

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*

Шефер Александр Валерьевич

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

14.01.17 – Хирургия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

**Научный консультант:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Дюжева Татьяна Геннадьевна

Москва – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. Острый панкреатит: основные классификационные критерии, методы диагностики и способы лечения (обзор литературы) .....	21
1.1 Исторические факты .....	21
1.2 Эпидемиология.....	22
1.3 Этиологические факторы.....	23
1.4 Патогенез ОП.....	24
1.5 Летальность при ОП. ....	28
1.6 Классификации острого панкреатита .....	30
1.6.1 Эволюция классификационных критериев .....	30
1.6.2 Классификация ОП, принятая в Атланте.....	31
1.6.3 Современная концепция ОП, основанная на пересмотре классификационных критериев Атланты.....	33
1.7 Объективная оценка тяжести и прогноза ОП .....	40
1.7.1 Шкалы прогноза и риска летального исхода, основанные на оценке функциональных нарушений. ....	41
1.7.2 Шкалы оценки недостаточности органов. ....	43
1.7.3 Шкалы оценки морфологических изменений, основанные на данных КТ. ....	45
1.8 Диагностика острого панкреатита и его осложнений. ....	48
1.8.1 Диагностика системных проявлений ОП: системный воспалительный ответ, недостаточность органов. ....	48
1.8.2 Диагностика локальных проявлений ОП. ....	51
1.8.3 Парапанкреатит: проявления, связь с некрозом поджелудочной железы, повреждением панкреатических протоков. ....	57
1.9 Диагностика инфицирования. ....	59
1.9.1 Профилактика инфицирования некрозов. ....	60
1.10 Внутривнутрибрюшная гипертензия и абдоминальный компартмент синдром при ОП. ....	62

1.10.1 Абдоминальный компартмент-синдром при ОП. ....	66
1.10.2 Роль ВБГ в последующем развитии инфицирования. ....	68
1.10.3 Методы коррекции внутрибрюшного давления. ....	69
1.11 Лечение острого панкреатита. ....	71
1.11.1 Лечение больных на стерильной фазе заболевания. ....	71
1.11.2 Лечение больных на стадии инфицирования. ....	75
1.11.2.1 Результаты различных подходов к лечению больных ОП. ....	78
1.11.2.2 Step-up Approach.....	88
1.12 Синдром повреждения панкреатического протока при ОП. ....	89
1.12.1 Диагностика синдрома повреждения панкреатического протока.....	91
1.12.2 Лечение DPDS. ....	93
1.13 Заключение.....	98
Глава 2. Клиническая характеристика больных и методы исследования.....	101
2.1 Общая характеристика больных, дизайн исследования.....	101
2.2 Оценка некроза ПЖ и парапанкреатита по данным МСКТ. ....	102
2.2.1 Методика КТ-исследования. ....	102
2.2.2 Методика определения некроза ПЖ и перипанкреатических скоплений.....	103
2.2.3 Оценка тяжести морфологических изменений ПЖ и забрюшинной клетчатки. ....	106
2.2.4 Оценка конфигурации некроза ПЖ. ....	110
2.2.5 Оценка взаимосвязи конфигурации некроза ПЖ и выраженности парапанкреатита. ....	115
2.2.6 Сравнение 2 групп больных без КТ-некроза ПЖ. ....	116
2.3 Оценка тяжести ОП по оценочным шкалам, наличию и длительности органной недостаточности.....	118
2.4 Исследование внутрибрюшной гипертензии и компартмент - синдрома у больных ОП. ....	119
2.5 Эндоскопические методы диагностики. ....	122
2.6 Фистулография. ....	123

2.7 УЗИ. ....	123
2.8 Лапароскопия. ....	124
2.9 Лабораторные методы исследования. ....	125
2.10 Методы лечения больных ОП. ....	126
2.10.1 Консервативная терапия. ....	126
2.10.2 Чрезкожные пункции и дренирование.....	128
2.10.3 Оперативное лечение. ....	136
2.10.4 Двухэтапное лечение.....	141
2.10.5 Эндоскопическое дренирование протока ПЖ через зону глубокого поперечного некроза .....	141
2.11 Статистическая обработка данных. ....	143
Глава 3. Некро ПЖ и парапанкреатит.....	145
3.1 Характеристики некроза ПЖ. ....	146
3.2 Некроз ПЖ и парапанкреатит. ....	148
3.2.1 Данные повторных КТ-исследований в динамике развития заболевания. ....	153
3.2.2 Сравнительный анализ влияния глубины поперечного некроза ПЖ и объема некроза на формирование парапанкреатита. ....	156
3.2.3 Жизнеспособная паренхима, расположенная дистальнее некроза, и парапанкреатит. ....	160
3.2.4 Характер перипанкреатических скоплений. ....	161
3.2.5 Динамика острых некротических скоплений у больных с различным типом конфигурации некроза. ....	164
Глава 4. Ранняя органная недостаточность у больных острым панкреатитом.....	168
4.1 Общая характеристика больных ОП с ранней органной недостаточностью. ....	168
4.2 Сравнительная характеристика показателей APACHE II и MODS II (Marshall) у больных ОП с ранней ОН. ....	171
4.3 Сроки начала развития и длительность органной недостаточности при поражении различных систем органов. ....	179



4.4 Данные МСКТ у больных тяжелым ОП с ранней органной недостаточностью. ....	184
4.4.1 Ранняя органная недостаточность и тип конфигурации некроза. ....	185
4.4.2 Ранняя органная недостаточность и выраженность парапанкреатита. ....	186
Глава 5. Роль повышения ВБД в развитии ранней органной недостаточности....	191
5.1 Внутривентрикулярная гипертензия и органная недостаточность. ....	191
5.2 Внутривентрикулярное давление и парапанкреатит. ....	199
5.3 Абдоминальный компартмент синдром. ....	203
5.4 Другие факторы, влияющие на ВБД. ....	205
Глава 6. Результаты лечения. ....	213
6.1 Результаты консервативного лечения. ....	218
6.2 Чрескожные пункции под контролем УЗИ. ....	220
6.3 Оперативное лечение без предварительных пункционных вмешательств....	223
6.4 Двухэтапное лечение (пункционное и оперативное). ....	228
6.5 Результаты раннего дренирования протока поджелудочной железы через зону глубокого поперечного некроза поджелудочной железы.....	232
6.6 Анализ результатов лечения у больных некротическим панкреатитом с локализацией некроза в забрюшинной клетчатке.....	235
Клинические примеры. ....	237
Заключение. ....	284
Выводы. ....	307
Практические рекомендации. ....	310
Список сокращений и условных обозначений.....	313
Список литературы. ....	315
Приложение А.....	383

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

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

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

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

Информация о морфологическом субстрате поражения поджелудочной железы (ПЖ) и перипанкреатических скоплений может быть получена при

компьютерной томографии (КТ). Общеизвестно, что КТ с внутривенным болюсным введением контрастного препарата является стандартом диагностики некроза поджелудочной железы и позволяет судить о характере местных осложнений (парапанкреатита). Классификационные КТ- критерии тяжести поражения поджелудочной железы (КТ-индекс тяжести по Balthazar E.J., 1990; Mortele K.J., 2004), основанные на объеме некроза ПЖ и выраженности воспалительных перипанкреатических изменений (наиболее тяжелые формы отражены числом жидкостных скоплений), определяют прогноз заболевания, однако по заключению международного консенсуса IAP/APA (2013) не имеют преимуществ перед клиническими показателями тяжести ОП. До настоящего времени раннее выявление некроза ПЖ не влияло на тактику и результаты лечения, поэтому КТ не рекомендуется проводить для первичной оценки тяжести заболевания. Возможно, это обусловлено тем, что критерии Balthazar не отражают взаимосвязь некроза ПЖ с развитием парапанкреатита. Классификация поражения забрюшинной клетчатки, предложенная Ishikawa K. и соавт. (2006), позволяет детально изучить пути распространения воспалительных изменений по клетчаточным пространствам, однако, она также не определяет выраженность парапанкреатита в зависимости от конфигурации некроза ПЖ.

