


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



Эльдарова Заира Эльдаровна

**Рациональная хирургическая тактика лечения
острого билиарного панкреатита**

3.1.9. Хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Глабай Владимир Петрович

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|-----|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 3 |
| ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ОСТРОМ БИЛИАРНОМ ПАНКРЕАТИТЕ..... | 9 |
| 1.1. Эпидемиология острого панкреатита..... | 9 |
| 1.2. Факторы риска, механизмы развития и основные осложнения билиарного панкреатита | 12 |
| 1.3. Диагностика острого билиарного панкреатита..... | 15 |
| 1.4. Существующая практика хирургического лечения острого билиарного панкреатита | 20 |
| ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 32 |
| 2.1. Клинические наблюдения | 32 |
| 2.2. Методы инструментальных и лабораторных исследований | 34 |
| 2.3. Методы статистического анализа..... | 43 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ..... | 46 |
| 3.1. Общая характеристика больных с острым билиарным панкреатитом..... | 46 |
| 3.2. Острый билиарный панкреатит легкого течения | 48 |
| 3.3. Острый билиарный панкреатит средней и тяжелой степени течения | 53 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 88 |
| ВЫВОДЫ | 98 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 100 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... | 102 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 104 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Острый билиарный панкреатит (ОБП), является распространенным заболеванием, встречающимся у 25-30 % от общего числа больных острым панкреатитом и в 15-25% протекает в тяжелой форме [23]. Его главными причинами служат существование желчнокаменной болезни, анатомических взаимоотношений общего желчного и главного и панкреатического протоков и эмбрионального развития между ними «общего канала», микролитиаз, вклинение и миграция камней через большой дуоденальный сосочек.

В настоящее время пропагандируется активная хирургическая тактика лечения желчнокаменной болезни, широкое внедрение лапароскопической холецистэктомии и эндоскопической ретроградной панкреато- и холангиографии с возможностью выполнения папиллотомии и экстракции камней. Однако результаты хирургического лечения больных с ОБП оставляют желать лучшего, поскольку при тяжелых формах этого заболевания летальность достигает 15-30% [11]. Поэтому общие и местные осложнения ОБП, возникающие при длительном течении заболевания, диктуют необходимость разработки аргументированных рекомендаций по достижению главной цели – спасению жизни больного. В частности, актуально своевременное распознавание специфических лабораторных и данных специальных исследований, характерных для ОБП. Требуется обоснованный выбор вида хирургического пособия, минимально инвазивного или «открытого», в зависимости от преобладания тех или иных изменений желчного пузыря, желчных протоков, поджелудочной железы, парапанкреатического и брюшинного пространства [1; 40]. Окончательного решения ждет вопрос об эффективности и вместе с тем опасности эндоскопической папиллотомии в условиях осложненного течения. Не менее важным является определение сроков выполнения холецистэктомии, а также возможности ее осуществления в течение однократной госпитализации после купирования ОБП различных степеней тяжести.

Степень разработанности темы

К настоящему времени сформировалось множество теоретических и прикладных вопросов изучения ОБП [28; 16; 5; 8; 25; 11; 34; 17; 7; 56; и др.], методов диагностики патогенеза [4; 6; 40; 27; 34; 17; 121; 63; 64 и др.], определения оптимальной консервативной терапии и хирургических способов лечения данной тяжелой патологии [27; 14; 17; 23; 111; 158 и др.]. Наиболее неоднозначными вопросами таких исследований являются своевременная профилактика, мониторинг и лечение органных и полиорганных дисфункций, определение сроков оперативного вмешательства, развитие инфицированного панкреонекроза, методы его лечения, системный воспалительный ответ и сепсис [40; 17; 31; 76; 100; 156 и др.]. Требуются дальнейшие исследования для уточнения показаний и противопоказаний, опасности, времени и техники стентирования при лечении ОБП [32; 35; 93; 99; 116; 45 и др.].

Цель исследования

Разработка рациональной хирургической тактики лечения больных острым билиарным панкреатитом.

Задачи исследования

1. Определить принципы выбора метода хирургического лечения острого билиарного панкреатита в зависимости от степени тяжести его течения.
2. Обосновать эффективность выполнения папиллотомии у больных с острым билиарным панкреатитом с целью устранения панкреатической и билиарной гипертензии.
3. Определить «интервал безопасности» между эндоскопической папиллотомией и выполняемой холецистэктомией.
4. Усовершенствовать алгоритм выбора оперативного лечения с учетом выявленных изменений желчного пузыря, желчных протоков, поджелудочной железы, парапанкреатического и забрюшинного пространства.
5. Доказать опасность длительного существования острого билиарного панкреатита и трансформации его в инфицированный панкреонекроз без тенденции к отграничению.

Научная новизна

Изучены результаты хирургического лечения больных различной степени тяжести ОБП и доказана возможность выполнения санационной холецистэктомии в течение одной госпитализации при легком течении панкреатита и подтверждена безопасность холецистэктомии после стихания местных воспалительных изменений при тяжелом течении ОБП.

Обоснована эффективность раннего разрешения желчной и панкреатической гипертензии с помощью эндоскопической папиллотомии, что способствует регрессу воспалительного процесса в поджелудочной железе. Определены показания к минимальноинвазивному или «открытому» хирургическому вмешательству при тяжелом течении ОБП.

Теоретическая и практическая значимость работы

Обоснованы принципы выбора хирургического пособия при тяжелых формах ОБП. Определены наиболее эффективные инструментальные и лабораторные методы распознавания ОБП и обоснован тактический алгоритм определения тяжести и прогноза течения острого билиарного панкреатита.

Доказано, что своевременная оценка тяжести и обоснованный прогноз течения ОБП позволяют определить оптимальные сроки выполнения хирургического вмешательства и снизить летальные последствия этого заболевания.

Доказана возможность выполнения санационной холецистэктомии при легком течении ОБП, а также при тяжелом течении ОБП с отсутствием местных воспалительных изменений после эндоскопической папиллотомии в течение одной госпитализации, что исключает риск осложнений желчнокаменной болезни в период ожидания холецистэктомии. Установлено, что выполнение одноэтапных хирургических вмешательств в этих случаях сокращает сроки пребывания больных в стационаре и исключает опасность рецидива заболевания и развития осложнений, что возможно при двухэтапном хирургическом лечении подобных больных.

Отсроченная холецистэктомия или этапное хирургическое лечение ОБП оправданы при тяжелом его течении и развитии выраженных местных

воспалительных изменений, что исключает безопасное удаление желчного пузыря, тем более с применением лапароскопического метода. При этом сроки санационной холецистэктомии определяются индивидуально, исходя из оценки разрешения местных воспалительных изменений гепатопанкреатодуоденальной области.

Методология и методы исследования

Методологическую основу диссертационного исследования составили результаты трудов российских и зарубежных ученых в области диагностики и лечения острого панкреатита различной степени тяжести. Методика проведенного исследования основывается на комплексной оценке тяжести течения острого билиарного панкреатита, выявлении клинической картины и сбор анамнестических данных по этому заболеванию, использовании широкого набора инструментальных методов и клинических шкал, начиная от самых общих до наиболее специализированных. Исследование опиралось на теоретические принципы доказательной медицины. При обработке полученных данных использовались стандартные методы статистики.

Положения, выносимые на защиту

1. Лечение ОБП основывается на использовании как общепринятых методов терапии ОБП, так и эндоскопического вмешательства на БДС с проведением, при необходимости, «открытого» хирургического вмешательства.

2. Обоснована возможность выполнения холецистэктомии при легком течении билиарного панкреатита в период одной госпитализации больного.

3. Оптимальный интервал между эндоскопической папиллотомией и холецистэктомией после дренирования стерильных или инфицированных скоплений поджелудочной железы определяется тяжестью течения острого билиарного панкреатита и степенью выраженности местных воспалительных изменений гепатопанкреатобилиарной зоны.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия. Результаты проведенного исследования соответствуют конкретно 1, 2, 3, 4 пунктам паспорта этой научной специальности.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертации подтверждается первичной медицинской документацией по обследованию и лечению выборки из 378 пациентов с ОБП. Об этом свидетельствуют записи в медицинских картах стационарных больных, дневники динамического наблюдения за больными и записи осмотра лечащих врачей, документация по лабораторным анализам, рентгенологическим, функциональным и эндоскопическим исследованиям.

Апробация результатов

Материалы диссертации доложены на Конгрессе ассоциации ГПБХ (Ташкент, 2015), Пленуме правления ассоциации ГПБХ (Самара, 2015), Конференции, посвященной 250-летию со дня рождения Е.О. Мухина (Москва, 2016), Конгрессе ассоциации ГПБХ (Санкт-Петербург, 2017), Конференции молодых ученых ГКБ им. В.В. Виноградова (Москва, 2019), Научно-практической конференция «Острый панкреатит. Состояние проблемы» (Москва 2019), Международных онлайн-конференциях «Fundamental science and technology – promising developments XXVII: Proceedings of the Conference. North Charleston, 22-23.11.2021» и «Topical areas of fundamental and applied research XXX: Proceedings of the Conference. Bengaluru, India, 7-8.11.2022».

Внедрение результатов исследования

Проведенное исследование приобрело теоретическую и практическую значимость в работе ГКБ им. М.П. Кончаловского (г. Москва). Материалы и результаты диссертационного исследования используются при подготовке врачей-хирургов к аккредитации на кафедре хирургии Института профессионального образования, а также при обучении клинических ординаторов и аспирантов.

Личный вклад автора

Автором диссертации проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников по исследуемой проблеме, сформулированы цели и задачи исследования, обоснованы пути и способы их решения. Клинические наблюдения, представленные в диссертации, систематизированы, обработаны и обобщены лично автором.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в которых содержатся основные положения диссертации, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, 2 статьи в изданиях, входящих в международную базу Scopus; 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа содержит 124 страницы печатного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Содержит 5 таблиц и 13 рисунков (диаграмм, графиков и микрофотографий). Список литературы включает 42 работы российских и 135 – зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ОСТРОМ БИЛИАРНОМ ПАНКРЕАТИТЕ

1.1. Эпидемиология острого панкреатита

Глобальная заболеваемость ОП составляет около 34 случаев на 100000 населения в год с доверительным интервалом (ДИ) 95%, или 23-49 случаев. При этом ОП чаще развивается у пациентов среднего возраста и старше [162; 142; 95; 176; 108]. Кроме того, заболеваемость варьирует в зависимости от региона, имея более низкий уровень в Европе и странах Западно-Тихоокеанского региона (29 и 44 случая на 100000 населения в год, соответственно) по сравнению с Америкой (58 случаев на 100000 населения в год) [108]. В российской популяции заболеваемость ОП составляет примерно 120 случаев на 100000 населения в год, при этом доля госпитализированных пациентов составляет около 89%. Несмотря на отмечаемую в некоторых исследованиях тенденцию к снижению частоты ОП [123], он остается наиболее частой причиной госпитализации в стационар среди заболеваний желудочно-кишечного тракта, и экономические затраты, связанные с ОП, составили 2,6 млрд долларов по данным для США на 2012 г. [66]. В связи с этим разработка мер профилактики и методов лечения ОП остается важной медико-социальной проблемой.

Основной классификацией ОП, используемой в настоящее время и включенной в клинические рекомендации, является пересмотр 2012 года классификации Атланты, предложенной в 1992 г. [38; 64; 55]. Согласно данной классификации, ОП делится на интерстициальный отечный и наркотизирующей панкреатит. Последний, в свою очередь, включает стерильный и инфицированный панкреонекроз и/или перипанкреатический некроз. Осложнения ОП делятся на локальные и системные. Локальными осложнениями являются острое скопление перипанкреатической жидкости, псевдокиста поджелудочной железы, острое некротическое скопление, очаговый некроз, нарушение опорожнения желудка, тромбоз воротной и селезеночной вен, некроз поперечно-ободочной кишки [39;

105; 149; 43]. К системным осложнениям относится органная недостаточность (ОН), требующая функции почек, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, обострение сопутствующих хронических заболеваний [38; 62; 76].

По степени тяжести выделяют, во-первых, легкий ОП, при котором отсутствует ОН, а также локальные и системные осложнения, во-вторых, ОП средней тяжести с ОН, разрешающимся в течение двух суток и, в-третьих, тяжелый ОП с продолжительностью ОН более двух суток. В этой обновленной классификации Атланты и предлагается использовать модифицированную шкалу Marshall [55; 125]. Кроме того, в данной классификации выделяются две фазы течения ОП: ранняя (обычно первая неделя) и поздняя.

Еще одной новой классификацией, во многом совпадающей с классификацией Атланты, является DBCAPS (Determinant-Based Classification of Acute Pancreatitis) [129]. В данной классификации для определения степени тяжести предлагается использовать локальную (стерильный или инфицированный панкреонекроз и/или перипанкреатический некроз) и системные (ОН) детерминанты. Легкий ОП характеризуется отсутствием панкреонекроза и ОН, ОП средней тяжести – наличием стерильного панкреонекроза и/или преходящей ОН (менее 48 час.), тяжелый ОП – инфицированный панкреонекроз или продолжающейся ОН, а критический ОП – сочетанием инфицированного панкреонекроза и продолжающейся ОН.

В отечественной практике также широко применяется классификация, предложенная на съезде Российского общества хирургов в 2014 г. [16; 24]. Согласно данной классификации, к ОП легкой степени относят отечный ОП без панкреонекроза и ОН. Средняя степень характеризуется наличием либо одного из локальных проявлений, например, перипанкреатическая инфильтрация, псевдокиста, отграниченный инфицированный панкреонекроз (абсцесс), и/или развитием ОН (не более 48 час.). К ОП тяжелой степени относят ОП с развитием неотграниченного инфицированного панкреонекроза (гнойно-некротического парапанкреатита) и/или персистирующей ОН (более 48 час.) [18; 24].

Доля ОП тяжелого течения составляет около 15-20% среди всех пациентов с ОП [134; 75; 51]. Летальность при ОП независимо от тяжести течения составляет 1,6 случаев на 100 тыс. населения в год [108], или около 1% от количества пациентов с легкими формами. Однако в группе пациентов с инфицированным панкреонекрозом она достигает 30% [46; 75; 51]. По данным для РФ, летальность при ОП составляет 1,8-2,95% без учета тяжести заболевания [35; 168]. Частота рецидива ОП составляет около 20%, а хронический панкреатит развивается в 10% случаев после первой атаки ОП [69; 101].

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ), приводящая к развитию острого билиарного панкреатита (ОБП), и употребление алкоголя являются наиболее частыми причинами развития ОП у пациентов взрослого возраста [109; 123]. При этом на ОБП приходится до 40-60% случаев ОП, в то время как доля алкогольного ОП составляет около 20-30% [115; 46; 47]. Вместе с тем их частоты достаточно сильно отличаются в разных популяциях [66; 107; 165]. Данные исследований по влиянию этиологии ОП на исход противоречивы. Так, в части исследований, ОБП ассоциирован с меньшей тяжестью течения, риском развития панкреонекроза, местных осложнений, а также риском смерти по сравнению с алкогольным или идиопатическим ОП [146; 175; 46]. В то время в других не обнаружено статистически значимых различий в частоте развития некроза при ОП разной этиологии [156] или же с ОБП ассоциировано наиболее тяжелое течение и летальность [78]. К менее распространенным причинам развития ОП относятся гиперлипидемия, токсическое действие лекарственных препаратов, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), опухоли поджелудочной железы, травмы, гиперкальциемия, инфекции и аутоиммунный ОП [123; 51; 47].

1.2. Факторы риска, механизмы развития и основные осложнения билиарного панкреатита

Поскольку ЖКБ занимает первое место в структуре причин ОП, а ОБП зачастую является первым проявлением асимптомной ЖКБ, важным является изучение механизмов его патогенеза и определение факторов риска развития ОБП [103; 47]. Основные факторы риска ОБП сходны с таковыми для ЖКБ и включают пожилой возраст, женский пол, ожирение, беременность, быстрый набор или потерю массы тела, семейный анамнез и генетические факторы, характер питания (избыточное потребление насыщенных жиров, холестерина, красного мяса и недостаток пищевых волокон), а также застой желчи [5; 89; 123]. Однако следует отметить, что более высокая частота ОБП у женщин связана с большей распространенностью среди них ЖКБ, в то время как среди пациентов с диагностированным холелитиазом риск развития ОП выше у мужчин [103; 109], и мужской пол ассоциирован с более тяжелым течением ОБП и высоким риском рецидива [85]. С другой стороны, известно, что ОБП развивается лишь у 2-8% пациентов с асимптомной ЖКБ, что подтверждает наличие не связанных с ЖКБ факторов риска ОП в данной категории [103; 109; 116]. Одним из таких факторов риска может быть мелкий размер желчных камней (менее 5 мм) [32; 103; 109]. Кроме того, относительно малоизученным аспектом является влияние генетических факторов на риск развития острого билиарного панкреатита [103]. Интересно, что курение, которое является фактором риска ОП без учета его этиологии, по данным проспективного исследования статистически значимо увеличивало риск ОП небилиарной этиологии [116; 69].

Патогенетическая роль ЖКБ в развитии ОП впервые была предположена в работах С. Bernard в 1856 г., и впоследствии данная гипотеза подтверждается наблюдениями E.L. Opie, J.C. Meakins (1909) [52; 128]. Согласно современным представлениям, патогенез острого билиарного панкреатита носит мультифакторный характер [13; 103; 109]. Транзиторная обструкция Фатеровой ампулы за счет вклинения желчного камня при его миграции приводит к

нарушению оттока панкреатического сока и гипертензии внутри протоков поджелудочной железы. При этом сохраняющаяся обструкция Фатеровой ампулы усугубляет гипертензию, а длительность обструкции коррелирует с тяжестью ОП [103]. Следует отметить, что мелкие камни и даже билиарный сладж, содержащий микрокристаллы, также могут приводить к развитию острого билиарного панкреатита за счет спазма сфинктера Одди и транзиторной обструкции Фатеровой ампулы [13; 89]. Развитию ОП способствуют как мелкий размер желчных камней (2-5 мм), так и неровность их поверхности, а также их большое количество (более 20), кроме того, риск развития ОП выше при широком пузырном протоке и хорошем опорожнении желчного пузыря [103].

Точный патофизиологический механизм, за счет которого нарушение оттока панкреатического сока приводит к развитию ОП, остается окончательно невыясненным. Известно, что обструкция приводит к внутриклеточной активации ферментов, некрозу ацинарных клеток, повышению экзокринной секреции поджелудочной железы и ее отеку [89; 103; 107]. Повышение внутрипротокового давления может приводить к нарушению апикального экзоцитоза зимогеновых гранул из ацинарных клеток, что приводит к слиянию данных гранул с лизосомами, внутриклеточной активации трипсина и других ферментов, запускающим аутодигестивные процессы. Кроме того, нарушение апикального экзоцитоза может приводить к аномальному экзоцитозу зимогеновых гранул через базолатеральный сегмент ацинарных клеток, что вызывает высвобождение ферментов в интерстиций, усугубляя повреждение ткани поджелудочной железы [116]. Еще одним возможным механизмом, увеличивающим секрецию панкреатического сока, может быть увеличение концентрации холецистокинина при недостаточном поступлении трипсина, показанное на модельных животных [152]. Кроме того, недостаточное поступление панкреатического сока и желчи в двенадцатиперстную кишку в сочетании с обструкцией увеличивает выработку стрессовых киназ в ацинарных клетках, что также может быть причиной их гибели [152; 60]. Массивная гибель клеток поджелудочной железы, высвобождение ферментов и провоспалительных цитокинов также приводит к

развитию системной воспалительной реакции (СВР), обуславливающей системные проявления ОП [116].

Помимо гипертензии в панкреатическом протоке, еще одним патологическим механизмом, приводящим к развитию ОБП при обструкции Фатеровой ампулы может быть формирование так называемого «общего канала» – сообщения между панкреатическим и общим желчным протоками до места локализации конкремента [103; 119]. Было предположено, что при этом возможен заброс желчи в панкреатический проток, т.е. билиарно-панкреатический рефлюкс [13; 103]. Однако важность данного механизма в качестве основного триггера развития ОБП подвергается критике, поскольку в норме давление в панкреатическом протоке выше, чем в общем желчном, что предотвращает попадание желчи, и селективного лигирования панкреатического протока достаточно для развития ОБП в некоторых экспериментальных моделях [23; 119]. Кроме того, известно, что ОБП может развиваться у пациентов с отдельным впадением общего желчного и панкреатического протока [89; 119]. Также следует отметить, что в экспериментальных моделях к развитию панкреатита приводит рефлюкс инфицированной желчи или смеси желчи и панкреатического сока, но не стерильной желчи [89; 103]. С другой стороны, попадание желчи в панкреатический проток может быть не основным триггером ОБП, но дополнительным фактором, усугубляющим тяжесть ОП за счет токсического действия желчных кислот на ацинарные клетки, способствующего как их гибели, так синтезу провоспалительных медиаторов в экспериментальных моделях [23; 59; 61].

Анатомические особенности протоков также могут быть предрасполагающим фактором развития ОБП. В ряде исследований показано, что частота ОБП выше у пациентов с расширенным общим желчным протоком (более 1,3 мм), большим размером угла между общим желчным протоком и панкреатическим протоком, а также наличием общего панкреатикобилиарного канала и его длиной, хотя в отношении клинической значимости последнего получены противоречивые данные [103; 167]. Наличие дополнительного малого

панкреатического протока (протока Санторини) и малого панкреатического сосочка, напротив, может служить фактором защиты [114]. Кроме того, значение могут иметь генетические особенности, в частности, мутации гена ингибитора трипсина SPINK1 [170] или транспортера ABCB4 [99]. Таким образом, несмотря на длительное изучение патогенеза ОБП, вклад разных факторов в его развитие требует дальнейшего изучения для последующей разработки методов его профилактики и терапии.

Одним из важных аспектов развития лечения ОБП является предотвращение панкреатобилиарных осложнений (рецидива атак ОП, острого холецистита и холангита). Наиболее частым панкреатобилиарным осложнением у пациентов с ОБП является рецидивирующий ОБП, который развивается у 15-20% пациентов после первой атаки ОБП [122]. При этом его частота может возрастать до 50-90% у пациентов, которым не проводилась холецистэктомия [157; 159]. Опасным фактором развития рецидивирующего билиарного панкреатита являются малый размер конкрементов, присутствие конкрементов в общем желчном протоке, отсроченное выполнение холецистэктомии или ее отсутствие (консервативная терапия) [98]. Кроме того, риск развития рецидивирующего панкреатита статистически значимо ассоциирован с мужским полом, употреблением алкоголя, курением и локальными осложнениями ОП [127; 145]. Таким образом, своевременное лечение ЖКБ и модификация образа жизни являются важными мерами недопущения развития рецидивирующего острого панкреатита.

1.3. Диагностика острого билиарного панкреатита

Согласно определению, приведенному в пересмотренной классификации Атланты, ОП диагностируется при наличии минимум двух из трех признаков: (1) абдоминальный болевой синдром с началом сильной боли в эпигастрии, нередко с иррадиацией в спину, что позволяет заподозрить ОП; (2) повышенная активность липазы или амилазы сыворотки (превышение нормы более чем в 3 раза); (3)

характерные признаки по данным визуализации: компьютерной томографии (КТ) с контрастированием, магнитной резонансной томографии (МРТ) или трансабдоминального ультразвукового исследования (УЗИ) [55]. Похожие диагностические критерии приводятся в клинических рекомендациях Российского общества хирургов (РОХ). Однако в них дополнительно подчеркивается необходимость исключения другой хирургической патологии, а в качестве визуализационного критерия используется УЗИ [24].

Характерная клиническая картина ОП включает классическую триаду признаков: острая боль в эпигастрии опоясывающего характера, иррадиирующая в спину, рвота и дефанс мышц передней брюшной стенки в верхних отделах при тяжелом панкреатите присоединяются другие симптомы раздражения брюшины [24]. Перипанкреатическое воспаление служит также причиной развития динамической кишечной непроходимости [89; 106]. В пользу билиарной этиологии может выступать наличие желчной колики в анамнезе. Кроме того, при тяжелом панкреатите наблюдаются симптомы СВР: повышение температуры тела, тахикардия и тахипноэ, гипотензия и др. [109]. В позднюю фазу при тяжелых формах панкреатита могут обнаруживаться симптомы Куллена и Грея-Тёрнера, однако их частота у пациентов с ОП достаточно низкая [51].

Основными лабораторными показателями, используемыми для диагностики ОП, являются уровни липазы и амилазы [24; 173; 175]. По данным Кокрейновского метаанализа, чувствительность повышенного в три раза уровня амилазы для диагностики ОП составляет 0,72, для липазы этот показатель равен 0,79, в то время как специфичность данных показателей равна 0,93 и 0,89, соответственно [51]. Уровень амилазы при этом достигает максимума через 2 суток от начала заболевания, а снижается к 5-му дню, в то время как повышенный уровень липазы сохраняется в течение 8-14 дней [51]. Кроме того, количественные показатели амилазы и липазы не коррелируют с тяжестью ОП [89]. По данным проведенного недавно исследования, у пациентов с низкими уровнями амилазы предикторами развития ОП могут быть, наряду с билиарной

этиологией, уровни липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов [138].

Перспективным маркером ОП может быть уровень трипсиногена-2 в моче (чувствительность 0,72, специфичность 0,67), однако данный анализ пока недоступен в рутинной клинической практике [51]. Кроме того, важное значение имеет оценка уровней печеночных ферментов, в особенности, аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение уровня которой является чувствительным и специфичным для ОБП [161; 103]. Также для оценки системных осложнений ОП необходимо оценивать показатели общего анализа крови (в частности, количество лейкоцитов, тромбоцитов и гематокрит) [64], при этом соотношения нейтрофилы/лимфоциты и тромбоциты/лимфоциты могут быть предиктором тяжелого течения у пациентов с ОП билиарной этиологии [74; 96]. Кроме того, предикторами тяжелого течения ОП могут быть уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6), лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, гепсидина, глюкозы, мочевины, альбумина, Д-димера [168; 154; 95; 133]. Перспективными маркерами могут быть уровень растворимого рецептора урокиназы-тканевого активатора плазминогена (soluble urokinase plasminogen activator receptor, suPAR), остеоонектина или грелина, но для определения их чувствительности и специфичности необходимо проведение дальнейших исследований [136; 155; 158].

Использование инструментальных методов является исключительно важным как для постановки диагноза ОП, так и для определения его этиологии. Согласно клиническим рекомендациям, трансабдоминальное УЗИ является достаточным для подтверждения диагноза ОП при поступлении [24; 173; 147]. Выполнение УЗИ позволяет как выявить признаки повреждения поджелудочной железы (снижение эхогенности, увеличение размеров, нечеткость контура, жидкость в брюшной полости) [24; 63]. Однако следует отметить низкую чувствительность метода в отношении визуализации изменений поджелудочной железы (около 20%), и основной целью проведения УЗИ считается визуализация

конкрементов в желчном пузыре (чувствительность около 80%) и общем желчном протоке (чувствительность 50-80%), а также диагностика холангита [48; 160].

Рутинное выполнение КТ не увеличивает чувствительность диагностики и не способствует улучшению исходов [73; 49; 51], в связи с чем использование КТ рекомендовано только при неясном диагнозе; в случае тяжелого течения, подтвержденного клиническими шкалами и при отсутствии ответа на консервативную терапию [24; 173; 147]. С другой стороны, КТ является методом выбора для диагностики осложнений ОП, при этом оптимальные сроки выполнения – 72-96 часов от начала заболевания, когда становится понятен окончательный объем области некроза [173; 149; 147]. Для оценки тяжести ОП с помощью КТ используется индекс CTSI (Computed Tomography Severity Index), предложенный E.J. Balthazar и др. [52]. Оценка с помощью КТ или МРТ в динамике рекомендуется при отсутствии эффекта от оптимальной терапии, клиническом ухудшении или при планировании инвазивных вмешательств [147].

При ОБП важное значение также имеют методы визуализации билиарного тракта. Поскольку в метаанализах показано, что раннее рутинное выполнение ЭРХПГ не улучшает исходы у пациентов с ОБП [174], в настоящее время ЭРХПГ рекомендуется проводить только у пациентов с сочетанием ОБП и холангита (в данном случае показано проведение ЭРХПГ в течение 24 часов), а также при обструкции общего желчного протока [173]. Вопрос оптимального времени выполнения ЭРХПГ у остальных пациентов остается открытым [48]. Кроме того, выявление обструкции билиарного тракта у пациентов с ОБП без сопутствующего холангита возможно с помощью магнитной резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) или эндоскопического УЗИ (эндо-УЗИ). Данные методы также применяются для выявления скрытого микролитиаза у пациентов с идиопатическим ОП, при этом эндо-УЗИ является более чувствительным в отношении микролитов и определения этиологии идиопатического панкреатита, а МРХПГ со стимуляцией секретинном является более чувствительной для диагностики аномалий развития билиарного тракта и поджелудочной железы [173; 63; 130; 72]. Кроме того, перспективным методом

диагностики билиарно-панкреатического рефлюкса может быть исследование тока желчи с помощью МРХПГ [159].

