 3 у пациентов без ОН (72) случаев тяжелого холангита (Grade 3) выявлено не было. Пациентов без холангита (Grade 0) было 16, с холангитом легкой степени тяжести (Grade 1) – 34, с холангитом средней степени тяжести (Grade 2) – 22. У пациентов с ОН ( $n = 39$ ) в сравнении с больными без органной недостаточности признаки холангита не выявлены у 6 пациентов ( $p=0.39$ ), ОХ легкой степени тяжести – у 1 ( $p<0,001$ ) ОХ средней степени тяжести – у 6 ( $p=0.08$ ), тяжелый ОХ – у 26 ( $p <0,001$ ).

Таким образом, по результатам анализа получено, что в группе пациентов без ОН преобладали пациенты без ОХ или с ОХ легкой степени тяжести, тогда как в группе с ОН преобладали пациенты с тяжелыми формами ОХ. Эти данные указывают на большую роль холангита в формировании ОН у пациентов с острым билиарным панкреатитом.

С целью оценки роли некроза ПЖ в развитии ОН, как было указано выше, были проанализированы пациенты, которым выполнили КТ ОБП с в/в болюсным контрастированием (60). По результатам анализа данных получено, что у пациентов без ОН (КТ выполнили 29 из 72) признаков некроза ПЖ не выявлено. Среди пациентов с ОН (КТ выполнено 31 из 39) отмечено следующее: у 17 пациентов с ОП средней тяжести (транзиторная ОН) некроз отмечен только у 4, у 13 был интерстициальный панкреатит. У пациентов с тяжелым ОП (персистирующая ОН) некроз паренхимы ПЖ 1 типа конфигурации выявлен у всех 14 (у 9 был глубокий некроз). Вышеописанное указывает на большую роль некроза ПЖ в формировании ОН у пациентов с ОБП.

Анализ числа пациентов с ОН в разных группах показал следующее: число пациентов с ОН в группах 1 и 2 превышали число пациентов с ОН в группе 3 ( $p < 0.05$ ), но сопоставимы между собой ( $p = 0,69$ ) и с группой 4 ( $p_{1 \text{ и } 4} = 0,4$ ;  $p_{2 \text{ и } 4} = 0,59$ ). Однако несмотря на то, что группы были сопоставимы между собой по числу больных с ОН, был отмечен различный фон, на котором формировалась ОН (Рисунок 10 глава 3). У пациентов с билиарным сладжем ОН формировалась только на фоне некроза ПЖ без холангита (3), некроза в сочетании с тяжелым холангитом (4), только на фоне тяжелого холангита (4). В группе пациентов с вклиненным конкрементом только некроз без признаков холангита отмечен у 1 пациента, сочетание некроза и острого холангита – у 3, только острый тяжелый холангит – у 10 больных. В 3 группе среди причин развития ОН преобладал ОХ – 4 пациента, а также сочетание некроза и острого холангита тяжелой степени – 3. Пациентов только с некрозом ПЖ не выявлено. В 4 группе отмечено, что только некрозом ПЖ тяжесть состояния была обусловлена у 2 пациентов, некрозом ПЖ и ОХ тяжелой степени тяжести – у 2 пациентов и тяжелым ОХ- у 2 пациентов.

Вышеописанное указывает на тот факт, что ОБП гибридным заболеванием, в генезе которого может преобладать некроз, ОХ или их сочетание. Причем, наступление тяжелых форм ОБП с персистирующей ОН у 14 больных отмечались только на фоне или глубокого некроза ПЖ 1 типа конфигурации (5), или на фоне сочетания некроза ПЖ и тяжелого холангита (9).

Для оценки возможности использования маркеров воспаления, в том числе прокальцитонина, с целью прогнозирования ОН у пациентов с ОБП, был произведен анализ показателей СРБ, прокальцитонина и уровня лейкоцитов с помощью ROC-анализа (Таблицу 12, Рисунок 11 глава 3). Получены данные о том, что уровень прокальцитонина 0,6 нг/мл и более, определенный у пациента с ОБП в первые дни болезни обладает хорошей диагностической ценностью для прогнозирования развития ОН у пациентов с ОБП и большей чувствительностью и специфичностью, по сравнению с уровнем СРБ и лейкоцитов.

Для решения задачи 4 был произведен ретроспективный анализ лечения всех 111 пациентов. 91 больному были выполнены миниинвазивные транспапиллярные

вмешательства (ЭПСТ), с последующим назобилиарным дренированием (33) или стентированием протока поджелудочной железы (34). 11 пациентам выполняли инвазивные вмешательства по поводу парапанкреатита, включающие чрескожные пункции и дренирование скоплений под контролем УЗИ (6), оперативное лечение без предварительных пункционных вмешательств (3), двухэтапное лечение (2). На первом этапе выполняли чрескожное дренирование стерильных скоплений, на втором – секвестрэктомию по поводу инфицирования.

В 1 группе (билиарный сладж) всем пациентам выполнено ЭПСТ с ревизией гепатикохоледоха и экстракцией сладжа и/или микролитов, установка назобилиарного дренажа проведена у 4 пациентов. Стентирование протока ПЖ выполнено 15 пациентам, из них 3 – реканализация протока через зону глубокого некроза. Вмешательства на забрюшинной клетчатке произведены 6 больным: 3 – только чрескожное дренирование острых жидкостных скоплений под контролем УЗИ, 2 – оперативное лечение без предварительных пункционных вмешательств, 1 – двухэтапное лечение. Умерли 2 больных (77 и 74 лет) на 5 сутки и 12 сутки с момента заболевания на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности. У обоих был глубокий некроз ПЖ 1 типа конфигурации, тяжелый острый холангит. Декомпрессия ОЖП была выполнена через 5 часов с момента поступления (через 8 часов с момента заболевания) и через 6 часов с момента поступления (через 30 часов с момента заболевания).

Во 2 группе (вклиненный конкремент) всем была выполнена ЭПСТ, удаление вклиненного конкремента (размеры варьировали от 4 до 15 мм, средний размер составил  $6.2 \pm 2.4$  мм), ревизия ОЖП, назобилиарный дренаж установлен у 14 больных. Стентирование протока ПЖ выполнено 13 пациентам, в том числе у 3 – реканализация протока через зону некроза. 2 пациентам выполнены вмешательства на забрюшинной клетчатке: 1 – только чрескожное дренирование жидкостного парапанкреатического скопления, 1 – двухэтапное лечение. Летальных исходов не было.

В 3 группе (холедохолитиаз) всем была выполнена ЭПСТ с ревизией ОЖП и литоэкстракцией (размеры камней варьировали от 5 до 15 мм, средний размер

составил  $8.5 \pm 3.2$  мм). Назобилиарное дренирование произведено у 15 больных. Стентирование протока ПЖ было выполнено 6 пациентам, реканализаций не было. 1 пациенту было выполнено вмешательство на забрюшинной клетчатке: было выполнено оперативное лечение без предварительных пункций. Умерла 1 больная 66 лет с 1 типом конфигурации некроза ПЖ (глубокий некроз в шейке) ПЖ, тяжелый холангит (Grade 3). Билиарная декомпрессия выполнена поздно (на 8 сутки со времени госпитализации и 11 сутки с дебюта симптомов). Далее на 13 и 18 день выполнялись программы по поводу парапанкреатита. Летальный исход на 21 сутки заболевания (18 сутки пребывания в стационаре) на фоне прогрессия полиорганной недостаточности.

В 4 группе, как было разобрано выше, по результатам дуоденоскопии ЭПСТ не проводилось. 2 больным были выполнены чрескожные пункционно-дренирующие вмешательства под контролем УЗИ. Умерла 1 больная, 81 года. Смерть наступила на 3 сутки с момента заболевания, 3 сутки с момента поступления в стационар.

Причиной смерти явилась нарастание полиорганной недостаточности на фоне глубокого некроза тела ПЖ и тяжелого холангита (Grade 3).

Таким образом, стентирование протока ПЖ в группе билиарного сладжа и вклиненного конкремента проведено достоверно чаще, чем в группе холедохолитиаза, вмешательства на забрюшинной клетчатке выполнялись чаще в группе билиарного сладжа: это было обусловлено большим числом пациентов с некрозом ПЖ и парапанкреатитом, по сравнению с другими (Таблицу 21 глава 4). Умерли 4 (3%) из 111 пациентов.