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

Рекомендации, основанные на многоцентровых исследованиях, свидетельствуют о необходимости консервативной терапии в ранние сроки при

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

Новым критерием, который фигурирует в консенсусах как показание к инвазивным вмешательствам, является повреждение протока поджелудочной железы с нарушением его целостности (disconnected pancreatic duct syndrome - DPDS). Вмешательства рекомендуют выполнять через 8 недель (IAP/APA, 2013) при отсутствии инфицирования, наличии боли, осложнений, связанных со сдавлением органов или через 4 недели (Leppäniemi A., 2019) от начала заболевания при ухудшении клинического состояния, наличии или подозрении на инфицирование, производят чрескожное или эндоскопическое дренирование скоплений. Появились работы по раннему дренированию протока поджелудочной железы при отключенной некротическим процессом части ПЖ (Varadarajulu S., 2005; Lawrence C., 2008; Fischer T.D., 2014; Bang J.Y., 2018; Maatman T.K., 2020). Однако, стандартов ранней диагностики повреждения протока поджелудочной железы и нарушения его целостности нет. Изучают диагностическую ценность МРТ (в том числе с введением секретина), эндо – УЗИ, ЭРПГ, КТ.

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

основанный на глубине некроза и взаиморасположении некроза и жизнеспособной паренхимы. Исследованию конфигурации некроза ПЖ, выяснению возможности его использования в диагностике повреждения протока ПЖ и тактике лечения больных посвящена эта работа.

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

### **Задачи исследования**

Для достижения этой цели нами поставлены следующие задачи:

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

6. Определить целесообразность эндоскопических транспапиллярных дренирующих вмешательств с целью реканализации протока поджелудочной железы через зону глубокого некроза на ранних сроках заболевания у больных 1 типом конфигурации некроза ПЖ.
7. Провести сравнительный анализ экстрапанкреатических скоплений у больных без некроза ПЖ и их влияние на результаты лечения.

### **Научная новизна**

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

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

некрозе уклонения сока в перипанкреатическое пространство не происходит, прогрессирования парапанкреатита не отмечено.

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

Впервые проведен анализ развития системных осложнений первой фазы ОП при различной конфигурации некроза ПЖ и показано, что их частота была связана с 1 типом конфигурации некроза, а в структуре органных дисфункций преобладала полиорганная недостаточность. Показано, что распространенный парапанкреатит является фоном, на котором манифестирует органная недостаточность. Изучена роль внутрибрюшной гипертензии в развитии системных осложнений. Отмечена положительная корреляционная связь внутрибрюшного давления с показателями APACHE II и MODS II. Определено значение распространенного парапанкреатита в формировании АКС. Показано, что распространенный парапанкреатит является более значимым фактором, чем абдоминальный выпот, развития стойкой внутрибрюшной гипертензии (повышение внутрибрюшного давления в течение 5-7 дней).

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

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

### **Теоретическая значимость**

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

Идея конфигурации некроза ПЖ заключалась в том, что глубокий некроз ПЖ приводит к повреждению протока с нарушением его целостности и создает условия для истечения панкреатического сока в экстрапанкреатическое пространство. Этот признак является необходимым, но недостаточным для формирования внутреннего панкреатического свища. Чтобы свищ функционировал должен быть источник сока, расположенный за зоной повреждения протока. Им является жизнеспособная паренхима ПЖ, расположенная дистально по отношению к некрозу, другими словами к зоне повреждения протока (1 тип конфигурации). Панкреатический сок, секретирующийся неповрежденной некрозом паренхимой, находящейся до зоны повреждения протока, будет естественным путем поступать в двенадцатиперстную кишку. Это наблюдается при 2 типе конфигурации некроза. Логично было предположить, что раннее дренирование перипанкреатических скоплений с высокой активностью  $\alpha$ -амилазы, направленное на перевод



внутреннего панкреатического свища в наружный, будет предупреждать прогрессирование парапанкреатита.

В работе на основе принципа взаимообусловленности, причинно-следственной связи некроза ПЖ и перипанкреатического воспаления показано, что важной причиной и механизмом развития парапанкреатита является нарушение целостности панкреатического протока с поступлением панкреатического сока за пределы ПЖ. На основании критериев глубины некроза ПЖ и типа его конфигурации определены факторы риска повреждения панкреатического протока и формирования внутреннего панкреатического свища: глубокий поперечный некроз более 50% и 1 тип конфигурации. Наиболее опасным может быть некроз в области перешейка поджелудочной железы. Это обусловлено тем, что наибольший процент глубоких некрозов (ввиду особенностей кровоснабжения) отмечен в этом отделе (80%), а за некрозом расположена большая часть жизнеспособной паренхимы тела и хвоста ПЖ, являющаяся источником панкреатического сока, истекающего через свищ в экстрапанкреатическое пространство. Статистическими методами доказано, что глубина некроза при 1 типе конфигурации больше, чем его объем (общепринятый показатель тяжести поражения ПЖ, Balthazar) определяет развитие парапанкреатита и его прогрессирование.

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

В работе получены новые данные о роли местных осложнений в раннюю фазу ОП. Показано, что распространенный парапанкреатит является важным морфологическим признаком тяжелого ОП в первые дни заболевания, играет большую роль в формировании АКС, наблюдается у больных с постоянной (более 48 час) органной и полиорганной недостаточностью (ПОН), а 1 тип конфигурации некроза присутствует у подавляющего числа больных с системными

осложнениями. В существующих консенсусах и рекомендациях критерием тяжести первой фазы ОП считают продолжительность ОН, местные осложнения могут быть выявлены во время ранней фазы, но они не определяют тяжесть больных на этом этапе и нет необходимости документировать их в течение первой недели заболевания.

### **Практическая значимость**

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

Разработан индивидуализированный междисциплинарный подход к лечению больных ОП, основанный на глубине и протяженности поперечного некроза паренхимы, его локализации в различных отделах поджелудочной железы, динамике перипанкреатических скоплений и определении активности  $\alpha$ -амилазы в жидкости. Обоснована целесообразность и доказана эффективность проведения ранних миниинвазивных дренирующих вмешательств, направленных на перевод внутреннего свища в наружный, (1 тип конфигурации при подтверждении внутреннего панкреатического свища данными активности  $\alpha$ -амилазы) и выжидательная тактика при 2 типе конфигурации некроза поджелудочной железы. Консервативное лечение (в том числе с однократными чрескожными пункциями) проводилось при интерстициальном панкреатите, при неглубоких поперечных некрозах у больных с 1 типом конфигурации некроза, у подавляющего числа больных со 2 типом конфигурации некроза.

Доказана необходимость ежедневного мониторингирования внутрибрюшного давления (ВБД) – показателя, который наряду с общепринятыми шкалами (индекс APACHE II, MODS II) позволяет на раннем этапе заболевания предположить

неблагоприятный исход. Транзиторная внутрибрюшная гипертензия (ВБГ) в течение 3 суток от начала заболевания с последующим снижением ВБД на 5 сутки, характерна для больных с локальным поражением забрюшинной клетчатки и является важным фактором выживаемости. Стойкая ВБГ, наблюдаемая в течение недели от начала заболевания, в сочетании с ПОН определяет неблагоприятный исход заболевания.