В то время как использование инструментальных методов диагностики является важным, прежде всего, для определения этиологии и локальных осложнений ОБП, для оценки системных осложнений ключевое значение имеет использование клинических шкал. Достаточно чувствительным является определение СВР, критерием диагностики которого является минимум 2-х из 4-х признаков: снижение температуры тела $<36^{\circ}\text{C}$ или повышение $>38^{\circ}\text{C}$; частота сердечных сокращений (ЧСС) >90 ударов в минуту; частота дыхательных движений (ЧДД) более 20 в минуту и лейкопения ($<4 \cdot 10^9/\text{мл}$) или лейкоцитоз ($>12 \cdot 10^9/\text{мл}$) [76]. Чувствительность сохраняющегося СВР в отношении летального исхода у пациентов составляет 77-89%, а специфичность – 79-86% [77]. Кроме того, для оценки ОН может быть использована шкала SOFA (Severity of Organ Failure Assessment) [156] или модифицированная шкала Marshall [125]. Наконец, могут быть использованы более сложные шкалы, используемые для оценки тяжести панкреатита: APACHE II (Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation), BISAP (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis) и шкала Ranson [15; 58; 141; 176]. Однако, зачастую их применение в рутинной клинической практике ограничено из-за большого количества используемых показателей. Кроме того, недостаточно сведений об их преимуществах в отношении чувствительности или специфичности по сравнению с определением признаков СВР [173; 153].

В рекомендациях РОХ от 2016 г., помимо шкалы SOFA, для оценки степени тяжести ОП рекомендуется использовать шкалу критериев первичной экспресс-оценки тяжести острого панкреатита, разработанную в Санкт-Петербургском НИИ Скорой помощи имени И. И. Джанелидзе [24]. Несмотря на недостаток данных в отношении преимуществ отдельных шкал в зависимости от этиологии ОП, по результатам проведенного недавно исследования, наиболее чувствительной в отношении смертности у пациентов с ОБП может быть модифицированная шкала Marshall [125; 96].

Таким образом, использование клинических шкал и методов визуализации является важным для определения дальнейшей тактики лечения ОБП, а также подтверждения его этиологии. Однако требуются дальнейшие исследования для разработки диагностических алгоритмов с достаточной чувствительностью и специфичностью при ОП разной этиологии.

1.4. Существующая практика хирургического лечения острого билиарного панкреатита

Степень тяжести ОП и фаза течения заболевания являются ключевыми факторами, определяющими общие подходы к его лечению независимо от этиологии. Согласно современным рекомендациям, в раннюю (IA) фазу достаточно интенсивного консервативного лечения, состоящего из инфузионной терапии, зондирования и аспирации желудочного содержимого, применения анальгетиков и спазмолитиков, местную гипотермию, при среднем и тяжелом течении – необходимые методы коррекции органной недостаточности, при необходимости – методы экстракорпоральной детоксикации [24; 173]. При этом для инфузионной терапии, которая является критически важной в первые часы заболевания, рекомендуется использовать раствор Рингера. При этом количество и скорость восполнения жидкости должны подбираться индивидуально с учетом ЧСС, среднего артериального давления (АД) и диуреза, поскольку избыточная гидратация ухудшает исходы у пациентов с тяжелым ОП [123; 100; 142; 75]. Кроме того, у пациентов с ОП предпочтительно использовать раннее энтеральное питание, что подтверждено результатами Кохрейновского метаанализа [54]. Питание пациентов при легком панкреатите возможно возобновить после регресса болевого синдрома и при условии положительной динамики лабораторных показателей; у пациентов с среднетяжелым и тяжелым ОП рекомендуется использовать энтеральное питание через назогастральный или назоюнональный зонд, а парентеральное – только в качестве второй линии при непереносимости энтерального [110; 173].

Применение системных антибиотиков, а также пробиотиков для профилактики развития инфекционных осложнений у пациентов с ОП не показано [173]. Также следует отметить, что дополнительные фармакологические подходы к терапии ОП, включая использование антиоксидантов, ингибиторов панкреатической секреции, антиферментных препаратов, нестероидных противовоспалительных средств и некоторых других, по данным проведенного недавно Кохрейновского обзора, не показали эффективности в отношении риска смерти у пациентов с ОП при кратковременном наблюдении. Однако авторы отмечают, что в связи с ограничениями доступных исследований, данные результаты требуют подтверждения в РКИ достаточной мощности с тщательно продуманным дизайном [132].

Хирургические вмешательства, преимущественно лапароскопические, в ранней фазе развития ОП оправдано использовать при необходимости дифференциальной диагностики и исключения какой-либо другой острой хирургической патологии, перитонеальном синдроме и выявленного методом УЗИ наличия свободной жидкости в брюшной полости [24; 31]. Согласно рекомендациям Международной ассоциации панкреатологии и Американской панкреатической ассоциации, показанием к хирургическим вмешательствам также является развитие абдоминального компартмент-синдрома при его рефрактерности к консервативным методам терапии, критериями которой является развитие полиорганной недостаточности при устойчивом повышении интраабдоминального давления выше 25 мм рт. ст., несмотря на адекватную медикаментозную терапию и проведение назогастральной/ректальной декомпрессии [62; 55]. Инвазивными методами, применяемыми при абдоминальном компартмент-синдроме, являются чрескожная аспирация перитонеального выпота, срединная или билатеральная лапаростомия или подкожная фасциотомия белой линии живота, при этом следует избегать воздействия на малый сальник [173].

В фазе IV (формирование перипанкреатического инфильтрата) основным вариантом лечения ОП также может являться интенсивная консервативная

терапия, когда как хирургическое лечение показано только в случаях развития осложнений, не купируемых медикаментозно (например, желудочно-кишечное кровотечение или кишечная непроходимость) [24]. В поздней стадии, или стадии секвестрации (II фаза ОП) при стерильном панкреонекрозе, согласно рекомендациям РОХ, показанием к плановому хирургическому вмешательству является формирование панкреатической псевдокисты крупных размеров (более 5 см) [24]. Другими показаниями к хирургическому вмешательству являются осложнения псевдокисты (инфицирование, кровотечение в полость кисты, перфорация с развитием перитонита или сдавление соседних органов с развитием механической желтухи или кишечной непроходимости) [24]. Согласно рекомендациям IAP/APA и рекомендациям Американской гастроэнтерологической ассоциации, помимо сдавления соседних органов, показанием к отсроченным оперативным вмешательствам по поводу стерильного панкреонекроза являются сохраняющаяся симптоматика (например, болевой синдром, тошнота или рвота, невозможность принимать пищу), формирование свищей, сохраняющаяся СВР, рецидивы ОП, а также полное пересечение панкреатического протока с симптомными жидкостными скоплениями при отсутствии признаков инфицирования и сроке более 8 недель после атаки ОП [55; 173].

Септическая секвестрация с развитием инфицированного панкреонекроза является показанием к инвазивным методам лечения [24; 110; 173]. Некоторые исследователи отмечают возможность консервативного ведения пациентов при условии слабо выраженной симптоматики и стабильной клинической картины, однако, судя по всему, данный вариант подходит лишь ограниченному числу пациентов [75; 87]. Согласно рекомендациям, IAP/APA, инвазивные методы необходимо использовать как в случае подтвержденного инфицированного панкреонекроза (например, по данным КТ при выявлении экстралюминального газа в области ткани поджелудочной железы или в перипанкреатических тканях), так и при клинической картине, позволяющей заподозрить инфицирование, в частности, персистирующей ОН [110]. Рутинное использование тонкоигольной

аспирации для подтверждения инфицирования в настоящее время не показано из-за риска ложноотрицательных результатов [110; 75].

Инвазивные методы, применяемые при ОП, можно разделить на закрытые (чрескожные и эндоскопические) и открытые [14]. Также существует более сложная классификация хирургических вмешательств, используемых при ОП, обозначаемая аббревиатурой VRP (Visualization, Route, Purpose), согласно которой вмешательства делятся по методу визуализации (открытые, радиологические, эндоскопические, гибридные и др.), пути (пероральные транспапиллярные и трансмуральные, чрескожные ретро- и трансперитонеальные и др.) и цели их проведения (дренаж, лаваж, фрагментация, дебридемент и др.) [21; 43]. Недостатком чрескожного дренирования и других закрытых методов может быть неадекватное дренирование из-за обтурации дренажей некротическими массами, развитие свищей и невозможность визуального контроля [14]. Тем не менее, данные метаанализов подтверждают их эффективность для лечения инфицированного панкреонекроза. Кроме того, применение чрескожного дренирования позволяет избежать проведения хирургических вмешательств у 35-50% пациентов [7; 172; 44]. Также использование закрытых вмешательств, в особенности, чрескожного дренирования, является методом выбора у пациентов в тяжелом состоянии [110].

С учетом данных по эффективности и риска осложнений после открытых хирургических вмешательств при инфицированном панкреонекрозе, согласно современным рекомендациям, методами первой линии являются чрескожное ретроперитонеальное дренирование или эндоскопическое транслюминальное дренирование, причем последнее предпочтительно выполнять под контролем эндо-УЗИ [92; 87]. При невозможности выполнения или неэффективности закрытых дренирующих вмешательств прибегают к некрсеквестрэктомии, которая может выполняться эндоскопически или хирургически (с использованием мини-инвазивных или стандартных открытых доступов) [13; 110; 173]. По результатам метаанализа, использование мини-инвазивной хирургической или эндоскопической некрсеквестрэктомии имеет преимущества перед классическим

открытым способом [124; 178], в связи с чем в клинических рекомендациях предпочтение отдается данным методам [173; 75]. При необходимости использовать открытые вмешательства следует использовать адекватный доступ, производить секвестрэктомию максимально щадящим способом, проводить санационные программированные релапаротомии каждые 48-72 часов, что позволяет минимизировать риск осложнений [25].

Таким образом, в современной хирургии обычно применяются этапные подходы к ведению инфицированного панкреонекроза [27; 173]: выполняется чрескожное или эндоскопическое дренирование с последующей некрсеквестрэктомией, для которых показаны лучшие исходы, чем при использовании открытой или мини-инвазивной некрсеквестрэктомии в качестве первого этапа лечения [77; 45]. Однако однозначного подтверждения преимуществ отдельных методов (чрескожного или эндоскопического дренирования и разных вариантов некрсеквестрэктомии) в рамках этапного подхода на настоящий момент не получено [75].

По данным исследования TENSION (n=98), эндоскопический этапный подход статистически значимо реже приводил к развитию свищей по сравнению с этапным подходом, сочетающим чрескожное дренирование и ретроперитонеальную некрэктомию, и был ассоциирован с меньшей длительностью госпитализации, однако в отношении риска смерти или других осложнений различий между двумя этапными подходами обнаружено не было [124; 178]. В относительно небольшом РКИ PENGUIN (n=20) при сравнении эндоскопической и хирургической некрсеквестрэктомии показано статистически значимое снижение маркера СВР – ИЛ-6, частоты развития полиорганной недостаточности и формирования панкреатических свищей у пациентов, которым проводили эндоскопические вмешательства [52]. С другой стороны, на выбор метода также влияет локализация области панкреонекроза: эндоскопические транслюминальные вмешательства позволяют эффективно дренировать область некроза только у 60% пациентов с центральным расположением некротических масс или их локализацией в проекции малого сальника, в то время как при

расположении некротических масс в боковых отделах живота или глубоко в ретроперитонеальном пространстве методом выбора являются чрескожное дренирование и эндоскопия через синусы или видео-ассистированная некрэктомия через укороченный субкостальный доступ [113; 75].

Ряд исследователей предлагает осуществлять дренирование посредством сочетания чрескожного и эндоскопического транслюминального дренирования. По ретроспективным данным, этот метод уменьшает длительность госпитализации по сравнению с стандартными подходами и предотвращают развитие таких осложнений, как панкреатические свищи [79; 79]. Однако вопрос целесообразности рутинного использования такого метода у всех категорий пациентов требует дальнейшего изучения.

Несмотря на классические представления о том, что инфицирование происходит в позднюю стадию заболевания (3-4 недели от начала ОП), согласно данным визуализационных исследований, его признаки выявляются примерно у четверти пациентов в первые 2 недели [126; 131]. В связи с этим актуальным вопросом остается определение оптимального срока инвазивных вмешательств. Согласно современным рекомендациям, при инфицированном панкреонекрозе предпочтительны отсроченные вмешательства (более 4-х недель), когда зона некроза уже является отграниченной [13; 110; 173]. Однако данные рекомендации получены из ранних исследований, в которых были использованы открытые вмешательства [76; 84], в то время как данных относительно оптимальных сроков закрытых вмешательств недостаточно [75]. С другой стороны, по предварительным данным, применение закрытых вмешательств возможно у пациентов с ранним развитием инфицированного панкреонекроза в остром периоде [171]. Возможность раннего использования чрескожного и эндоскопического катетрного дренирования является предметом проводимого в настоящее время мультицентрового РКИ фирмы Pointer, в котором сравнивается немедленное (в течение 24 часов) и отсроченное катетрное дренирование, при необходимости дополняемые минимально инвазивной некрэктомией после отграничения зоны некроза [135]. Возможно, после получения его результатов

рекомендации относительно времени вмешательства при инфицированном панкреонекрозе будут скорректированы.

Помимо общих принципов лечения ОП, при ОБП важным аспектом является специфическая терапия, направленная на коррекцию его этиологической причины. В настоящее время считается, что хирургическое лечение ЖКБ с помощью холецистэктомии должно выполняться у пациентов с легким ОБП во течение госпитализации по поводу ОБП, поскольку ранняя холецистэктомия не ассоциирована с увеличением риска осложнений, позволяет сократить сроки госпитализации и уменьшает риск рецидива ОБП [91; 71; 62; 115; 81; 166]. Более того, раннее (в первые 48-72 часов) проведение холецистэктомии у данных пациентов не ассоциировано с повышенным риском осложнений, а также уменьшает длительность госпитализации по сравнению с отсроченным выполнением (после нормализации панкреатических ферментов и симптоматики) [104; 111; 83]. Выполнение холецистэктомии в первые сутки с момента поступления также ассоциировано с меньшей длительностью госпитализации и потребностью в ЭРХПГ по сравнению с отсроченным выполнением, однако может увеличивать риск «малых» осложнений [102]. Также следует отметить, что отсроченное более чем на 2 недели выполнение холецистэктомии ассоциировано с более высокой сложностью вмешательства по сравнению с ранней холецистэктомией [151; 104].

У пациентов с ОБП средней степени тяжести и тяжелым ОБП при наличии перипанкреатического инфильтрата холецистэктомию рекомендуется выполнять в отсроченном периоде (через 6 недель) [173], поскольку ее проведение может увеличивать риск инфицирования [58]. При наличии псевдокист рациональным представляется одномоментное проведение отсроченной (интервальной) холецистэктомии и дренирования псевдокисты [62]. При использовании минимально инвазивных методов терапии тяжелого ОБП степень риска осложнений отсроченной холецистэктомии в группе данных пациентов в статистическом плане не отличалась от ситуации с пациентами, имеющими легкое течение этой болезни [93]. Также следует отметить, что

интраоперационная холангиография не показана к рутинному выполнению при проведении холецистэктомии у пациентов с ОБП и может быть оправдана только в отдельных клинических случаях (например, при анатомических особенностях билиарного дерева) [137]. Холецистэктомия является относительно безопасной для использования при ОБП у беременных и не должна откладываться при наличии показаний [86; 123; 118].

Еще одним из спорных вопросов современной хирургии является использование эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) у пациентов с ОБП. Первоначально в основе использования ЭПСТ при ОБП лежало представление о ведущей роли вклинения конкремента в большой дуоденальный сосочек в патогенезе ОБП. Согласно результатам исследований, наряду с холецистэктомией, ЭПСТ уменьшает риск повторных госпитализаций по поводу ОБП [81]. Кроме того, по данным РКИ, проведение ЭПСТ в сочетании с холецистэктомией снижает риск рецидива ОБП по сравнению с пациентами, которым ЭПСТ не выполнялась [168]. Также показано, что ЭПСТ уменьшает риск рецидива ОБП и других билиарных осложнений у пациентов, которым невозможно проведение холецистэктомии, по сравнению с пациентами, которым не проводилась ЭПСТ, в связи с чем она может использоваться в качестве альтернативной методики [137; 111]. При этом временная установка стента малого калибра при ЭРХПГ может быть «терапией моста» у пациентов, у которых невозможно одномоментное проведение сфинктеротомии [99]. Сочетание же стентирования с ЭПСТ может уменьшать частоту осложнений по сравнению с изолированной ЭПСТ [97]. Кроме того, ЭПСТ со стентированием желчного протока может использоваться у беременных пациенток с ОБП, чтобы отложить проведение холецистэктомии на послеродовой период, поскольку данный метод не увеличивает риск осложнений для плода и, как и холецистэктомия, уменьшает риск рецидивирования ОБП у беременных. Однако необходимо учитывать более высокий риск осложнения ЭРХПГ панкреатитом у беременных по сравнению с общей популяцией [139; 86].

С другой стороны, по данным исследований, ЭПСТ уменьшает риск рецидива ОБП, но не других билиарных осложнений (в особенности, желчной колики и холецистита), в связи с чем данный метод не отменяет необходимости проведения холецистэктомии [91; 148; 164]. Кроме того, в метаанализах подтверждено, что проведение ЭПСТ снижает летальность и риск системных и локальных осложнений при холангите и риск локальных осложнений при холедохолитиазе, но не при рутинном проведении у всех пациентов с ОБП, что согласуется с современными представлениями о важной роли микролитиаза, не сопровождаемого вклиниванием конкремента в большой дуоденальный сосочек, у пациентов с ОБП [104; 174]. Дополнительное подтверждение нецелесообразности рутинной ЭРХПГ с ЭПСТ при ОБП получено по результатам проведенного недавно исследования APES (n=232), в котором у пациентов с тяжелым ОБП без признаков холангита не обнаружили статистически значимых различий в частоте первичной конечной точки (летальность или серьезные осложнения), а также в частоте отдельных осложнений между группами пациентов, которым проводилась консервативная терапия и ЭПСТ, помимо холангита, который регистрировался реже в группе ЭПСТ.

Учитывая риск осложнений ЭРХПГ и ЭПСТ, в особенности, увеличения тяжести ОП вследствие данных вмешательств, а также показанное в ретроспективном исследовании увеличение риска местных инфекционных осложнений после ЭПСТ при выполнении холецистэктомии [45], необходимость рутинного проведения данных вмешательств при ОБП остается спорной. В связи с этим, на сегодняшний день проведение ЭПСТ у пациентов с ОБП рекомендуется только в случае сопутствующего холангита или холедохолитиаза независимо от тяжести ОБП, при этом подчеркивается необходимость проведения ЭПСТ специалистами с достаточным опытом [173].

Не менее спорным сохраняется вопрос о целесообразности стентирования главного панкреатического протока при остром панкреатите и билиарном, в частности. Впервые эту процедуру с успехом использовал R. Rozarek с соавторами (1989) [32]. Последние годы отмечается интерес к этой манипуляции у

отечественных хирургов (А.В. Шабунин, В.В. Дарвин, С.Г. Шаповальянц, Э.И. Гальперин). При этом стентирование главного панкреатического протока предлагается выполнять в 2 вариантах – для дренирования устья с целью снятия протоковой гипертензии поджелудочной железы и с целью обтурации внутреннего свища при разрыве панкреатического протока. Справедливости ради, необходимо отметить, что еще в 1985 г. С.Г. Шаповальянц для купирования атаки острого панкреатита рекомендовал наружное дренирование вирсунгового протока после папиллотомии с хорошим ближайшим результатом [35].

Оптимальное время проведения холецистэктомии после ЭПСТ у пациентов с ОБП также остается открытым вопросом. По результатам проведенного недавно метаанализа исследований сочетания ЭПСТ и холецистэктомии у пациентов с холедохолитиазом, раннее выполнение холецистэктомии после ЭПСТ ассоциировано с меньшим риском развития билиарных осложнений (рецидивов ОБП, желчной колики и холангита) по сравнению с отсроченным вмешательством [177]. Не исключено, что подобная тактика оправдывается и по отношению к пациентам с ОБП. В настоящее время проводится РКИ EMILY, в котором планируется сравнение ранней (в течение 6 дней после выписки) и отсроченной (45-60 дней после выписки) холецистэктомии у пациентов с легким ОБП, которым в качестве первого этапа проводилась ЭПСТ. Однако в данное исследование не будут включены пациенты с более тяжелым течением ОБП [90]. В.П. Глабай и др. предложили использование следующего подхода при ОБП: раннее (в первые сутки) проведение эндоскопического исследования состояния большого дуоденального сосочка у всех пациентов и, при наличии признаков вклинения конкремента, холангита или холедохолитиаза у пациента, выполнение ранней ЭПСТ, а в отсроченном периоде (10-21 сутки) – лапароскопической холецистэктомии, и подтвердили эффективность данного подхода в ретроспективном исследовании [40].

Таким образом, тактика ведения легкого ОБП заключается в оптимальной консервативной терапии и раннем выполнении лапароскопической холецистэктомии, в то время как при среднетяжелом и тяжелом ОБП

целесообразно ее проведение в отсроченном периоде. При этом оптимальная тактика дренирующих вмешательств у пациентов с инфицированным панкреонекрозом, а также сроки выполнения вмешательств по поводу ЖКБ у данных пациентов требуют дальнейшего исследования.

Выводы по 1-й главе

Проведенное теоретико-методологическое исследование позволило нам сделать следующие выводы:

1. Острый панкреатит – это одно из наиболее встречающихся заболеваний пищеварительной системы, занимающее заметное место в структуре госпитализаций [8; 66; 108]. Причем у 15-20% пациентов это заболевание имеет тяжелое течение, ассоциированное с высокой летальностью [134; 51]. Билиарная причина ОП представляется наиболее распространенной в структуре данного заболевания. В связи с этим весьма важную задачу приобретает поиск оптимальных методов диагностики и терапии ОБП [40; 115; 46; 47].

2. На сегодняшний день предложено сразу несколько гипотез патогенеза ОБП: обструкция Фатеровой ампулы и внутрипротоковая гипертензия, формирование «общего канала», билиарно-панкреатический рефлюкс, анатомические особенности билиарного дерева, а также генетические факторы [40; 103]. По всей видимости, все данные механизмы могут участвовать в развитии ОБП, взаимно усугубляя друг друга. Учитывая эти особенности патогенеза ОБП, важным аспектом его терапии, помимо общих методов лечения острого панкреатита, является лечение ЖКБ.

3. Для диагностики ОБП важное значение имеют как клиническая картина и анамнестические данные, так и лабораторные показатели (гиперамилаземия и гиперлипаземия), а также инструментальные методы, причем первой линией является УЗИ [24; 173; 105; 147]. При сложностях диагностики, а также в отсроченном периоде используется КТ с контрастированием, а при подозрении на холангит или холангиолитиаз – ЭРХПГ, эндо-УЗИ или МРХПГ [24; 173; 106].

Кроме того, важное значение для определения тяжести ОБП и оценки состояния пациента имеют клинические шкалы, начиная от наиболее простых (оценка СВР или шкала SOFA) до более сложных специализированных шкал (модифицированная шкала Marshall, APACHE II, BISAP, Ranson) [58; 125; 141; 163; 176].

4. Лечение ОБП основывается на использовании как общих, так и специфических методов терапии ОП. Общие методы включают интенсивную консервативную терапию на ранних стадиях, хирургическое лечение по показаниям при стерильном панкреонекрозе, а также этапные вмешательства: чрескожное и эндоскопическое дренирование с проведением при необходимости эндоскопической или хирургической (минимально инвазивной и классической открытой) некрсеквестрэктомии при инфицированном панкреонекрозе [24; 110; 173; 75]. Под специфическими методами подразумевается прежде всего терапия, направленная на лечение ЖКБ с целью профилактики рецидивов ОБП.

5. В настоящее время в многочисленных исследованиях подтверждена эффективность и безопасность ранней холецистэктомии при ОБП легкого течения [8; 71; 115; 62; 166]. Однако вопрос оптимизации хирургической тактики при ОБП средней и тяжелой степени требует дальнейшей серьезной проработки [25; 14; 75]. Так, не до конца изученными остается роль ЭРХПГ с ЭПСТ в лечении тяжелого ОБП в зависимости от сопутствующего поражения желчных протоков, а также определение «интервала безопасности» для выполнения холецистэктомии.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клинические наблюдения

В данной работе представлен ретроспективный анализ лечения 378 больных острым билиарным панкреатитом, наблюдаемых в клинике за период свыше 10 лет. Из них выделены 2 группы, первая с легким течением заболевания – 304 пациента (80%) и вторая, представляющая наибольший интерес для практической хирургии – со средним и тяжелым течением 74 (20%) пациента.

Критерием включения в исследования был доказанный билиарный панкреатит (наличие ЖКБ, повышение амилазы крови в 3 раза выше нормы), из исследования были исключены пациенты, у которых появление приступа наступало после приема алкоголя.

Для определения степени тяжести и проявления полиорганной недостаточности ориентировались на классификацию ОП, принятую Российским обществом хирургов в 2020г. Согласно такой классификации, оценка тяжести и прогноз течения острого панкреатита должны исходить из наличия или отсутствия осложнений, таких как формирование жидкостных скоплений и развития органной недостаточности.

Острый панкреатит легкого течения характеризуется отсутствием панкреонекроза и органной недостаточности.

При остром панкреатите средней степени тяжести имеется одного из местных проявлений заболевания, таких как: острое перипанкреатическое жидкостное скопление, острое некротическое скопление, перипанкреатический инфильтрат, псевдокиста, отграниченный некроз, – или/и развитием общих проявлений в виде транзиторной органной недостаточности (не более 48 часов).

Острый панкреатит тяжёлой степени определяется наличием или инфицированного панкреонекроза (гнойно-некротического парапанкреатита), или/и развитием персистирующей органной недостаточности (более 48 часов).

Также для оценки степени тяжести состояния была применена система Sequential Organ Failure Assessment – SOFA (оценка поэтапно развивающейся органной недостаточности) и APACHE II (оценка состояния острой физиологии и хронического здоровья II)

К первой группе больных (304) относились пациенты без признаков панкреонекроза и органной недостаточности. К группе со среднетяжелым и тяжелым течением относятся пациенты, имеющие признаки панкреонекроза и/или органной недостаточности (74).

Общепризнано, что билиарным панкреатитом чаще страдают женщины, и известное соотношение 1:1,5 в пользу женщин выявлено и в нашем исследовании. Возраст 378 больных варьировал в широких пределах от 18 до 90 лет, средний возраст больных составил $52,5 \pm 2,0$ года (медиана = $48,5 \pm 0,3$ года). Среди 74 пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами были пациенты трудоспособного возраста от 20 до 50 лет составляли 84,7% от этого числа больных. Мужчин было 31 (41,9%), женщин 43 (58,1%).

В основном заболеваемость среди мужчин и женщин встречалась среди лиц в возрасте от 24 до 50 лет. Подобный демографический состав также согласуется с данными российских и иностранных авторов.

При изучении историй болезни по каждому клиническому случаю заполнялась специально разработанная карта наблюдения, включающая данные соматического анамнеза, результаты обследования (лабораторными и инструментальными методами), а также результаты динамического лабораторного и инструментального обследования и лечения.

2.2. Методы инструментальных и лабораторных исследований

Больные при поступлении в клинику обследованы соответствии с принятой стандартной схемой, главным в которой является необходимость, достаточность и информативность исследования. На основании полученных данных оценивалась тяжесть состояния больного с точки зрения инфекционного процесса. Для оценки тяжести инфекционного процесса выявлялись признаки системной воспалительной реакции (СВР). Для установления признаков и проявлений полиорганной недостаточности (ПОН) ориентировались на основные показатели лабораторных и инструментальных исследования. Также использовались компьютерные версии расчетных алгоритмов в шкале APACHE II.

Системы Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) и диагностическая система-шкала ТФС в работе использовались для оценки степени тяжести и прогноза течения ОП, исходя из возможностей лабораторных и специальных методов исследования.

Проводимое лабораторное обследование включало пять основных процедур:

1. *Общий анализ мочи.*
2. *Клинический анализ крови*, проводившийся с использованием анализатора Sysmex ХТ 4000i в периферической крови. Кровь собиралась в пробирку для проведения клинического анализа крови с ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислотой).
3. *Биохимический анализ крови* для определения содержания по таким показателям, как билирубин (общий, прямой и непрямой), амилаза, щелочная фосфатаза, аланинтрансаминаза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), альбумин, общий белок, мочевины, креатинин, глюкозы, электролитного состава, С-реактивного белка, прокальцитонина в сыворотке крови проводилось на анализаторе «Ультра», (КОНЕ, Финляндия) с использованием типичных компьютерных программ и реактивов [40; 29]. Кровь забиралась объемом 3,0 мл в пробирку, содержащую гепарин.