Также был проведен анализ вмешательств у пациентов, в зависимости от наличия и степени выраженности холангита (Grade 0-1 vs Grade 2-3). Получены данные, что пациенты с тяжелым холангитом средней и тяжелой степени тяжести поступали в стационар позже, по сравнению с пациентами без холангита или же с легким течением ( $62 \pm 10$  часов и  $37 \pm 24$  часов соответственно ( $p = 0,024$ )). Также выяснено, что срок от момента заболевания, до проведенной билиарной декомпрессии, а также срок от поступления до билиарной декомпрессии у

пациентов с холангитом средней и тяжелой степени тяжести был больше, по сравнению с пациентами без холангита и с холангитом легкой степени тяжести:  $86.8 \pm 60$  час при Grade 2-3 и  $50 \pm 30$  часов при Grade 0-1,  $p = 0.013$ ;  $20.2 \pm 4.6$  час при Grade 2-3 и  $13.3 \pm 8.5$  час при Grade 0-1,  $p = 0,05$  (см. главу 4, раздел 4.6). Это указывает на необходимость своевременной диагностики ОХ у пациентов с ОБП и проведением ранней билиарной декомпрессии.

Важным итогом анализа лечения ОБП является изучение возможности проведения холецистэктомии в первую госпитализацию. Известно, что ограничения выполнения операции обусловлены тяжелым состоянием больного вследствие холангита и парапанкреатита, обуславливающих целесообразность выполнения отсроченной холецистэктомии. В нашем исследовании лапароскопическая холецистэктомия в данную госпитализацию выполнена у 22 из 107 выписанных пациентов. Операция произведена у 18 больных с панкреатитом легкого течения и у 4 – среднего (транзиторная органная недостаточность). Распределение по группам было следующим: 1гр – 6 больных. 2гр – 7, 3гр – 6 и 4 гр – 3 пациентов. У 12 из 22 холецистэктомии выполнена на фоне стента протока ПЖ: у всех 6 больных в группе билиарного сладжа, 4 из 7 – в группе вклиненного конкремента, у 2 из 6 при холедохолитиазе. Этот вопрос требует дальнейшего накопления опыта, однако возможность профилактики распространения парапанкреатита с использованием стента протока ПЖ, как продемонстрировано в клиническом наблюдении №4, и проведения холецистэктомии в данную госпитализацию, вероятно, заслуживает внимания.

Таким образом, решение 4 задачи позволило установить, что холангит и некроз ПЖ определяли показания к проведению инвазивных вмешательств. У всех 4 больных с летальными исходами было сочетание острого холангита (Grade 3) и панкреонекроза (глубокий некроз 1 типа конфигурации и распространенный парапанкреатит). Важными результатами анализа были те факты, что длительность от момента появления симптомов болезни до декомпрессии желчного протока у пациентов с холангитом Grade 2 и Grade 3 была достоверно выше, чем при отсутствии холангита или с легким холангитом, соответственно,  $86.8 \pm 60$  час и 50

$\pm 30$  часов,  $p = 0.013$ . Это было обусловлено не только более поздним поступлением ( $62 \pm 10$  час и  $37 \pm 24$  час,  $p = 0,024$ ), но и более поздним проведением декомпрессии желчных протоков от момента госпитализации ( $20.2 \pm 4.6$  час и  $13.3 \pm 8.5$  час,  $p = 0,05$ ). Вышеописанные данные показывают, что у пациентов, которые поступили в стационар позже от начала заболевания, риск возникновения холангита средней и тяжелой степени тяжести был выше, чем у пациентов с более ранним обращением за медицинской помощью. Это свидетельствует о необходимости своевременной диагностики острого холангита у больных ОБП и проведения ранней декомпрессии желчных путей при тяжелом холангите, обусловленном желчной гипертензией. Полученные данные позволяют констатировать, что своевременная диагностика холангита и раннее выполнение декомпрессии желчных протоков должны быть обязательными рекомендациями в определении тактики ведения больных с острым билиарным панкреатитом.

В отношении некроза ПЖ, как об еще одном факторе тяжести ОБП. Работа показала, что диагностика глубокого некроза ПЖ 1 типа конфигурации сопровождалась форомированием распространенного поражения забрюшинной клетчатки вследствие разгерметизации протока ПЖ и формирования внутреннего панкреатического свища. Это не только определяло тяжелое течение панкреатита, но и не позволяло выполнить холецистэктомию в течение данной госпитализации. Ретроспективный анализ показал, что стентирование протока ПЖ, выполненное у больных с легким течением панкреатита, не сопровождалось развитием осложнений, связанных с установкой стента, было направлено на профилактику парапанкреатита и отсроченной холецистэктомии.

Длительность нахождения пациентов в клинике зависела от тяжести течения ОП и составила при легком ОП –  $6.8 \pm 2.5$  дня, при среднем ОП –  $10 \pm 2.4$  дня, при тяжелом ОП –  $21 \pm 15$  дней ( $p < 0,0001$  по сравнению с легким течением и по сравнению с ОП средней тяжести). Умерли 4 (3%) из 111 пациентов. у всех был глубокий некроз 1 типа конфигурации, распространенный парапанкреатит и тяжелый острый холангит.

В данной работе изучены не только известные причины нарушения оттока желчи в ДПК (холедохолитиаз, вклиненный конкремент), приводящие к ОБП, но и проанализирована роль билиарного сладжа в генезе острого панкреатита. Показано, что билиарный сладж в желчном протоке сочетался со сладжем в желчном пузыре, способствовал тяжелому течению болезни (по частоте развития органной недостаточности был равнозначен вклиненному конкременту, превышая его по частоте некроза паренхимы ПЖ). Именно у больных со сладжем в желчном протоке было больше инвазивных вмешательств, включающих транспапиллярное стентирование протока ПЖ и санационных вмешательств по поводу парапанкреатита.

## ВЫВОДЫ

1. Причины, вызывающие нарушение оттока желчи в двенадцатиперстную кишку, отмечены у 91(82%) из 111 обследованных пациентов острым панкреатитом и были представлены холедохолитиазом без острой обструкции желчного протока (35), вклиненным конкрементом (33), билиарным сладжем в общем желчном протоке и микролитиазом (23). У 20 (18%) больных убедительных данных за препятствие оттоку желчи выявлено не было.

2. Диаметр общего желчного протока при нарушениях оттока желчи в двенадцатиперстную кишку у 91 больного был достоверно больше чем у 20 больных без явного препятствия ( $6.9 \pm 2$  мм) и составил  $8.4 \pm 3$  мм,  $p < 0.003$  (группа билиарного сладжа),  $10.4 \pm 3.7$  мм,  $p < 0.001$  (группа вклиненного конкремента),  $10 \pm 3.5$  мм,  $p < 0.001$  (группа холедохолитиаза). Содержание общего билирубина и его фракций, АСТ, АЛТ и активность  $\alpha$ -амилазы плазмы крови в исследуемых группах больных достоверно не различались.

3. Органная недостаточность была выявлена у 39 (35%) из 111 больных: у 25 – транзиторная, у 14 – персистирующая, у 28 – полиорганная. Билиарный сладж в желчном протоке наряду с вклиненным конкрементом был причиной обструкции желчного протока у больных с органной недостаточностью. Она наблюдалась, соответственно, у 47,8% и 42,4% больных, что было достоверно чаще ( $p < 0,03$  и  $p = 0,048$ ), чем у 20% пациентов с холедохолитиазом без острой обструкции оттока желчи в двенадцатиперстную кишку.

4. Некроз паренхимы ПЖ отмечен у 18 из 39 больных с органной недостаточностью (у 6 в сочетании с тяжелым холангитом). Тяжелый острый холангит без некроза паренхимы поджелудочной железы был у 20 больных. Еще у 1 пациентки с острым билиарным панкреатитом причиной органной дисфункции был поздний гестоз. Выявлены различия между группами билиарного сладжа и вклиненного конкремента: в первой преобладал некроз поджелудочной железы (7 из 11 – 63,6%), во второй – тяжелый острый холангит (10 из 14 – 71,4%).

5. Инвазивные вмешательства (ЭПСТ с экстракцией конкрементов или сладжа) проведены у всех 91 больных с выявленными нарушениями оттока желчи в двенадцатиперстную кишку. У пациентов с органной недостаточностью достоверно чаще выполняли стентированием протока поджелудочной железы (у 26 из 39 больных против 19 из 72 без органной недостаточности,  $p < 0.001$ ). Санационные вмешательства по поводу парапанкреатита выполняли у 11 из 39 больных с органной недостаточностью. Холецистэктомия в текущую госпитализацию была выполнена у 22 больных: у 18 на фоне легкого панкреатита, у 4 – панкреатита средней тяжести, у 12 – после установления стента в проток поджелудочной железы.