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

### **Основные положения выносимые на защиту**

1. Разработан алгоритм диагностики конфигурации некроза ПЖ, основанный на раннем (первые 2-3 дня) проведении КТ с болюсным введением контрастного препарата и определении типа конфигурации некроза ПЖ. Отличительным признаком 1 типа конфигурации (некроз в области головки, перешейка, тела, части хвоста) является присутствие жизнеспособной паренхимы дистальнее некроза. При 2 типе конфигурации некроза (локализация в области хвоста или тела + хвоста) дистальнее некроза жизнеспособная паренхима отсутствует.
2. Установлено, что глубокий поперечный некроз (более 50% поперечного сечения в сагиттальной плоскости) у больных с 1 типом конфигурации и объем жизнеспособной паренхимы, расположенной дистальнее некроза, являются факторами риска повреждения протока поджелудочной железы и формирования внутреннего панкреатического свища, прямым доказательством которого служит высокая активность  $\alpha$ -амилазы в жидком компоненте перипанкреатических скоплений. Нарушение целостности протока поджелудочной железы с поступлением панкреатического сока за пределы ПЖ во многом определяют

выраженность парапанкреатита и его прогрессирование. При 2 типе конфигурации в структуре перипанкреатических скоплений преобладали инфильтративные изменения, активность  $\alpha$ -амилазы в жидкости была низкой, достоверного прогрессирования парапанкреатита при глубоких поперечных некрозах не отмечено.

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

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

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

### **Внедрение результатов работы**

Положения диссертационной работы используются в работе хирургических и реанимационных отделений ГКБ им С.С. Юдина г. Москвы. Полученные в результате исследования данные используются в учебном процессе кафедры госпитальной хирургии Сеченовского Университета, школах-семинарах образовательного проекта Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов «Гепатопанкреатобилиарная хирургия в практике общих хирургов». Конфигурация некроза ПЖ включена в Приказ ДЗМ № 83 от 17 февраля 2017 г «Об утверждении инструкции по диагностике и лечению острых хирургических заболеваний органов брюшной полости в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы» в следующей интерпретации: «От конфигурации панкреонекроза (типа локализации и глубины некротического процесса, его отношения к протоку поджелудочной железы) и объема оставшейся жизнеспособной паренхимы ПЖ зависят масштаб и скорость распространения патологических изменений в парапанкреатической клетчатке, формирование жидкостных образований в забрюшинном пространстве, риск инфицирования и развития других осложнений». Критерий конфигурации некроза ПЖ как показатель тяжести ОП и дифференцированного подхода к лечению отражен в Клинических рекомендациях «Острый панкреатит», утвержденных Минздравом России в 2020 г.

### **Апробация работы**

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

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XV Международном конгрессе МОО «Ассоциация хирургов-гепатологов стран СНГ

(17-19 сентября 2008 года, Казань, первое место в конкурсе молодых ученых), постерный доклад на 8-th HPBA Athen 2009 «Intra-abdominal pressure indices in destructive pancreatitis», XVII международном конгрессе хирургов-гепатологов России и стран СНГ "Актуальные проблемы хирургической гепатологии". (2010, Уфа), Всероссийской конференции с международным участием «Беломорский симпозиум», посвященной 300-летию М.В. Ломоносова. 23-24 июня, (2011, Архангельск), Конгрессе Московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь» (2011), VII Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием (2012, Красноярск), XIX международном конгрессе МОО «Ассоциация хирургов-гепатологов» (сентябрь 2012г, Иркутск). Постерный доклад «Pancreatic Necrosis Configuration determines local complications development and choice of treatment approach in acute pancreatitis» (11-th World congress IHPBA г. Сеул 22-27 марта 2014г), Пленумах правления МОО «Ассоциация хирургов – гепатологов» (15-16 мая 2014г, Тюмень, 21-22 мая 2015г, Самара) VI конгрессе московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь» (10-11 июня 2015г, Москва), XV Ассамблее «Здоровье столицы» (29-30 ноября 2016 г, Москва), The Scientific Conference Of Surgery And Endolaparoscopic Surgery (1-3 December, 2016, Hanoi, Vietnam), 12th Biennial European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association Congress. (May, 23rd – 26th, 2017, Mainz), Заседаниях Московского хирургического общества (2015, 2016 гг, Москва), XXIV международном конгрессе МОО «Ассоциация хирургов-гепатологов » (сентябрь 2017, Санкт-Петербург). VII Конгрессе Московских хирургов (май 2018, Москва), Научно-практической конференции «Юдинские чтения» (октябрь 2018, Москва), 30 Всемирном юбилейном Конгрессе Международной ассоциации хирургов, гастроэнтерологов и онкологов (IASGO, сентябрь 2018, Москва), Общероссийском хирургическом форуме (апрель 2019, Москва), ONLINE- Конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (октябрь 2020, Москва), VIII Конгрессе Московских хирургов (Москва, 9 июня 2021).

### **Личный вклад автора**

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

### **Публикации результатов исследования**

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

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

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

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 391 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя. Работа иллюстрирована 83 рисунками и 57

таблицами. Библиографический указатель представлен 519 источниками, из них 444 - иностранные авторы.



# **Глава 1. Острый панкреатит: основные классификационные критерии, методы диагностики и способы лечения (обзор литературы)**

## **1.1 Исторические факты**

Считается, что первые описания поджелудочной железы были сделаны в Древней Греции Галеном, применившим термин «pancreas», описывая внешний вид органа (pan – весь, creas – мясо). В 1578 году S. Alberti и в 1600 году J. Schenk описали секционные наблюдения острого воспаления поджелудочной железы. Как самостоятельная нозологическая единица острый панкреатит был выделен в 1641 году, когда голландский патологоанатом Tulpins на аутопсии погибшего от острого заболевания брюшной полости обнаружил гнойное расплавление поджелудочной железы.

Активное изучение заболеваний поджелудочной железы началось с середины XIX века. В 1842 году F. Classen дал клинико-морфологическую характеристику острого панкреатита, в 1889 году R.H. Fitz предложил термин «острый панкреатит», описал симптомы заболевания и создал первую классификацию деструктивного панкреатита, выделив геморрагическую, гнойную и гангренозную формы. В конце XIX века были выявлены основные этиологические факторы ОП: алкоголь, желчнокаменная болезнь и препараты ртути. E.L. Оrie впервые связал развитие тяжелого острого панкреатита с найденным на вскрытии вклиненным камнем большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Так была создана концепция теории «общего канала».

Первые операции при остром панкреатите выполнили A.Socin в 1887 г. и W.S. Halstedt в 1890 г. Летальность при остром панкреатите у оперированных больных оставалась близкой к 100%. Методы консервативной терапии ОП к тому времени были не известны и носили эмпирический характер. В 1894 году проблема острого панкреатита впервые обсуждалась на съезде хирургов Германии, на котором В. Кертс предложил тактику неотложного хирургического

вмешательства. Первые монографии, посвященные острому панкреатиту, принадлежат русскому хирургу А.В. Мартынову (1897) и немецким врачам L. Oser (1889) и W. Korte (1899).

В 1907 году J. Wohlgelmuth разработал метод определения амилазы в сыворотке крови и в моче, что было важным этапом дооперационной диагностики острого панкреатита.

Агрессивная хирургическая тактика при остром панкреатите сохранялась до 1938. В. Moynihan в 1925 году писал, что «выздоровление от этой болезни без хирургического вмешательства настолько редко, что все больные с диагнозом острого панкреатита должны быть немедленно оперированы».

В 1938 г. на конгрессе, проходившегося в Германии, было принято решение о максимально консервативном ведении больных ОП. Этому способствовало появление возможности внутривенного введения лекарственных препаратов. Оперативному лечению подвергались только больные с осложнениями (абсцесс, перитонит). Подобная тактика позволила заметно снизить летальность.