4. *Исследование системы гемостаза* (тромбоэластограмма, гемостазиограмма).

5. *Микробиологическое исследование биоматериалов* (изложено в 3 главе *таблица 3.2*) на базе стандартных на данный момент методик посева, культивирования и выделения чистой культуры микробов. При этом распознавание выявленной условно-патогенной флоры проводилось с использованием классических методов, конкретно тест-системой API (BioMerieux, Франция) [2; 22].

В работе использовались инструментальные приемы и способы исследования заболеваний, из числа которых к основным были отнесены следующие:

1. *Регистрация электрокардиограммы.*

2. *Ультразвуковые методы исследования (УЗИ) брюшной полости* проводились на приборе «Vivid-q General Electric» (США). УЗИ, в качестве скринингового метода диагностики, было выполнено в приемном отделении при клинической картине острого панкреатита всем 378 пациентам. Данное исследование позволяло выявить свободную жидкость в брюшной полости, отек поджелудочной железы, для выявления острого холецистита и выраженности воспалительных изменений, наличия холангита, холедохолитиаза, жидкости в сальниковой сумке, а также для определения метода разрешения этих изменений. (Рисунок 2.1) УЗИ выполнялось непосредственно при поступлении и в динамическом режиме спустя каждые 24-48 часов после начала консервативной терапии.

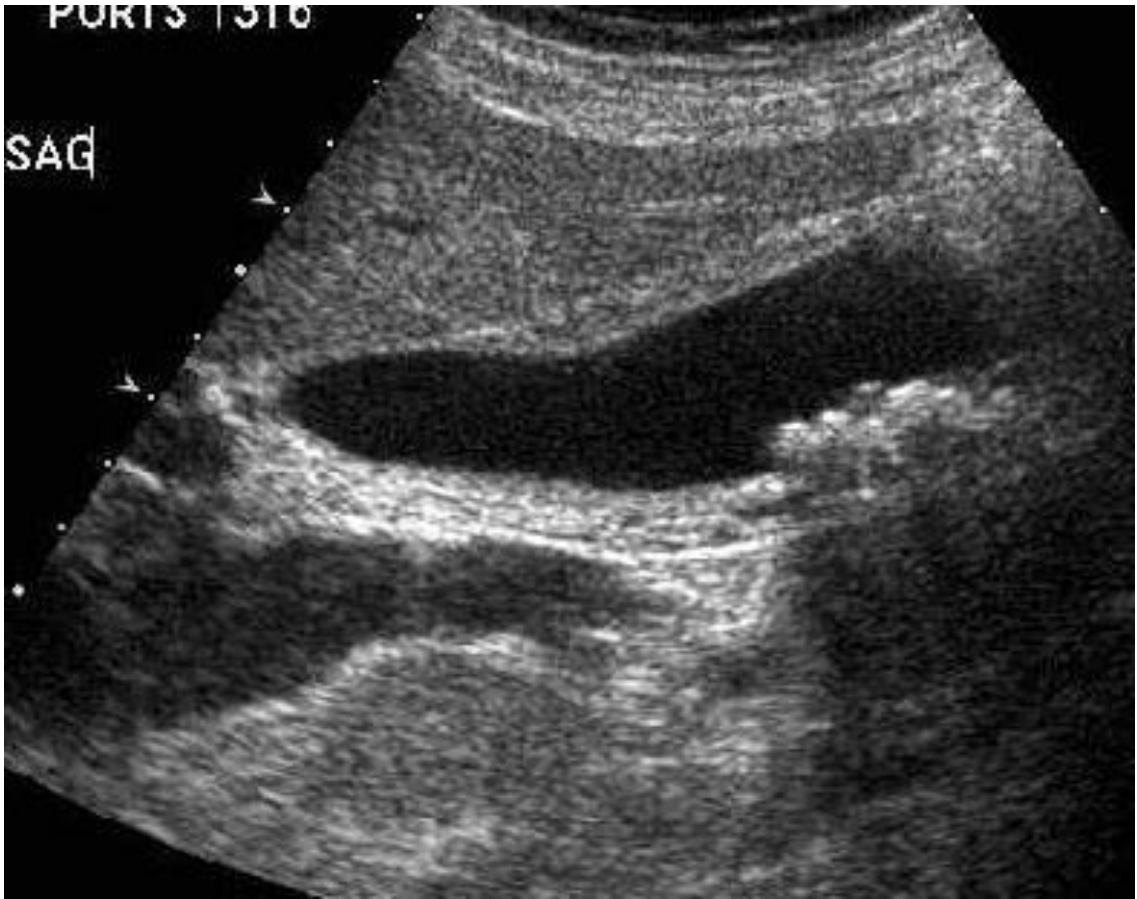


Рисунок 2.1 - УЗИ, множественные камни желчного пузыря до 0.5 см с акустической тенью, утолщение стенки желчного пузыря до 0.6-0.7 см

3. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография. Такой метод особенно эффективен для выявления состояния внепеченочных желчных протоков, холангиоэктазии, микролитоаза и сладжа желного пузыря и желчных протоков. Проводилось на аппарате МРТ Toshiba (1,5 Т) – высокопольная система с закрытым контуром. (рисунок 2.2) Данное исследование применялось у 27 пациентов с холедохолитиазом, в том числе с вклиненными камнями.

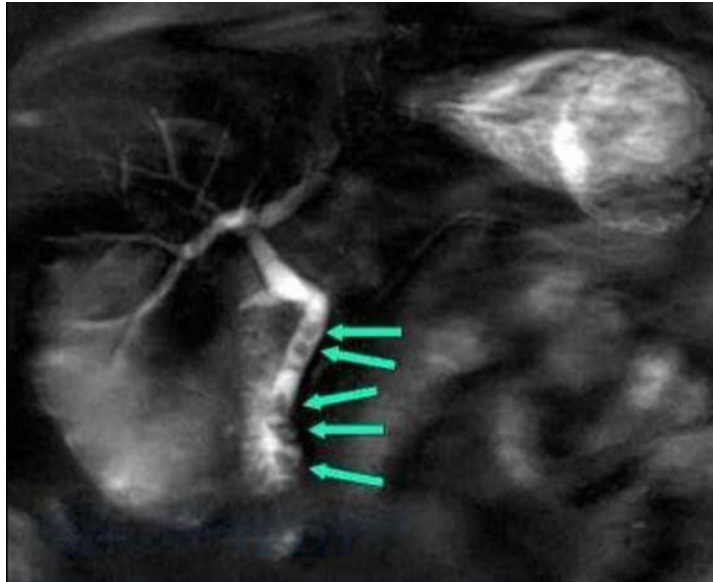
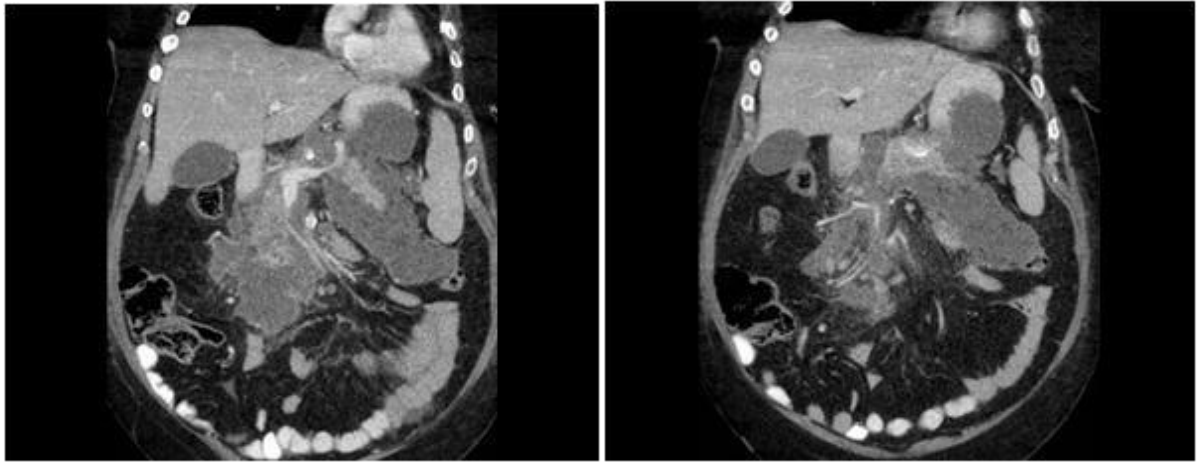


Рисунок 2.2 – МРТ-холангиография. Холедохолитиаз

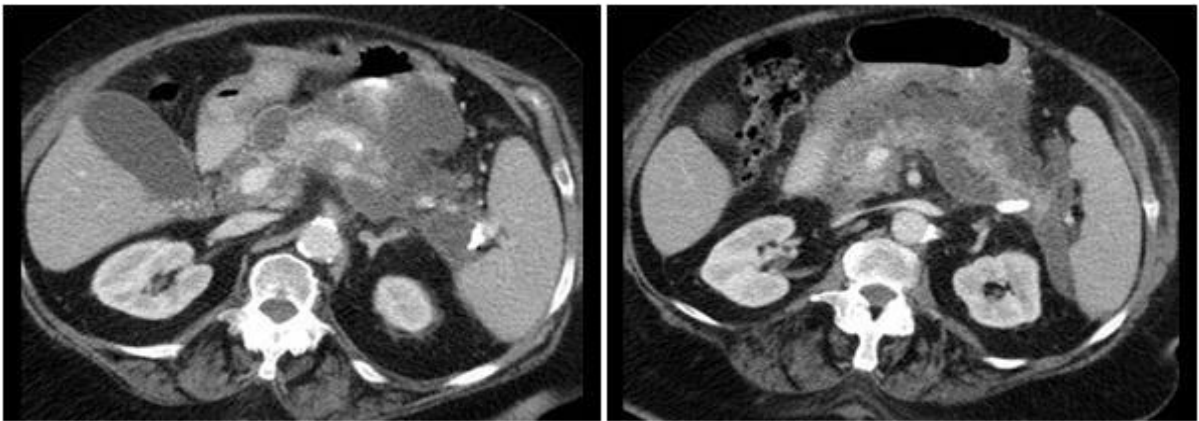
4. *Компьютерная томография (КТ)*. КТ проводилась на мультиспиральном аппарате КТ GE LightSpeed (64 среза) с использованием программы AbdomenMultiPhase (толщина слоя 5 мм) в два последовательных этапа, с исследованием в различных фазах с применением контраста и без его использования. В качестве контраста использовался "Йопромид" 370 мг/йода на 100 мл при скорости введения 3,0 мл/сек. Данное исследование проводилось на 5-7-9 сутки от начала болезни.

Результаты КТ-сканирования на разных фазах контрастирования при панкреонекрозе и скоплений жидкости отражены на Рисунке 2.3.

А



Б



**Рисунок 2.3 – КТ-сканирование в аксилярной и фронтальной проекциях
Панкреонекроз и скопления жидкости**

Особенно важным является определение показаний и сроков выполнения КТ. При поступлении больных, переведенным из других лечебных учреждений и при неясности диагноза с целью дифференциальной диагностики, КТ обычно выполняются лишь на пятые-седьмые сутки с начала заболевания. КТ было выполнено у 93 пациентов из 378. (Рисунок 2.3, 2.4)

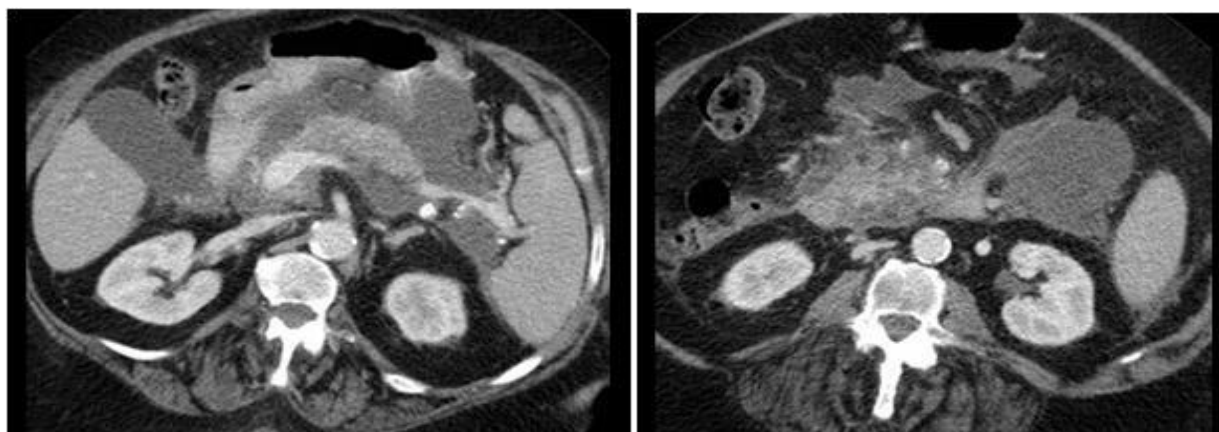


Рисунок 2.4 – КТ инфицированного панкреонекроза на разных фазах контрастирования

5. *Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС)*. Эта стандартная методика обычно реализуется с использованием в качестве оборудования гастрофиброскопа GIF type 2 T 160 японской фирмы “Olympus” и является вспомогательным методом диагностики острого панкреатита. Данное исследование позволяет исключить заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, а также выявить лишь их косвенные признаки [33]. При билиарном панкреатите особенно внимательно должен быть изучен большой дуоденальный сосочек на предмет выявления характерных последствий эвакуации камней в двенадцатиперстную кишку. В отдельных наблюдениях удается обнаружить мелкие камни в просвете кишки. Также, причиной панкреатита могут оказаться парафатеральные дивертикулы, но они не имеют отношения к возникновению билиарного панкреатита, если нет холелитиаза.

6. *Лапароскопия*. Лапароскопия выполнялась с использованием эндоскопической системы Karl Storz Endovision ® DCI ® с системой авторотации (ARS) – цифровой одиночной камерой, цветовыми системами PAL и NTSC со встроенным цифровым модулем оценки изображений. Эта система включает набор лапароскопов DCI ® HOPKINS ® II (крупноформатная оптика – 10 мм), троакаров, щипцов, ножниц, диссекторов, экстракторов Karl Storz Click'Line ®. Этот эндоскопический метод использовался для проведения дифференциальной диагностики острого билиарного панкреатита с другими острыми заболеваниями

брюшной полости, в первую очередь, в достаточно сложных клинических случаях, когда используемые ранее методы не дают заподозрить наличие панкреонекроза [34; 2; 33; 22]

7. *Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) и эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ).* Оба метода обычно реализуются с помощью дуоденовидеоскопа TJF-Q160VR2103172 фирмы “Olympus” с видеосистемой EVIS EXERA – 160 и набором эндовидеотерапевтических инструментов. Использовали у 27 больных.

При обнаружении холедохолитиаза, послужившей причиной ОБП показана ЭПСТ с холедохолитоэкстракцией. При этом ЭПСТ осуществляется для литоэкстракции и соответственно ликвидации желтухи и купирования острых воспалительных процессов в желчевыводящей систем, что способствует устранению причин, приводящих к развитию ОБП (Рисунок 2.5). Диагноз холедохолитиаза был установлен по результатам УЗИ, МРХПГ и в неясных случаях по результатам ЭРХПГ.

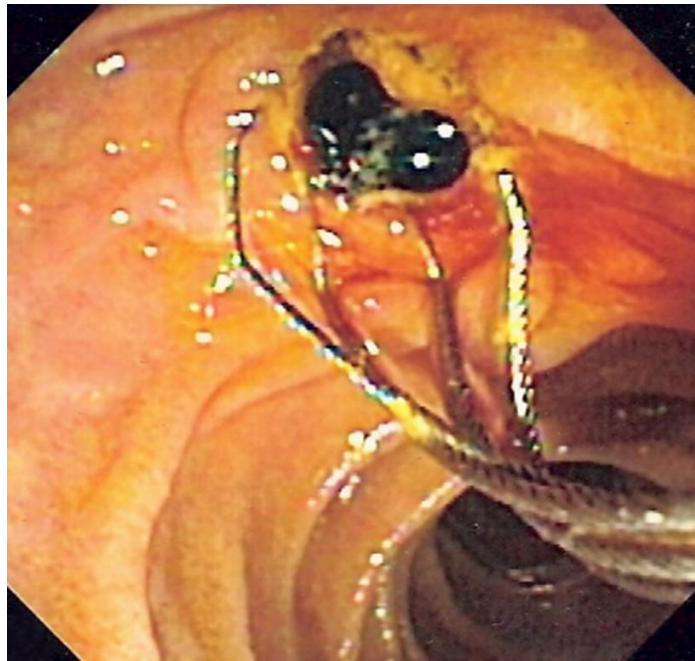


Рисунок 2.5 – Эндоскопическая папиллотомия. Экстракция камня общего желчного протока

8. *Эндо-УЗИ.* Данный метод используется для выявления микрохоледохолитиаза и сладжа в общем желчном протоке. Как отмечено выше, в 61% наших наблюдений тяжелого течения острого билиарного панкреатита обнаружен микролитиаз, калибр этих включений был от 0,5 до 1,5 мм в 3 главу. (Рисунки 2.6 и 2.7). Данный метод использован у 31 пациента.

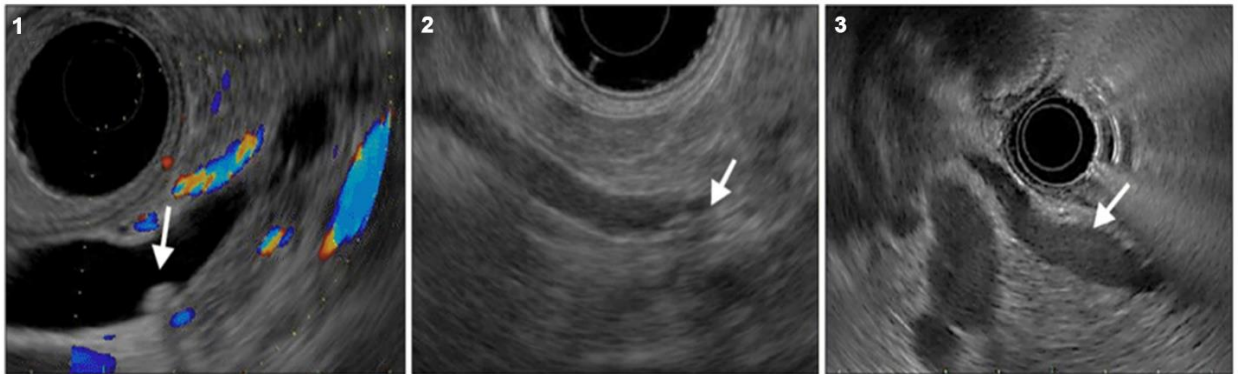


Рисунок 2.6 – Эндо УЗИ. Мелкие камни в общем желчном протоке

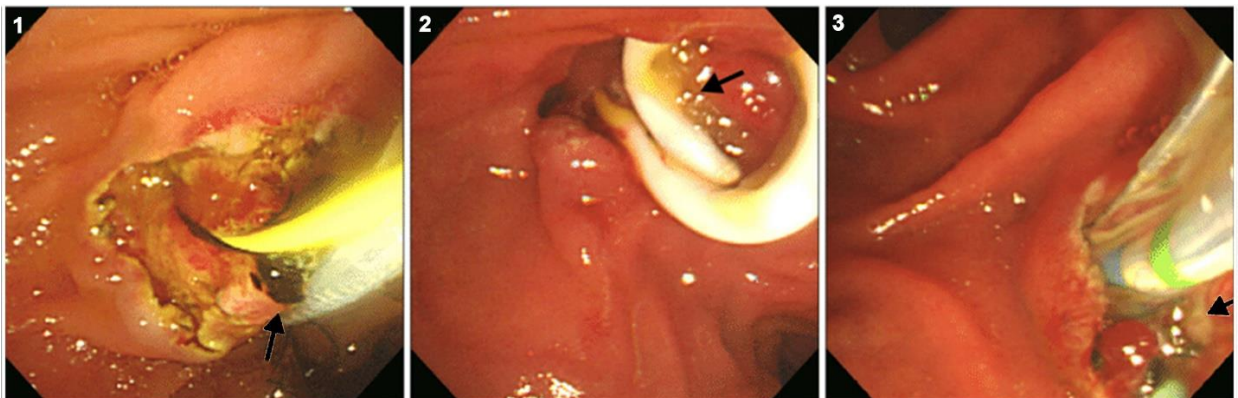


Рисунок 2.7 – Эндоскопическая папиллотомия. Экстракция камней

Таким образом, комплекс инструментальных приемов и способов исследования, примененный в данной диссертации, включает в себя: 1) регистрацию электрокардиограммы, 2) ультразвуковые методы исследования (УЗИ) брюшной полости, 3) магнитно-резонансную холангиопанкреатографию, 4) компьютерную томографию (КТ), 5) фиброгастродуоденоскопию (ФГДС), 6) лапароскопию, 7) сочетание эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) с эндоскопической папиллосфинктеротомией

(ЭПСТ) и 8) эндо-УЗИ. Количество выполненных медицинских исследований указано в таблице 2.1.

С этим комплексом методов лабораторного и инструментального анализа, по нашему мнению, можно достичь требуемого уровня обоснованности дальнейших диагностических исследований.

Таблица 2.1 – Количество выполненных прикладных медицинских исследований

| Характер исследования | Число больных.(%) |
|--|-------------------|
| Лабораторное исследование | 378 (100) |
| Микробиологическое исследование | 116 (30,7) |
| УЗИ и в режиме динамического наблюдения | 378 (100) |
| Пункционно-катетеризационные вмешательства под контролем УЗИ | 43 (11,4) |
| Лапароскопия | 32 (8,5) |
| Компьютерная томография | 93 (24,6) |
| Гастро- и дуоденоскопия | 237 (86,5) |
| Ретроградная холангиография и эндоскопическая папиллотомия | 27 (7,2) |
| Магнитно-резонансная холангиопанкреатография | 27 (7,2) |
| Эндо-УЗИ | 31(8,2) |
| ВСЕГО выполнено исследований | 1362 |

Источник: составлено автором.

2.3. Методы статистического анализа

Поиск особо достоверных факторов риска болезни в данной работе проводился с помощью логистического регрессионного анализа с построением уравнения логистической регрессии и ROC-кривой. Для анализа связи между несколькими независимыми переменными (предикторами) и зависимой переменной применялся метод множественной регрессии [3].

Наиболее эффективным подходом к обработке отмеченного ряда данных нами признано применение общепользовательской компьютерной программы "Microsoft Excel". Для расчёта выборки эффективна специализированная расчетная программа Statistica [41]. В процессе наших расчетов было установлено, что размер выборки вполне достаточен для решения поставленных в работе задач.

Для показателя воздействия ОБП определяли отношение шансов, которое является мерой величины эффекта, описывающей силу связи или зависимости между двумя двузначными (бинарными) величинами. Эта величина может использоваться в медицине в качестве как описательного, так и прогностического параметра [3; 26].

Прогностические исследования воздействия разнообразных независимых между собой переменных на формирование одного определенного признака строятся на применении метода регрессионного анализа, который включает бинарную и множественную логистическую регрессию [26].

При таком варианте вероятность события рассчитывается по формуле:

$$p = * 100\%$$

$$z = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n + a_0$$

где: p – логистическая функция (вероятность того, что случится интересующее событие),

z – показатель степени в логистической функции,

x – независимые показатели (факторы),

$a_1 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии,

a_0 – const, постоянная

e – число Эйлера, математическая константа (основание натуральных логарифмов, равное 2,71828).

Эмпирически выявленные количественные данные по состоянию конкретного органа или функциональному параметру организма в данном исследовании обрабатывались методом вариационной статистики. Для каждого параметра оценивались: среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me), 25 и 75 квартили (q_1 - $q_3/LQ;UQ$), 95% доверительный интервал. Качественные данные анализировались с применением показателя частоты в %. В расчетах внимание акцентировалось как на абсолютных, так и на относительных числовых значениях.

Перед проведением анализа сравнения количественных данных в исследуемых группах было проведено выявление нормальности распределения этих данных (тест Колмогорова-Смирнова, графический анализ данных). При нормальном варианте такого распределения для проведения оценки различий в данных группах использовались методы параметрической статистики (t -критерий Стьюдента). При отсутствии нормального распределения данных –методы непараметрической статистики (тест Круаскала-Уоллиса для сравнения данных в 3 и более группах, U -критерий Манна-Уитни для двух групп). Для сравнения дихотомических данных и установления достоверных различий между ними использовали метод χ^2 , для вычисления которого строилась таблица "2x2" и "3x2", и точный критерий Фишера для оценки небольших выборок.

Отметим, что при проведении статистического анализа данных, аналогичных нашему исследованию, выявленные показатели принято считать достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99%-й уровень значимости) в попарном сравнении [26; 29].

Связь между рассматриваемыми количественными показателями диагностических и лабораторных исследований оценивалась по результатам корреляционного анализа с определением коэффициента корреляции (r) Пирсона и Спирмена и последующим определением их значимости по критерию t . Оценка показателя корреляции проводилась по шкале Чеддока. Показатель корреляции (r)

менее 0,3 считался незначимым, если коэффициент корреляции входил в диапазон от 0,3 до 0,5 – корреляционная связь умеренной силы, 0,5-0,7 – заметная, более 0,7 – сильная (заметная) корреляционная зависимость.

С помощью ROC-анализа определялись наиболее значимые диагностические маркеры, а также проводилась оценка качества бинарной классификации. Качество модели в зависимости от AUC (площадь под кривой) выявлялось исходя из следующей градации: 0,9-1,0 – отличное; 0,8-0,9 – очень хорошее; 0,7-0,8 – хорошее; 0,6-0,7 – среднее; до 0,6 – неудовлетворительное. По результатам ROC-анализа, согласно традиционной методике, проводилась и оценка прогностической значимости исследуемых показателей.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Общая характеристика больных с острым билиарным панкреатитом

Данные проведенного нами исследования представлены пациентами хирургического профиля с острым билиарным панкреатитом в период 2010-2020 г. Также диагноз панкреатита подтвержден повышением амилазы крови свыше нормы в 3 раза и инструментальными исследованиями, указывающими на наличие желчнокаменной болезни. Под наблюдением находилось 304 пациента с ОБП легкого течения. Больных тяжелой и среднетяжелой степенью острого билиарного панкреатита было 74.

Среди 378 пациентов сопутствующая патология встречалась преимущественно у лиц пожилого возраста.

Заболевания сердечно-сосудистой системы (такие как мультифокальный атеросклероз, стенокардия, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, а также различные варианты их сочетания) у 227 больных (60,1%) Патологические изменения желудочно-кишечного тракта встречались у 189 человек (50%), гастрит и язвенная болезнь желудка у 76 человек (20,1%) от общего числа исследуемых больных. Заболевания дыхательной системы, например, хронический бронхит у 30 пациентов (7,9%), как и почечные заболевания с хроническим пиелонефритом встречается у 41 пациента (10,8%).

Весьма показательным представляются сроки камненосительства в желчном пузыре, от 3 до 27 лет. Причиной этого в 46% наблюдений был отказ больных от предлагаемого хирургического вмешательства, у 28% больных имелись сопутствующие, как правило, заболевания сердечной системы и это служило причиной отказа больным в оперативном лечении. Другие 26% больных не имели клинических симптомов ЖКБ и не обследовались. Особо следует отметить 6 родильниц, 4 из которых знали о заболевании желчнокаменной болезнью, но им не рекомендовалась профилактической холецистэктомия перед беременностью. Еще 2 родильницы не знали о наличии желчнокаменной болезни. Следует также

подчеркнуть, что в 61% наших наблюдений острого билиарного панкреатита с тяжелым течением выявлен микролитиаз или сладж желчного пузыря.

Причинами отказа от операций были неубедительные разъяснения опасности ЖКБ, приводящей не только к билиарному панкреатиту, но и раку желчного пузыря, холедохолитиазу, гнойному холангиту, абсцессам печени, холецистодуоденальным свищам и обтурационной желчнокаменной непроходимости. Изучение анамнеза больных показал низкую осведомленность врачей общей практики об этих осложнениях и, как следствие, не направление больных на профилактическую холецистэктомию.

При поступлении в стационар всем пациентам выполнялись лабораторные и инструментальные методы исследования согласно стандарту оказания медицинской помощи при данной патологии, что позволило получить информацию об основных показателях состояния здоровья больных. Данные показатели послужили основанием для определения способов улучшения результатов лечения больных.