6. Летальные исходы отмечены у 4 (3,6%) больных в сроки 3, 5, 13, 21 сутки от манифестации заболевания. Причиной явилась полиорганная недостаточность, развившаяся на фоне сочетания тяжелого острого холангита с некрозом поджелудочной железы и распространенным парапанкреатитом. Причинами развития тяжелого и среднетяжелого острого холангита явилась поздняя госпитализация ( $62 \pm 10$  час) и поздняя декомпрессия билиарного тракта после поступления в клинику ( $20 \pm 4.6$  час) по сравнению с острым холангитом легкого течения и его отсутствием ( $37 \pm 24$  час,  $p = 0.024$  и  $13.3 \pm 8.5$  час,  $p = 0.05$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Причина нарушения желчеоттока является важным критерием для дальнейшего течения острого панкреатита, что влияет на тактику его лечения. Эндоскопическое исследование с осмотром зоны БСДПК является важным диагностическим методом оценки папиллита, который наблюдался не только при вклиненном конкременте, но и был признаком билиарного сладжа в терминальном отделе общего желчного протока, особенно, при наличии сладжа в желчном пузыре. Сладж в желчном пузыре и папиллит при наличии признаков желчной гипертензии позволяют предположить его наличие в ОЖП и рассмотреть показания к ЭПСТ.

2. В связи с тем, что активность  $\alpha$ -амилазы крови не отражала тяжесть течения острого билиарного панкреатита, использование этого показателя в качестве маркера тяжести нецелесообразно. Более важно ориентироваться на наличие острого холангита и некроза поджелудочной железы.

3. Для определения типа (билиарный, панкреатический) острого билиарного панкреатита важно оценить наличие и выраженность острого холангита, а также некроза поджелудочной железы (в 1-2 сутки болезни по перфузионной КТ, после 3 дней – по данным стандартной КТ с болюсным контрастированием). Полученные данные определяют показания к ЭПСТ, литоэкстракции, стентированию общего желчного протока, а также реканализации протока поджелудочной железы через зону глубокого некроза для предотвращения распространенного парапанкреатита и возможности проведения холецистэктомии в текущую госпитализацию.

4. Пациентам с легким течением острого билиарного панкреатита при отсутствии распространенного парапанкреатита для профилактики рецидива болезни после проведения декомпрессии и санации желчного протока рекомендовано выполнение лапароскопической холецистэктомии.

5. Показаниями к стентированию протока поджелудочной железы после литоэкстракции являются профилактика острого панкреатита при вхождении зоны БСДПК в зону отека, канюляция протока поджелудочной железы при выполнении манипуляций на терминальном отделе общего желчного протока. При глубоком некрозе паренхимы головки, шейки или начального отдела тела целесообразно осуществить проведение стента в проток за зону некроза (реканализация протока через зону некроза).

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

БСДПК – большой сосочек двенадцатиперстной кишки

ГПП – главный панкреатический проток

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖП – желчный пузырь

ЗК – забрюшинная клетчатка

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография

НКР – национальные клинические рекомендации

ОБП – острый билиарный панкреатит

ОП – острый панкреатит

ППЖ – проток поджелудочной железы

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия

ЭХРПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

HU – единицы Хаунсфилда (Hounsfield's unit)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Актуальные вопросы диагностики и лечения больных микрохоледохолитиазом / Ю.А. Нестеренко, В.В. Лаптев, А.Ю. Цкаев [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2007. – Т. 12, № 2. – С. 62-68.
2. Билиарный сладж и желчнокаменная болезнь: диагностика, лечение и профилактика: монография / Е.Б. Авалуева, С.И. Ситкин, И.Г. Бакулин [и др.]. – М.: Прима Принт, 2023. – 104 с.
3. Биомаркеры воспаления как предикторы тяжести острого панкреатита в I фазе заболевания / Л.П. Пивоварова, М.И. Громов, А.Е. Демко [и др.] // *Джанелидзеvские чтения-2023*. – Санкт-петербург, 2023. – С. 134.
4. Влияние конфигурации некроза поджелудочной железы на течение наружных панкреатических свищей после острого панкреатита / Т.Г. Дюжева, Д.Л. Мудряк, И.А. Семененко [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2023. – Т. 28, № 2. – С. 70-78.
5. Глебов, К.Г. Дифференцированный подход к комплексному эндоскопическому вмешательству по стентированию желчных протоков при хирургических заболеваниях органов гепатопанкреатодуоденальной зоны : автореферат дис. ... доктора медицинских наук : 14.01.17 / Глебов Константин Глебович; [Место защиты: Первый моск. гос. мед. ун-т. им. И.М. Сеченова]. – Москва, 2016. – 47 с.
6. Диагностика повреждения протока поджелудочной железы при остром панкреатите / Т.Г. Дюжева, А.В. Шефер, Е.В. Джус [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 15-24.
7. Дуоденоскопические вмешательства в лечении токсической фазы панкреонекроза / Ю.А. Нестеренко, С.В. Михайлузов, В.В. Лаптев [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2005. – Т. 10, № 3. – С. 95-100.
8. Желчнокаменная болезнь. Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения РФ. – Москва, 2024. – 91 с.

9. Значение критериев глубины и конфигурации некроза поджелудочной железы при остром панкреатите в формировании осложненных псевдокист / Т.Г. Дюжева, Д.Л. Мудряк, И.А. Семененко [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2023. – № 1. – С. 34-42.
10. Значение перфузионной КТ в прогнозировании глубокого некроза поджелудочной железы и планировании ранних вмешательств при тяжелом остром панкреатите / Т.Г. Дюжева, А.А. Пашковская, М.В. Токарев [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2023. – Т. 28, № 1. – С. 53-61.
11. Ильченко, А.А. Билиарный сладж как начальная стадия желчнокаменной болезни / А.А. Ильченко // Consilium medicum. – 2004. – № 6. – С. 412-414.
12. Кассиль, В.Л. Искусственная и вспомогательная вентиляция легких : рук. для врачей / В.Л. Кассиль, М.А. Выжигина, Г.С. Лескин. – Москва : Медицина, 2004. – 478 с.
13. Конфигурация некроза поджелудочной железы и дифференцированное лечение острого панкреатита / Т.Г. Дюжева, Е.В. Джус, А.В. Шефер [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18, № 1. – С. 92-102.
14. Кубышкин, В.А. Острый панкреатит / В.А. Кубышкин // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 48-52.
15. Мирингоф, А.Л. Эндоскопическая диагностика и лечение деструктивных форм острого панкреатита / А.Л. Мирингоф, М.А. Алиев, И.Г. Ахмедов // Сборник тезисов 6-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. – Москва, 2002. – С. 222-223.
16. Михайлулов, С.В. Камень большого сосочка двенадцатиперстной кишки и острый панкреатит / С.В. Михайлулов, Е.В. Моисеенкова, М.М. Мисроков // Анналы хирургической гепатологии. – 2015. – Т. 20, № 1. – С. 90-95.
17. Надинская, М.Ю. Исследование применения урсодеоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, осно ванной на научных доказательствах / М.Ю. Надинская // Consilium medicum. – 2003. – Т. 5, № 6. – С. 318-322.
18. Нестеренко, Ю.А. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита / Ю.А. Нестеренко, В.В. Лаптев, С.В. Михайлулов. – М.: БИНОМ-Пресс, 2004. – 304 с.

19. Никитина, Е.В. Прогностическая значимость уровней липазы и  $\alpha$ -амилазы в оценке тяжести течения острого панкреатита / Е.В. Никитина, Г.В. Илюкевич // Репозиторий БГМУ. – Беларусь, 2022. – С. 68-70.
20. Одноэтапный и двухэтапный подходы в лечении острого билиарного панкреатита: показания и противопоказания / Т.О. Никитина, А.Ю. Корольков, А.А. Смирнов [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. – 2021. – Т. 28, № 3. – С. 30-38.
21. Острый билиарный панкреатит: критерии тяжести, роль билиарного сладжа, лечение / Т.Г. Дюжева, А.П. Ширкунов, П.А.Б. Мамедова [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2024. – Т. 29, № 4. – С. 98-106.
22. Острый панкреатит при вклиненном конкременте большого сосочка двенадцатиперстной кишки / А.Л. Ярош, А.В. Солошенко, А.А. Карпачев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9 (3). – С. 575-578.
23. Острый панкреатит. Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения РФ. – Москва, 2024. – 54 с.
24. Парфенов, И.П. Диагностика и лечение острого билиарного панкреатита / И.П. Парфенов, А.Л. Ярош // Российский медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 19-21.
25. Позднее геморрагическое осложнение панкреонекроза / Т.Г. Дюжева, А.В. Климова, Д.Л. Мудряк [и др.] // Вестник хирургии имени ИИ Грекова. – 2024. – Т. 183, № 5. – С. 41-44.
26. Прокальцитониновый тест как показатель тяжести острого билиарного панкреатита / Т.Г. Дюжева, А.П. Ширкунов, Е.Н. Белых [и др.] // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2025. – Т. 184, № 2. – С. 27-32.
27. Ранние вмешательства при повреждении протока поджелудочной железы у больных острым панкреатитом / Э.И. Гальперин, Т.Г. Дюжева, А.В. Шефер [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 25-31.
28. Ранние КТ-признаки прогнозирования различных форм парапанкреонекроза / Т.Г. Дюжева, Е.В. Джус, В.Ш. Рамишвили [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 54-63.