В 60-70 годах XX века вновь расширяются показания к хирургическим вмешательствам при ОП. Были попытки выполнять панкреатэктомию и резекцию ПЖ на самых ранних сроках развития болезни с целью ее «обрыва» (G.T. Watts, 1963; А.А. Шалимов, 1979). В 1965 году A.J. Wall предложил метод наложения перитонеального лаважа для эвакуации из брюшной полости панкреатогенного выпота. Позднее для удаления жидкости из брюшной полости стала применяться установка дренажей под лапароскопическим или УЗИ контролем.

Таким образом, на протяжении 4,5 веков истории острого панкреатита по мере получения знаний о причинах и механизмах развития заболевания, появления новых методов диагностики происходила смена лечебной тактики.

## **1.2 Эпидемиология**

Острый панкреатит по распространенности стабильно входит в первую тройку среди острых хирургических заболеваний органов брюшной полости

вместе с острым аппендицитом и острым холециститом. По мировым статистическим данным заболеваемость острым панкреатитом составляет от 200 до 800 случаев заболевания на 1 млн. человек населения в год (Bradley E.E. III., 1996; Савельев В.С., 1999; Пыхтин Е.В., 2003; Пугаев А.В., 2006; Yadav D., 2013; Peery A.F., 2015) и неуклонно растет: в индустриальных странах за последние 2 десятилетия она увеличилась в 2 раза. Частота встречаемости ОП в нашей стране в зависимости от региона составляет 380-950 пациентов на 1млн. населения (Прудков М.И., 2001; Каннер Д.Ю., 2008; Криворучко И.А., 2013). По данным некоторых российских авторов острый панкреатит выходит на первое место в структуре острых хирургических заболеваний (Багненко С.Ф., 2005). В г. Москве заболеваемость ОП с 2005 года вышла на 2 место, сместив на третью позицию острый холецистит и составила 1191 на 1млн. населения в 2009 г. (Погонин А.В., 2010., Ермолов А.С., 2013). С 2015 года заболеваемость ОП в г. Москве вышла на 1 место: 26,5%, из них 3,2% некротический панкреатит (Шабунин А.В., 2016). Некротические формы панкреатита развиваются у 10-30% больных с воспалением поджелудочной железы (Lankisch P.G., 2001; Blum T., 2001; Dziurkowska-Marek A., 2004; Malangoni M.A., 2005; Banks P.A., 2006; Красильников Д.М., 2008; Delrue L.J., 2010; Bollen T., 2015; Baron T.H., 2020).

### **1.3 Этиологические факторы**

Острый панкреатит представляет собой асептическое воспаление демаркационного типа, в основе которого лежат некробиоз панкреатоцитов, стромы железы и ферментная аутоагрессия приводящая к некрозу и дистрофии железы с последующим присоединением инфекции (Савельев В.С., 1983; Иванов П.А., 1998; Bonner-Weir S, 2002).

Основными этиологическими факторами ОП являются алкоголь и желчнокаменная болезнь. Среди других токсических факторов отмечают фосфорорганические вещества, соли тетраборной кислоты, лекарственные препараты (амфетамин, азатиоприн, гистамин, индометацин, изониазид, опиаты,

пироксикам, салицилаты, тетрациклин, кортикостероиды, 6-меркаптопурин, тиазидные диуретики, фуросемид, сульфаниламиды, прокаинамид). Развитию ОП способствуют метаболические (триглицеридемия, гиперкальциемия) и аутоиммунные нарушения (дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, Ig G4, болезнь Крона, саркоидоз), генетическая предрасположенность (SPINK-1; PRSS-1; CFTR), перенесенные инфекционные и вирусные заболевания (корь, свинка, СПИД или ВИЧ, цитомегаловирус, вирусы Эпштейна-Барра, Коксаки, гепатита А и В, гриппа А), грибковое поражение (*Aspergillus*, микоплазма), паразитарное поражение (токсоплазма, лептоспироз, аскаридоз) (UK guidelines for the management of acute pancreatitis, 2005; Pezzilli R., 2008).

В последние годы большое значение уделяют послеоперационному ОП, анатомическим абберациям (*pancreas divisum*, кисты холедоха, парафатеральный дивертикул)

Алкоголь и желчнокаменная болезнь составляют 80 % всех причин ОП. У больных с камнями в желчном пузыре риск развития ОП в течение года составляет 0,05-0,2%. Наибольший риск представляют конкременты менее 5 мм (Vege S.S., 2005; Barkun J, 2007). Этиологический фактор обычно устанавливается в 80 % случаев ОП (UK guidelines for the management of acute pancreatitis, 2005).

## 1.4 Патогенез ОП

В патогенезе ОП выделяют каскад из 4 уровней факторов агрессии.

### ***Первичные факторы агрессии:***

а) ферменты поджелудочной железы (трипсин, химотрипсин) вызывают протеолиз белков тканей.

б) фосфолипаза А2 разрушает мембраны клеток.

в) липаза гидролизует внутриклеточные триглицериды до жирных кислот, что приводит к липолитическому некрозу в поджелудочной железе и забрюшинной клетчатке.

г) эластаза разрушает стенку сосудов и межтканевые соединительнотканые

структуры, что приводит к некрозу.

### ***Вторичные факторы агрессии:***

Ферменты поджелудочной железы активируют калликреин-кининовую систему с образованием биологически активных веществ: брадикинина, гистамина, серотонина, которые приводят к увеличению сосудистой проницаемости, нарушениям микроциркуляции, отеку, повышенной экссудации и микротромбозу, ишемии, гипоксии и ацидозу тканей.

### ***Третичные факторы:***

Макрофаги, мононуклеарные клетки, нейтрофилы на фоне нарушений микроциркуляции, ССВР, гипоксии продуцируют цитокины (интерлейкин 1, 6 и 8), фактор некроза опухоли, фактор активации тромбоцитов, простагландины, тромбоксан, лейкотриены, оксид азота.

### ***Факторы агрессии четвертого порядка:***

Цитокины, ферменты, метаболиты различной природы, образующиеся в поджелудочной железе, жировой клетчатке, стенке кишечника, брюшной полости увеличивают проницаемость стенки кишки, происходит транслокация кишечной флоры, поступление токсинов в портальный и системный кровоток, лимфатическое русло с поражением органов мишеней: печени, легких, почек, сердца, мозга, слизистых оболочек желудка и кишечника.

Факторы агрессии и органные дисфункции создают синдром «взаимного отягощения».

В развитии острого панкреатита выделяется три этапа:

***Первый этап*** - это преждевременная активация трипсина в ацинарных клетках поджелудочной железы. Предложены разнообразные механизмы, в том числе нарушение сигнальных систем кальция в ацинарных клетках, сдвиг pH ткани органа до 3,5-4,5, переход трипсиногена в трипсин посредством лизосомальных гидролаз (катепсина-В) и снижение активности внутриклеточных ингибиторов трипсина поджелудочной железы. После того, как трипсин активизируется, он активирует протеолитические лизосомальные ферменты поджелудочной железы (Пермяков Н.К., 1985; Владимиров В.Г., 1986; Weber

С.К., 2001; Whitcomb D.C., 2003; Sutton R, 2003; Halangk W., 2004; Bhatia M., 2005; Banks P.A., 2006).

**Второй этап** – это интрапанкреатическое воспаление.

Различают 3 типа некрозов ПЖ (Рисунок 1).

При а) типе изменения возникают внутри дольки, перидуктальной и перипанкреатической жировой ткани. Этот тип наиболее часто встречается при приеме алкоголя, желчнокаменной болезни, а также при генных мутациях и гипоксии.