Оценка протоколов УЗИ показала, что в 10% (37 пациентов из 378) случаев камни в желчном пузыре и холангиоэктазия не обнаруживаются при первичном исследовании, что заставляет проводить повторно исследование спустя 6-12 часов

В разработке тактики консервативного и хирургического лечения острого билиарного панкреатита мы следовали дифференцированному подходу. Эта тактика включает использование шкалы APACHE II для оценки степени тяжести общего состояния пациента и возможности прогнозирования неблагоприятных последствий течения заболевания, также стадий, распространенности, клинической и его патоморфологической картины. Данные, полученные в ходе таких исследований, могут быть использованы для оценки и интерпретации тяжести общего состояния пациентов и прогнозирования дальнейшего развития заболевания в соответствии с системами шкалы APACHE II. Это позволяет с определенной степенью эффективности контролировать основные функции органов и систем, а также адекватно оценивать эффективность терапии в процессе наблюдения [33; 42; 58]. Таким образом, можно скорректировать текущее лечение

и выбрать показания к хирургическому лечению и оптимальный метод хирургического вмешательства.

Коррекция возникающих нарушений при средней и тяжелой степени острого панкреатита, главным признаком которых является транзиторная или нарастающая полиорганная недостаточность, начиналась с установки центрального венозного катетера, установки назоеюнального зонда с целью деконтаминации кишечника и энтерального питания, эпидурального катетера для проведения анестезии. Проводилась антибиотикотерапия препаратами широкого спектра действия, профилактика стрессовых язв, обязательна ингибция внешнесекреторной функции поджелудочной железы октреотидом, антимиаторная терапия, экстракорпоральная детоксикация при превышении 15 баллов по шкале APACHE II.

3.2. Острый билиарный панкреатит легкого течения

Под наблюдением находилось 304 пациента с ОБП легкого течения. Главным критерием легкого течения панкреатита было отсутствие полиорганной недостаточности, прежде всего механической желтухи и холангита. Больные легкой степенью тяжести панкреатита госпитализированы в общехирургическое отделение и им проводилось базисное консервативное лечение согласно рекомендаций РОХ и приказа №83 ДЗМ.

Клинические наблюдения послужили основанием разработки дифференцированного подхода к лечению больных легкой степенью острого билиарного панкреатита, исходя из показателей амилазы крови и прокальцитонина, указывающего на выраженность воспалительной реакции, поскольку значительное их повышение, особенно, амилазы крови может приводить к панкреатогенному шоку.

Среди больных данной группы мы дополнительно выделили две подгруппы: первая подгруппа 250 пациентов, которым проводилась консервативная терапия и после купирования приступа выполнялась холецистэктомия через 3-7 суток в пределах одной госпитализации; вторая подгруппа 54 пациента, у которых

наблюдались крайне высокие показатели активности α -амилазы крови до от 800 до 5000 ед/л, которые в связи с высоким риском панкреатогенного шока проходили лечение в условиях отделения реанимации, 32 из них проводилась интубация главного панкреатического протока, всем пациентам данной подгруппы была выполнена отсроченная холецистэктомия после разрешения воспалительных процессов.

При поступлении в приемном отделении всем пациентам были выполнены лабораторные исследования, такие как, клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови с определением билирубина общего, билирубина прямого, АЛТ, АСТ, активности α -амилазы, общего белка, глюкозы, креатинина и мочевины; инструментальные методы диагностики: электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости, ультразвуковое исследование брюшной полости и почек. Также были проведены консультации других профильных специалистов при наличии показаний, и пациенты старше 60 лет были осмотрены терапевтом.

Клинический пример 1:

Больная С., 43 лет, поступила с жалобами на боли в правом подреберье, иррадиирующими в спину, в область правой лопатки. В анамнезе желчнокаменная болезнь в течение 4 лет, больна около 14 часов.

Объективно: Состояние больной средней степени тяжести. Положение активное, телосложение гиперстеническое. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Температура 37.5 С. Пастозность, отеки: нет. Лимфоузлы не увеличены. Дыхание через нос свободное, ЧДД 18 в минуту. Перкуторно: звук легочный, аускультативно: дыхание проводится с обеих сторон, хрипов нет. Тоны звучные, ритмичные. Шумы не выслушиваются. Пульс 98 уд. в минуту, ритмичный. АД 125/80 мм.рт.ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Зев чистый.

Живот не вздут, участвует в акте дыхания, мягкий, болезненный при пальпации в эпигастрии, правом подреберье. Симптомы раздражения брюшины

отрицательные. Перистальтика выслушивается, печень не выступает из - под края реберной дуги. Симптом Ортнера отрицателен. Селезенка не пальпируется. Шум «плеска» не определяется. Поясничная область симметричная. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, мочевого пузыря не пальпируется. Per. rectum: На высоте пальца без патологических изменений, на перчатке кал обычной окраски.

Лабораторное исследование: активность α -амилазы 530 Е/л, лейкоциты $11 \cdot 10^9$ /л, СРБ 64 мг/л, общий билирубин 21 мкмоль/л, прямой билирубин 12 мкмоль/л, АСТ 75 Ед/л, АЛТ 93 Ед/л.

УЗИ: Пневматоз кишечника, признаки острого калькулезного холецистита, увеличенный желчный пузырь (поперечный размер 7 см), стенка желчного пузыря 4 мм, определяются смещающиеся вниз отбрасывающие тень множественные мелкие конкременты и уровень сладжа, гепатикохоledох 0.5см, отек головки поджелудочной железы. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется.

Диагноз: ЖКБ. Острый калькулезный холецистит. Острый билиарный панкреатит, легкое течение.

Лечение: пациентка госпитализирована в хирургическое отделение. Выполнена катетеризация центральной вены, коррекция водно-электролитных нарушений, анальгетическая и антибактериальная терапия, антимиediatorная терапии ксефокамом, а также использовали октреотид. В течение 3 суток приступ был купирован. В контрольных анализах отмечается снижение активности α -амилазы 83 Е/л, лейкоциты $8,5 \cdot 10^9$ /л, СРБ 14 мг/л, по данным УЗИ: явления острого холецистита не нарастают, стенка ЖП утолщена, размер уменьшился до 5 мм (поперечный размер).

Операция – лапароскопическая холецистэктомия на 6 сутки после поступления, выписана на 9 сутки с момента госпитализации.

Сложнее удавалось купировать приступ острого панкреатита у больных с наличием воспалительных изменений в области гепатодуоденальной связки, а также с крайне высокими показателями активности α -амилазы крови, до 4000

Ед/л. Таких больных было 54. По результатам УЗИ у данной группы пациентов были выявлены признаки острого калькулезного холецистита, инфильтративные изменения гепатодуоденальной связки, отек головки поджелудочной железы, билиарной гипертензии и холангита нет, жидкостных скоплений и свободной жидкости в брюшной полости не обнаружено. Лабораторно отмечался в клиническом анализе крови лейкоцитоз, повышение уровня амилазы и трансаминаз. Из-за опасности панкреатогенного шока им проводилось лечение с использованием всего комплекса мероприятий как при тяжелом течении панкреатита. И столь интенсивная, своевременно начатая, консервативная терапия в условиях реанимационного отделения позволила избежать прогрессирования острого панкреатита, появления жидкостных скоплений и тем более инфицирования.

Еще одним существенным подспорьем в лечении этой группы больных, что применено у 32 больных, может быть интубация главного панкреатического протока после эндоскопической папиллотомии и эвакуация слизеподобного секрета поджелудочной железы. Как уже указано в первой главе, этот метод, полагаем, безопаснее стентирования главного панкреатического протока, поскольку травма железы, обтурация ацинарных ветвей протоковой системы железы, оставление, фактически, инородного тела в протоках органа могут служить прогрессированию острого панкреатита.

Использование этого технического приема в однократном варианте оказалось эффективным у 24 больных и у 8 пришлось выполнить повторную интубацию устья главного панкреатического протока для достижения быстрого и эффективного снижения амилазы крови. Количество наблюдений не позволяет говорить об альтернативе стентированию панкреатического протока, но заслуживает внимания с целью дальнейшего изучения

У этой группы больных важной проблемой оказался выбор сроков выполнения профилактической холецистэктомии после атаки острого билиарного панкреатита. Холецистэктомия осуществлялась после купирования

воспалительных изменений в зоне гепатодуоденальной связки и на это требовалось до 14 дней.

Анализ историй болезни данной группы больных показал, прежде всего, обоснованность настороженности в плане прогрессирования панкреатита, появления жидкостных скоплений, инфицирования, возможности развития панкреатогенного шока и полиорганной недостаточности при отсутствии инфицирования. Наблюдение за больными, которым поздно начинали проводить адекватное лечение острого билиарного панкреатита и включалось «время как фактор риска», указывало, что возникают такие же общие и местные осложнения, как и при алкогольном панкреатите.

Если в первой подгруппе легкого течения острого билиарного панкреатита вопрос о плановой холецистэктомии решался однозначно – спустя 3-7 дней после атаки больным выполнялась, как правило, лапароскопическая холецистэктомия (da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, Besseling MG, et al Same admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO) a multicentre randomized trial Lancet 2015, 386, 1261-1268 doi 10.1016/S0140-6736(13)00274-3), то во второй подгруппе такая тактика была опасна ввиду выраженности местных изменений в зоне гепатодуоденальной связки и головки поджелудочной железы. И поэтому, основываясь на рекомендациях отдельных хирургов (Nealon WH, Bawduniak J, Walser EM \Appropriatetiming of cholecistectomy in patients, who present with moderate to severe gallstone-associated acute pancreatitis with peripancreatic fluid collections Ann. Surg. 2004,239,741-751 doi10.1097\01. Sla. 0000128688. 97556.94) выявивших значительное количество осложнений после ранней холецистэктомии у подобных больных, выполняли лапароскопическую холецистэктомию спустя 4-6 недель после приступа и разрешения местных инфильтративных изменений. Справедливо отметить, что 9 больных второй подгруппы были оперированы спустя 7-18 суток после приступа панкреатита, поскольку у них развилась деструкция стенки желчного пузыря. Во всех случаях выполнена холецистэктомия.

Несмотря на персонализированный подход к выбору хирургической тактики при легком течении острого билиарного панкреатита основным подходом к лечению этой группы больных является алгоритм, отраженный в рисунок 3.1.

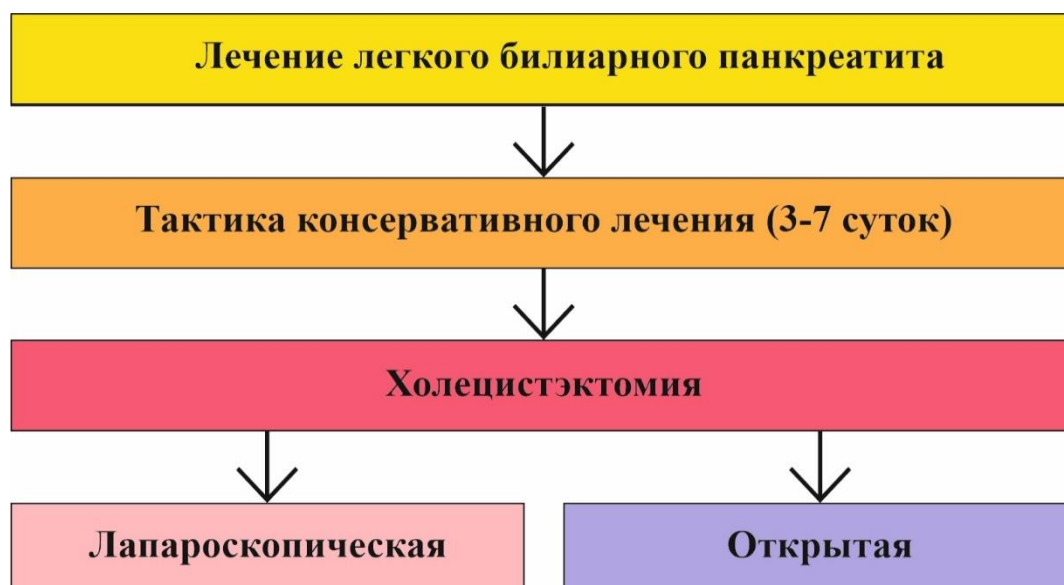


Рисунок 3.1 – Алгоритм оказания квалифицированной и специализированной медицинской помощи пациентам с острым билиарным панкреатитом легкого течения

3.3. Острый билиарный панкреатит средней и тяжелой степени течения

Больных средней и тяжелой степени течения острого билиарного панкреатита, как указано выше, было 74. Большинство больных (56) панкреатитом средней и тяжелой степени доставлены в стационар по экстренным показаниям каретой скорой медицинской помощи, другая часть (18) больных, переведена из других стационаров.

При этом следует отметить, что 18 больных (24,3%), как правило, с инфицированным панкреатитом без тенденции к отграничению, переведены из других лечебных учреждений после ранее выполненных различных пункционных, пункционно-катетеризационных, минимальноинвазивных или открытых оперативных вмешательств.

При поступлении всем больным проводился стандартный комплекс лабораторных и инструментальных методов обследования для получения объективной информации об основных показателях состояния здоровья пациентов.

Больным с острым билиарным панкреатитом проводилось интенсивное наблюдение, динамическое лабораторное и инструментальное обследования. Лабораторный контроль был направлен, прежде всего, на оценку выраженности эндотоксикоза, нарушений функций органов и систем организма, активности инфекционного процесса при остром билиарном панкреатите.

Общеклинические, биохимические и специальные методы исследования крови проводились в декретированные сроки в течение всего периода госпитализации. При этом проводили оценку лабораторных показателей у исследуемых пациентов, начиная с первых суток их поступления в стационар.

Среди больных острым панкреатитом со средним и тяжелым течением заболевания у 5 выявлено вклинение камня в большой дуоденальный сосочек (БДС), у 9 – деструкция желчного пузыря и стерильное скопление поджелудочной железы, у 9 – деструкция желчного пузыря и инфицированное скопление, у 22 – холедохолитиаз, холангит, механическая желтуха, у 29 – инфицированный панкреонекроз без тенденции к отграничению (Рисунок 3.2)

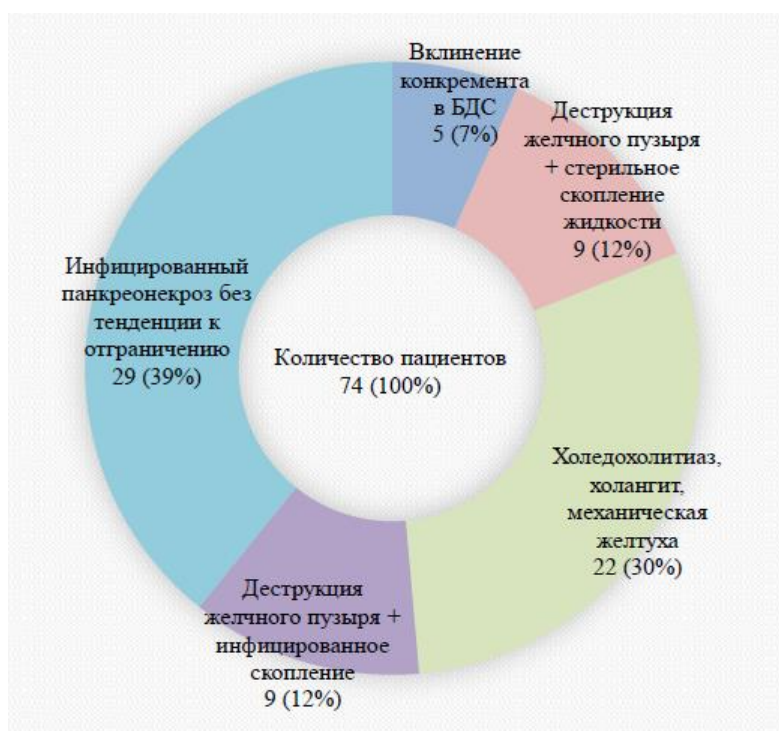


Рисунок 3.2 – Распределение пациентов со средним и тяжелым течением острого билиарного панкреатита

У пациентов из группы со среднетяжелым и тяжелым течением (74) среднее значение амилазы составляло: больные с вклинением камня (5) - 1062,2 ед/л, у пациентов с холедохолитиазом, холангитом, механической желтухой – 935,9 ед/л, с деструкцией желчного пузыря и стерильными скоплениями поджелудочной железы (9) – 891 ед/л, с деструкцией желчного пузыря и инфицированными скоплениями (9) – 921,3 ед/л, с инфицированным панкреонекрозом без тенденции к отграничению (29) – 905 ед/л.

Отдельного внимания с точки зрения задач организации лечебных мероприятий требуют пациенты с установленным билиарным панкреатитом, вклинением камня в большой дуоденальный сосочек (5 больных) и холедохолитиазом, механической желтухой и холангитом (22 больных) [40]. Эта группа больных находится под особо пристальным вниманием ввиду того, что «время – это фактор риска»: при длительной обструкции устья главного панкреатического протока и/или внепеченочных желчных протоков возникают

трудно устранимые осложнения, чаще всего панкреонекроз и гнойный холангит и абсцессы печени.

Вклинение конкремента в БДС (5)

Наблюдения за больными, у которых выявлено вклинение камня в большой дуоденальный сосочек, а таких было 5, показало не только демонстративную клиническую картину с выраженным болевым синдромом, беспокойным поведением, значительным повышением амилазы, но и быстрое развитие местных воспалительных изменений поджелудочной железы и общих осложнений, выражающихся в тахикардии, одышке, гипертермии, гиповолемии, лейкоцитоза, высоких показателях С-реактивного белка и прокальцитонина. Поведение больных с вклинением камня в Фатеров сосочек весьма показательно и напоминает таковых с почечной коликой, т.е. интенсивные постоянные боли, иррадиирующие в спину и больные «не находят себе места».

Следует отметить, что наблюдаемые нами 5 подобных больных, поступили в первые 4-10 часов после приступа острого билиарного панкреатита. Все больные имели сведения о заболевании желчнокаменной болезнью в течение 3-7 лет, в анамнезе были приступы острого холецистита и изменение характера приступа заставило больных госпитализироваться неотложно.

В связи с этим, после кратковременной подготовки больных, как можно раньше следует выполнить эндоскопическую папиллотомию. Данная манипуляция выполнялась опытным эндоскопитом с использованием игольчатого электрода. В последнее время, по мере роста мастерства эндоскопистов клиники, эту манипуляцию возможно выполнить и в ночное время, в ближайшие 1–2 часа после госпитализации пациентов в стационар.

Организация работы с больными острыми заболеваниями гепатопанкреатодуоденальной зоны диктует возможность выполнения высокотехнологичных минимальноинвазивных методов как диагностики, так и лечения в любое время суток, что предполагает наличие высококвалифицированных исследователей. В частности, больные с вклинением камня в большой дуоденальный сосочек, как показали наши наблюдения, требуют

устранения патологического состояния в ближайшее время после выявления. Так, в наших наблюдениях всем больным эндоскопическая папиллотомия выполнена спустя 20 – 100 минут после поступления. Именно выполнение эндоскопической папиллотомии в экстренном порядке позволило избежать прогрессирования острого панкреатита, купировать его. А после разрешения отека поджелудочной железы выполнить лапароскопическую холецистэктомию. Пример эффективности использованной хирургической тактики приведен ниже.

Клинический пример 2

Больной Л., 63 года, поступил с жалобами на интенсивные боли в правом подреберье, боли иррадируют в спину. В анамнезе хронический калькулезный холецистит в течение 7 лет. Операция не предлагалась. Настоящий приступ в течении 6 часов. Больной беспокоен, мечется в кровати. Пациент госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Объективно: Состояние больного средней степени тяжести. Положение активное, телосложение гиперстеническое. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Температура 37.2 С. Пастозность, отеки: нет. Лимфоузлы не увеличены. Дыхание через нос свободное, ЧДД 20 в минуту. Перкуторно: звук легочный, аускультативно: дыхание проводится с обеих сторон, хрипов нет. Тоны звучные, ритмичные. Шумы не выслушиваются. Пульс 86 уд. в минуту, ритмичный. АД 100/70 мм.рт.ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Зев чистый.

Живот не вздут, участвует в акте дыхания, мягкий, болезненный при пальпации в верхних отделах живота. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Перистальтика выслушивается, печень не выступает из - под края реберной дуги. Симптом Ортнера отрицателен. Селезенка не пальпируется. Шум «плеска» не определяется. Поясничная область симметричная. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, мочевого пузыря не пальпируется. Per. rectum: На высоте пальца без патологических изменений, на перчатке кал обычной окраски

Лабораторное исследование: чувствительность α -амилазы крови 700 Е/л, билирубин 42 мкмоль/л, прямой 28 мкмоль/л, лейкоциты $12 \cdot 10^9$ /л, СРБ 96 мг/л, АСТ 92 Ед/л, АЛТ 102 Ед/л

УЗИ: желчный пузырь увеличен, стенка 3 мм, множественные мелкие камни, гепатикохоледох 8 мм, в дистальном отделе неоднороден. Головка поджелудочной железы до 4 см, отечная.

Диагноз: ЖКБ. Острый калькулезный холецистит. Холедохолитиаз, вклинение камня в БДС? Острый билиарный панкреатит.

Гастродуоденоскопия и эндоскопическая папиллотомия через 50 мин после поступления: большой дуоденальный сосочек в типичном месте, не увеличен, желчь в ДПК не поступает, отмечается выраженный отек и инфильтрация перипапиллярной зоны. Избирательно контрастирован холедох Д- 10мм, в терминальном отделе дефект наполнения до 5мм. Выполнена эндоскопическая папиллотомия игольчатым электродом, кровотечения нет. При ревизии корзиной в просвет ДПК низведен конкремент до 5-6мм диаметром. При контрольном контрастировании и ревизии холедоха других дефектов наполнения нет.

Лечение: катетеризация центральной вены, коррекция водно-электролитных нарушений, обезболивание, октреотид, антимиediatorная терапия ксефокамом. Холецистэктомия на 7 сутки после поступления. Выздоровление, выписка на 10 сутки.

Анализ течения заболевания у приведенного в качестве примера больного показал, что подобные больные длительно страдали желчнокаменной болезнью и они отказывались от операции, либо у них находили сопутствующие заболевания, которые служили причиной отказа в операции. Главным итогом изучения историй болезни указанных 5 больных явились рекомендации по возможно быстрому (в течение 20-100мин) устранению обструкции камнем большого дуоденального сосочка, поскольку это купирует панкреатическую гипертензию и прогрессирование острого панкреатита. Для достижения этого необходима организация дежурства эндоскопической службы, высокая квалификация эндоскопистов и оснащение необходимой аппаратурой и инструментами.

Другим затруднением в лечебной тактике у данной группы больных было определение сроков выполнения санационной холецистэктомии, поскольку существует опасность миграции камней из желчного пузыря и обструкции внепеченочных желчных протоков, желтухи и холангита или рецидива билиарного панкреатита. Как правило, у 4 из 5 таких больных холецистэктомия выполнена через 5-7 суток, однако у 1 больного в связи с результатами ультразвукового исследования, указавшего на выраженные воспалительные изменения в области гепатодуоденальной связки и головки поджелудочной железы, удаление желчного пузыря осуществлено спустя 3 недели. При этом проводилось динамическое ультразвуковое исследование и после купирования инфильтративных изменений в подпеченочном пространстве выполнена лапароскопическая холецистэктомия. Однако, хирургическая бригада была сформирована под руководством опытного хирурга, способного выполнить наиболее сложные вмешательства на органах гепатопанкреатодуоденальной области, а также вид оперативного пособия интраоперационно был определен консилиумом. Столь осторожный подход к лапароскопической холецистэктомии у больных перенесших острый билиарный панкреатит и после эндоскопического вмешательства на большом дуоденальном сосочке, является мерой профилактики травмы желчных протоков, полых органов и сосудов гепатопанкреатодуоденальной связки.

Холедохолитиаз, холангит, механическая желтуха (22)

Одним из наиболее трудных разделов проблемы острого билиарного панкреатита тяжелого течения являются больные, у которых наряду с воспалением поджелудочной железы и желчного пузыря вовлекается в процесс весь билиарный тракт, и на фоне миграции камней в общий желчный проток развивается механическая желтуха и холангит. Подобное тотальное поражение всей системы «печень-желчный пузырь – желчные протоки – поджелудочная железа» протекает, как правило, в тяжелой форме и требует активных действий хирурга в ближайшие сроки после поступления больного, направленных на декомпрессию билиарного и панкреатического протоков, полноценное их дренирование и разрешение механической желтухи, холангита и панкреатита.

Если вклинение камня в большой дуоденальный сосочек и эффективность папиллотомии при этом не вызывает сомнений, то отмеченное второе состояние на протяжении длительного времени имеет как сторонников, так и противников. Такой же активный подход необходим к больным у которых наряду с билиарным панкреатитом имеется холедохолитиаз, холангит, механическая желтуха. Основания за то и другое мнение будут освещены ниже, однако надо подчеркнуть, что мы являемся сторонниками активной папиллотомии при билиарном панкреатите, сопровождаемым выявлением микролитиаза или холедохолитиаза, холангитом и механической желтухой. Подтверждением обоснованности подобной хирургической тактики может быть наблюдение за 22 подобными больными, у которых после эндоскопической папиллотомии, литоэкстракции успешно разрешены холангит, желтуха и наступил регресс острого билиарного панкреатита. Летальных исходов в этой группе больных не было.

Тем не менее, до настоящего времени продолжается дискуссия об обоснованности применения эндоскопической папиллотомии при таких патологических изменениях. Известно, что Kelly and Wegener в 1988 году (Buchler M. et al, 1999) опубликовали результаты 165 «открытых» холецистэктомий, холедохолитотомию и наружное T – дренирование желчных протоков в первые 48 часов после поступления подобных больных с летальностью лишь 2.4%. С широким внедрением эндоскопии и эндоскопической папиллотомии ряд хирургов, несмотря на имеющиеся возражения против этой процедуры, с успехом используют ее с летальностью 0.2-2.0 %. Этот результат указан в нескольких рандомизированных исследованиях, достигнут в клиниках Лестера, Катовице, и Гонконге, и Германии. (Buchler M. et al, 1999)

Основной причиной возражения против эндоскопической папиллотомии является опасность самой процедуры перфорацией задней стенки двенадцатиперстной, кровотечением после рассечения большого дуоденального сосочка и возможностью прогрессирования острого билиарного панкреатита. Авторы, выступающие против данной манипуляции приводят летальность в 7.9%

(Folch, цит. по Buchler at all, 1999) после ее выполнения при остром билиарном панкреатите, а также подчеркивают, что смертность при остром билиарном панкреатите заметно повышается после эндоскопической папиллотомии в течение 48 часов после поступления и нет пользы от этой процедуры, если не развивается билиарный сепсис. Таким образом, в полной мере не отвергается эффективность эндоскопической папиллотомии при остром билиарном панкреатите осложненном механической желтухой, холангитом и сепсисом.

Нами наблюдались 22 больных тяжелой формой острого билиарного панкреатита, на фоне острого калькулезного холецистита, холедохолитиаза, механической желтухи, холангита и высокой лихорадки. Справедливо подчеркнуть, что 5 больных были переведены из других лечебных учреждений, причем в 3 случаях попытки выполнения эндоскопической папиллотомии в этих клиниках оказались безуспешными, а 2 больных переведены в связи с отсутствием условий для выполнения процедуры.

Пример успешного излечения больной острым билиарным панкреатитом, холедохолитиазом, механической желтухой и холангитом приведен ниже.

Клинический пример 3

Больная Б, 65 лет, поступила с жалобами на боли в правом подреберье, иррадиирующие в спину, желтуху, зуд кожи, озноб, повышение температуры тела до 38. Камни в желчном пузыре в течение 3 лет, от операции воздерживалась. Последний приступ в течение суток. Переведена из другого лечебного учреждения в связи с безуспешностью выполнения эндоскопической папиллотомии. Лечение в условиях реанимационного отделения

Объективно: Состояние больной тяжелое. Положение активное, телосложение гиперстеническое. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Температура 37.2 С. Пастозность, отеки: нет. Лимфоузлы не увеличены. Дыхание через нос свободное, ЧДД 20 в минуту. Перкуторно: звук легочный, аускультативно: дыхание проводится с обеих сторон, хрипов нет. Тоны звучные, ритмичные. Шумы не выслушиваются. Пульс 92 уд. в минуту, ритмичный. АД 90/65 мм.рт.ст. Язык сухой, обложен белым налетом. Зев чистый.

Живот не вздут, участвует в акте дыхания, мягкий, болезненный при пальпации в правом подреберье. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Перистальтика выслушивается, печень не выступает из - под края реберной дуги. Симптом Ортнера положительный. Селезенка не пальпируется. Шум «плеска» не определяется. Поясничная область симметричная. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, мочевой пузырь не пальпируется. Per. rectum: На высоте пальца без патологических изменений, на перчатке кал обычной окраски

Лабораторно исследование: активность α -амилазы крови 600 Е/л, билирубин общий 68 мкмоль/л, прямой 45 мкмоль/л, лейкоциты $12,5 \cdot 10^9$ /л, СРБ 102 мг/л, АСТ 78 Ед/л, АЛТ 110 Ед/л.