29. Распространенный парапанкреатит определяет тяжесть больных острым панкреатитом в первую неделю заболевания / Т.Г. Дюжева, А.В. Шефер, И.А. Семенов, Т.Б. Шмушкович // Московский хирургический журнал. – 2018. – № 3. – С. 7-8.
30. Ретроградное эндопротезирование желчных протоков при доброкачественных заболеваниях органов гепатопанкреатодуоденальной зоны / А.Е. Котовский, К.Г. Глебов, Т.Г. Дюжева [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2019. – Т. 24, № 1. – С. 61-70.
31. Роль микролитиаза в патогенезе билиарного панкреатита / С.Я. Ивануса, М.В. Лазуткин, Д.П. Шершень [и др.] // Клиническая патофизиология. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 26-32.
32. Роль перфузионной компьютерной томографии как предиктора развития некроза поджелудочной железы при остром панкреатите / Н.В. Климова, В.В. Дарвин, И.В. Бажухина, А.А. Гаус // Радиология – практика. – 2021. – № 4. – С. 11-21.
33. Современная тактика лечения острого холангита и билиарного сепсиса / Б.Н. Котив, И.И. Дзидзава, А.Н. Бельских [и др.] // Журнал Неотложная хирургия им. ИИ Джанелидзе. – 2021. – № S2. – С. 38-39.
34. Современные методические подходы к организации лечебно-диагностического процесса при остром панкреатите (научный обзор) / С.Н. Симонов, Я.О. Шувалова, А.В. Баранов, Д.Л. Симонова // Медицина и физическая культура: наука и практика. – 2021. – Т. 3, № 2. – С. 31-46.
35. Спиральная и многослойная компьютерная томография : учебное пособие для системы послевузовского образования врачей : в 2 т. / М. Прокоп, М. Галански; под ред. А.В. Зубарева, Ш.Ш. Шотемора ; пер. с англ. Ш.Ш. Шотемор. – 2-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2009. – Т. 2. – 712 с.
36. Стентирование протока поджелудочной железы при остром билиарном панкреатите для избежания отсроченной холецистэктомии (клиническое наблюдение) / Т.Г. Дюжева, А.В. Шефер, А.П. Ширкунов [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2024. – № 1. – С. 40-45.

37. Суюнов, Д.М. Факторы риска развития билиарного панкреатита у пожилого населения и ее профилактике / Д.М. Суюнов, А.П. Хабибуллаев // Экономика и социум. – 2022. – № 11-1 (102). – С. 1246-1252.
38. Токарев, М.В. Синдром повреждения панкреатического протока при остром панкреатите: ранняя диагностика, лечение : специальность 3.1.9 «Хирургия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Токарев Марк Валерьевич; Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 129 с.
39. Тяжелый острый панкреатит: факторы риска неблагоприятного исхода и возможности их устранения / В.В. Дарвин, С.В. Онищенко, Е.В. Логинов, А.А. Кабанов // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – Т. 23, № 2. – С. 76-83.
40. Фирсова, В.Г. Хирургическое лечение больных острым панкреатитом в стерильную стадию и при билиарной этиологии заболевания / В.Г. Фирсова // Bulletin of Experimental & Clinical Surgery. – 2022. – Т. 15, № 1. – С. 74-84.
41. Хамроев, О.З. Аспекты хирургического лечения острого билиарного панкреатита / О.З. Хамроев, М.М. Дусияров, М.М. Акбаров // Наука и инновация. – 2024. – Т. 2, № 21. – С. 31-33.
42. Хирургическая тактика лечения холедохолитиаза, осложненного механической желтухой, у больных с измененной анатомией билиодуоденальной области/ С.Г. Шаповальянц, Т.Б. Ардасенов, Е.Д. Федоров [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. – №. 10. – С. 35-38.
43. Хирургическое лечение острого билиарного панкреатита / П.М. Назаренко, Д.П. Назаренко, Ю.В. Канищев [и др.] // Вестник хирургии имени ИИ Грекова. – 2021. – Т. 180, № 1. – С. 40-44.
44. Шефер, А.В. Диагностика и дифференцированный подход к лечению больных тяжелым острым панкреатитом : специальность 14.01.17 «Хирургия» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Шефер Александр Валерьевич; Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства

здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2021. – 391 с.

45. Эндоскопическая папиллотомия при остром билиарном некротическом панкреатите / Г.В. Родоман, А.А. Соколов, Т.И. Шалаева [и др.] // Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. – 2013. – №. 10. – С. 12-17.

46. Эндоскопическое стентирование протока поджелудочной железы в лечении больных панкреонекрозом / А.В. Шабунин, В.В. Бедин, М.М. Тавобилов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 32-38.

47. Эндоскопическое транспапиллярное стентирование панкреатического протока при травме поджелудочной железы AAST III: клиническое наблюдение / А.Е. Войновский, И.А. Семенов, А.А. Пашковская [и др.] // Медицина катастроф. – 2023. – № 2. – С. 41-44.

48. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis / A. Leppäniemi, M. Tolonen, A. Tarasconi [et al.] // World Journal of Emergency Surgery. – 2019. – Vol. 14. – P. 27.

49. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome / K.J. Mortele, W. Wiesner, L. Intriere [et al.] // American Journal of Roentgenology. – 2004. – Vol. 183. – P. 1261-1265.

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

51. A prospective, randomized trial of clear liquids versus low-fat solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis / B.C. Jacobson, M.B. Vander Vliet, M.D. Hughes [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2007. – Vol. 5, № 8. – P. 946-951.

52. A systematic review and meta-analysis of the aetiology of acute pancreatitis / M.B. Zilio, T.F. Eyff, A.L.F. Azeredo-Da-Silva [et al.] // HPB. – 2019. – Vol. 21. – P. 259-267.

53. Abou-Assi, S. Nutrition in acute pancreatitis / S. Abou-Assi, S.J. O'Keefe // Journal of Clinical Gastroenterology. – 2001. – Vol. 32, № 3. – P. 203-209.

54. Acosta, J.M. Etiology and pathogenesis of acute biliary pancreatitis / J.M. Acosta, C.A. Pellegrini, D.B. Skinner // *Surgery*. – 1980. – Vol. 88. – P. 118-125.
55. Acute cholangitis: Diagnosis and management / A. Sokal, A. Sauvanet, B. Fantin, V. de Lastours // *Journal of Visceral Surgery*. – 2019. – Vol. 156, № 6. – P. 515-525.
56. Acute pancreatitis: A review of diagnosis, severity prediction and prognosis assessment from imaging technology, scoring system and artificial intelligence / J.X. Hu, C.F. Zhao, S.L. Wang [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2023. – Vol. 29, № 37. – P. 5268-5291.
57. Acute Pancreatitis: Extrapancreatic Necrosis Volume as Early Predictor of Severity / O. Meyrignac, S. Lagarde, B. Bournet [et al.] // *Radiology*. – 2015. – Vol. 276, № 1. – P. 119-128.
58. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis / E.J. Balthazar, D.L. Robinson, A.J. Megibow, J.H. Ranson // *Radiology*. – 1990. – Vol. 174. – P. 331-336.
59. Agarwal, N. Endoscopic management of acute cholangitis in elderly patients / N. Agarwal, B.C. Sharma, S.K. Sarin // *World Journal of Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 12. – P. 6551-6555.
60. American College of Gastroenterology Guidelines: Management of Acute Pancreatitis / S. Tenner, S.S. Vege, S.G. Sheth [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2024. – Vol. 119, № 3. – P. 419-437.
61. An, Z. Acute Cholangitis: Causes, Diagnosis, and Management / Z. An, A.L. Braseth, N. Sahar // *Gastroenterology Clinics of North America*. – 2021. – Vol. 50, № 2. – P. 403-414.
62. Antibiotic therapy in acute pancreatitis: From global overuse to evidence based recommendations / A. Parniczky, T. Lantos, E.M. Toth [et al.] // *Pancreatology*. – 2019. – Vol. 19. – P. 488-499.
63. Antibiotics, biliary sepsis, and bile duct stones / J.W. Leung, T.K. Ling, R.C. Chan [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 1994. – Vol. 40, № 6. – P. 716-721.
64. Arif, A. Accuracy of BISAP score in prediction of severe acute pancreatitis / A. Arif, F. Jaleel, K. Rashid // *Pakistan Journal of Medical Sciences*. – 2019. – Vol. 35, № 4. – P. 1008-1012.

65. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis / R. Mofidi, M.D. Duff, S.J. Wigmore [et al.] // *Br J Surg.* – 2006. – Vol. 93, № 6. – P. 738-744.
66. Association between severity and the determinant-based classification, Atlanta 2012 and Atlanta 1992, in acute pancreatitis: a clinical retrospective study / Y. Chen, L. Ke, Z. Tong [et al.] // *Medicine.* – 2015. – Vol. 94. – P. e638.
67. Basit, H. Ranson Criteria / H. Basit, G.J. Ruan, S. Mukherjee. – StatPearls Publishing, 2022.
68. Beger, H.G. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management / H.G. Beger, B.M. Rau // *World Journal of Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 13. – P. 5043-5051.
69. C reactive protein: An aid to assessment and monitoring of acute pancreatitis / A. Mayer, M. McMahon, M. Bowen, E. Cooper // *Journal of Clinical Pathology.* – 1984. – Vol. 37, № 2. – P. 207-217.
70. Can pancreatic duct stenting prevent post-ERCP pancreatitis in patients who undergo pancreatic duct guidewire placement for achieving selective biliary cannulation? A prospective randomized controlled trial / K. Ito, N. Fujita, Y. Noda [et al.] // *Journal of Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 45, № 11. – P. 1183-1191.
71. Charcot, J.-M. Lecons sur les maladies du foie, des voies biliaires et des reins / J.-M. Charcot. – Paris: bureaux du «Progrès médical», 1877.
72. Chen, L. The Diagnostic Value of Procalcitonin in Patients with Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis / L. Chen, J. Jiang // *Turkish Journal of Gastroenterology.* – 2022. – Vol. 33, № 9. – P. 722-730.
73. Chen, S.E. Acute Gallstone Pancreatitis: If a Picture Is Worth a Thousand Words, How Many Images Do We Need? / S.E. Chen, Q. Iqbal, S. Mallappa // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15, № 1. – P. e33666.
74. Choledocholithiasis can present with marked transaminases elevation: Systematic review and meta-analysis / M.F.H. Mohamed, K. Elfert, N. Wadhavkar [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences.* – 2023. – Vol. 68. – P. 3428-3435.

75. Classification of acute pancreatitis based on retroperitoneal extension: application of the concept of interfascial planes / K. Ishikawa, K. Idoguchi, H. Tanaka [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2006. – Vol. 60, № 3. – P. 445-452.
76. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P.A. Banks, T.L. Bollen, C. Dervenis [et al.] // *Gut*. – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 102-111.
77. Clinical features of gallstone impaction at the ampulla of Vater and the effectiveness of endoscopic biliary drainage without papillotomy / Y. Takano, M. Nagahama, N. Maruoka, E. Yamamura // *Endoscopy International Open*. – 2016. – Vol. 4, № 7. – P. E806-E811.
78. Clinical relevance of the revised Atlanta classification focusing on severity stratification system / J.H. Choi, M.H. Kim, D. Oh [et al.] // *Pancreatology*. – 2014. – Vol. 14. – P. 324-329.
79. Clinical significance of presence and extent of extrapancreatic necrosis in acute pancreatitis / S.S. Rana, V. Sharma, R.K. Sharma [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2015. – Vol. 30, № 4. – P. 794-798.
80. Clinical Significance of Ultrasonography, Computed Tomography, and Biochemical Tests in the Rapid Diagnosis of Gallstone-Related Pancreatitis: A Prospective Study / S.S. Wang, X.Z. Lin, Y.T. Tsai [et al.] // *Pancreas*. – 1988. – Vol. 3, № 2. – P. 153-158.
81. Clinical trial: oral feeding with a soft diet compared with clear liquid diet as initial meal in mild acute pancreatitis / E. Sathiaraj, S. Murthy, M.J. Mansard [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2008. – Vol. 28, № 6. – P. 777-781.
82. Clinical utility of ESGE and ASGE guidelines for prediction of suspected choledocholithiasis in patients undergoing cholecystectomy / N. Jagtap, Y. Hs, M. Tandan [et al.] // *Endoscopy*. – 2020. – Vol. 52. – P. 569-573.
83. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis / G.I. Papachristou, V. Muddana, D. Yadav [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 105, № 2. – P. 435-442.

84. Comparison of EUS-guided endoscopic transpapillary and percutaneous gallbladder drainage for acute cholecystitis: a systematic review with network meta-analysis / A. Podboy, J. Yuan, C.D. Stave [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2021. – Vol. 93, № 4. – P. 797-804.
85. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis / J.H. Cho, T.N. Kim, H.H. Chung, K.H. Kim // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21, № 8. – P. 2387-2394.
86. Comparison of Various Scoring Systems and Biochemical Markers in Predicting the Outcome in Acute Pancreatitis / S. Vasudevan, P. Goswami, U. Sonika [et al.] // *Pancreas*. – 2018. – Vol. 47. – P. 65-71.
87. Consensus definition of sludge and microlithiasis as a possible cause of pancreatitis / M. Żorniak, S. Sirtl, G. Beyer [et al.] // *Gut*. – 2023. – Vol. 72, № 10. – P. 1919-1926.
88. C-reactive protein at 24 hours after hospital admission may have relevant prognostic accuracy in acute pancreatitis: a retrospective cohort study / F.S. Cardoso, L.B. Ricardo, A.M. Oliveira [et al.] // *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 22. – P. 198-203.
89. CT Evaluation of Acute Pancreatitis and its Prognostic Correlation with CT Severity Index / S. Raghuwanshi, R. Gupta, M.M. Vyas, R. Sharma // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2016. – Vol. 10. – P. TC06-TC11.
90. Dachs, R.J. Does early ED CT scanning of afebrile patients with first episodes of acute pancreatitis ever change management? / R.J. Dachs, L. Sullivan, P. Shanmugathan // *Emergency Radiology*. – 2015. – Vol. 22. – P. 239-243.
91. De Lisi, S. Endoscopic ultrasonography versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute biliary pancreatitis: a systematic review / S. De Lisi, G. Leandro, E. Buscarini // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2011. – Vol. 23, № 5. – P. 367-374.
92. De Waele, E. Magnetic resonance cholangiopancreatography in the preoperative assessment of patients with biliary pancreatitis / E. De Waele, B. Op de Beeck, B. De Waele // *Pancreatology*. – 2007. – Vol. 7. – P. 347-351.

93. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines / Y. Kimura, T. Takada, Y. Kawarada [et al.] // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. – 2007. – Vol. 14. – P. 15-26.
94. Detection of gall stones after acute pancreatitis / A.J. Goodman, J.P. Neoptolemos, D.L. Carr-Locke [et al.] // *Gut*. – 1985. – Vol. 26. – P. 125-132.
95. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation / E.P. Dellinger, C.E. Forsmark, P. Layer [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2012. – Vol. 256, № 6. – P. 875-880.
96. Dholakia, K. How often are liver function tests normal in acute biliary pancreatitis? / K. Dholakia, C.S. Pitchumoni, N. Agarwal // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 38. – P. 81-83.
97. Diagnostic yield of ERCP and secretin-enhanced MRCP and EUS in patients with acute recurrent pancreatitis of unknown aetiology / A. Mariani, P.G. Arcidiacono, S. Curioni [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2009. – Vol. 41. – P. 753-758.
98. Disconnected pancreatic duct syndrome in severe acute pancreatitis: clinical and imaging characteristics and outcomes in a cohort of 31 cases / M. Pelaez-Luna, S.S. Vege, B.T. Petersen [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2008. – Vol. 68, № 1. – P. 91-97.
99. Disconnected pancreatic duct syndrome: endoscopic stent or surgeon's knife? / N.A. Nadkarni, V. Kotwal, M.G. Sarr [et al.] // *Pancreas*. – 2015. – Vol. 44, № 1. – P. 16-22.
100. Disconnected pancreatic duct syndrome: spectrum of operative management / T.K. Maatman, A.M. Roch, K.A. Lewellen [et al.] // *J Surg Res*. – 2020. – Vol. 247. – P. 297-303.
101. Does "Sludge" Require Cholecystectomy? / B. Rojas, A. Stiles, S. Roy [et al.] // *The American Surgeon*. – 2022. – Vol. 88, № 5. – P. 1018-1021.
102. Does serum procalcitonin have a role in evaluating the severity of acute pancreatitis? A question revisited / S. Purkayastha, A. Chow, T. Athanasiou [et al.] // *World Journal of Surgery*. – 2006. – Vol. 30, № 9. – P. 1713-1721.