При некрозе типа б) выявлены диссеминированные дуктальные и перидуктальные некрозы, захватывающие эпителий и стенку протоков. Этот тип некроза встречается реже и связан с длительным нарушением микроциркуляции, вызванной не острым панкреатитом, а экстрапанкреатическими заболеваниями, например, печеночной недостаточностью и генными мутациями.

При в) типе некроза вовлекаются только ацинарные клетки. Такая картина наблюдается при инфекционном панкреатите (Beger G., 2008).

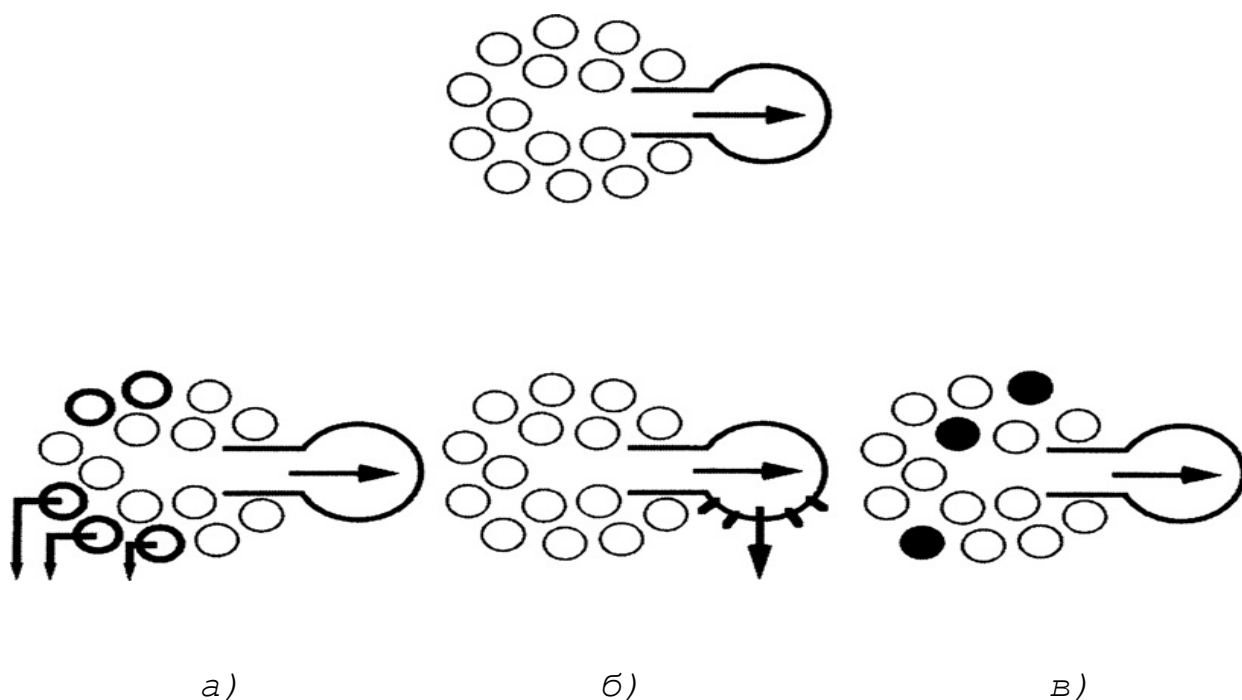


Рисунок 1 – Типы некрозов ПЖ.

**Третий этап** - это экстрапанкреатическое воспаление и системные воспалительные проявления (SIRS) обусловленные факторами агрессии второго,

третьего и четвертого порядка (Gloor B., 2000; Weber C.K., 2001; Rau B., 2004; Bhatia M., 2005; Dugernier T., 2005; Takeda K., 2005; Papachristou G.I., 2005; Keck T., 2005; Салиенко С.В., 2006).

На втором и третьем этапах существенное значение придают дисбалансу провоспалительных и противовоспалительных медиаторов на местном и системном уровнях. Последние данные свидетельствуют о том, что баланс в пользу провоспалительных факторов может быть обусловлен генетическим полиморфизмом воспалительных медиаторов, что повышает степень тяжести острого панкреатита (Papachristou G.I., 2005; Bhatia M., 2005; Rahman S.H., 2004).

В развитии ОП принимают участие следующие медиаторы воспаления: фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (Hughes C.B., 1996; Mayer J., 2000), интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) (Mayer J., 2000), интерлейкин 10 (IL-10) (Rongione A.J., 1997; Dembiński A., 2001), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) (Bhatia M., 2000), субстанция P (Bhatia M., 1998; Маа J., 2000; Bhatia M., 2003), H<sub>2</sub>S (Bhatia M., 2005). Экспрессия нескольких медиаторов регулируется такими транскрипционными факторами, как NF- $\kappa$ B (Mercurio F, 1999; Algül H., 2002).

В последних двух этапах, существуют четыре важные шага, опосредованные цитокинами и другими медиаторами воспаления:

- 1) Активация клеток воспаления.
- 2) Хемотаксис активированных воспалительных клеток к кровеносным капиллярам.
- 3) Активация молекул адгезии, позволяющих связываться клеткам воспаления с эндотелием сосудов.
- 4) Миграция активированных клеток воспаления в область воспаления.

Внутриорганный активация протео- и липолитических ферментов в ПЖ приводит к резкому повышению сосудистой проницаемости с потерей воды, белка и электролитов, что ведет к гиповолемии и увеличению вязкости крови. Вследствие этого развиваются отек стромы железы, сдавление сосудов, вторичная ишемия и некроз паренхимы. Ухудшение панкреатической микроциркуляции играет ключевую роль в патогенезе некротического панкреатита. Фоновыми

механизмами являются: усиление сосудистой проницаемости, уменьшение кровотока, лейкоцит-эндотелиальное взаимодействие и формирование тромбоза на уровне микроциркуляции (Sunamura M., 1998; Свиридов С.В., 2005; Whitcomb D.C., 2010).

По данным (Толстой А.Д., 1999) ишемическая деструкция тканей в очаге поражения является ведущим фактором в развитии панкреатического некроза. НП формируется в первые 24-36 часов от начала заболевания. По современным данным некроз в ПЖ формируется в первые 48-72 часа (AGA/APA, 2013).

У большинства пациентов ОП протекает в легкой форме, но у 10-20% развиваются тяжелые интрапанкреатические (некротический панкреатит) и экстрапанкреатические изменения, что приводит к развитию синдрома системной воспалительной реакции (SIRS) и полиорганной недостаточности (ПОН) (Banks P.A., 2013; Trikudanathan G., 2019; Baron T.H., 2020). Факторы, определяющие тяжесть больных, пока четко не известны.

### **1.5 Летальность при ОП**

Летальность при ОП напрямую зависит от следующих факторов:

1. Наличие или отсутствие некроза ПЖ и (или) перипанкреатической клетчатки.
2. Наличие или отсутствие инфицирования некрозов.
3. Наличие или отсутствие органной недостаточности (Рисунок 2).





Рисунок 2 – Летальность при различной тяжести ОП (схема) (Bollen T., 2015).

По современным данным зарубежной статистики общая летальность при ТОП составляет 13-35%. Сочетание инфицированного некроза с органной недостаточностью приводит к летальности до 35%. Комбинация же стерильного некроза и органной недостаточности приводит к летальности около 20%. А наличие инфицированного некроза без ОН приводит к летальности на уровне 1,5%. Летальность у пациентов с легкой формой ОП составляет менее 1% (Banks P.A., 2006; van Santvoort H.C., 2011; Werge M., 2016; van Dijk S.M., 2017). При стерильном НП с полиорганной недостаточностью и абдоминальным компартмент синдромом летальность достигает 42-49% (van Brunschot S., 2014; Schepers N.J., 2019).