УЗИ: Желчный пузырь увеличен 127x40мм, стенки до 4.5мм, утолщены, уплотнены. Просвет неоднородный – множественные конкременты до 5-7мм, гепатохоледох 10мм. УЗ-признаки острого калькулезного холецистита с увеличением размера желчного пузыря, расширение холедоха.

МРПХГ: гепатикохоледох до 11 мм, множественный холедохолитиаз

Диагноз: Острый билиарный панкреатит, тяжелая форма, холедохолитиаз, механическая желтуха, холангит.

Гастродуоденоскопия, эндоскопическая папиллотомия: продольная складка 12-типерстной кишки расширена, папиллит, эндоскопическая папиллотомия, литоэкстракция. Выделилась мутная желчь с хлопьями. Эндоскопическая холангиография, камней не видно.

Лечение с использованием базовых принципов, указанных выше.

Лапароскопическая холецистэктомия спустя 15 суток после поступления. Выписка на 18 сутки после поступления.

Наши наблюдения подтвердили высокую эффективность эндоскопической папиллотомии у больных билиарным панкреатитом, осложненном холедохолитиазом, механической желтухой и холангитом. Причем, по нашему мнению, эту манипуляцию необходимо выполнять в первые 24 часа с момента

поступления, чтобы избежать прогрессирования панкреатической и желчной гипертензии, острого панкреатита, развития билиарных абсцессов печени.

Необходимым условием выполнения эндоскопической папиллотомии являются опыт исследователя, который должен выполнять данную процедуру, по меньшей мере, 1 раз в неделю, продолжительность манипуляции не должна превышать 30 мин, во время исследования не следует канюлировать панкреатический проток, а тем более его контрастировать с диагностической целью. Необходимо также владеть и иметь соответствующую подготовку и инструментарий на случай кровотечения из папиллы или перфорации задней стенки двенадцатиперстной кишки. В послеоперационном исследовании обязательно проводится профилактика развития острого панкреатита.

Особого внимания заслуживают исследования по применению превентивного стентирования главного панкреатического протока с целью профилактики и лечения острого постманипуляционного панкреатита. Обусловлены наше сдержанное отношение к стентированию главного панкреатического протока не достаточной изученностью воздействия стента на ацинарные ветви поджелудочной железы, возможностью их блокирования стентом на фоне острого панкреатита, что может привести к прогрессированию панкреатита, а также опасностью транслокации стента и травмы стенки двенадцатиперстной кишки. По мнению Сажина А. В. 2022г. стентирование при остром панкреатите оправдано лишь при разгерметизации главного панкреатического протока. В остальных случаях, по его мнению, стентирование панкреатического протока не оправдано в виду развития возможных осложнений и прогрессирования острого панкреатита. Вместе с тем имеются работы, указывающие на высокую эффективность этого метода (Косаченко М.В., 2021). В связи с этим полагаем, что стентирование главного панкреатического протока при ОП требует дальнейшего изучения.

Обсуждая течение заболевания данной больной, прежде всего, следует обратить внимание на затруднения, возникшие в другом лечебном учреждении, при выполнении интубации большого дуоденального соска, что послужило

причиной перевода в нашу клинику. Нами с диагностической целью выполнена магнитнорезонансная панкреато- и холангиография, при которой обнаружен холедохолитиаз и с лечебной целью наиболее опытным врачом эндоскопистом произведена эндоскопическая папиллотомия.

Подобная двухэтапная тактика, полагаем, принципиальна у подобных больных, когда на первом этапе выполняется диагностическая не инвазивная процедура, а затем эндоскопическое вмешательство на БДС. Этим самым мы избегаем таких осложнений диагностической эндоскопической панкреатохолангиографии как острый холецистит, гнойный холангит, абсцессы печени и постманипуляционный панкреатит.

Резюмируя настоящий раздел работы следует отметить, что в этой группе больных летальных исходов не было.

Другим вопросом, встающим перед хирургом, оказывается определение срока выполнения холецистэктомии у таких больных. Наши наблюдения весьма показательны. Учитывая тяжесть течения заболевания и различные сроки его существования, лечение в других лечебных учреждениях, какие-либо устоявшиеся сроки выполнения холецистэктомии невозможны. Так, из 22 больных 14 оперированы в ближайшие 2-3 недели после разрешения острого панкреатита, желтухи и холангита, причем в 3 случаях выполнена конверсия и «открытая» холецистэктомия. Еще 4 больных были оперированы также «открытым» способом в связи с развитием острого холецистита через 3 дня после выполнения эндоскопической папиллотомии. Другие 3 больных были оперированы через 4-7 дней после эндоскопической папиллотомии в связи с развитием не только острого холецистита, но и миграцией камней из желчного пузыря в желчные протоки с развитием желтухи. Выполнена «открытая» холецистэктомия, холедохолитотомия и Т-дренирование желчных протоков. Наблюдавшийся еще 1 больной был оперирован через 2 месяца после эндоскопической папиллотомии в связи с поздним обращением в клинику, однако за это время больной отметил 3 приступа болей в правом подреберье, лечился самостоятельно.

Нами был проведен анализ частоты осложнений, возникших вовремя или сразу же после выполнения эндоскопической папиллотомии у больных острым билиарным панкреатитом. Результаты наших наблюдений представлены в рисунке 3.3.

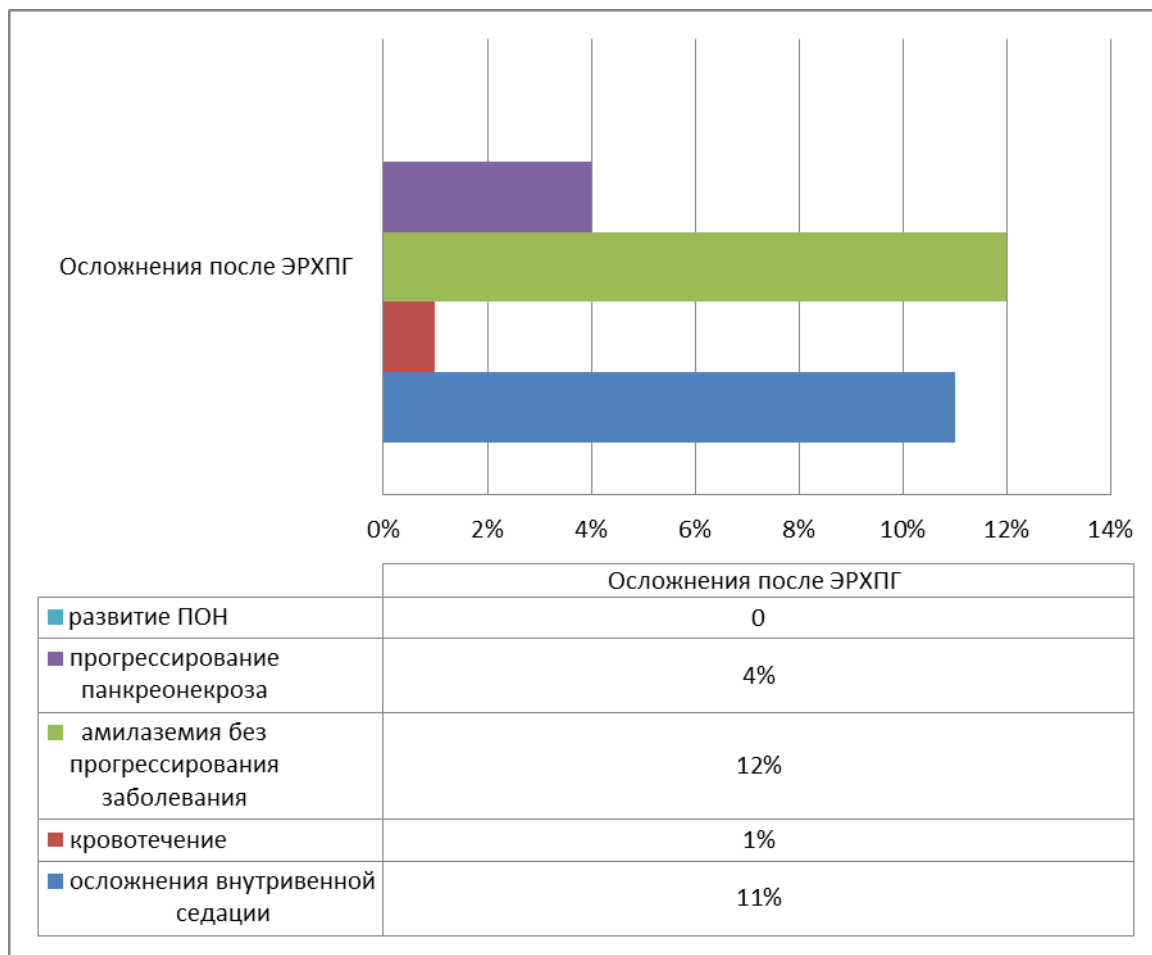


Рисунок 3.3 – Частота осложнений после выполнения ЭРХПГ у пациентов при остром билиарном панкреатите

Обращает на себя внимание достаточно высокая частота жалоб больных на последствия седации, выполняемой при подготовке к проведению манипуляции. В частности, отмечены выраженная головная боль, сонливость, отсутствие аппетита, слабость и «пошатывание» при ходьбе. Однако эти жалобы были кратковременными и продолжались не более 12 часов. При этом не отмечалось случаев развития серьезных осложнений с явлениями полиорганной недостаточности (ПОН) у исследуемых пациентов после выполнения

эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) с эндоскопической папиллосфинктеротомия (ЭПСТ).

Вместе с тем, после проведения эндобилиарных вмешательств у пациентов отмечалась положительная динамика и во всех случаях не требовалось повторное вмешательство с целью устранения причин билиарной гипертензии.

Мы являемся противниками повторных манипуляций с целью разрешения холедохолитиаза при неуспехе первого вмешательства, поскольку нагнетание контрастного вещества в желчные протоки и длительные воздействия на большой дуоденальный сосок и дистальную часть холедоха, опасно, в частности, травмой задней стенки двенадцатиперстной кишки и постманипуляционным панкреатитом, холангитом и абсцессами печени. В случаях безуспешности экстракции камней в таких случаях, полагаем, целесообразно выполнять «открытую» холецистэктомию, холедохолитотомию и Т-дренирование желчных протоков.

После проведения мероприятий, направленных на устранение внутрипротоковой гипертензии, улучшалось клиническое состояние пациентов, отмечалась нормализация лабораторных показателей – нормализация амилазы, билирубина, трансаминаз, показателей клинического анализа крови, разрешение воспалительного процесса и признаков системной воспалительной реакции, отмечалась нормализация размеров поджелудочной железы, диаметра желчных протоков, размера желчного пузыря. Изменения лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с острым билиарным панкреатитом до и после выполнения эндоскопического вмешательства представлены в таблице 3.1

Таблица 3.1 – Изменения лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с острым билиарным панкреатитом до и после выполнения эндоскопического вмешательства

| Показатели | Перед выполнением ЭРХПГ с ЭПСТ | На следующие сутки после ЭРХПГ с ЭПСТ | P |
|--------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|---------|
| Количество признаков ССВР | 1,4±0,3 | 0,9±0,2 | < 0,001 |
| Баллы по SOFA у пациентов с ПОН | 3,8±0,5 | 2,2±0,5 | 0,002 |
| Диаметр общего желчного протока (мм) | 11,8±0,6 | 7,5±0,4 | < 0,001 |
| Длина желчного пузыря (мм) | 92,6±3,1 | 67,1±1,5 | < 0,001 |
| Головка ПЖ (мм) | 35,2±2,1 | 26,9-1,2 | < 0,001 |

Как видно из полученных нами данных, проведение эндоскопических вмешательств у пациентов с острым билиарным панкреатитом эффективно, отмечается статистически значимое улучшение объективных параметров состояния здоровья пациентов как лабораторных, так и инструментальных. Таким образом, с целью устранения гипертензии в гепатикохоledoхе и панкреатическом протоке у больных острым билиарным панкреатитом проведение эндоскопической коррекции является наиболее предпочтительным методом.

Деструкция желчного пузыря со стерильным скоплением жидкости (9)

У 9 больных по данным исследований обнаружен острый калькулезный холецистит и стерильные жидкостные скопления поджелудочной железы. Как правило, это было увеличение желчного пузыря, утолщение его стенки до 5-6 мм без перифокального воспаления и выпота вокруг желчного пузыря. Имелись

скопления жидкости поджелудочной железы диаметром 5-7 см, за которыми наблюдали с помощью динамической компьютерной томографии или ультразвукового исследования. В случае их увеличения или нарастания количества, выполнялась тонкоигольная пункция, удаление содержимого, анализ на содержание амилазы и бактериоскопия полученной жидкости. Причем у 4 больных удалось ограничиться однократной аспирацией жидкости и у 5 выполнено дренирование скоплений. Во всех этих случаях бактериального обсеменения не выявлено и после разрешения воспаления желчного пузыря и скоплений поджелудочной железы больным выполнена, преимущественно, лапароскопическая холецистэктомия.

Деструкция желчного пузыря и инфицированные скопления (9)

Сложные вопросы возникают перед хирургом в случае выявления инфицированных скоплений поджелудочной железы. Таких наблюдений было также 9. Причиной их возникновения были поздняя госпитализация больных, длительное неэффективное консервативное или минимальноинвазивное лечение. При обнаружении одиночных инфицированных скоплений объемом до 100.0 мл гноя у 7 больных нам удалось справиться пункционно-катетеризационным методом. Однако в 2 наблюдениях диагностированы множественные инфицированные скопления не только в парапанкреатическом и забрюшинном пространстве, но и брыжейке тонкой кишки. Попытки разрешения их минимальноинвазивным способом оказались безуспешными и больные были оперированы с применением «открытого» живота и больные выздоровели.

Инфицированный панкреонекроз без тенденции к отграничению (29)

Еще большие проблемы возникают у больных билиарным панкреатитом при длительном его существовании, неэффективности минимальноинвазивных вмешательств и их запоздалом использовании, что приводит к развитию инфицированного панкреонекроза без тенденции к отграничению, распространением некротических и гнойных очагов на одно или оба забрюшинных пространства, вовлечением параколических пространств,

брыжейки поперечной ободочной и тонкой кишки. Как правило, 18 из 29 подобных больных, длительно и безуспешно лечились консервативно или им выполняли щадящие вмешательства, включающие холецистостомию, пункцию и дренирование скоплений, нередко множественных, лапароскопическую санацию гнойных очагов, мини-доступ к сальниковой сумке и изолированную люмботомию, срединную лапаротомию с неполной санацией забрюшинного пространства.

Бактериологические исследования биологических сред проводилось у всех пациентов при подозрении на развитие отягощения или генерализации инфекционного процесса, а также у всех пациентов, которым проводилось оперативное лечение.

В нашем исследовании было проведено 116 микробиологических исследований, результаты которых представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Результаты анализа микробиологических сред у больных острым билиарным панкреатитом

| Биологический материал | Количество исследованных проб | | Количество проб с ростом |
|--------------------------|-------------------------------|------|--------------------------|
| | Абсолютное значение | % | Абсолютное значение |
| Раневое отделяемое | 35 | 30,2 | 32 |
| Экссудат брюшной полости | 42 | 36,2 | 15 |
| Желчь | 23 | 19,8 | 9 |
| Кровь | 8 | 7,0 | 7 |
| Моча | 4 | 3,4 | 3 |
| Мокрота | 4 | 3,4 | 2 |

Продолжение Таблицы 3.2

| | | | |
|-------|-----|-----|----|
| Всего | 116 | 100 | 68 |
|-------|-----|-----|----|

Примечание – *от общего числа исследованных проб.

Как видно из Таблицы 3.2, микрофлора обнаружена в 68 (58,6%) образцах. В ходе исследования было выделено и идентифицировано 116 штаммов условно-патогенной микрофлоры. В 35 (30,2%) исследований была выделена монокультура, в 42 (36,2%) – ассоциации микроорганизмов.

Наибольшая частота высева микроорганизмов отмечалась в раневом отделяемом и экссудате брюшной полости. Проведение идентификации микроорганизмов показало, что при тяжелом течении инфекционного процесса, а именно при панкреатогенной инфекции, доминировала преимущественно грамотрицательная флора, которая была обнаружена в 72,4% от полученных образцов культур (Таблица 3.3).

В таблице 3.3 представлен типовой и видовой состав выделенных микроорганизмов у исследуемых групп больных. Грамположительная флора выявлена в 22% исследований. Большинство из грамположительных бактерий – это возбудители рода энтерококков: *E. faecalis* – 9,5% (44,4% от типового состава) и *E. faecium* – 5,7% (45,8%), а также *S. epidermidis* – 2,8% (12,9%) и *S. saprophyticus* – 1,9% (8,7%).

В числе грамотрицательных микроорганизмов выявляется преобладание неферментирующих бактерий, таких как: *Pseudomonas aeruginosa* – 32,4% (44,7% от типового состава), *Acinetobacter* spp. – 6,7% (9,3%). Семейство бактерий *Enterobacteriaceae* было представлено 25,7% от общего и 35,5% типового числа микроорганизмов, в том числе: *Escherichia coli* – 13,3% и *Klebsiella pneumoniae* – 12,4% от общего числа выявленных видов микроорганизмов.

Грибковая инфекция была представлена главным образом *Candida* spp. и была обнаружена в 2,8% от видового состава микроорганизмов.

Видовой состав выделенных микроорганизмов у исследуемых групп пациентов представлена в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Состав выделенных микроорганизмов у больных острым билиарным панкреатитом

| Типы и вид микроорганизмов | Количество штаммов | | |
|---|--------------------|------------------|-----------------------|
| | Абс. значение | % от общей суммы | % от типового состава |
| <i>Грамотрицательные микроорганизмы</i> | | | |
| Acinetobact. spp. | 7 | 6,7 | 9,3 |
| Ps.aeruginosa | 34 | 32,4 | 44,7 |
| Flavobacterium spp. | 6 | 5,7 | 7,9 |
| Citrobacter spp. | 2 | 1,9 | 2,6 |
| Семейство Enterobacteriaceae, в том числе: | 27 | 25,7 | 35,5 |
| Escherichia coli | 14 | 13,3 | – |
| Klebsiella pneumoniae | 13 | 12,4 | – |
| Всего | 76 | 72,4 | 100 |
| <i>Грамположительные микроорганизмы</i> | | | |
| Enterococ. faecalis | 10 | 9,5 | 44,4 |
| Enterococ. faecium | 6 | 5,7 | 25,8 |
| Staph. epidermidis | 3 | 2,8 | 12,9 |
| Staph. saprophyticus | 2 | 1,9 | 8,7 |
| Strept. pneumoniae | 1 | 0,9 | 4,2 |
| Strept. viridans | 1 | 0,9 | 4,2 |
| Всего | 23 | 22,0 | 100 |
| <i>Грамположительные палочки</i> | | | |
| Corynebact. spp. | 1 | 0,9 | 100 |
| <i>Анаэробы</i> | | | |
| Clostridium perfringens | 2 | 1,9 | 100 |

Продолжение Таблицы 3.3

| <i>Грибы</i> | | | |
|--------------|-----|-----|-----|
| Candida spp. | 3 | 2,8 | 100 |
| Итого | 105 | 100 | – |

Представленный спектр микроорганизмов дает представление об основных возбудителях, характерных для инфицированных форм острого билиарного панкреатита. При этом, анализируя данные бактериологических исследований в динамике, отмечено, что у пациентов с выраженным и тяжелым характером поражения поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки, которым было необходимо проведение объемных оперативных вмешательств, отмечались изменения видового состава выделенных микроорганизмов.

В начальной стадии лечения в экссудате брюшной полости отмечалось преобладание высева грамотрицательной флоры, в частности, *E. coli* (32,6%), при проведении повторных микробиологических исследований отмечалось статистически значимое увеличение доли госпитальных микроорганизмов, $p < 0,001$. Наиболее часто обнаруживалась синегнойная палочка. При проведении повторных микробиологических исследований отмечался высев преимущественно условно-патогенной микрофлоры.

Так, через 7-10 суток отмечалось преобладание роста *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., обладающие высокой резистентностью к большинству современных антибиотиков.

Однако рост госпитальной микрофлоры статистически значимо увеличивался при увеличении длительности госпитализации пациентов в условиях отделения реанимации и при проведении интенсивной терапии ($r=0,62$, $p < 0,05$).

Также при увеличении длительности госпитализации в условиях отделения реанимации отмечалось сочетание высева нескольких возбудителей – 2-х, 3-х и более компонентной флоры, а также контаминация организмами условно-

патогенной микрофлоры (выявлены положительные результаты микробиологических посевов при исследовании мокроты, мочи, желчи).

Бактериemia выявлена в 44,6% исследований крови у пациентов с клиническими признаками генерализации панкреатогенной инфекции. Наиболее часто в крови обнаруживали *E. coli* (68,2%).

При этом, как правило, видовое соотношение возбудителей в крови не всегда соответствовало микрофлоре перитонеального экссудата.

Таким образом, по результатам проведенного нами исследования можно сделать следующие выводы:

1. При прогрессировании и генерализации инфекционного процесса у больных с острым билиарным панкреатитом и при развитии панкреатогенной инфекции – панкреатогенного сепсиса при длительном интенсивном лечении происходит присоединение нозокомиальной и условно-патогенной инфекции, отличающейся высокой резистентностью к антибиотикам широкого спектра действия;
1. Эффективность проводимой антибактериальной терапии и соответственно повышение вероятности благоприятного исхода заболевания во многом зависит от правильного и адекватного использования сведений о микробиологической ситуации в конкретном хирургическом стационаре и, соответственно, адекватно подобранной антибактериальной терапии с учетом чувствительности;
3. Предельно важно проводить мониторинг нозокомиальной флоры и ее чувствительности к антибактериальным препаратам, что позволяет обеспечить, прежде всего, обоснованный и адекватный режим эмпирической антибактериальной терапии и снижение темпов роста антибиотикорезистентности.

Безусловно, при длительном лечении в условиях стационара, особенно отделений реанимации, резистентность выявленных микроорганизмов к антибиотикам повышается, поэтому непременным условием эффективности проводимой антибактериальной терапии является своевременный и постоянный

мониторинг микроорганизмов с определением антибиотикорезистентности, а также борьба с госпитальными штаммами.

Анализ данных бактериологического исследования в динамике подтверждает, что у пациентов с выраженным и тяжелым характером повреждения поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки отмечаются изменения видового состава выделенных микроорганизмов [110].

Антибактериальная терапия наряду с комплексом лечения, представленным во 2 главе исследования, имеет решающее значение в профилактике инфицировании панкреонекроза и купирования острого холангита на фоне желчнокаменной болезни и холедохолитиаза, являющихся осложнениям значительно ухудшающими результаты лечения острого билиарного панкреатита.

Диагностирование острого билиарного панкреатита, определение его тяжести на основании проведенных лабораторных и специальных методов исследования и выявление ведущего признака, приведшего к развитию тяжелой формы панкреатита, далее предполагает разработку стратегии «обрыва» возникающей «цитокиновой атаки» с помощью хирургического вмешательства, минимальноинвазивного или «открытого».

Для выявления гнойных осложнений билиарного панкреонекроза использовали такие маркеры тяжести состояния больного и инфицирования как С – реактивный белок, прокальцитонин, лактатдегидрогеназа, а также тонкоигольную пункцию и бактериоскопию, динамическую КТ с контрастированием, МРТ. При обнаружении множественных гнойных очагов, вовлечении в процесс брыжейки поперечной ободочной и тонкой кишки, одного или обоих забрюшинных пространств операцию производили методом «открытого» живота с многократными последующими программированными санациями. Вмешательство, направленное на разрешение гнойных очагов забрюшинного пространства, сопровождалось ликвидацией главной причины их возникновения — желчнокаменной болезни.

В наших наблюдениях мы не встретили больных, у которых оказались безуспешными пункционно-катетеризационные методы дренирования гнойных

очагов, поскольку проведенное в клинике изучение причин неудач этих методов позволило заранее отсеять больных, где данные методы обречены на неудачу. Крупные гнойные очаги с выраженной перифокальной капсулой, множественные, располагающиеся в различных отделах забрюшинного пространства, распространение скоплений на оба забрюшинных пространства, особенно без тенденции к отграничению предполагает выполнение «открытых» операций.

Так, в 22 наблюдениях использован метод «открытого» живота, выполнены холецистэктомия, холедохолитотомия и Т-дренирование желчных протоков. В еще 7 случаях также применен «открытый» живот, однако осуществить холецистэктомию и вмешательство на желчных протоках из-за выраженности инфильтративных изменений оказалось невозможно и вынужденно использованы холецистолитотомия и холецистостомия.

В клинике разработаны (Темирсултанов Р. Я., 2000) принципы ведения больных методом «открытого» живота, в частности показания, технические особенности выполнения этого вида пособия и послеоперационного ведения, изучены осложнения раннего послеоперационного периода, меры их профилактики и устранения.

Данный метод лечения инфицированного панкреонекроза, в основном, без тенденции к отграничению по прошествии времени после первых указаний на его применение (Braedly, 1991) вновь активно применяется в ряде отечественных и зарубежных клиник (Лукин А.Ю., 2020, Всемирное общество неотложной хирургии, 2019) при безуспешности различных минимальноинвазивных вмешательств, о чем сообщают Benjamin P.T et all (2008), изучивших 16 международных руководств и не установившие согласованности и доказательств их эффективности, что требует их дальнейшего изучения

Данная группа больных наиболее тяжелая по своему течению, что обусловлено не только персистирующей или постоянной полиорганной недостаточностью, но и наличием распространенного инфицированного панкреонекроза на почве желчнокаменной болезни, что в наших наблюдениях доказано анамнезом, ультразвуковым исследованием, компьютерной томографией

с контрастным усилением, магнитнорезонансной томографией, эндоузи и тонкоигольной пункцией с бактериоскопией полученного отделяемого.

Обращает на себя внимание факт, характерный для данной группы больных – это срок заболевания. Среди больных, поступивших в клинику в тяжелом состоянии по скорой помощи (7) страдали заболеванием 7-12 суток и лечились самостоятельно. Другая часть (11) из числа переведенных из других стационаров безуспешно лечились консервативно или с помощью минимальноинвазивных вмешательств в течение 2-3 недель.

Важнейшим доказательством инфицирования панкреонекроза является наличие газа в забрюшинном пространстве, что наблюдалось нами у больных без каких-либо минимальноинвазивных вмешательств у 5 больных. (Рисунок 3.4)

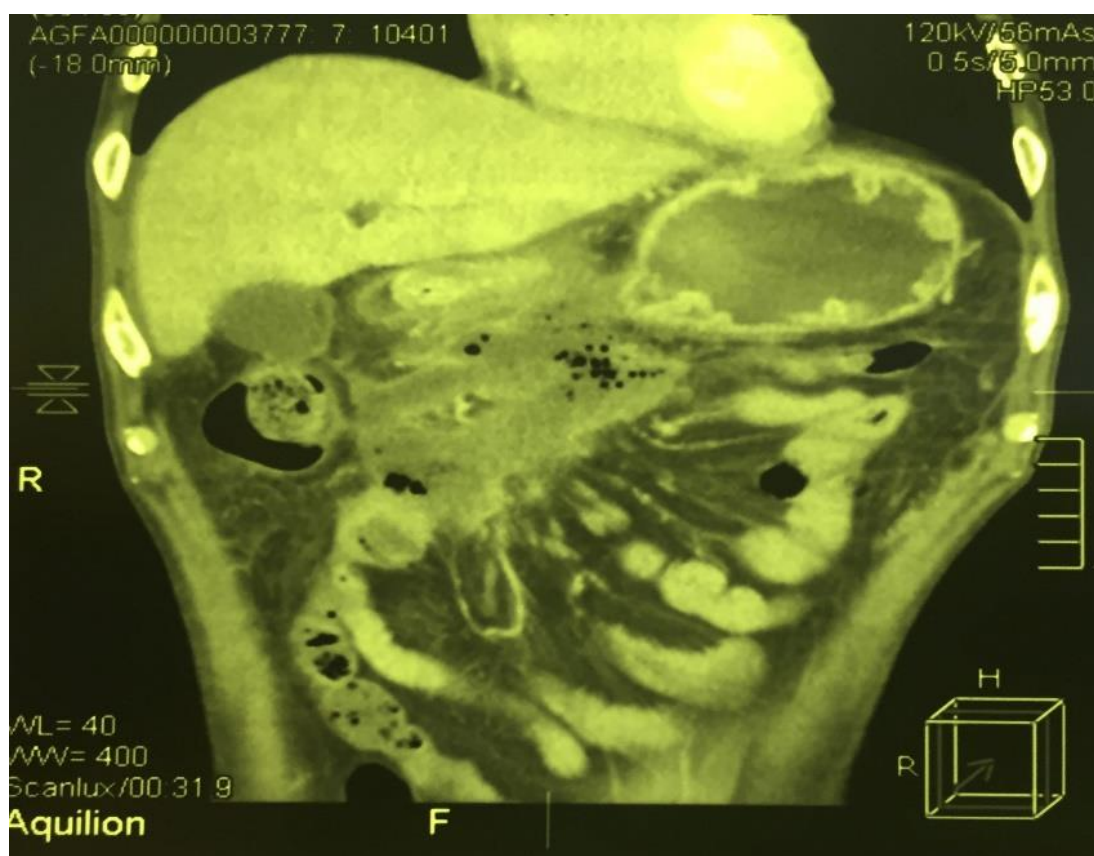


Рисунок 3.4 – КТ исследование брюшной полости. Газ в забрюшинном пространстве

Больные в связи с полиорганной недостаточностью для постоянного мониторинга госпитализированы в отделение интенсивной терапии, где и осуществлялся контроль за количеством вводимых кристаллоидов, чтобы не было перегрузки жидкостью, антибиотикотерапией, борьбой с болью, определением показаний для искусственной вентиляции легких, контроль внутрибрюшного давления, энтерального питания. У пациентов с генерализацией инфекции были выделены статистически значимые основные клиничко-лабораторные признаки, характерные для системной воспалительной реакции (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Клиничко-лабораторные признаки тяжелого течения инфекционного процесса у пациентов с острым билиарным панкреатитом

| Признак | Количество больных, абс. | P |
|-------------------------------------|--------------------------|-------|
| Парез кишечника | 60 | 0,020 |
| Повышение лейкоцитов в крови | 60 | 0,001 |
| Анемия средней и тяжелой степени | 52 | 0,015 |
| Тахикардия | 48 | 0,001 |
| Повышение температуры тела | 24 | 0,001 |
| Снижение белка в крови | 20 | 0,010 |
| Снижение диуреза | 15 | 0,013 |
| Снижение лимфоцитов и белка в крови | 12 | 0,020 |

Таким образом, наиболее частыми и статистически значимыми признаками генерализации инфекции у исследуемых пациентов являлись: анемия средней и

тяжелой степени, тахикардия, повышение температуры тела, парез кишечника и повышение внутрибрюшного давления, снижение диуреза, повышение лейкоцитов, снижение лимфоцитов и белка в крови, увеличение показателей С-реактивного белка и прокальцитонина.