103. Does total parenteral nutrition induce gallbladder sludge formation and lithiasis? / B. Messing, C. Bories, F. Kunstlinger, J.J. Bernier // *Gastroenterology*. – 1983. – Vol. 84. – P. 1012-1019.
104. Early Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Versus Conservative Treatment in Patients With Acute Biliary Pancreatitis: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials / L.M.A. Coutinho, W.M. Bernardo, R.S. Rocha [et al.] // *Pancreas*. – 2018. – Vol. 47, № 4. – P. 444-453.
105. Early ERCP and biliary sphincterotomy with or without small-caliber pancreatic stent insertion in patients with acute biliary pancreatitis: better overall outcome with adequate pancreatic drainage / Z. Dubravcsik, I. Hritz, R. Fejes [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 47, № 6. – P. 729-736.
106. Early nasogastric tube feeding versus nil per os in mild to moderate acute pancreatitis: a randomized controlled trial / M.S. Petrov, K. McIlroy, L. Grayson [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2013. – Vol. 32, № 5. – P. 697-703.
107. Early recognition of abdominal compartment syndrome in patients with acute pancreatitis / Z. Dambrauskas, A. Parseliunas, A. Gulbinas [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 15, № 6. – P. 717-721.
108. Effect of fluid resuscitation with and without endothelin A receptor blockade on hemoconcentration and organ function in experimental pancreatitis / B. Forgács, G. Eibl, J. Faulhaber [et al.] // *European Surgical Research*. – 2000. – Vol. 32. – P. 162-168.
109. Emergent versus urgent ERCP in acute cholangitis: a systematic review and meta-analysis / U. Iqbal, H.S. Khara, Y. Hu [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2020. – Vol. 91, № 4. – P. 753-760.
110. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline – updated October 2017 / J.M. Dumonceau, A. Tringali, I.S. Papanikolaou [et al.] // *Endoscopy*. – 2018. – Vol. 50, № 9. – P. 910-930.
111. Endoscopic Interventions for the Early and Remission Phases of Acute Biliary Pancreatitis: What are the More Concrete and Practical Situations for Performing Them?

/ S. Hasegawa, S. Koshita, Y. Kanno [et al.] // *Clinical Endoscopy*. – 2021. – Vol. 54, № 6. – P. 888-898.

112. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline / G. Manes, G. Paspatis, L. Aabakken [et al.] // *Endoscopy*. – 2019. – Vol. 51, № 5. – P. 472-491.

113. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus / P.B. Cotton, G. Lehman, J. Vennes [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 1991. – Vol. 37, № 3. – P. 383-393.

114. Endoscopic transpapillary drainage in disconnected pancreatic duct syndrome after acute pancreatitis and trauma: long-term outcomes in 31 patients / Y. Chen, Y. Jiang, W. Qian [et al.] // *BMC Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 19. – P. 54.

115. Endoscopic ultrasonography can detect a cause in the majority of patients with idiopathic acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / D.S. Umans, C.K. Rangkuti, C.J. Spera Weiland [et al.] // *Endoscopy*. – 2020. – Vol. 52. – P. 955-964.

116. Endoscopic ultrasound and magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with idiopathic acute pancreatitis / A. Thevenot, B. Bournet, P. Otal [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2013. – Vol. 58. – P. 2361-2368.

117. Enzyme pattern of biliary colic: A counterintuitive picture / E. Resnick, S. Shteingart, B. Melamud [et al.] // *World Journal of Hepatology*. – 2016. – Vol. 8. – P. 1629-1636.

118. Epidemiology and Resistance Patterns of Bacterial and Fungal Colonization of Biliary Plastic Stents: A Prospective Cohort Study / C. Lübbert, K. Wendt, J. Feisthammel [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 5. – P. e0155479.

119. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline / J.M. Dumonceau, C. Kapral, L. Aabakken [et al.] // *Endoscopy*. – 2020. – Vol. 52, № 2. – P. 127-149.

120. Estimating the diagnostic accuracy of procalcitonin as a marker of the severity of acute pancreatitis: a meta-analytic approach / N. Shafiq, S. Malhotra, D.K. Bhasin [et al.] // *JOP: Journal of the Pancreas*. – 2005. – Vol. 6, № 3. – P. 231-237.

121. Evaluation of Laboratory Findings and Mortality in Elderly Patients with Acute Biliary Pancreatitis / S. Vatansever, R. Doğru, Z.B. Pakoz [et al.] // Şişli Etfal Hastanesi Tip Bülteni. – 2018. – Vol. 52, № 4. – P. 274-278.
122. Extrapancreatic inflammation on abdominal computed tomography as an early predictor of disease severity in acute pancreatitis: evaluation of a new scoring system / J.J. De Waele, L. Delrue, E.A. Hoste [et al.] // Pancreas. – 2007. – Vol. 34, № 2. – P. 185-190.
123. Extrapancreatic necrosis without pancreatic parenchymal necrosis: a separate entity in necrotising pancreatitis? / O.J. Bakker, H. van Santvoort, M.G. Besselink [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62, № 10. – P. 6789.
124. Feasibility and safety of emergency ERCP and small-caliber pancreatic stenting as a bridging procedure in patients with acute biliary pancreatitis but difficult sphincterotomy / R. Fejes, G. Kurucsai, A. Székely [et al.] // Surgical Endoscopy. – 2010. – Vol. 24, № 8. – P. 1878-1885.
125. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess / M.D. Haydock, A. Mittal, H.R. Wilms [et al.] // Annals of Surgery. – 2013. – Vol. 257. – P. 182-188.
126. Fogel, E.L. Acute biliary pancreatitis: when should the endoscopist intervene? / E.L. Fogel, S. Sherman // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 125. – P. 229-235.
127. Gallbladder sludge: Spontaneous course and incidence of complications in patients without stones / P. Janowitz, W. Kratzer, T. Zemmler [et al.] // Hepatology. – 1994. – Vol. 20. – P. 291-294.
128. Gallstone Pancreatitis / D. Cucher, N. Kulvatunyou, D.J. Green [et al.] // Surgical Clinics of North America. – 2014. – Vol. 94, № 2. – P. 257-280.
129. Gallstone pancreatitis: positive correlation between severe pancreatitis and passed stone / M. Isogai, A. Yamaguchi, T. Harada [et al.] // Journal of Hepatobiliary Pancreatic Surgery. – 2005. – Vol. 12. – P. 116-122.
130. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies / A.Y. Xiao, M.L. Tan, L.M. Wu [et al.] // The Lancet Gastroenterology & Hepatology. – 2016. – Vol. 1, № 1. – P. 45-55.

131. Guidelines for the management of acute pancreatitis / J. Toouli, M. Brooke-Smith, C. Bassi [et al.] // *Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2002. – Vol. 17. – P. 15-39.
132. Hernández, C.A. Sphincter stenosis and gallstone migration through the biliary tract / C.A. Hernández, M.M. Lerch // *Lancet*. – 1993. – Vol. 341. – P. 1371-1373.
133. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis / Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines // *Pancreatology*. – 2013. – Vol. 13. – P. e1-e15.
134. Imaging of acute pancreatitis and its complications. Part 1: acute pancreatitis / A. Türkvatan, A. Erden, M.A. Türkoğlu [et al.] // *Diagnostic and Interventional Imaging*. – 2015. – Vol. 96. – P. 151-160.
135. Imaging tests for accurate diagnosis of acute biliary pancreatitis / V. Surlin, A. Saftoiu, D. Dumitrescu [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20, № 44. – P. 16544-16549.
136. Invalidity of Tokyo guidelines in acute biliary pancreatitis: A multicenter cohort analysis of 944 pancreatitis cases / M.F. Juhász, R. Tóháti, V.A. Jászai [et al.] // *United European Gastroenterology Journal*. – 2023. – Vol. 11, № 8. – P. 767-774.
137. Is endoscopic sphincterotomy beneficial for the treatment of acute gallstone pancreatitis with small bile duct stone? / S.B. Kim, Y.J. Nam, K.H. Kim [et al.] // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2019. – Vol. 31, № 2. – P. 192-196.
138. Isogai, M. Pathophysiology of severe gallstone pancreatitis: A new paradigm / M. Isogai // *World Journal of Gastroenterology*. – 2024. – Vol. 30, № 7. – P. 614-623.
139. Johnson, C.D. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis / C.D. Johnson, M. Abu-Hilal // *Gut*. – 2004. – Vol. 53, № 9. – P. 1340-1344.
140. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: diagnostic criteria for acute pancreatitis / M. Koizumi, T. Takada, Y. Kawarada [et al.] // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. – 2006. – Vol. 13, № 1. – P. 25-32.

141. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis / K. Takeda, T. Takada, Y. Kawarada [et al.] // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. – 2006. – Vol. 13, № 5. – P. 42-47.
142. Kelly, T.R. Gallstone pancreatitis. Local predisposing factors / T.R. Kelly // *Annals of Surgery*. – 1984. – Vol. 200. – P. 479-485.
143. Khwaja, A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury / A. Khwaja // *Nephron Clinical Practice*. – 2012. – Vol. 120, № 4. – P. 179-184.
144. Kozarek, R.A. Pancreatic fistulas: etiology, consequences, and treatment / R.A. Kozarek, L.W. Traverso // *The Gastroenterologist*. – 1996. – Vol. 4, № 4. – P. 238-244.
145. Krishna, S.G. Cholecystectomy During Index Admission for Acute Biliary Pancreatitis Lowers 30-Day Readmission Rates / S.G. Krishna // *Pancreas*. – 2018. – Vol. 47, № 8. – P. 996-1002.
146. Lack of consensus on the role of endoscopic retrograde cholangiography in acute biliary pancreatitis in published meta-analyses and guidelines: a systematic review / E.J. van Geenen, H.C. van Santvoort, M.G. Besselink [et al.] // *Pancreas*. – 2013. – Vol. 42. – P. 774-780.
147. Lee, S.P. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis / S.P. Lee, J.F. Nicholls, H.Z. Park // *New England Journal of Medicine*. – 1992. – Vol. 326. – P. 589-593.
148. Lee, S.P. Biliary sludge: Curiosity or culprit? / S.P. Lee, A. Hayashi, Y.S. Kim // *Hepatology*. – 1994. – Vol. 20. – P. 523-525.
149. Levy, M.J. Idiopathic acute recurrent pancreatitis / M.J. Levy, J.E. Geenen // *American Journal of Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 96. – P. 2540-2555.
150. Makhija, R. Cytokine storm in acute pancreatitis / R. Makhija, A.N. Kingsnorth // *Journal of Hepatobiliary Pancreatic Surgery*. – 2002. – Vol. 9. – P. 401-410.
151. Marked elevation in serum transaminases: an atypical presentation of choledocholithiasis / R.A. Nathwani, S.R. Kumar, T.B. Reynolds [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 100. – P. 295-298.
152. Markedly elevated liver enzymes in choledocholithiasis in the absence of hepatocellular disease: case series and Literature review / E.P. Tetangco, N. Shah, H.M.

- Arshad, H. Raddawi // *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*. – 2016. – Vol. 4. – P. 232470.
153. Maruna, P. Physiology and genetics of procalcitonin / P. Maruna, K. Nedelníková, R. Gürlich // *Physiological Research*. – 2000. – Vol. 49, Suppl. 1. – P. S57-S61.
154. Maslovsky, O.P. Acute pancreatitis with multiple organ dysfunction syndrome – is high volume hemofiltration helpful? / O.P. Maslovsky, V.V. Zagorujko // *Intensive Care Medicine*. – 2005. – Vol. 31, № 1. – P. 185.
155. Meta-Analysis of Early Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) ± Endoscopic Sphincterotomy (ES) Versus Conservative Management for Gallstone Pancreatitis (GSP) / M.J. Burstow, R.M. Yunus, M.B. Hossain [et al.] // *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*. – 2015. – Vol. 25, № 3. – P. 185-203.
156. Microlithiasis of the gallbladder / D. Houssin, D. Castaing, J. Lemoine, H. Bismuth // *Surgery, Gynecology & Obstetrics*. – 1983. – Vol. 157. – P. 20-22.
157. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome / J.C. Marshall, D.J. Cook, N.V. Christou [et al.] // *Crit Care Med*. – 1995. – Vol. 23, № 10. – P. 1638-1652.
158. Nabi, Z. Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in pancreatitis / Z. Nabi, D. Nageshwar Reddy // *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. – 2025. – Vol. 8, № 2. – P. S74-S80.
159. Need for pancreatic stenting after sphincterotomy in patients with difficult cannulation / K. Nakahara, C. Okuse, K. Suetani [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20, № 26. – P. 8617-8623.
160. Occult microlithiasis in "idiopathic" acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy / E. Ros, S. Navarro, C. Bru [et al.] // *Gastroenterology*. – 1991. – Vol. 101. – P. 1701-1709.
161. Opie, E.L. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis / E.L. Opie // *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*. – 1901. – Vol. 12. – P. 182-188.

162. Opie, E.L. The relation of cholelithiasis to disease of the pancreas and to fat necrosis / E.L. Opie // *American Journal of the Medical Sciences*. – 1901. – Vol. 121. – P. 27-42.
163. Opioids for acute pancreatitis pain / X. Basurto Ona, D. Rigau Comas, G. Urrútia [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2013. – № 7. – P. CD009179.
164. Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: a systematic review / W. Meng, J. Yuan, C. Zhang [et al.] // *Pancreatology*. – 2013. – Vol. 13, № 3. – P. 201-206.
165. Patient selection for urgent endoscopic retrograde cholangio-pancreatography by endoscopic ultrasound in predicted severe acute biliary pancreatitis (APEC-2): a multicentre prospective study / N.D. Hallensleben, P.M.C. Stassen, N.J. Schepers [et al.] // *Gut*. – 2023. – Vol. 72, № 8. – P. 1534-1542.
166. Pereira, R. Endoscopic ultrasound for routine assessment in idiopathic acute pancreatitis / R. Pereira, G. Eslick, M. Cox // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2019. – Vol. 23. – P. 1694-1700.
167. Perfusion-CT – can we predict acute pancreatitis outcome within the first 24 hours from the onset of symptoms? / J. Pieńkowska, K. Gwoździewicz, K. Skrobisz-Balandowska [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. e0146965.
168. Pieri, G. C-reactive protein and bacterial infection in cirrhosis / G. Pieri, B. Agarwal, A.K. Burroughs // *Annals of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 27. – P. 113.
169. Pocard, M. CT of acute pancreatitis: a matter of time / M. Pocard, P. Soyer // *Diagnostic and Interventional Imaging*. – 2015. – Vol. 96. – P. 129-131.
170. Porter, K.K. Acute Pancreatitis: How Can MR Imaging Help / K.K. Porter, D.E. Cason, D.E. Morgan // *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. – 2018. – Vol. 26, № 3. – P. 439-450.
171. Postpartum idiopathic pancreatitis complicated by acute necrotizing pancreatitis / R. Hofstrand, M. Singhal, J. Doad, R. Watts // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15. – P. e34002.
172. Prediction of Necrotizing Pancreatitis on Early CT Based on the Revised Atlanta Classification / Y.S. Song, H.S. Park, M.H. Yu [et al.] // *Journal of the Korean Society of Radiology*. – 2020. – Vol. 81. – P. 1436-1447.

173. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit / A. Godinjak, A. Iglica, A. Rama [et al.] // *Acta Med Acad.* – 2016. – Vol. 45, № 2. – P. 97-103.
174. Procalcitonin and sepsis in the Emergency Department: an update / D. Velissaris, N. Zareifopoulos, M. Lagadinou [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* – 2021. – Vol. 25, № 1. – P. 466-479.
175. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Bai, J. Gao, D.W. Zou, Z.S. Li // *American Journal of Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 103, № 1. – P. 104-110.
176. Proposal for shorter antibiotic therapies / C. Wintenberger, B. Guery, E. Bonnet [et al.] // *Médecine et Maladies Infectieuses.* – 2017. – Vol. 47, № 2. – P. 92-141.
177. Relevance of Procalcitonin Levels as a Marker of Severity and Predictor of Mortality, Initiation and Duration of Antibiotics in Patients Admitted with Acute Pancreatitis: A Retrospective Cohort Study / B.K. Mann, J.S. Bhandohal, I. Kalha [et al.] // *Clinical and Experimental Gastroenterology.* – 2024. – Vol. 17. – P. 31-39.
178. Resolving external pancreatic fistulas in patients with disconnected pancreatic duct syndrome: using rendezvous techniques to avoid surgery (with video) / S. Irani, M. Gluck, A. Ross [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy.* – 2012. – Vol. 76, № 3. – P. 586-593.
179. Revised Atlanta and determinant-based classification: application in a prospective cohort of acute pancreatitis patients / H. Nawaz, R. Mounzer, D. Yadav [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 108, № 12. – P. 1911-1917.
180. Risk factors and classification of acute suppurative cholangitis / A. Csendes, J.C. Diaz, P. Burdiles [et al.] // *British Journal of Surgery.* – 1992. – Vol. 79. – P. 655-658.
181. Role of endoscopic ultrasonography in the diagnostic work-up of idiopathic acute pancreatitis (PICUS): study protocol for a nationwide prospective cohort study / D.S. Umans, H.C. Timmerhuis, N.D. Hallensleben [et al.] // *BMJ Open.* – 2020. – Vol. 10. – P. e035504.