За последние 30 лет уровень летальности не изменился (Brunkhorst F.M., 2000; Сажин В.П., 2004). В России общая летальность от острого панкреатита

составила 1,94-2,08 на 1000 человек населения (Токин А.Н., 2002). В г. Москве за 2015 г. летальность от НП составила 16,4%, послеоперационная летальность - 18,2% (Шабунин А.В., 2016).

## **1.6 Классификация ОП**

### **1.6.1 Эволюция классификационных критериев**

Первую классификацию ОП разработал R.H.Fitz в 1889 г. С того времени в мире было предложено свыше 100 различных классификаций ОП (Howard J.M., 1960; Elmslie R., 1966; White T.T., 1966; Филин В.И., 1982; Савельев В. С., 1983; Sarner M., 1984; Singer M.B., 1985; Sacks M., 1993; Кубышкин В.А., 2000; Вашетко Р.В., 2000; Яицкий Н.А., 2003; Нестеренко Ю.А., 2004). Противоречивость многочисленных классификаций всегда служили предметом оживленных дискуссий. Неточности определений нозологических форм ОП и его осложнений явно сдерживали формирование однородных групп для исследования и анализа этого сложного заболевания, что препятствовало разработке эффективных методов лечения ОП.

Первая международная классификация панкреатита была принята на первой международной конференции в Марселе (1963), инициатором которой был Н. Sarles. Она отличалась простотой и получила широкое признание за рубежом. Главный недостаток этой классификации заключался в необходимости получения сведений о гистологической структуре ПЖ, которые, как правило, отсутствуют.

Другая классификация панкреатита была принята в 1983 году в Кембридже, на которой в определение тяжелого ОП введено понятие «system failure» – «недостаточность систем органов». Участники Кембриджской конференции не смогли сформулировать определение промежуточной – рецидивирующей формы панкреатита, но согласились, что острый панкреатит может рецидивировать, а у больного хроническим панкреатитом могут возникать обострения. Были введены понятия флегмоны, ложной кисты и абсцесса внутри или рядом с ПЖ.

Примерно в это же время (1984 г.) в Марселе принимается еще одна классификация панкреатита. В этой классификации была сделана попытка связать клинические проявления с морфологическими изменениями при остром и хроническом панкреатите. На тот момент были сформулированы основные проблемы классификаций ОП:

1. Морфологические изменения не всегда дают надежное указание о вероятном исходе.

2. Макроскопическая или радиологическая семиотика поражений ПЖ не всегда соответствуют гистологическим изменениям и бактериологическим данным.

3. Объективным критериям для разграничения «легкого» и «тяжелого» ОП, отражающим «системные нарушения», недостает точности для градации интенсивности указанных нарушений, как в целом, так и по системам органов.

4. В определениях местных осложнений используются недостаточно четко определенные термины «абсцесс» и «инфицированные скопления жидкости».

Неточность нозологических определений форм и осложнений острого панкреатита сдерживали развитие методов их лечения. Все это явилось посылком для разработки международной конференцией в Атланте (1992) новой классификации ОП.

### **1.6.2 Классификация ОП, принятая в Атланте**

По общему признанию, началом современного этапа в панкреатологии является международный симпозиум по острому панкреатиту, проведённый 11–13 сентября 1992 г. в Атланте (США), где была разработана клинически обоснованная классификационная система ОП и принципы его лечения. В итоге, в результате соглашения 40 ведущих панкреатологов Западной Европы и Северной Америки к использованию в клинике была рекомендована классификация, основанная на выделении внутрибрюшных и системных осложнений ОП с учётом особенностей развития воспалительного, деструктивного процесса в

поджелудочной железе, степени тяжести заболевания (Bradley E.L. 3rd., 1992, 1993).

Предложенная на конференции в Атланте (1992) классификация базируется на пяти критериях: 1) клиническое развитие; 2) морфологическая картина воспалительного процесса; 3) этиологический фактор; 4) лабораторные параметры с их прогностической оценкой; 5) распространённость патологического процесса по данным компьютерной томографии (Мамчич В.И., 1998).

Были утверждены определения «острого панкреатита», «тяжелого острого панкреатита», «легкого острого панкреатита», «острых скоплений жидкости», «панкреатического некроза» и «острой псевдокисты». Не рекомендовано употребление терминов «флегмона» и «геморрагический». Эта международная классификация позволила формировать более однородные группы в контролируемых исследованиях, четче оценивать результаты применения лечебно-профилактических мер и разрабатывать методы прогнозирования, лечения и профилактики осложнений.

В отечественной литературе наиболее часто использовалась классификация В.С. Савельева, рекомендованная V съездом хирургов РСФСР в 1978г., в основу которой положен морфологический принцип (Кубышкин В.А., 2012).

На IX Всероссийском съезде хирургов, состоявшемся в сентябре 2000 г. в Волгограде, была предложена классификация, в основу которой положена стадийная трансформация зон некротической деструкции и развития осложнений в зависимости от распространенности и характера поражения поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки под влиянием фактора эндогенного и экзогенного инфицирования (Кубышкин В.А., 2000, 2012).

Опрос хирургических школ Российской Федерации, проведенный В.С. Савельевыми соавт., в 2000 г. показал, что рекомендации авторитетного Международного симпозиума были проигнорированы почти половиной опрошенных хирургов. Только 53% респондентов применяли её в повседневной клинической практике. Среди хирургов, придерживающихся иных классификаций, большинство (63%) использовали хорошо себя

зарекомендовавшую классификацию В.С. Савельева и соавт., (1983). Достаточно неожиданно было выяснено, что 12% респондентов не придерживались общепринятых классификаций (Савельев В.С., 2000).

Международная классификация ОП (Атланта, 1992), не получившая повсеместного распространения в России и странах СНГ в 2000 году, за последующие 10 лет приобрела все большую популярность среди отечественных хирургов - панкреатологов.

Международная классификация ОП, принятая в Атланте в 1992 году – это первая классификация ОП, широко применяемая врачами различных специальностей всего мира (United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis., 1998; The Society for Surgery of the Alimentary Tract Patient Care Committee., 1998; Sekimoto M., 2006; Hirota M., 2006).

Многие ограничения и противоречия принятой в 1992 г. классификации ОП, были освещены за последние годы в ряде публикаций. Кроме того, были сделаны неоднократные попытки ее пересмотра (Vege S.S., 2005; Banks P.A., 2006; Pandol S.J., 2007; Bollen T.L., 2008).

### **1.6.3 Современная концепция ОП, основанная на пересмотре классификационных критериев Атланты**

В 2007 году по инициативе M.G. Sarr (США) была создана международная рабочая группа по третьему пересмотру классификации ОП (Acute Pancreatitis Classification Working Group). В эту группу вошли представители большинства Европейских стран, США, Канады в виде национальных панкреатологических обществ и ассоциаций (Acute Pancreatitis Classification Working Group, April 9, 2008; Воробей А.В., 2010; Petrov M.S., 2010). Результатом работы международной рабочей группы стала новая классификация острого панкреатита – Reviset Atlanta Classification (RAC), опубликованная в 2012 году (Banks P.A., 2013; Tenner S., 2013).

Одновременно в 2012 году была опубликована другая новая классификация ОП основанная на определителях – Determinant Based Classification (DBC) (Dellinger E.P., 2012). В классификации DBC добавлена 4-ая категория – «критический ОП». Это сочетание персистирующей органной недостаточности с инфицированным некрозом (Приложение А).