Наличие вышеописанных клинических и лабораторных признаков, а также их сочетание статистически значимо соотносилось с распространенностью патологического процесса, наличием или отсутствием септических осложнений, эффективностью проводимого лечения, $p < 0,05$.

Также из наиболее важных и значимых признаков, которые часто отмечались при генерализации инфекции на фоне острого билиарного панкреатита, отмечались водно-электролитные нарушения и признаки интоксикации, у большинства пациентов в различной степени выраженности, $p < 0,05$.

Коррекция возникающих нарушений при тяжелой степени острого панкреатита, главным признаком которых является транзиторная или нарастающая полиорганная недостаточность, начиналась с установки центрального венозного катетера, установки назоеюнального зонда с целью деконтаминации кишечника и энтерального питания, эпидурального катетера для проведения анестезии. Проводилась антибиотикотерапия препаратами широкого спектра действия, профилактика стрессовых язв, обязательна ингибция внешнесекреторной функции поджелудочной железы октреотидом, антимиаторная терапия, экстракорпоральная детоксикация при превышении 15 баллов по шкале APACHE II.

У 4 больных несмотря на проводимую интенсивную терапию отмечена неэффективность консервативного лечения в течение 3-5 суток. Проведенная компьютерная томография выявила причины неблагоприятного течения заболевания, обнаружены множественные участки некроза, секвестры и скопления жидкости в забрюшинном пространстве, причем в обеих его половинах. Подтверждением неэффективности проводимого лечения было также нарастание внутрибрюшного давления до 20-25 мм.рт.ст., лихорадка, снижение

гемоглобина, нарастание СРБ, прокальцитонина и лактатдегидрогеназы. В связи с неэффективностью интенсивной терапии в течение 3-5 суток больные были оперированы с применением метода «открытого» живота. Эта группа больных была наиболее тяжелой и патологические изменения в забрюшинной клетчатке были не только широко распространены на оба клетчаточных пространства, но изменения были глубокими и содержали наряду с некротическими скоплениями различной степени зрелости некрозы и свободно лежащие секвестры.

В подобной ситуации рассчитывать на успех консервативной терапии или минимальноинвазивных вмешательств вряд ли обосновано. И мы, полагаем, целесообразно использование следующей хирургической тактики ведения подобных больных, разработанной в клинике:

1. Двухподреберный доступ, подреберный слева или справа в зависимости от локализации некротических масс
 1. Широкое вскрытие сальниковой сумки и мобилизация правого и/или левого изгибов ободочной кишки
 2. Вскрытие правого и /или левого забрюшинного пространства
 3. Абдоминализация поджелудочной железы
 4. Максимальное сохранение поджелудочной железы
 5. Вскрытие всех гнойных затеков и удаление только свободно лежащих секвестров, отказ от насильственной некрэктомии, ограничение показаний к резекции поджелудочной железы
 6. Тампонирование сальниковой сумки и забрюшинного пространства, отказ от дренажных трубок
 7. Сужение раны провизорными швами
 8. Отказ от релапаротомий по «требованию» и выполнение этапных санаций каждые 48-72 часа.

Использование разработанной в клинике стратегии хирургического лечения инфицированного панкреонекроза без тенденции к отграничению позволило достичь вполне обнадеживающих результатов лечения этой тяжелой группы

больных. Так из 29 подобных больных умерло 5, что составляет 17% в этой группе больных.

Определение оптимального интервала между папиллотомией и холецистэктомией

С целью определения наиболее оптимального интервала между разрешением панкреатита и выполнением холецистэктомии при остром билиарном панкреатите легкого течения был проведен и отражен на графике ROC-анализ (Рисунок 3.5).

Было найдено разделяющее значение, позволяющее прогнозировать оптимальный перерыв между разрешением панкреатита и холецистэктомией. Судя по содержанию представленной графической модели, такое значение характеризуется наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Площадь под ROC-кривой при этом равняется $0,880 \pm 0,043$ с 95% ДИ: 0,796-0,964. Полученная модель является статистически значимой ($p < 0,001$).

Крайнее значение количества дней между разрешением явлений панкреатита у пациентов с легким течением и проведением операции (холецистэктомии) составило 5 дней. Такой промежуток времени позволил с высокой чувствительностью и высокой специфичностью, которые составили 77,8% и 82,0%, соответственно, прогнозировать благоприятный исход течения послеоперационного периода, а также более раннее восстановление клинических, лабораторных и инструментальных показателей, характеризующих разрешением явлений ОБП.

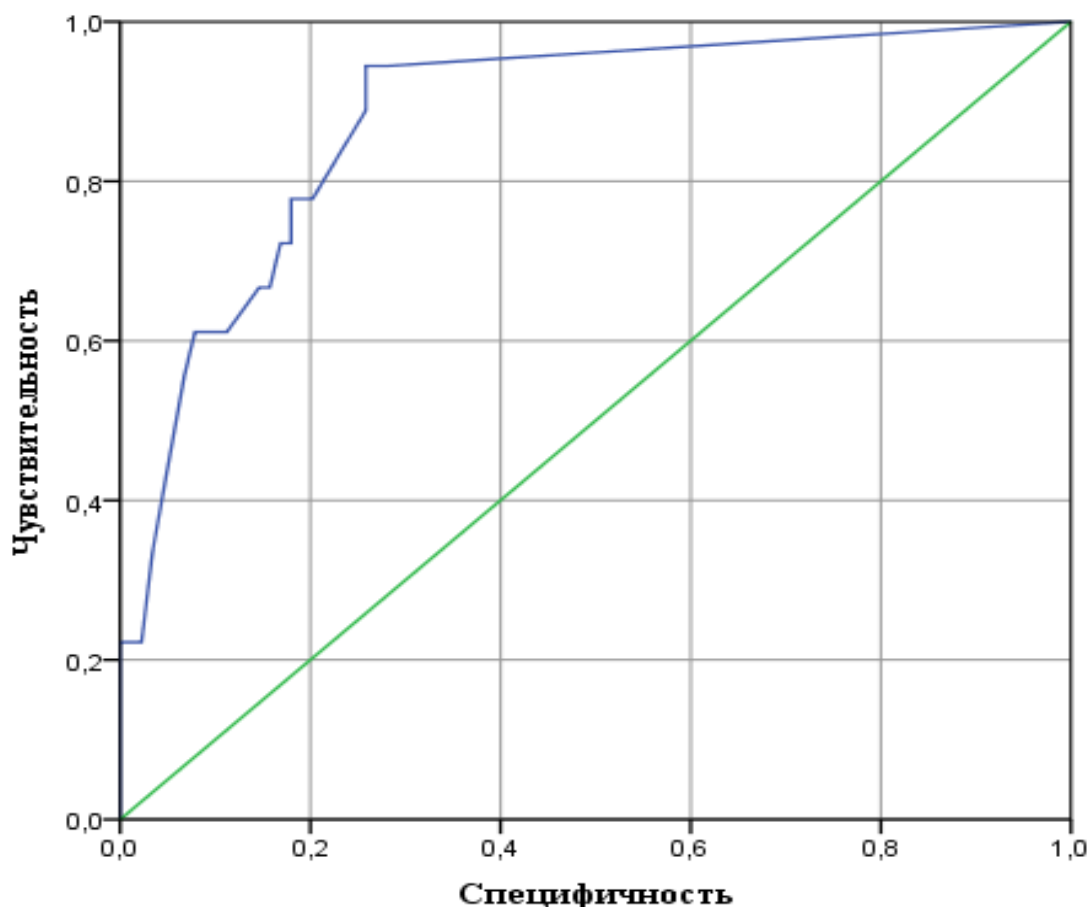


Рисунок 3.5 – ROC – кривая логистической регрессии, соответствующей взаимосвязи наиболее оптимального времени (дней) между разрешением панкреатита и холецистэктомией

По результатам проведенного нами исследования холецистэктомию при билиарном панкреатите легкого течения следует выполнять после разрешения панкреатита, как правило в срок от 3 до 7 суток. Холецистэктомию при билиарном панкреатите тяжелого течения следует выполнять после разрешения инфильтративных изменений желчного пузыря и поджелудочной железы.

ROC-анализ был проведен также с целью определения наиболее оптимального перерыва между папиллотомией и холецистэктомией. Было найдено разделяющее значение, позволяющее прогнозировать оптимальный перерыв между папиллотомией и холецистэктомией, обладающее наиболее лучшим сочетанием показателей чувствительности и специфичности. Выявленная

площадь под ROC-кривой, равнялась $0,825 \pm 0,079$ с 95% ДИ: 0,685-0,986. Выявленная модель является статистически значимой ($p=0,0065$) (Рисунок 3.6).

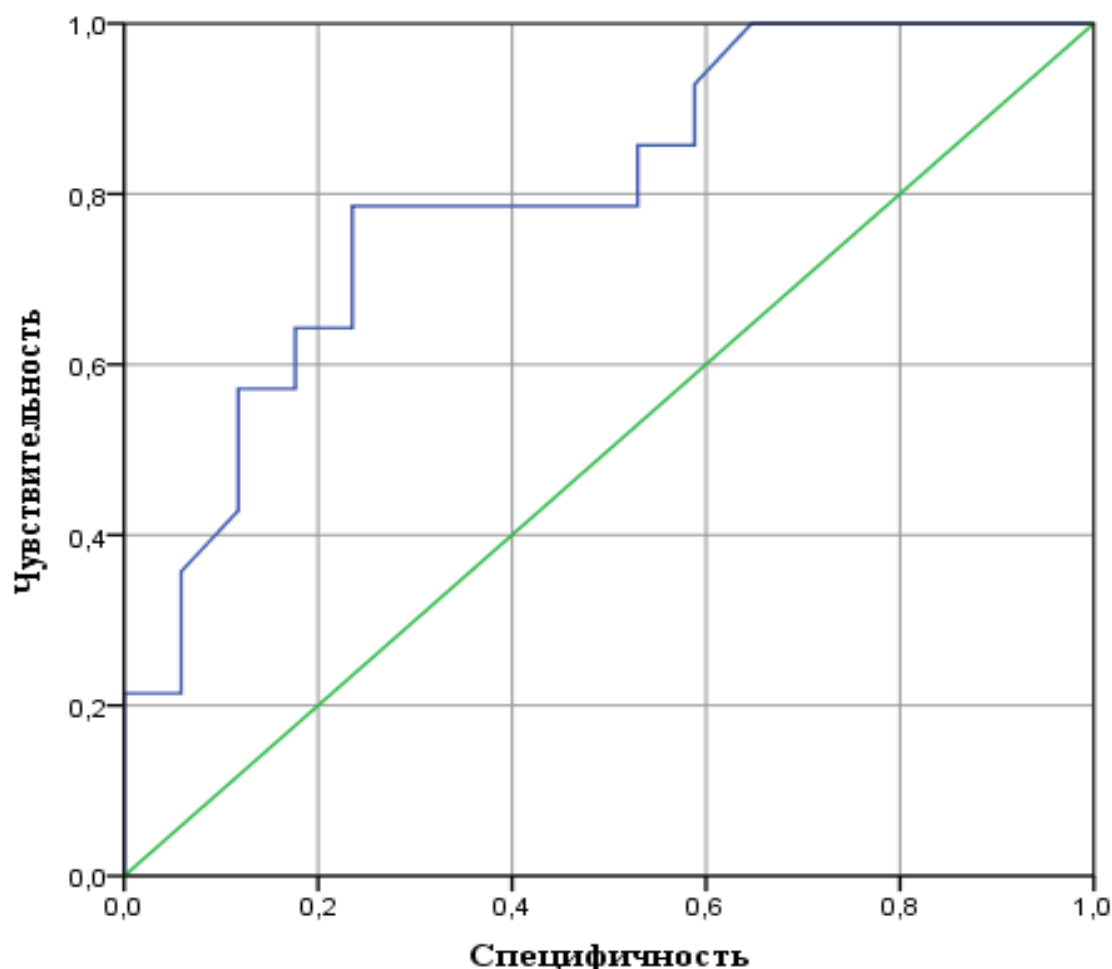


Рисунок 3.6 – ROC – кривая логистической регрессии, соответствующей взаимосвязи наиболее оптимального времени (дней) между папиллотомией и холецистэктомией

Повышение уровня эффективности лечения, а в последующем и реабилитации пациентов, включенных в исследование, достигалось только при непосредственном сочетании как консервативного, так и хирургического лечения. В частности, применение подходящей схемы антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии панкреатита с учетом микробиологического мониторинга в стационаре, клинико-лабораторных показателей, указывающих на выраженность эндотоксикоза, позволяло своевременно проводить коррекцию терапии на

основании индивидуальных особенностей и течения заболевания, возникающих сопутствующих осложнений, которые могли бы быть связаны с неблагоприятным течением заболевания.

Таким образом:

– важным условием успеха эндоскопической папиллотомии является опыт её проведения: подобная процедура должна выполняться чаще, чем 1 раз в 7 дней, её продолжительность не должна превышать 30 мин.;

– после проведения эндоскопической папиллотомии необходимы мониторинг больного с обязательной профилактикой панкреатита и инфицирования;

– холецистэктомию при легком течении билиарного панкреатита необходимо проводить после разрешения панкреатита, чаще всего в срок от 3 до 7 суток;

– холецистэктомию при билиарном панкреатите тяжелого течения необходимо выполнять после разрешения инфильтративных изменений желчного пузыря и поджелудочной железы.

Резюмируя результаты исследований в данной главе следует подчеркнуть, что при поступлении больного с острым панкреатитом, что подтверждается результатами лабораторного исследования активности α -амилазы крови, которая должна быть выше нормы в 3 раза, необходимо определить этиологию острого панкреатита. Уровень С-реактивного белка использовали в качестве прогностического фактора при тяжелом остром панкреатите. Прокальцитонин является наиболее чувствительным тестом для выявления панкреатической инфекции. Подтверждением инфицирования панкреонекроза является тонкоигольная пункция очага, получение гноя и бактериоскопия. Для этой цели наилучшим образом служит ультразвуковое исследование. Если при первичном УЗИ не выявляются камни желчного пузыря или сладж, холангиоэктазия, то требуется повторное УЗИ или, что более демонстративно, магнитнорезонансная холангио-и панкреатография или Эндо-УЗИ. Также полагаем, что эти методы наиболее информативны для диагностики и безопасны, в отличии от

эндоскопической холангио- и панкреатографии. Почему нами последний метод для распознавания билиарного панкреатита использовался крайне редко и всегда с лечебной целью.

Почти все известные руководства, основанные на пересмотре классификации Атланты (1992) и метаанализе клинических наблюдений не рекомендуют выполнять компьютерную томографию с контрастным усилением ранее 72 часов от начала заболевания, когда данное исследование дает частоту обнаружения характерных патологических изменений поджелудочной железы и парапанкреатического пространства близко к 100%. Одновременно исследование позволяет стадировать тяжесть заболевания, выявить осложнения и идентифицировать количественное определение панкреонекроза. Однако, при неясности диагноза это исследование при поступлении больного в клинику позволяет дифференцировать острый панкреатит и другие неотложные состояния брюшной полости.

Наши наблюдения показали, что не существует однозначно эффективных систем прогнозирования течения тяжелого острого панкреатита. Тем не менее, APACHE II является одной из наиболее точных в оценке индекса тяжести при повседневном применении для предсказания тяжести, органной недостаточности и смерти. Однако, оценка тяжести течения острого панкреатита. может занимать до 24 часов и это представляет потерю времени, а как известно, «время, фактор риска» особенно при персистирующем или фульминантном течении острого панкреатита. Поэтому, полагаем, что в целом ряде случаев субъективная оценка тяжести состояния больного оказывается правильной, что затем подтверждается лабораторными и специальными методами исследования. Так называемые «прикроватные» признаки тяжелого панкреатита включали в себя возраст свыше 60 лет, ожирение, лихорадку, нарушение психического статус, выпот в плевральной полости, а также высокие мочевины и креатинин, присутствует системный воспалительный ответ.

Применение антибиотиков при остром панкреатите в течение длительного времени является предметом дискуссии. Известно, что их использование снижает

частоту инфицирования, но не уменьшает количество летальных исходов. Исходя из этого считаем, что антибиотики рекомендуются для профилактики нагноения и всегда показаны при инфицированном панкреонекрозе даже в эмпирическом режиме. В этом случае антибиотикотерапия должна быть эффективной как в отношении аэробов, так и в отношении анаэробов. Рутинное использование противогрибковых препаратов не предполагается. Если же при тонкоигольной пункции и посеве выявлены грибы, то, во-первых, прогноз течения заболевания ухудшается, а, во-вторых, назначают противогрибковые препараты и антибиотики исходя из чувствительности к ним высеянных микробов.

Боль является кардинальным симптомом острого панкреатита и при вклинении камня в большой дуоденальный сосочек она чрезвычайная. Лишь неотложное устранение вклинения, желчной и панкреатической гипертензии позволяет купировать болевой синдром. В всех остальных случаях тяжелого острого панкреатита с успехом используем эпидуральную анестезию.

Нами также рекомендуется энтеральное зондовое питание и деконтаминация кишечника не всасывающимися антибиотиками с помощью зонда устанавливаемого при эндоскопии или во время «открытой» операции. Этот прием позволяет поддерживать слизистый барьер кишки, избежать кишечной недостаточности и инфицирования панкреонекроза при транслокации бактерий через кишечную стенку. Полагаем, что проведение этих профилактических мероприятий позволяет снизить частоту инфицирования, полиорганную недостаточность и смертность.

Наши наблюдения показали, что эндоскопическая папиллотомия однозначно показана и эффективна при вклинении камня в большой дуоденальный сосочек и эта процедура должна быть выполнена в ближайшие 20-100 мин после поступления и подтверждения билиарного панкреатита. Лишь подобный подход в лечении этого состояния позволяет надеяться на успех.

В то же время, рутинная эндоскопическая папиллотомия при билиарном панкреатите легкого течения, а также при прогнозируемом тяжелом течении, что подтверждается также крайне высокими цифрами амилазы крови, но без холангита

и признаков обструкции билиарного дерева, эта процедура не рекомендуется. Однако, полагаем, что последнее замечание не окончательное и требуется дальнейшее изучение этого вопроса, направленное на своевременное распознавание билиарного панкреатита на почве микролитиаза. Для его выявления при отсутствии желчной гипертензии необходимо рутинное применение эндо УЗИ, что в настоящее время не может быть осуществимо в большинстве хирургических стационаров. Также дополнительного изучения требует эффективность и безопасность рутинного стентирования главного панкреатического протока при билиарном панкреатите. Мы успешно используем катетеризацию главного панкреатического протока и аспирацию вязкого панкреатического секрета, лишь в отдельных наблюдениях эта процедура выполнялась повторно в связи с недостаточной эффективностью

Полагаем, абсолютным показанием для эндоскопической папиллотомии при билиарном панкреатите является развитие механической желтухи, холангита, гипертензии в желчном и панкреатическом протоках. Такой подход к хирургической тактике при билиарном панкреатите приводит к значительному снижению числа местных и системных осложнений.

Развитие стерильных или инфицированных скоплений поджелудочной железы, как правило, требует их дренирования под контролем ультразвукового исследования, если стерильные скопления более 10 см или множественные, а инфицированные должны быть ограниченными, одиночными и содержать не более 100.0 мл. В противном случае их разрешение пункционно-катетеризационным методом, как показали наблюдения, оказываются неэффективными.

Среди больных билиарным панкреатитом нам не встретились осложнения течения заболевания, вынуждавшие к ранним хирургическим вмешательствам. В то же время мы наблюдали у больных переведенных из других лечебных учреждений после выполнения различных минимальноинвазивных вмешательств их неэффективность, что служило показанием к неотложной «открытой» операции. Однако, при билиарном панкреатите в отличие от алкогольного, мы не наблюдали

нарастающий абдоминальный компартмент-синдром, развитие аневризм селезеночной артерии и кровотечения, ишемию кишечника, возникновение кишечных свищей.

Выявление или обоснованные подозрения на инфицированный билиарный панкреонекроз без тенденции к отграничению, что устанавливается консилиумом на основании данных специальных и лабораторных исследований, служили показанием для «открытого» хирургического вмешательства.

Наши наблюдения показали, что оптимальным сроком выполнения «открытого» вмешательства при инфицированном панкреонекрозе является 4 -6 недель после атаки острого панкреатита, когда больной выведен из полиорганной недостаточности, а проводимая в полном объеме интенсивная терапия приводит к организации панкреонекроза, демаркации некроза от жизненно важных органов и магистральных сосудов, что позволяет избежать интраоперационных осложнений. Если, конечно, нет таких специальных показаний как нарастающий компартмент синдром, нарушение эвакуации из желудка, некроз поперечной ободочной кишки, кишечные свищи или кишечная непроходимость.

Важным вопросом является выбор хирургической стратегии при инфицированном панкреонекрозе без тенденции к отграничению и неэффективности минимальноинвазивных вмешательств.

Разработанная в клинике хирургическая тактика ведения больных методом «открытого живота» показала достаточно высокую эффективность в лечении этой тяжелой группе больных, что доказано наблюдениями за больными как билиарным, так и алкогольным панкреатитом. Подтверждением обоснованности подобного подхода к лечению подобных больных могут быть также и рекомендации Всемирного общества неотложных хирургов, в которых одним из ключевых слов указан «открытый живот».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый панкреатит – одно из широко распространенных заболеваний пищеварительной системой и занимает важное место в структуре госпитализаций [153]. При этом у 15-20% пациентов наблюдается острый панкреатит тяжелого течения, ассоциированный с высокой летальностью [160; 75]. Билиарная этиология является одной из самых частых в структуре острого панкреатита, в связи с чем особенно актуальной проблемой становится поиск оптимальных методов диагностики и терапии острого билиарного панкреатита [113; 169; 51].

В настоящее время пропагандируется активная хирургическая тактика лечения ЖКБ, широкое внедрение лапароскопической холецистэктомии и эндоскопической ретроградной панкреато- и холангиографии с возможностью выполнения папиллотомии и экстракции камней. Однако результаты лечения посредством хирургического вмешательства у пациентов с острым билиарным панкреатитом оставляют желать лучшего, поскольку при тяжелых формах этого заболевания летальность достигает 15-30% [14]. Поэтому общие и местные осложнения острого билиарного панкреатита, возникающие при длительном течении заболевания диктуют необходимость разработки аргументированных рекомендаций по достижению главной цели – спасению жизни больного.

В частности, актуально своевременное распознавание специфических лабораторных и данных специальных исследований, характерных для острого билиарного панкреатита, необходимо обоснование выбора вида хирургического пособия, минимально инвазивного или "открытого", в зависимости от изменений желчного пузыря, протоков, поджелудочной железы, панкреатического и брюшинного пространства [1; 106]. Требуется окончательного решения вопрос о необходимости, эффективности и опасности эндоскопической папиллотомии в условиях осложненного течения, а также определение сроков выполнения холецистэктомии после купирования острого билиарного панкреатита различных степеней тяжести.

Целью нашего исследования стала разработка рациональной хирургической тактики лечения больных с острым билиарным панкреатитом, а к основным задачам отнесено:

- определение принципов выбора метода хирургического пособия при остром билиарном панкреатите в зависимости от степени тяжести течения этого заболевания;

- обоснование эффективности выполнения папиллотомии у больных с острым билиарным панкреатитом, осложненным холедохолитиазом, механической желтухой и холангитом;

- выявление «интервала безопасности» между эндоскопической папиллотомией и выполняемой холецистэктомией;

- разработка алгоритма выбора хирургического вмешательства в зависимости от выявленной патологии желчного пузыря, желчных протоков и поджелудочной железы, изменений парапанкреатического и забрюшинного пространства;

- доказательство вероятной опасности длительного протекания острого билиарного панкреатита и его перерождения в инфицированный панкреонекроз без тенденции к отграничению.

Нами проведено ретроспективное исследование 378 больных с острым билиарным панкреатитом, наблюдаемых в клинике за период свыше 10 лет. Критерием включения в исследования был доказанный билиарный панкреатит – наличие желчнокаменной болезни, амилаза крови в 3 раза выше нормы.

Возраст пациентов с острым билиарным панкреатитом составлял от 18 до 90 лет. В структуре пациентов преобладали лица от 20 до 50 лет, то есть трудоспособного возраста, их доля составила 84,7% (62 больных). Число пациентов пожилого возраста и старческого возраста равнялось 8,3% в первой группе и 8,9% во второй группе. В исследование были включены 31 мужчина (41,9%) и 43 женщины (58,1%).

При оценке степени тяжести состояния использовали систему Sequential Organ Failure Assessment – SOFA. Оценку тяжести общего состояния и степени

выраженности полиорганной недостаточности у пациентов панкреонекрозом производили с применением российской классификации острого панкреатита. Данная классификация была принята Российским обществом хирургов в 2014 году и предполагает оценивание тяжести и прогнозирование течения острого панкреатита исходя из возможностей лабораторных и специальных методов исследования.

Для диагностики острого билиарного панкреатита важное значение имеют как клиническая картина и анамнестические данные, так и лабораторные показатели (гиперамилаземия и гиперлипаземия), а также инструментальные методы, причем первой линией является УЗИ [56; 62; 51]. При сложностях диагностики, а также в отсроченном периоде используется КТ с контрастированием, эндо-УЗИ или МРХПГ, а при подозрении на холангит или холангиолитиаз – ЭРХПГ с ЭПСТ в качестве метода лечения [56; 62].

В качестве инструментальных методов использовались общепринятые инструментальные приемы и способы исследования заболеваний, из числа которых к основным отнесены следующие: регистрация электрокардиограммы, ультразвуковые методы диагностики, с помощью которых обследовались органы брюшной полости при поступлении и в динамическом режиме спустя каждые 24-48 час. после начала консервативной терапии больного. По результатам ультразвукового исследования было выявлено, что в 10% случаев камни в желчном пузыре и холедохэктазия не обнаруживались первично. Поэтому нередко приходится повторять исследование более опытным УЗИ-диагностом на следующий день после поступления больного. При этом осуществлялась магнитно-резонансная холангиопанкреатография с целью выявления архитектоники внепеченочных, холангиэктазии, микролитиаза и сладжа желчного пузыря и желчных протоков, холангиэктазии, микролитиаза и сладжа желчного пузыря и желчных протоков. Применялась также компьютерная томография с контрастированием для пациентов с подозрением на панкреонекроз и скопление жидкости.

Эзофагогастродуоденоскопия позволила выявить косвенные признаки панкреатита и провести дифференциальную диагностику с распространенными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки. Она также обеспечила внимательный осмотр большого дуоденального сосочка на предмет характерных последствий эвакуации камней в двенадцатиперстную кишку и мелких камней в просвете кишки. Лапароскопия была применена для дифференциальной диагностики, в первую очередь в тех случаях, когда не удавалось выявить наличие панкреонекроза другими инструментальными методами. Также лапароскопию использовали с целью уточнения характера перитонеального экссудата, выраженности и распространенности воспалительно-деструктивных изменений поджелудочной железы. Эндо-УЗИ наиболее информативный метод, особенно для выявления сладжа и микролитиаза в общем желчном протоке. ЭРХПГ и ЭПСТ помогали уточнить природу панкреонекроза и выявить показания к какому-либо малоинвазивному или традиционному вмешательству, кроме того ЭРХПГ выполнялась как контрольное исследование после ЭПСТ [7; 66].