182. Role of extrapancreatic necrosis volume in determining early prognosis in patients with acute pancreatitis / İ. Çakar, A. Keven, E. Eseroğlu, S.M. Çubuk // *Abdominal Radiology*. – 2020. – Vol. 45, № 5. – P. 1507-1516.
183. Severity assessment of acute pancreatitis: applying Marshall scoring system / A.L. Carioca, D.R. Jozala, L.O. de Bem, J.M. Rodrigues // *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. – 2015. – Vol. 42, № 5. – P. 325-327.
184. Severity of Gallstone-, Sludge-, or Microlithiasis-Induced Pancreatitis-All of the Same? / S. Sirtl, K. Bretthauer, M. Ahmad [et al.] // *Pancreas*. – 2024. – Vol. 53, № 8. – P. e633-e640.
185. Silva-Vaz, P. Multifactorial Scores and Biomarkers of Prognosis of Acute Pancreatitis: Applications to Research and Practice / P. Silva-Vaz, A.M. Abrantes, M. Castelo-Branco // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 338.
186. Similarities and differences between biliary sludge and microlithiasis: Their clinical and pathophysiological significances / H.H. Wang, P. Portincasa, M. Liu [et al.] // *Liver Research*. – 2018. – Vol. 2, № 4. – P. 186-199.
187. Spectrum of pathogens in acute cholangitis in patients with and without biliary endoprosthesis / A. Weber, J. Schneider, S. Wagenpfeil [et al.] // *Journal of Infection*. – 2013. – Vol. 67, № 2. – P. 111-121.
188. Stenting of the pancreatic duct in the early phase of acute pancreatitis: a retrospective study / G. Wang, Q. Wang, F. Wang [et al.] // *BMC Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 22. – P. 414.
189. Stinton, L.M. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer / L.M. Stinton, E.A. Shaffer // *Gut and Liver*. – 2012. – Vol. 6. – P. 172-187.
190. Successful endoscopic extraction of a large impacted choledocholithiasis in the ampulla of Vater: two interesting cases / Y. Okabe, R. Kaji, Y. Ishida [et al.] // *Digestive Endoscopy*. – 2010. – Vol. 22, № 1. – P. 103-106.
191. Sulzer, J.K. Cholangitis: Causes, Diagnosis, and Management / J.K. Sulzer, L.M. Ocuin // *Surgical Clinics of North America*. – 2019. – Vol. 99, № 2. – P. 175-184.

192. Surgery in the treatment of acute pancreatitis--minimal access pancreatic necrosectomy / S. Connor, M.G. Raraty, N. Howes [et al.] // *Scandinavian Journal of Surgery*. – 2005. – Vol. 94, № 2. – P. 135-142.
193. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis / M. Wittau, B. Mayer, J. Scheele [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 46, № 3. – P. 261-270.
194. Tenner, S. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis / S. Tenner, H. Dubner, W. Steinberg // *American Journal of Gastroenterology*. – 1994. – Vol. 89. – P. 1863-1866.
195. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos) / S. Kiriyaama, T. Takada, S.M. Strasberg [et al.] // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. – 2013. – Vol. 20. – P. 24-34.
196. The clinical significance of papillitis of the major duodenal papilla / J.S. Park, M.H. Lee, S.K. Lee [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2002. – Vol. 55, № 7. – P. 877-882.
197. The detection of bile duct stones in suspected biliary pancreatitis: comparison of MRCP, ERCP, and intraductal US / J.H. Moon, Y.D. Cho, S.W. Cha [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 100, № 5. – P. 1051-1057.
198. The efficacy of magnetic resonance cholangiopancreatography in assessing the etiology of acute idiopathic pancreatitis / G.N. Yattoo, W.G. Amin, F.A. Shaheen [et al.] // *International Journal of Hepatobiliary and Pancreatic Diseases*. – 2014. – Vol. 4. – P. 32-39.
199. The optimal timing of laparoscopic cholecystectomy in patients with mild gallstone pancreatitis: A meta-analysis / F.P. Zhong, K. Wang, X.Q. Tan [et al.] // *Medicine*. – 2019. – Vol. 98, № 40. – P. e17429.
200. The predictive value of procalcitonin combined with C-reactive protein and D dimer in moderately severe and severe acute pancreatitis / Q. He, J. Ding, S. He [et al.] // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2022. – Vol. 34, № 7. – P. 744-750.

201. The role and timing of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute biliary pancreatitis without cholangitis: A nationwide analysis / S. Weissman, S. Sharma, D. Ehrlich [et al.] // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. – 2023. – Vol. 30, № 6. – P. 767-776.
202. The role of imaging in acute pancreatitis / M.G. Brizi, F. Perillo, F. Cannone [et al.] // *La Radiologia Medica*. – 2021. – Vol. 126, № 8. – P. 1017-1029.
203. The safety and utility of pancreatic duct stents in the emergency ERCP of acute biliary pancreatitis but difficult sphincterotomy / G. Ding, M. Qin, W. Cai [et al.] // *Hepato-Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 59, № 120. – P. 2374-2376.
204. The safety, feasibility, and cost-effectiveness of early laparoscopic cholecystectomy for patients with mild acute biliary pancreatitis: A meta-analysis / X. Yuan, B. Xu, M. Wong [et al.] // *The Surgeon*. – 2021. – Vol. 19, № 5. – P. 287-296.
205. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review / R. Mofidi, S.A. Suttie, P.V. Patil [et al.] // *Surgery*. – 2009. – Vol. 146, № 1. – P. 72-81.
206. The value of quick sepsis-related organ failure assessment scores in patients with acute pancreatitis who present to emergency departments: A three-year cohort study / A. Hallac, N. Puri, D. Applebury [et al.] // *Gastroenterology Res*. – 2019. – Vol. 12, № 2. – P. 67-71.
207. Thoeni, R.F. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment / R.F. Thoeni // *Radiology*. – 2012. – Vol. 262, № 3. – P. 751-764.
208. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos) / M. Yokoe, J. Hata, T. Takada [et al.] // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. – 2018. – Vol. 25. – P. 41-54.
209. Treatment of acute pancreatitis with early pancreatic stenting: a case series of 336 patients / W. Yao, Z. Wang, Y. Yang [et al.] // *Gland Surgery*. – 2021. – Vol. 10, № 9. – P. 2780-2789.

210. TRPV4 channel opening mediates pressure-induced pancreatitis initiated by Piezo1 activation / S.M. Swain, J.M. Romac, R.A. Shahid [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2020. – Vol. 130. – P. 2527-2541.
211. Tse, F. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis / F. Tse, Y. Yuan // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2012. – Vol. 5. – P. CD009779.
212. Tytgat, G.N. The Sydney System: endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis / G.N. Tytgat // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 1991. – Vol. 6. – P. 223-234.
213. UK guidelines for the management of acute pancreatitis / Working Party of the British Society of Gastroenterology; Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland // *Gut*. – 2005. – Vol. 54, Suppl 3. – P. iii1-iii9.
214. Unavailability of Endoscopic Retrograde Cholangiography Adversely Impacts Hospital Outcomes of Acute Biliary Pancreatitis: A National Survey and Propensity-Matched Analysis / A. Malli, C. Durkin, J.R. Groce [et al.] // *Pancreas*. – 2020. – Vol. 49, № 1. – P. 39-45.
215. Urgent and emergency endoscopic retrograde cholangiopancreatography for gallstone-induced acute cholangitis and pancreatitis / S. Mukai, T. Itoi, T. Tsuchiya [et al.] // *Digestive Endoscopy*. – 2023. – Vol. 35, № 1. – P. 47-57.
216. Urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy versus conservative treatment in predicted severe acute gallstone pancreatitis (APEC): a multicentre randomised controlled trial / N.J. Schepers, N.D.L. Hallensleben, M.G. Besselink [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 396, № 10245. – P. 167-176.
217. Usefulness of endoscopic ultrasound in patients with minilithiasis and/or biliary sludge as a cause of symptoms of probable biliary origin after cholecystectomy / A. Montenegro, X. Andújar, F. Fernández-Bañares [et al.] // *Gastroenterología y Hepatología*. – 2022. – Vol. 45, № 2. – P. 91-98.

218. Utility of endoscopic ultrasound in idiopathic acute recurrent pancreatitis / A. Tepox-Padrón, R.A. Bernal-Mendez, G. Duarte-Medrano [et al.] // *BMJ Open Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 8, № 1. – P. e000538.
219. Walled-off pancreatic necrosis and other current concepts in the radiological assessment of acute pancreatitis / E.F. Cunha, M.S. Rocha, F.P. Pereira [et al.] // *Radiologia Brasileira*. – 2014. – Vol. 47. – P. 165-175.
220. Yadav, D. Acute pancreatitis: too many classifications-what is a clinician or researcher to do? / D. Yadav // *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. – 2014. – Vol. 12, № 2. – P. 317-319.
221. Yeung, Y.P. APACHE system is better than Ranson system in the prediction of severity of acute pancreatitis / Y.P. Yeung, B.Y. Lam, A.W. Yip // *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. – 2006. – Vol. 5, № 2. – P. 294-299.