Современные классификации ОП включают главные аспекты предыдущей, но объединяют системные нарушения, локальные изменения и инфекционные осложнения в динамике болезни (Рисунок 3) (Liu T.H., 2003; Banks P.A., 2013).



Рисунок 3 – Эволюция критериев современных классификаций ОП.

Основные принципы новой классификации, определяющие современную концепцию ОП, заключаются в следующем:

1) ОП следует рассматривать в динамике, смене фаз (Рисунок 4).

Выделяют раннюю и позднюю фазы течения ОП.

Ранняя фаза – 1-ая неделя от начала заболевания. Характеризуется активацией цитокинового каскада из-за выраженного воспаления в ПЖ, клинически происходит манифестация SIRS с высоким риском развития органной недостаточности и панкреатогенного шока.

Поздняя фаза - позже первой недели заболевания. Развивается только у пациентов с острым панкреатитом средней тяжести и тяжелым ОП, характеризуется развитием местных осложнений, чаще гнойных, приводящих к возникновению преходящей или постоянной органной недостаточности (Werner J., 2005; Bollen T., 2008; IAP/APA, 2013; Leppäniemi A., 2019).



Рисунок 4 – Фазы течения ОП (схема) (Bollen T., 2008).

2) Выделены критерии транзиторной и постоянной органной недостаточности.

Они определяются продолжительностью органной недостаточности до 48 час (транзиторная) и более 48 час (стойкая) после начала интенсивной консервативной терапии. Пациенты со стойкой органной недостаточностью имеют неблагоприятный прогноз в отличие от больных с транзиторной

дисфункцией органов (Buter A., 2002; Johnson C.D., 2004). В многоцентровом исследовании доказано, что пациенты ОП с органной недостаточностью менее 48 часов имеют значительно лучший прогноз в сравнении с пациентами имеющими органную недостаточность более 48 часов (1,6% летальность против 36,4%,  $p < 0,001$ ) (Johnson C.D., 2004). Важно отметить, что пациенты с прогрессирующей и персистирующей органной недостаточностью имеют наибольшую частоту смертельных исходов (около 30%) (Le Mée J., 2001; Buter A., 2002; Johnson C.D., 2004; Flint R., 2004; Lytras D., 2008; Petrov M.S., 2010; van Santvoort H.C., 2011; Mounzer R., 2012; Werge M., 2016; van Dijk S.M., 2017).

В классификации Атланты рассматривается недостаточность 4-х систем: дыхательной, сердечно-сосудистой, почечной и гастроинтестинальной (Bradley E.L. 3rd., 1993). Европейская ассоциация интенсивной терапии пропагандирует шкальную оценку ПОН SOFA, которая описывает количественные характеристики по 6 важным системам органов: дыхательной, сердечно-сосудистой, печеночной, почечной, центральной нервной, свертывающей (Vincent J.L., 1996, 1998; Moreno R., 1999; Ferreira F.L., 2001). В 2011 году панкреатологи пришли к соглашению, что недостаточность 3-х систем органов (дыхательная, сердечно-сосудистая и почечная) чаще встречается при ОП и имеет наиболее важное значение в прогнозе, чем недостаточности других систем (Halonen K.I., 2002; Zhu A.J., 2003; Bai Y., 2007; Mole D.J., 2009; Satoh K., 2011; Dellinger E.P., 2012; Petrov M.S., 2012; Thandassery R.B., 2013). Международная рабочая группа для оценки недостаточности органов рекомендует использование модифицированной шкалы Маршалла – MODS II (Marshall J. C., 1995, 1997).

*3) КТ с внутривенным болюсным введением контрастного препарата – лучший метод диагностики некроза поджелудочной железы при ОП.*

Впервые показано, что КТ не только позволяет с высокой точностью определить наличие некроза ПЖ, но и получить информацию о гомогенности или гетерогенности перипанкреатических скоплений. Единый подход, основанный на



данных КТ, позволяет произвести стадирование больных, оценить осложнения и ответ на лечение.

Большая дискуссия по срокам проведения КТ (Balthazar E.J., 2002; Freeny P.C., 2008; Thoeni R.F., 2012; Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines., 2013) завершилась консенсусом, что исследование следует проводить через 72 часа от начала заболевания, что обусловлено сроками формирования некроза ПЖ.

#### *4) Локализация некроза.*

Оценке некроза ПЖ в новой классификации придают большое значение. При этом сказано, что некроз может располагаться только в паренхиме поджелудочной железы, только в парапанкреатической клетчатке, но наиболее часто в 85% наблюдений отмечено сочетание этих локализаций (Banks P.A., 2013; Tenner S., 2013).

#### *5) Виды воспалительных скоплений при ОП.*

Классификация, принятая в Атланте, впервые выделила критерий острого жидкостного скопления в качестве раннего маркера поражения ПЖ при ОП. В современной классификации различают следующие виды локальных проявлений ОП в течение 4 недель от начала заболевания: острое перипанкреатическое жидкостное скопление (*Acute Peripancreatic Fluid Collection, APFC*) и острое некротическое скопление (*Acute Necrotic Collection, ANC*); после 4 недель – псевдокиста, являющаяся эволюцией APFC и отграниченный некроз, возникающий в процессе инкапсулирования ANC (Рисунок 5).

	Интерстициальный (отечный) панкреатит	Некротический панкреатит
<b>&lt; 4 недель</b>	<b>Острое перипанкреатическое жидкостное скопление</b> Гомогенная жидкость вокруг панкреас без капсулы 	<b>Острое некротическое скопление</b> Интра и/или экстра панкреатическое некротическое скопление без сформированной стенки. 
<b>≥ 4 недель</b>	<b>Панкреатическая псевдокиста</b> Инкапсулированное, обычно экстрапанкреатическое жидкостное скопление с минимальным компонентом 	<b>Отграниченный некроз</b> Интра и/или экстра панкреатическое некротическое скопление со сформированной стенкой. 

Рисунок 5 – Виды локальных проявлений острого панкреатита (Banks P.A., 2013; Trikudanathan G., 2019).

APFC возникает у пациентов с интерстициальным отечным панкреатитом и характеризуется отсутствием солидных компонентов. Они вызываются панкреатическим и перипанкреатическим воспалением и могут сочетаться с нарушением целостности протоков ПЖ 2-3 порядка. Эти скопления обычно наблюдаются в непосредственной близости от поджелудочной железы в анатомических границах забрюшинного пространства, чаще у передней параренальной фасции, и характеризуются отсутствием четко видимой стенки.

Большинство APFC подвергаются спонтанной резорбции в течение первых нескольких недель и не инфицируются. Вмешательства на этой стадии необходимо избегать, потому что дренирование или аспирация жидкости могут привести к инфицированию. Раннее инфицирование APFC, при котором возникает необходимость в дренировании, возникает крайне редко.

ANC характеризует некротический панкреатит, гетерогенное, помимо жидкости содержит солидный компонент и не имеет оболочки.

Дифференциальная КТ диагностика APFC и ANC в течение первой недели острого панкреатита может быть сложной или невозможной, потому что оба вида

скоплений могут выглядеть как участки, не накапливающие контрастный препарат. Если в жидкостном скоплении видны участки различной плотности не накапливающие контрастный препарат, то необходимо предполагать наличие ANC, являющегося следствием перипанкреатического некроза. Плотные компоненты, в основном, являются кровоизлиянием или некротической жировой клетчаткой. После первой недели заболевания ANC становятся более гетерогенными, что повышает уровень диагностики.

Если APFC за 4 недели не подверглось резорбции и приобрело капсулу, то можно говорить о формировании псевдокисты. Псевдокисты не имеют некротического компонента внутри. Если из APFC образовалась псевдокиста, то очень высока вероятность наличия ее связи с протоковой системой ПЖ. При спонтанном исчезновении связи псевдокисты с протоковой системой, обычно наступает ее самостоятельная резорбция.