Для диагностики инфекционного процесса выявляли признаки системной воспалительной реакции, признаки и степень выраженности полиорганной недостаточности. Оценка которой проводилась на основании клинической картины заболевания, лабораторных показателей, результатов инструментальных методов исследования и с использованием компьютерных версий алгоритмов расчета интегральных систем-шкал APACHE II [2; 58].

У всех больных при подозрении на развитие инфицированных скоплений или генерализации инфекционного процесса, а также у пациентов, прошедших оперативное лечение проводилось бактериологическое исследование биологических сред. При идентификации микроорганизмов было выявлено, что при тяжелом течении инфекционного процесса, а именно при панкреатогенной инфекции доминирует грамотрицательная флора, которая была выявлена в 70,1% образцов культур. Нами подтверждается, что антибактериальная терапия, наряду с хирургическими методами лечения, имеет решающее значение в профилактике

инфицированного панкреонекроза и купирования острого холангита на фоне желчнокаменной болезни и холедохолитиаза.

В исследовании выделены 2 группы больных. Первую группу составили 304 (80%) пациента с легким течением заболевания и вторую, представляющую наибольший интерес для практической хирургии – 74 (20%) пациента со средним и тяжелым течением. Необходимо отметить, что среди последней группы 25 больных с тяжелым течением заболевания, как правило, с инфицированным панкреонекрозом без тенденции к отграничению были переведены из других лечебных учреждений после ранее выполненных различных транскутанных или «открытых» оперативных вмешательств.

Весьма показательными представляются сроки камненосительства в желчном пузыре – от 3 до 27 лет. Причиной этого в 46% наблюдений был отказ больных от предлагаемого хирургического вмешательства. У 28% больных имелись сопутствующие заболевания, как правило, сердечной системы, что ранее служило причиной отказа им в оперативном лечении. Другие 26% больных не имели клинических симптомов желчнокаменной болезни и не обследовались. Особо следует отметить 6 родильниц, 4 из которых знали о заболевании желчнокаменной болезнью. Однако им не рекомендовалась профилактической холецистэктомия перед беременностью. Еще 2 родильницы не знали о страдании желчнокаменной болезнью. Следует также подчеркнуть, что в 61% наших наблюдений острого билиарного панкреатита с тяжелым течением выявлен микролитиаз или сладж желчного пузыря.

В обеих группах больных использовали общепринятую хирургическую тактику. Больные легкой степенью тяжести панкреатита были госпитализированы в общехирургическое отделение, и им проводилось базисное консервативное лечение согласно рекомендаций РОХ и приказа №83 ДЗМ.

Пациенты из первой группы лечились в общехирургическом отделении. Им выполнялась катетеризация центральной вены, коррекция водно-электролитных нарушений, обезболивание, антибиотики, октреотид, антимиediatorная терапия.

Как правило, 3-е суток приступ купировался посредством операции – лапароскопической холецистэктомии.

Среди больных острым панкреатитом со средним и тяжелым течением заболевания у 5 выявлено вклинение камня в большой дуоденальный сосочек, у 9 – деструкция желчного пузыря и стерильное скопление поджелудочной железы, 9 – деструкция желчного пузыря и инфицированное скопление поджелудочной железы, у 22 – холедохолитиаз, холангит, механическая желтуха, у 29 – инфицированный панкреонекроз без тенденции к отграничению.

Большая часть больных панкреатитом средней и тяжелой степени (56) прибыли в стационар после осмотра бригадой скорой медицинской помощи с неотложными показаниями. Другая часть пациентов со средним и тяжелым течением заболевания, как правило, с инфицированным панкреатитом без тенденции к отграничению в основном была переведена из других стационаров после ранее выполненных различных пункционных, пункционно-катетеризационных, минимальноинвазивных или открытых оперативных вмешательств.

Отдельного обсуждения, прежде всего организации лечения, требуют больные с установленным билиарным панкреатитом, вклинением камня в большой дуоденальный сосочек или холедохолитиазом, механической желтухой и холангитом. Эта группа больных находится под особо пристальным вниманием ввиду того, что «время – это фактор риска» и при длительной обструкции устья главного панкреатического протока или внепеченочных желчных протоков возникают трудно устранимые осложнения, чаще всего панкреонекроз и гнойный холангит и абсцессы печени.

В частности, больные с вклинением камня в большой дуоденальный сосочек, как показали наши наблюдения, требуют устранения патологического состояния в ближайшее время после выявления. Так, в наших наблюдениях всем больным эндоскопическая папиллотомия выполнена спустя 20-100 минут после поступления. Именно выполнение эндоскопической папиллотомии в экстренном порядке позволило избежать прогрессирования острого панкреатита, купировать

его и после разрешения отека поджелудочной железы выполнить лапароскопическую холецистэктомию. В данной группе летальных исходов не было.

Такого рода активный подход необходим к больным, у которых, наряду с билиарным панкреатитом, имеется холедохолитиаз, холангит и механическая желтуха. Если вклинение камня в большой дуоденальный сосочек и эффективность папиллотомии при этом не вызывает сомнений, то отмеченное второе состояние на протяжении длительного времени имеет как сторонников, так и противников. Основания за то и другое мнение будут освещены ниже, однако надо подчеркнуть, что мы являемся сторонниками активной папиллотомии при билиарном панкреатите, сопровождаемым выявлением микролитиаза или хеоледохолитиаза, холангитом и механической желтухой. Подтверждением обоснованности подобной хирургической тактики может быть наблюдение за 22 подобными больными, у которых после эндоскопической папиллотомии, литоэкстракции успешно разрешены холангит, желтуха и наступил регресс острого билиарного панкреатита. Особо следует подчеркнуть, что из этих 22 больных 7 были переведены после консультации из других лечебных учреждений, где воздерживались от эндоскопической папиллотомии в течение 2-5 суток и продолжали консервативное лечение.

Так, из 22 больных 14 оперированы в ближайшие 2-3 недели после разрешения острого панкреатита, желтухи и холангита, причем в 3 наблюдения выполнена конверсия и «открытая» холецистэктомию. Еще 4 больных были оперированы также «открытым» способом в связи с развитием острого холецистита через 3 дня после выполнения эндоскопической папиллотомии. Другие 3 больных были оперированы через 4-7 дней после эндоскопической папиллотомии в связи с развитием не только острого холецистита, но и миграцией камней из желчного пузыря в желчные протоки с развитием желтухи. Выполнена «открытая» холецистэктомию, холедохолитотомия и Т-дренирование желчных протоков. Наблюдавшийся еще 1 больной был оперирован через 2 месяца после эндоскопической папиллотомии в связи с поздним обращением в клинику, однако

за это время больной отметил 3 приступа болей в правом подреберье, лечился самостоятельно. В контрольной группе умерло 4 больных. Трое из них в связи с развитием инфицированного панкреонекроза без тенденции к отграничению и один после возникновения множественных милиарных абсцессов печени на фоне стерильного панкреонекроза.

У пациентов с деструкцией желчного пузыря (9) и жидкостными скоплениями проводилось дренирование желчного пузыря и стерильных жидкостных скоплений под УЗИ контролем с последующим выполнением холецистэктомии.

При формировании инфицированных отграниченных скоплений (9) было выполнено пункционно-катетеризационное лечение или «открытое» вмешательство; холецистэктомия после разрешения осложнений.

Развитие стерильных или инфицированных скоплений поджелудочной железы, как правило, требует их дренирования под контролем ультразвукового исследования, если стерильные скопления более 10 см или множественные, а инфицированные должны быть отграниченными, одиночными и содержать не более 100 мл. В противном случае их разрешение пункционно-катетеризационным методом, как показали наблюдения, оказываются неэффективными.

Коррекция возникающих нарушений при средней и тяжелой степени острого панкреатита, главным признаком которых является транзиторная или нарастающая полиорганная недостаточность, начиналась с установки центрального венозного катетера, установки назоеюнального зонда с целью деконтаминации кишечника и энтерального питания, эпидурального катетера для проведения анестезии. Проводилась антибиотикотерапия препаратами широкого спектра действия, профилактика стрессовых язв, обязательна ингибция внешнесекреторной функции поджелудочной железы октреотидом, антимиаторная терапия, экстракорпоральная детоксикация при превышении 15 баллов по шкале APACHE II.

Нами наблюдалось 29 больных с инфицированным панкреонекрозом без тенденции к отграничению. В последние 3 года в комплексе с указанными лечебными мероприятиями применяли антимиediatorную терапию ксефокамом с целью подавления цитокиновой атаки. В зависимости от обнаружения изменений функций органов и систем дополнительно осуществлялась их восстановление. Результатом подобной лечебной тактики было успешное предотвращение эволюции панкреатита средней степени тяжести с транзиторной полиорганной недостаточностью в тяжелую степень у 14 больных.

В 22 наблюдениях из 29 с инфицированными скоплениями без тенденции к отграничению был выбран метод «открытого» живота. Выполнены холецистэктомия, холедохолитотомия и Т-дренирование желчных протоков. «Открытый» живот применен в 7 случаях, однако осуществить холецистэктомию и вмешательство на желчных протоках из-за выраженности инфильтративных изменений оказалось невозможно. Поэтому вынужденно использованы холецистолитотомия и холецистостомия.

В такой ситуации рассчитывать на успех консервативной терапии или минимальноинвазивных вмешательств вряд ли будет обоснованно. Полагаем, что целесообразно использовать следующие разработанные в клинике принципы рациональной хирургической тактики ведения подобных больных:

- двухподреберный доступ, подреберный слева или справа в зависимости от локализации некротических масс.
- широкое вскрытие сальниковой сумки и мобилизация правого и/или левого изгибов ободочной кишки.
- вскрытие правого и /или левого забрюшинного пространства.
- абдоминализация поджелудочной железы.
- максимальное сохранение поджелудочной железы [1].
- вскрытие всех гнойных затеков и удаление только свободно лежащих секвестров, отказ от насильственной некрэктомии, ограничение показаний к резекции поджелудочной железы.

- тампонирование сальниковой сумки и забрюшинного пространства, отказ от дренажных трубок.
- сужение раны провизорными швами.
- отказ от релапаротомий по «требованию» и выполнение этапных санаций каждые 48-72 часа [1].

Использование разработанной в клинике стратегии хирургического лечения инфицированного панкреонекроза без тенденции к отграничению позволило достичь вполне обнадеживающих результатов лечения этой исключительно тяжелой группы больных. Так из 29 подобных больных умерло 5, что составляет 17% в рассматриваемой когорте больных.

С одной стороны, проведенное исследование заставило нас пересмотреть хирургическую тактику в сторону более активного выполнения эндоскопической папиллотомии. С другой стороны, мы убедились в том, что неэффективное лечение билиарного панкреатита со временем полностью ассоциирует его с течением алкогольного панкреатита. При этом возникают одинаковые с алкогольным панкреатитом местные и общие осложнения, что требует соответствующих компетенций в выполнении рациональных хирургических пособий.

ВЫВОДЫ

1. Решающее значение при выборе рациональной тактики ведения при остром билиарном панкреатите имеют тяжесть состояния больного, показатели лабораторного исследования, выявление органических изменений билиарного тракта, поджелудочной железы, вовлеченность в воспалительный процесс забрюшинного пространства. Эти данные позволяют установить показания к эндоскопической папиллотомии, экстракции камней желчных протоков, а также к разрешению гипертензии желчных и панкреатических протоков, дренированию жидкостных скоплений или «открытой» операции.

2. Эндоскопическая папиллотомия при остром билиарном панкреатите не рекомендуется при отсутствии холедохолитиаза, механической желтухи, холангита и обструкции билиарного дерева. Данная процедура эффективно разрешает обструкцию желчных и панкреатических протоков при остром билиарном панкреатите и устраняет протоковую гипертензию, являющиеся основной причиной гнойного холангита и некротического панкреатита.

3. Холецистэктомию, как правило, лапароскопическую, целесообразно выполнять после консервативного разрешения легкого билиарного панкреатита в ближайшие 3-7 суток после атаки без выписки из стационара, в том числе и ввиду опасности рецидива заболевания. После выполнения эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии и эндоскопической папиллотомии оправдано выполнение холецистэктомии также без выписки из стационара, если процедура выполнена без осложнений. При остром билиарном панкреатите, осложненном стерильным или инфицированным жидкостными скоплениями, холецистэктомию следует отложить до полного их разрешения и устранения системной воспалительной реакции.

4. Предлагаемый алгоритм обследования и лечения билиарного панкреатита, а также обоснованные показания к различным видам оперативного вмешательства позволили индивидуализировать хирургическую тактику и

избежать летальных исходов во всех случаях, кроме острого билиарного панкреатита, осложненного одно- или двусторонней флегмоной забрюшинного пространства.

5. Длительное, свыше 4 недель, течение острого билиарного панкреатита, запоздалое поступление больного в специализированное отделение и малоэффективное оперативное вмешательство приводят к изменениям поджелудочной железы, парапанкреатического и забрюшинного пространств, аналогичным при остром алкогольном панкреатите, что наблюдалось у 29 больных. Наиболее эффективным оперативным пособием в этих наблюдениях оказалось применение метода «открытого живота».

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У 10% больных с острым билиарным панкреатитом, прошедших первичное обследование после поступления в клинику, холелитиаз не выявлялся, а потому требуются повторные их обследования в ближайшие часы.

2. Для острого билиарного панкреатита, в отличие от алкогольного, характерно повышения амилазы крови в момент атаки свыше 800 ед., у ряда больных – свыше 1500-4000 ед. Эта группа больных, ввиду опасности панкреатогенного шока и системных осложнений, требует госпитализации в реанимационное отделение и лечебной тактики как при тяжелом остром панкреатите.

3. При вклинении камня в большой дуоденальный сосочек, а также при билиарном панкреатите мы рекомендуем эндоскопическую папиллотомию в первые часы, при холедохолитиазе, механической желтухе, холангите и остром билиарном панкреатите - эндоскопическую папиллотомию, выполненную в первые сутки после поступления пациента в клинику.

4. Легкая степень острого билиарного панкреатита оправдывает выполнение холецистэктомии, как правило, лапароскопической в течение 3-7 дней после атаки панкреатита, т.е. в течение одной госпитализации. Это исключает опасность осложнений желчнокаменной болезни в период ожидания санационной холецистэктомии.

5. При тяжелой степени острого билиарного панкреатита холецистэктомию следует выполнять после разрешения воспалительных изменений гепатопанкреатобилиарной зоны, в основном через 4-6 недель после атаки этого заболевания.

6. Целесообразно широкое использование пункционно-катетеризационных методов при возникновении жидкостных скоплений поджелудочной железы и холецистостомии при одновременном остром холецистите.

7. При обоснованных подозрениях на инфицированный билиарный панкреатит без тенденции к отграничению в диагностических целях

рекомендуется использовать тонкоигольную пункцию, бактериоскопию и посев пунктата.

8. Следует учитывать, что длительное течение, консервативное лечение, запоздалое и малоэффективное оперативное лечение острого билиарного панкреатита приводит к таким же изменениям поджелудочной железы, парапанкреатического и забрюшинного пространства, как и при алкогольном остром панкреатите.

9. При остром инфицированном билиарном панкреатите без тенденции к отграничению наиболее эффективным приемом лечения показал себя метод «открытого живота».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | |
|-----------|--|
| APACHE II | - Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation |
| BISAP | - Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis |
| CTSI | - Computed Tomography Severity Index |
| DBCAPS | - Determinant-Based Classification of Acute Pancreatitis |
| IAP/APA | - International Association of Pancreatology/American Pancreatic Association |
| SOFA | - Severity of Organ Failure Assessment |
| suPAR | - Soluble urokinase plasminogen activator receptor |
| VRP | - Visualization, Route, Purpose |
| АД | - артериальное давление |
| АЛТ | - аланинаминотрансфераза |
| АСТ | - аспартатаминотрансфераза |
| БДС | - большой дуоденальный сосочек |
| ДИ | - доверительный интервал |
| ДПК | - двенадцатиперстная кишка |
| ЖКБ | - желчнокаменная болезнь |
| ИЛ | - интерлейкин |
| КТ | - компьютерная томография |
| ЛИИ | - лейкоцитарный индекс интоксикации |
| ЛПНП | - липопротеиды низкой плотности |
| МРТ | - магнитная резонансная томография |
| МРХПГ | - магнитная резонансная холангиопанкреатография |
| ОБП | - острый билиарный панкреатит |
| ОН | - органная недостаточность |
| ОП | - острый панкреатит |
| ПОН | - полиорганная недостаточность |
| РОХ | - Российское общество хирургов |

| | |
|----------|--|
| СВР | - системная воспалительная реакция |
| СРБ | - С-реактивный белок |
| УЗИ | - ультразвуковое исследование |
| ФГДС | - фиброгастродуоденоскопия |
| ЧДД | - частота дыхательных движений |
| ЧСС | - частота сердечных сокращений |
| ЭГДС | - эзофагогастродуоденоскопия |
| ЭДТА | - этилендиаминтетрауксусная кислота |
| Эндо-УЗИ | - эндоскопическое ультразвуковое исследование |
| ЭРХПГ | - эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография |
| ЭПСТ | - эндоскопическая папиллосфинктеротомия |

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамов, А.А. Хирургическое лечение острого холецистита и его осложнений: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27/ Абрамов Алексей Алексеевич; ГОУ ВПО ММА им. И. М. Сеченова. – Москва, 2005. – 150 с.
2. Антибактериальная терапия инфицированного панкреонекроза в многопрофильном хирургическом стационаре / В.В. Савельев, Н.М. Гоголев, С.Х. Шамаева, А.Ф. Потапов, У.С. Портнягина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 4 (86). – С.78-83.
3. Баврина, А.П. Современные правила применения корреляционного анализа/ А.П. Баврина, И.Б. Борисов // Медицинский альманах. – 2021. - №3(68). – С. 70-79.
4. Балныков, С.И. Предикторы высокой вероятности летального исхода у больных с изначально прогнозируемым легким течением панкреонекроза / С.И. Балныков, Т.Ф. Петренко // Хирургия. – 2010. - № 3. – С. 37-40.
5. Васильев, Ю.В. Билиарный панкреатит / Ю.В. Васильев, Э.Я. Селезнева, Е.А. Дубцова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. - № 7. – С. 79-84.
6. Васильченко, М.И. Инструментальная и лабораторная диагностика раннего периода осложнений у больных с острым панкреатитом/ Васильченко М.И., Ратчик В.М., Эльдарова З.Э. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. - №204 (8). – С. 107-112.
7. Вопросы диагностики и хирургического лечения острого билиарного панкреатита (обзор литературы) / З.Э. Эльдарова, И.А. Каприн, А.Г. Мыльников, В.П. Глабай // Русский Медицинский Журнал. – 2022. – №30(12). – С.48-56.
8. Всемирное общество экстренной хирургии выпустило обновленное руководство по лечению тяжелого острого панкреатита [Электронный ресурс]//Madmed.Media.25.08.2019.URL:<https://madmed.media/acutepancreatitis/> (дата обращения 20.09.2022)

9. Гарант: Garant.ru Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 05 февраля 2020 г. № 83 "О внесении изменений в приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 27.06.2018 № 446" //, 2022. URL: <https://base.garant.ru/71627962/#friends> (дата обращения 20.09.2022)

10. Диагностика и лечение острого панкреатита / А.С. Ермолов, П.А. Иванов, Д.А. Благовестнов и др. – Москва: Видар-М, 2013. – 382 с.

11. Дибиров, М.Д. Результаты адекватного лечения билиарного панкреатита / М.Д. Дибиров, М.В. Косаченко // Тезисы докладов общерос. хирургич. форума с междунар. участием (Москва, 3-6 апреля, 2018 г.) // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т. 16. – №1-2. – С. 44-45.

12. Затевахин, И.И. Панкреонекроз (диагностика, прогнозирование и лечение)/ И. И. Затевахин, М. Ш. Цициашвили, М. Д. Будурова, А. И. Алтунин// монография. – Москва: Научная книга, 2007. – 224 с.

13. Зверева, А.А. Дифференцированный подход к эндоскопическим лечебно-диагностическим вмешательствам при остром панкреатите и панкреонекрозе: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.17/ Зверева Анна Александровна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2019. – 24 с.

14. Каприн, И.А. Хирургическое лечение и осложнения операций при остром панкреатите тяжелого течения/ И.А. Каприн, З.Э. Эльдарова, В.П. Глабай // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5. - № 4. – С. 72-81.

15. Ким, Д.А. Обоснование хирургической тактики при остром тяжелом некротизирующем панкреатите: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Ким Денис Александрович; ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Министерства Здравоохранения Российской Федерации. – Новосибирск, 2018. – 23 с.

16. Классификация острого панкреатита: современное состояние проблемы / С.Ф. Багненко, В.Р. Гольцов, В.Е. Савелло, Р.В. Вашетко // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2015. – Т. 174. - № 5. – С. 86-92.

17. Косаченко, М.В. Стентирование главного панкреатического протока при остром билиарном панкреатите: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Косаченко Михаил Владимирович; ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. - Москва. - 2021. – 26 с.

18. Куликов, Д. В. Патогенетическое лечение ферментативного парапанкреатита в комплексной терапии острого деструктивного панкреатита: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Куликов Дмитрий Викторович; ГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский Университет им. акад. И. П. Павлова Министерства Здравоохранения Российской Федерации. - Москва, 2021. – 20 с.

19. Литвин, А.А. Инфицированный панкреонекроз: компьютерное прогнозирование, профилактика, диагностика и хирургическое лечение: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.17 / Литвин Андрей Антонович; Гомельский государственный медицинский университет Республика Беларусь. – Москва, 2015. – 47 с.

20. Лукин, А.Ю. Диагностическое моделирование и персонифицированное лечение больных панкреонекрозом: дисс... докт. мед. наук: 14.01.17 / Лукин Андрей Юрьевич; РМАНПО Минздрава России. – Москва, 2019. – 191 с.

21. Мизгирёв, Д.В. Чрескожные лечебно-диагностические вмешательства при хирургических заболеваниях органов гепатопанкреатобилиарной зоны: автореф. дисс. ... докт. мед. наук: 14.01.17 / Мизгирёв Денис Владимирович; ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск) Минздрава России. – Архангельск, 2020. – 44 с.

22. Микробиологический мониторинг патогенов ран у хирургических больных и их чувствительности к антимикробным препаратам / С.Х. Шамаева, А.Ю. Миронов, К.М. Петрова, Н.Н. Свешникова // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2012. – №1. – С.138-141.

23. Можейко, Л.А. Желчные кислоты как патогенетический фактор острого билиарного панкреатита/Л. А. Можейко// Журнал Гродненского

государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 16. - № 6. – С. 648-652.

24. Национальные клинические рекомендации по острому панкреатиту – Экспертная группа РОХ [Электронный ресурс]. URL: <http://xn----9sbdbejx7bdduahou3a5d.xn--p1ai/stranica-pravlenija/unkr/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/nacionalnye-klinicheskie-rekomendaci-po-ostromu-pankreatitu.html> (дата обращения 20.09.2022)

25. Операционные и ранние послеоперационные осложнения "открытых" операций при тяжелом остром панкреатите / В.П. Глабай, А.В. Архаров, А.И. Абрамов, А.И. Алиев, Б.Т. Юнусов, А.Г. Кешишев, А.А. Виленский, Г.А. Петросян, В.Н. Абрамов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2013. – Т. 6. - № 2. – С. 140-147.

26. Описательные статистики [Электронный ресурс] // Интеллектуальный Портал Знаний. Statistica.ru. URL: <http://statistica.ru/theory/opisatelnye-statistiki/#index> (дата обращения 20.09.2022)

27. Острый панкреатит: современные концепции хирургического лечения / Н.М. Грекова, Н.Б. Шишменцев, Ю.В. Наймушина, А.Г. Бухвалов // Новости хирургии. – 2020. – Т. 28. - № 2. – С. 197-206.

28. Оценка результатов хирургического лечения острого деструктивного панкреатита / А.Н. Афанасьев, А.В. Кириллин, А.Б. Шалыгин, И.Н. Смыслов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2008. Т. 3. - №4. – С.308-316.

29. Применение тканевой оксиметрии при гемотрансфузии у детей массой тела при рождении менее 1500 г. / Д.Р. Шарафутдинова, Е.Н. Балашова, О.В. Ионов, А.Р. Киртбая, Ю.М. Голубцова, А.Ю. Рындин, В.В. Зубков, Д.Н. Дегтярев // Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. – 2020. – №19(3). – С. 18-25.

30. Прогностическая значимость систем оценки тяжести состояния при остром панкреатите/ И.И. Лутфарахманов, В.М. Тимербулатов, И.Х.

Ишмухаметов, П.И. Миронов // *Анналы хирургии: Научно-практический журнал.* – 2005. – № 5. – С. 38-42.

31. Ратчик, В.М. Обоснование выбора метода операции в хирургическом лечении осложненных форм хронического панкреатита / В.М. Ратчик, Ю.А. Гайдар // *Гастроэнтерология.* – 2013. – Т.2. - № 48. – С. 68-72.

32. Результаты эндоскопического стентирования главного панкреатического протока и применение высоких доз октреотида при остром панкреатите / М.Д. Дибиров, Л.В. Домарев, Е.А. Шитиков, А.И. Исаев, Г.С. Карсотьян, М.Р. Хаконов // *Эндоскопическая хирургия.* – 2016. – №22(4). – С.18-24.

33. Савельев, В.В. Усовершенствование диагностической и лечебной тактики при панкреонекрозе с использованием методов физико-химической биологии: на примере многопрофильного хирургического Центра Республики Саха (Якутия). дисс. ... докт. мед. наук: 14.01.17/Савельев Вячеслав Васильевич; ФГАОУ ВО Северо-восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова. – Хабаровск, 2017. – 362 с.

34. Современные представления о патогенезе, диагностике и хирургическом лечении билиарного панкреатита / С.Я. Ивануса, М.В. Лазуткин, Д.П. Шершень, А.В. Елисеев, Д.Ю. Бояринов // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* – 2017. – Т. 176. - № 1. – С. 120-124.

35. Стентирование протока поджелудочной железы в лечении острого панкреатита после эндоскопических транспапиллярных вмешательств / С.Г. Шаповальянц, Е.Д. Федоров, С.А. Будзинский, А.Ю. Котиева // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2014. – №19(1). – С. 17-27.

36. Степанов, Е.А. Купирование билиарной гипертензии при остром некротическом панкреатите: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.17/Степанов Евгений Алексеевич; ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Министерства Здравоохранения РФ. – М., 2021. – 26 с.

37. Темирсултанов Р.Я. Хирургическое лечение гнойного панкреатита: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.17/ Темирсултанов Рамзан Якубович; ГОУ ВПО ММА им. И. М. Сеченова. – Москва, 2000. – 23 с.
38. Федоровский, В.В. Современная международная классификация острого панкреатита – очередной пересмотр // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2015. - №3. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_26027237_58448007.pdf (дата обращения 20.09.2022)
39. Фирсова, В.Г. Диагностика, прогнозирование и дифференцированное лечение острого панкреатита и его осложнений: автореф. дисс. ... докт. мед. наук: 14.01.17/ Фирсова Виктория Глебовна; ФГБОУ ВО Нижегородская государственная медицинская академия Министерства Здравоохранения РФ. – Пермь, 2018. – 46 с.
40. Хирургическая тактика в острой стадии билиарного панкреатита / В.П. Глабай, О.В. Гриднев, Б.Н. Башанкаев, А.Н. Быков, А.В. Крылов, И.А. Каприн, З.Э. Эльдарова, А.А. Варьясова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. - № 11. – С. 37-41.
41. Шарафутдинова, Д.Р. Оптимизация профилактики и лечения анемии у недоношенных новорожденных: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.08/Шарафутдинова Дияна Рашидовна; НМИЦ Акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова Министерства Здравоохранения РФ. – Москва, 2021. – 165 с.
42. Шефер, А.В. Диагностика и дифференцированный подход к лечению больных тяжелым острым панкреатитом: автореф. дисс. ... докт. мед. наук: 14.01.17/ Шефер Александр Валерьевич; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России. – Москва, 2021. – 44 с.
43. A comprehensive classification of invasive procedures for treating the local complications of acute pancreatitis based on visualization, route, and purpose / В.Р. Loveday, М.С. Petrov, S. Connor et al. // Pancreatology. – 2011. – Vol. 11, No 4: 406-413.

44. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome / H.C. Van Santvoort, O.J. Bakker, T.L. Bollen et al. // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 141, No 4: 1254-1263.
45. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis / H.C. van Santvoort, M.G. Besselink, O.J. Bakker, et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 362, No 16: 1491-1502.
46. A Study on the Etiology, Severity, and Mortality of 3260 Patients With Acute Pancreatitis According to the Revised Atlanta Classification in Jiangxi, China Over an 8-Year Period / Y. Zhu, X. Pan, H. Zeng et al. // *Pancreas*. – 2017. – Vol. 46, No 4: 504-509.
47. A systematic review and meta-analysis of the aetiology of acute pancreatitis / M.B. Zilio, T.F. Eyff, A.L. Azeredo-Da-Silva et al. // *HPB*. – 2019. – Vol. 21, No 3: 259-267.
48. ACR Appropriateness Criteria® Acute Pancreatitis / K.K. Porter, A. Zaheer, I.R. Kamel et al. // *Journal of the American College of Radiology*. – 2019. – Vol. 16, No 11: 316-330.
49. Acute pancreatitis: imaging utilization practices in an urban teaching hospital – analysis of trends with assessment of independent predictors in correlation with patient outcomes / K.J. Mortele, I.K. Ip, B.U. Wu et al. // *Radiology*. – 2011. – T. 258, No 1: 174-181.
50. Acute Pancreatitis: Novel concepts in biology and therapy / Buchler M.W., Uhl W., Friess H., Malfertheiner P., eds.// Berlin: Blackwell Science, 1999: 145–153.
51. Acute pancreatitis: updates for emergency clinicians / A. Waller, B. Long, A. Koyfman, M. Gottlieb // *The Journal of Emergency Medicine*. – 2018. – Vol. 55, No 6: 769-779.
52. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis / E.J. Balthazar, D.L. Robinson, A.J. Megibow, J.H. Ranson // *Radiology*. – 1990. – Vol. 174, No 2: 331-336.

53. Acute recurrent biliary pancreatitis associated with the ABCB4 gene mutation / F. Fein, B. Hermelin, M.C. Becker et al. // *Gastroenterologie clinique et biologique*. – 2007. – Vol. 31, No 1: 106-109.

54. Alanine transaminase rather than abdominal ultrasound alone is an important investigation to justify cholecystectomy in patients presenting with acute pancreatitis / K. Anderson, L.A. Brown, P. Daniel, S.J. Connor // *HPB*. – 2010. – T. 12, No 5: 342-347.

55. American Gastroenterological Association clinical practice update: management of pancreatic necrosis / T.H. Baron, C.J. DiMaio, A.Y. Wang, K.A. Morgan // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 158, No 1: 67-75.

56. An endoscopic transluminal approach, compared with minimally invasive surgery, reduces complications and costs for patients with necrotizing pancreatitis / J.Y. Bang, J.P. Arnoletti, B.A. Holt et al. // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 156, No 4: 1027-1040.

57. APACHE II: a severity of disease classification system / W. Knaus, E. Draper, D. Wagner, J. Zimmerman // *Critical care medicine*. – 1985. – Vol. 13, No10: 818-829.

58. Appropriate timing of cholecystectomy in patients who present with moderate to severe gallstone-associated acute pancreatitis with peripancreatic fluid collections / W.H. Nealon, J. Bawduniak, E.M. Walser et al. // *Annals of Surgery*. – 2004. – Vol. 239, No 6: 741.

59. Bile acids induce pancreatic acinar cell injury and pancreatitis by activating calcineurin / K.A. Muili, D. Wang, A.I. Orabi et al. // *Journal of Biological Chemistry*. – 2013. – Vol. 288, No 1: 570-580.

60. Bile-pancreatic juice exclusion increases p38MAPK activation and TNF- α production in ligation-induced acute pancreatitis in rats / I. Samuel, S. Zaheer, A. Zaheer et al. // *Pancreatology*. – 2005. – Vol. 5, No 1: 20-26.

61. Biliary Acute Pancreatitis in Mice is Mediated by the G-Protein– Coupled Cell Surface Bile Acid Receptor Gpbar1 / G. Perides, J.M. Laukkarinen, G. Vassileva, M.L. Steer // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 138, No 2: 715-725.

62. Biliary sphincterotomy reduces the risk of acute gallstone pancreatitis recurrence in non-candidates for cholecystectomy / I.G. de la Filia Molina, A.G.G. de Paredes, A.M. Ortega et al. // *Digestive and Liver Disease*. – 2019. – Vol. 51, No 11: 1567-1573.

63. Bradley, E.L. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992 / E.L. Bradley // *Archives of surgery*. – 1993. – Vol. 128, No 5: 586-590.

64. Brunshot, S. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial / S. van Brunshot, J. van Grinsven, H.C. van Santvoort et al. // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 391, No 10115: 51-58.

65. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update / A.F. Peery, E.S. Dellon, J. Lund et al. // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 143, No 5: 1179-1187.e3.

66. Butte, J. M. Hepato-pancreato-biliary emergencies for the acute care surgeon: etiology, diagnosis and treatment / J. M. Butte, M. Hameed // *World Journal of Emergency Surgery*. – 2015; No10(13): 1-10.

67. Ceranic, D.B. Interleukins and inflammatory markers are useful in predicting the severity of acute pancreatitis / D.B. Ceranic, M. Zorman, P. Skok // *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. – 2020. – Vol. 20, No 1: 99-105.

68. Cho, J.H. Comparison of clinical course and outcome of acute pancreatitis according to the two main etiologies: alcohol and gallstone / J.H. Cho, T.N. Kim, S.B. Kim // *BMC Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 15, No 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0323-1>

69. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study / O. Sadr-Azodi, Å. Andrén-Sandberg, N. Orsini, A. Wolk // *Gut*. – 2012. – Vol. 61, No 2: 262-267.

70. 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, No 1: 102-111.

71. Comparison of early and delayed cholecystectomy for biliary pancreatitis: A meta-analysis / W. Dai, Y. Zhao, G.L. Du, R.P. Zhang // *Surgeon*, 2020 Aug 4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32768360/>

72. Comparison of EUS with MRCP in idiopathic acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / J. Wan, Y. Ouyang, C. Yu et al. // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2018. – Vol. 87, No 5: 1180-1188.

73. Computed tomography scan imaging in diagnosing acute uncomplicated pancreatitis: usefulness vs cost / S. Kothari, M. Kalinowski, M. Kobeszko, T. Almouradi et al. // *World journal of gastroenterology*. – 2019. – Vol. 25, No 9: 1080-1087.

74. Cucher, D. Gallstone pancreatitis: a review / D. Cucher, N. Kulvatunyou, D.J. Green et al. // *Surgical Clinics*. – 2014. – Vol. 94, No 2: 257-280.

75. Current concepts in severe acute and necrotizing pancreatitis: an evidence-based approach / G. Trikudanathan, D.R.J. Wolbrink, H.C. van Santvoort et al. // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 156, No 7: 1994-2007.e3.

76. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis / R.C. Bone, R.A. Balk, F.B. Cerra et al. // *Chest*. – 1992. – Vol. 101, No 6: 1644-1655.

77. Does endoscopic sphincterotomy and/or cholecystectomy reduce recurrence rate of acute biliary pancreatitis? / K.B. Bang, H.J. Kim, Y.K. Cho, W.K. Jeon // *The Korean Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 65, No 5: 297-305.

78. Does Etiology of Pancreatitis Matter? Differences in Outcomes Among Patients With Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography, Acute Biliary, and Alcoholic Pancreatitis / A. Kamal, V.S. Akshintala, M.M. Kamal et al. // *Pancreas*. – 2019. – Vol. 48, No 4: 574-578.

79. Dual modality drainage for symptomatic walled-off pancreatic necrosis reduces length of hospitalization, radiological procedures, and number of endoscopies

compared to standard percutaneous drainage / M. Gluck, A. Ross, S. Irani et al. // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2012. – Vol. 16, No 2: 248-257.

80. Dual-modality drainage of infected and symptomatic walled-off pancreatic necrosis: long-term clinical outcomes / A.S. Ross, S. Irani, S.I. Gan et al. – *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2014. – Vol. 79, No 6: 929-935.

81. Early cholecystectomy and ERCP are associated with reduced readmissions for acute biliary pancreatitis: a nationwide, population-based study / G.C. Nguyen, M. Rosenberg, R.Y. Chong, C.A. Chong // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2012. – Vol. 75, No 1: 47-55.

82. 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, No6: 729-736.

83. Early laparoscopic cholecystectomy reduces hospital stay in mild gallstone pancreatitis. A randomized controlled trial / F. Riquelme, B. Marinkovic, M. Salazar et al. // *HPB*. – 2020. – Vol. 22, No 1: 26-33.

84. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis / J. Mier, E. Luque-de León, A. Castillo et al. // *The American Journal of Surgery*. – 1997. – Vol. 173, No 2: 71-75.

85. Effects of gender on severity, management and outcome in acute biliary pancreatitis / H.N. Shen, W.C. Wang, C. Lu et al. // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, No 2. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0057504>

86. Endoscopic intervention and cholecystectomy in pregnant women with acute biliary pancreatitis decrease early readmissions / A.K. Luthra, K.P. Patel, F. Li et al. // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2019. – Vol. 89, No 6: 1169-1177.

87. Endoscopic interventions for necrotizing pancreatitis / G. Trikudanathan, R. Attam, M.A. Arain et al. // *American Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 109, No 7: 969-982.

88. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography decreases all-cause and pancreatitis readmissions in patients with acute gallstone pancreatitis who do not

undergo cholecystectomy: a nationwide 5-year analysis / E. Qayed, R. Shah, Y.K. Haddad // *Pancreas*. – 2018. – Vol. 47, No 4: 425-435.

89. Endoscopic sphincterotomy and cholecystectomy in acute biliary pancreatitis / D.W. da Costa, N.J. Schepers, T.E. Römkens et al. // *Surgeon*. – 2016. – Vol.14, No 2: 99-108.

90. Endoscopic sphincterotomy for delaying cholecystectomy in mild acute biliary pancreatitis (EMILY study): protocol of a multicentre randomised clinical trial / L.P. Kucserik, K. Márta, A. Vincze et al. // *BMJ open*. – 2019. – Vol. 9, No 7: 1-8.

91. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial / O.J. Bakker, H.C. van Santvoort, S. van Brunschot et al. // *JAMA*. – 2012. – Vol. 307, No 10: 1053-1061.

92. Endoscopic ultrasound-guided versus conventional transmural drainage for pancreatic pseudocysts: a prospective randomized trial / D.H. Park, S.S. Lee, S.H. Moon et al. // *Endoscopy*. – 2009. – Vol. 41, No 10: 842-848.

93. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis / M. Al-Omran, Z.H. AlBalawi, M.F. Tashkandi, L.A. Al-Ansary // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2010. – No 1. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002837.pub2/full> (дата обращения 20.09.2022)

94. Etiology and diagnosis of acute biliary pancreatitis / E.J.M. Van Geenen, D.L. Van der Peet, P. Bhagirath et al. // *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. – 2010. – Vol. 7, No 9: 495-502.

95. 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 Tıp Bülteni*. – 2018. – Vol. 52, No 4: 274-278.

96. Evaluation of Prognostic Factors of Severity in Acute Biliary Pancreatitis / P. Silva-Vaz, A.M. Abrantes, S. Morgado-Nunes et al. // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – Vol. 21, No 12: 1-18.

97. Factor analysis of recurrent biliary events in long-term follow up of gallstone pancreatitis / J.M. Lee, W.C. Chung, H.J. Sung et al. // *Journal of Digestive Diseases*. – 2017. – Vol. 18, No 1: 40-46.

98. Feasibility of Temporary Pancreatic Stenting after Early Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Patients with Acute Biliary Pancreatitis / J.K. Lee, D.K. Jang, H.W. Kang, S.H. Lee // *The Korean Journal of Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 70, No 5: 247-252.

99. Fejes, R. 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 // *Surgical Endoscopy*. – 2010. – Vol. 24, No 8: 1878-1885.

100. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage / E.Q. Mao, Y.Q. Tang, F.E.I. Jian et al. // *Chinese Medical Journal*. – 2009. – Vol. 122, No 2: 169-173.

101. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis / S.J. Sankaran, A.Y. Xiao, L.M. Wu et al. // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 149, No 6: 1490-1500.

102. Gallstone Pancreatitis: Admission versus Normal Cholecystectomy—a Randomized Trial (Gallstone PANC Trial) / K.M. Mueck, S. Wei, C. Pedroza et al. // *Annals of Surgery*. – 2019. – Vol. 270, No 3: 519-527.

103. Geenen, E.J.M. Lack of consensus on the role of endoscopic retrograde cholangiography in acute biliary pancreatitis in published meta-analyses and guidelines: a systematic review // *Pancreas*. – 2013. – Vol. 42, No 5: 774-780.

104. Giuffrida P. Laparoscopic cholecystectomy in acute mild gallstone pancreatitis: how early is safe? / P. Giuffrida, D. Biagiola, A. Cristiano et al. // *Updates in Surgery*. – 2020. – Vol. 72, No 1: 129-135.

105. Glabay, V.P. Issues of diagnosis of acute biliary pancreatitis/ Glabay V.P., Eldarova Z.E. // *Topical areas of fundamental and applied research XXX: Proceedings of the Conference*. Bengaluru, India, 7-8.11.2022. – Bengaluru, Karnataka, India: Pothi.com, 2022: 26-32.

106. Glabay, V.P. Radical treatment of unformed intestinal fistulas / V.P. Glabay, V.O. Tsvetkov, V.V. Gobedzhishvili, Z.E. Eldarova, V.S. Lesovik, B.B. Orlov // *Medical News of North Caucasus*. – 2022; No17(2): 199-201.

107. Glabay, V.P.. Rational tactics of surgical treatment of patients with acute biliary pancreatitis./ Glabay V.P., Eldarova Z.E.// *Fundamental science and technology – promising developments XXVII: Proceedings of the Conference*. North Charleston, 22-23.11.2021. Vol.2. – Morrisville, NC, USA: Lulu Press, Inc. 2021: 29-31.

108. 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, No 1: 45-55.

109. Hammad, A.Y. Pancreatitis / A.Y. Hammad, M. Ditillo, L. Castanon // *Surgical Clinics*. – 2018. – Vol. 98, No 5: 895-913.

110. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis / M. Besselink, H. van Santvoort, M. Freeman et al. // *Pancreatology*. – 2013. – Vol. 13, No 4 (2): 1-15.

111. Index versus delayed cholecystectomy in mild gallstone pancreatitis: results of a randomized controlled trial / R. Noel, U. Arnelo, L. Lundell et al. // *HPB*. – 2018. – Vol. 20, No 10: 932-938.

112. International Association of Pancreatology guidelines for the surgical management of acute pancreatitis / W. Uhl [et al.] // *Pancreatology*. 2002. Vol. 2: 565-573.

113. Interventions for walled off necrosis using an algorithm based endoscopic step-up approach: outcomes in a large cohort of patients / Y. Nemoto, R. Attam, M.A. Arain et al. // *Pancreatology*. – 2017. – Vol. 17, No 5: 663-668.

114. Kamisawa, T. Clinical significance of the minor duodenal papilla and accessory pancreatic duct / T. Kamisawa // *Journal of gastroenterology*. – 2004. – Vol. 39, No 7: 605-615.

115. Krishna, S.G. Cholecystectomy During Index Admission for Acute Biliary Pancreatitis Lowers 30-Day Readmission Rates / *Pancreas*. – 2018. – Vol. 47, No 8: 996-1002.

116. Lankisch, P.G. Acute pancreatitis / P.G. Lankisch, M. Apte, P.A. Banks // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386, No 9988: 85-96.

117. Lankisch, P.G.. The role of antibiotics prophylaxis in the treatment of acute pancreatitis/ Lankisch P.G., Lerch M.M. // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2006; No40(2): 149-155.

118. Laparoscopic cholecystectomy in pregnancy: An Australian retrospective cohort study / A. Paramanathan, S.Z. Walsh, J. Zhou, S. Chan // *International Journal of Surgery*. – 2015. – Vol. 18: 220-223.

119. Lerch, M.M. The role of bile acids in gallstone-induced pancreatitis / M.M. Lerch, A.A. Aghdassi // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 138, No 2: 429-433.

120. Madaria, E. Fluid resuscitation with lactated Ringer's solution vs normal saline in acute pancreatitis: A triple-blind, randomized, controlled trial / E. de Madaria, I. Herrera-Marante, V. González-Camacho et al. // *United European Gastroenterology Journal*. – 2018. – Vol. 6, No 1: 63-72.

121. Management of biliary acute pancreatitis / M. Bougard, L. Barbier, B. Godart et al. // *Journal of visceral surgery*. – 2019. – Vol. 156, No 2: 113-125.

122. Management of patients after recovering from acute severe biliary pancreatitis / G. Dedemadi, M. Nikolopoulos, I. Kalaitzopoulos, G. Sgourakis // *World Journal of Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 22, No 34: 7708-7717.

123. Mandalia, A. Recent advances in understanding and managing acute pancreatitis / A. Mandalia, E.J. Wamsteker, M.J. DiMagno // *F1000Research*. – 2019. 10 Jan. URL: <https://f1000research.com/articles/7-959/v2>

124. Minimally invasive and endoscopic versus open necrosectomy for necrotising pancreatitis: a pooled analysis of individual data for 1980 patients / S. van Brunschot, R.A. Hollemans, O.J. Bakker et al. // *Gut*. – 2018. – Vol. 67, No 4: 697-706.

125. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome / J.C. Marshall, D.J. Cook, N.V. Christou et al. // *Critical care medicine*. – 1995. – Vol. 23, No 10: 1638-1652.

126. Natural History of Gas Configurations and Encapsulation in Necrotic Collections During Necrotizing Pancreatitis / J. van Grinsven, S. van Brunschot, M.C. van Baal et al. // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2018. – Vol. 22, No 9: 1557-1564.

127. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio can predict the severity of gallstone pancreatitis / S.K. Cho, S. Jung, K.J. Lee, J.W. Kim // *BMC Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 18, No 1. URL: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-018-0748-4>

128. Opie, E.L. Data concerning the etiology and pathology of hemorrhagic necrosis of the pancreas (acute hemorrhagic pancreatitis) / E.L. Opie, J.C. Meakins // *The Journal of experimental medicine*. – 1909. – Vol. 11, No 4: 561-578.

129. Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance (PANCREA). Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation / E.P. Dellinger, C.E. Forsmark, P. Layer et al. // *Annals of Surgery*. – 2012. – Vol. 256, No 6: 875-880.

130. Pereira, R. Endoscopic ultrasound for routine assessment in idiopathic acute pancreatitis / R. Pereira, G. Eslick, M. Cox // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2019. – Vol. 23, No 8: 1694-1700.

131. Petrov, M.S. Infected pancreatic necrosis: not necessarily a late event in acute pancreatitis / M.S. Petrov, V. Chong, J.A. Windsor // *World Journal of Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 17, No 27: 3173-3176.

132. Pharmacological interventions for acute pancreatitis / E. Moggia, R. Koti, A.P. Belgaumkar et al. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017, Apr 21. – 4(4). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28431202/>

133. Plasma D-Dimer Level Is an Early Predictor of Severity of Acute Pancreatitis Based on 2012 Atlanta Classification / G.Q. Zhang, G. Wang, Le Li et al. // *Medical*

science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. – 2019. – Vol. 25: 9019.

134. Portelli, M. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management / M. Portelli, C.D. Jones // *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. – 2017. – Vol. 16, No 2: 155-159.

135. Postponed or immediate drainage of infected necrotizing pancreatitis (POINTER trial): study protocol for a randomized controlled trial / J. van Grinsven, S.M. van Dijk, M.G. Dijkgraaf et al. // *Trials*. – 2019. – Vol. 20, No 1: 1-10.

136. Potential Prediction of Acute Biliary Pancreatitis Outcome on Admission / A. Papapanagiotou, G. Sgourakis, S. Peristeraki et al. // *Pancreas*. – 2018. – Vol. 47, No 4: 454-458.

137. Predicting a ‘difficult cholecystectomy’ after mild gallstone pancreatitis / D.W. Da Costa, N.J. Schepers, S.A. Bouwense et al. // *HPB*. – 2019. – Vol. 21, No 7: 827-833.

138. Predictors of acute pancreatitis with low elevation of serum amylase / Hong W, Geng W, Chen B, et al. // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. – 2017. – Vol. 13: 1577-1584.

139. Pregnancy is a risk factor for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography in a national cohort study / S. Inamdar, T.M. Berzin, D.V. Sejpal et al. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2016. – Vol. 14, No 1: 107-114.

140. Preoperative endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP) is a risk factor for surgical site infections after laparoscopic cholecystectomy / T. Peponis, N. Panda, T.G. Eskesen et al. // *The American Journal of Surgery*. – 2019. – Vol. 218, No 1: 140-144.

141. Ranson, J.H. Objective early identification of severe acute pancreatitis / J.H. Ranson, K.M. Rifkind, D.F. Roses // *American Journal of Gastroenterology*. – 1974. – Vol. 61, No 6: 443-451.

142. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis / E.Q. Mao, F. Jian, Y.B. Peng et al. // *Chinese Medical Journal*. – 2010. – Vol. 123, No 13: 1639-1644.

143. Ratchyk, V.M. The questions of diagnosis of early complications in acute pancreatitis. / Ratchyk V.M., Eldarova Z.E.// *Fundamental science and technology – promising developments XXVII: Proceedings of the Conference*. North Charleston, 22-23.11.2021. Vol.2. – Morrisville, NC, USA: Lulu Press, Inc. 2021: 24-28.

144. Recurrent biliary acute pancreatitis is frequent in a real-world setting / S. Stigliano, F. Belisario, M. Piciucchi et al. // *Digestive and Liver Disease*. – 2018. – Vol. 50, No 3: 277-282.

145. Risk factors for chronic and recurrent pancreatitis after first attack of acute pancreatitis / B.A. Magnúsdóttir, M.B. Baldursdóttir, E. Kalaitzakis, E.S. Björnsson // *Scandinavian journal of gastroenterology*. – 2019. – Vol. 54, No 1: 87-94.

146. Risk factors of recurrent pancreatitis after first acute pancreatitis attack: a retrospective cohort study / J.H. Cho, Y.H. Jeong, K.H. Kim, T.N. Kim // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 55, No 1: 90-94.

147. Rocha A.P.C. Imaging guidelines for acute pancreatitis: when and when not to image / A.P.C. Rocha, K. Schawkat, K.J. Mortele // *Abdominal Radiology (NY)*. – 2020. – Vol. 45, No 5: 1338-1349.

148. Role of Cholecystectomy After Endoscopic Sphincterotomy in the Management of Choledocholithiasis in High-risk Patients / M.A. Khan, Z. Khan, C.R. Tombazzi et al. // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 52, No 7: 579-589.

149. Role of computed tomography and magnetic resonance imaging in local complications of acute pancreatitis / E. Grassedonio, P. Toia, L. La Grutta et al. // *Gland Surgery*. – 2019. – Vol. 8, No 2: 123.

150. Safrany, L. A preliminary report: urgent duodenoscopic sphincterotomy for acute gallstone pancreatitis/ Safrany L., Cotton P.B. // *Surgery*. 1981; 89: 424-428.

151. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial / D.W. da Costa,

S.A. Bouwense, N.J. Schepers et al. // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386, No 10000: 1261-1268.

152. Samuel, I. Bile and pancreatic juice exclusion activates acinar stress kinases and exacerbates gallstone pancreatitis // *Surgery*. – 2008. – Vol. 143, No 3: 434-440.

153. Seppänen, H. Classification, Severity Assessment, and Prevention of Recurrences in Acute Pancreatitis / H. Seppänen, P. Puolakkainen // *Scandinavian Journal of Surgery*. – 2020. – Vol. 109, No 1: 53-58.

154. Serum C-reactive protein, procalcitonin, and lactate dehydrogenase for the diagnosis of pancreatic necrosis / O. Komolafe, S.P. Pereira, B.R. Davidson, K.S. Gurusamy // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017. – Vol. 4, No 4: 1-92.

155. Serum ghrelin, but not obestatin, is a potential predictor of acute pancreatitis severity / H. Wang, M. Qin, Z. Liang et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, No 35: e7963.

156. Short article: Presence, extent and location of pancreatic necrosis are independent of aetiology in acute pancreatitis / R.C. Verdonk, H. Sternby, A. Dimova et al. // *European journal of gastroenterology & hepatology*. – 2018. – Vol. 30, No 3: 342-345.

157. Small gallstone size and delayed cholecystectomy increase the risk of recurrent pancreatobiliary complications after resolved acute biliary pancreatitis / S.B. Kim, T.N. Kim, H.H. Chung, K.H. Kim // *Digestive diseases and sciences*. – 2017. – Vol. 62, No 3: 777-783.

158. Soluble urokinase plasminogen activator receptor associates with higher risk, advanced disease severity as well as inflammation, and might serve as a prognostic biomarker of severe acute pancreatitis / Q. Zhang, L. Li, H. Chen et al. // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2020. – Vol. 34, No 3: e23097.

159. Sugita, R. Value of pancreatic and biliary flow MR imaging in the evaluation of pancreatobiliary disorders / R. Sugita, K. Ito, Y. Noda // *Japanese Journal of Radiology*. – 2020. – Vol. 38, No 6: 507-515.

160. Surlin, V. Imaging tests for accurate diagnosis of acute biliary pancreatitis / V. Surlin, A. Săftoiu, D. Dumitrescu // *World Journal of Gastroenterology: WJG.* – 2014. – Vol. 20, No 44: 16544-16549.

161. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis / M.C. van Baal, H.C. van Santvoort, T.L. Bollen et al. // *British Journal of Surgery.* – 2011. – Vol. 98, No 1: 18-27.

162. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults / W. Knaus, D. Wagner, E. Draper, J. Zimmerman, M. Bergner, P. G. Bastos, C. Sirio, D. Murphy, T. Lotring, A. Damiano // *Chest.* – 1991; No100: 1619-1636.

163. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited/ Bollen T.L., van Santvoort H.C., Besselink M.G., van Leeuwen M.S., Horvath K.D., Freeny P.C. et al. // *British Journal of Surgery.* 2008; 95: 6-21.

164. The impact of empiric endoscopic biliary sphincterotomy on future gallstone-related complications in patients with non-severe acute biliary pancreatitis whose cholecystectomy was deferred or not performed / W. Ridditid, S. Kulpatcharapong, P. Piyachaturawat et al. // *Surgical Endoscopy.* – 2019. – Vol. 33, No 10: 3325-3333.

165. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe / S.E. Roberts, S. Morrison-Rees, A. John et al. // *Pancreatology.* – 2017. – Vol. 17, No 2: 155-165.

166. 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, No 40: e17429.

167. The presence of a common channel and associated pancreaticobiliary diseases: a prospective ERCP study / T. Kamisawa, Y. Tu, H. Nakajima et al. // *Digestive and liver disease.* – 2007. – Vol. 39, No 2: 173-179.

168. The Role of Laparoscopic Cholecystectomy After Severe and/or Necrotic Pancreatitis in the Setting of Modern Minimally Invasive Management of Pancreatic Necrosis / T.G. Ackermann, P.A. Cashin, M. Alwan et al. // *Pancreas.* – 2020. – Vol. 49, No 7: 935-940.

169. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine / J.L. Vincent, R. Moreno, J. Takala et al. // *Intensive Care Medicine*. – 1996. – Vol. 22, No 7: 707-710.

170. The SPINK1 N34S variant is associated with acute pancreatitis / D.A. O'Reilly, H. Witt, S.H. Rahman et al. // *European journal of gastroenterology & hepatology*. – 2008. – Vol. 20, No 8: 726-731.

171. Timing of catheter drainage in infected necrotizing pancreatitis / J. Van Grinsven, H.C. Van Santvoort, M.A. Boermeester et al. // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. – 2016. – Vol. 13, No 5: 306-312.

172. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review / M.C. van Baal, M.G. Besselink, O.J. Bekker et al. // *Annals of Surgery*. – 2012. – Vol. 255, No 5: 860-866.

173. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis / M.G. Besselink, T.J. Verwer, E.J. Schoenmaeckers et al. // *Archives of surgery*. – 2007. – Vol. 142, No 12: 1194-1201.

174. 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. 16, No 5. URL: <https://cochrane.altmetric.com/details/766673>

175. Winslet, M.C. Relationship of diagnostic serum amylase levels to aetiology and severity of acute pancreatitis / Winslet M.C., Hall C., London N.J., Neoptolemos J.P. // *Gut*. 1992; 33: 982-986.

176. Wu, B.U. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study / B.U. Wu, R.S. Johannes, X. Sun, X. // *Gut*. – 2008. – Vol. 57, No 12: 1698-1703.

177. Xu, J. Cholecystectomy outcomes after endoscopic sphincterotomy in patients with choledocholithiasis: a meta-analysis / J. Xu, C. Yang // *BMC Gastroenterology*. – 2020. – T. 20, No 1. URL: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-020-01376-y#citeas>