В первые четыре недели после развития некротизирующего панкреатита жидкостные скопления, расположенные в паренхиме ПЖ, должны расцениваться как ANC, а не как APFC. В пересмотренной Атлантской классификации тщательно избегается термин «жидкостное скопление», чтобы подчеркнуть факт, что эти скопления могут содержать не только жидкость, но и некротическую ткань. Разжижение некротической ткани в ANC возникает постепенно, обычно в течении двух-шести недель.

Через 4 недели или более, ANC «созревают» и у них появляются утолщенные, не покрытые эпителием стенки (грануляционная ткань) на границе демаркационной зоны между участками некроза и окружающими тканями. Это «созревшее» скопление теперь называется отграниченным некрозом (*walled-off-necrosis*, WON). Предыдущий термин, использующийся для этого феномена, трактовали как панкреатические секвестрации, некрому, организованный панкреатический некроз. WON, так же как и ANC, может включать в себя ткань поджелудочной железы и перипанкреатические ткани. Кроме того, он может распространяться только на перипанкреатические ткани или только на паренхиму поджелудочной железы, то есть быть изолированным перипанкреатическим или

изолированно панкреатическим. Любое явное скопление, которое занимает или замещает часть панкреатической паренхимы, через 4 недели после возникновения некротизирующего панкреатита должно называться отграниченным некрозом (WON). WON может быть инфицированным или нет, может иметь связь с протоковой системой или нет – эти 2 критерия влияют на дальнейшую лечебную тактику. WON, в отличие от псевдокисты, всегда содержит некротизированную панкреатическую паренхиму или некротическую жировую клетчатку (Banks P.A., 2013; Thoeni R.F., 2012).

В проспективном исследовании, включающем 302 пациентов с ОП APFC было выявлено у 129 (42,7%). У 90 (69,8%) пациентов наблюдалась спонтанная резорбция APFC, а у 19(14,7) – сформировалась псевдокиста. Остальные 20 (15,5%) пациентов были потеряны из наблюдения. Только у 2 пациентов со сформированными псевдокистами произошло их нагноение с необходимостью последующего дренирования (Cui M.L., 2014).

#### *б) Введение понятия панкреатита средней тяжести.*

Классификация, принятая в Атланте, по тяжести течения выделяла легкий и тяжелый панкреатит. Новая классификация выделяет критерий умеренного ОП или панкреатита средней тяжести. Различие тяжелого ОП и ОП средней тяжести определяется по длительности органной недостаточности: наличие транзиторной органной недостаточности (купируется в течение 48 час) является признаком умеренного панкреатита, присутствие стойкой (персистирующей) органной недостаточности – признаком тяжелого ОП.

### **1.7 Объективная оценка тяжести и прогноза ОП**

Проблема дифференциальной диагностики тяжелых и нетяжелых форм панкреатита на ранних этапах заболевания является одной из основных (Liu T.H., 2003; Leppäniemi A., 2019).

С целью раннего выявления тяжелых форм ОП и прогноза течения заболевания используются прогностические шкалы (Приложение А). Их можно разделить на 3 группы: 1- шкалы прогноза и риска летального исхода, основанные на оценке функциональных нарушений (Ranson, Imrie, APACHE II, SAPS II, BISAP), 2 - шкалы оценки недостаточности органных систем (SOFA, MODS), 3 - шкалы оценки морфологических изменений, основанные на данных КТ (Balthazar, Morteale, EPIC, K. Ishiakawa и соавт).

### **1.7.1 Шкалы прогноза и риска летального исхода, основанные на оценке функциональных нарушений**

Шкалы Ranson, Imrie, BISAP шкалы были специально разработаны для прогноза тяжести течения острого панкреатита. Их точность варьирует от 70% до 80% (United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis., 1998). Шкала Ranson основана на 11 факторах (5 – при поступлении и 6 – в течение первых 48 часов) (Ranson J.H., 1977). Для легкого ОП показатель составляет 0-2 балла, летальность менее 5%, ОП средней тяжести – 3-5 баллов, летальность – 15-20%, тяжелого ОП – 6-11 баллов, летальность – 55%.

Другой прогностической системой является шкала, разработанная С.W. Imrie с соавт. (1978-1984 гг.) в Королевском госпитале г. Глазго (Шотландия), отчего в некоторых литературных источниках называемая шкалой Glasgow. Оценка тяжести ОП по шкале Imrie аналогична шкале Ranson. В клинических исследованиях было показано, что шкала Imrie коррелирует со шкалой Ranson в прогнозировании летального исхода. Кроме того, шкала Imrie позволяет прогнозировать течение ОП уже при поступлении больного в стационар (Imrie С.W., 1975, 1976, 1978; Blamey S.L., 1984). Однако в дальнейшем было показано, что шкала Ranson менее предпочтительна для оценки тяжелого ОП в сравнении с Apache II, так как обладает малой информативностью, в связи с тем, что используется в течение 48 часов с момента поступления и не позволяет объективно оценивать тяжесть заболевания в динамике (Osvaldt A.B., 2001).

Шкала APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) является модернизированной шкалой APACHE I, в отличие от последней, включающей 33 параметра, APACHE II состоит из 14 показателей, обоснованных при обследовании 5815 больных (Knaus W.A., 1985). В дальнейшем авторы сочли необходимым добавить к шкале APACHE II такие показатели, как концентрация альбумина, билирубина, глюкозы, суточный диурез и  $\text{PaCO}_2$  и, таким образом, в 1989 г. была предложена шкала APACHE III. Несмотря на то, что шкала APACHE III является более совершенной версией из всех физиологических шкал, в то же время ее отличает большая комплексность и сложность по сравнению с другими системами. Поэтому во многих странах шкала APACHE II попрежнему остается более распространенной версией оценки тяжести состояния. Она позволяет проследить динамику в течение первых 24 часов от начала заболевания и далее, хорошо коррелирует с тяжестью состояния больного. Однако шкала APACHE II не лишена недостатков, и имеются работы, посвященные ее критике в связи невозможностью учета индивидуальных особенностей пациента и течения болезни (Vincent J.L., 2010). Одним из недостатков шкалы APACHE II является заниженная оценка тяжести больных с острой дыхательной недостаточностью (ОДН), находящихся на ИВЛ, так как оценка функции легких основывается лишь на данных частоты дыхания, оксигенации и pH артериальной крови. А эти показатели при адекватной вентиляции легких при ОДН могут (должны) быть в норме. Кроме того, наличие предшествующих оперативных вмешательств оказывает сильное влияние на конечную оценку по данной шкале в сторону ее увеличения (Nava S., 1997; Koperna T., 2001).

В Европе получила распространение упрощенная система оценки физиологических реакций SAPS (Le Gall J.R., 1984). Усовершенствованная шкала острых физиологических реакций SAPS II представляет собой пересмотр старой шкалы SAPS. Последняя включает в себя 15 критериев, при этом значение каждого критерия оценивается определенным количеством баллов. Однако эти многофакторные шкальные системы достаточно сложны для практического использования и не позволяют точно определить степень недостаточности

отдельных систем органов. Шкала SAPS при мультицентровом исследовании уступила по точности прогноза и оценке тяжести ОП шкале APACHE II (Domínguez-Muñoz J.E., 1993).

Шкала BISAP (The Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) — прогнозирует риск летального исхода при остром панкреатите с меньшим количеством переменных, чем критерии Рэнсона. Оценка по шкале BISAP должна быть проведена в первые 24 часа от начала заболевания (Wu B.U., 2008; Parachristou G.I., 2010; Gompertz M., 2012).

### **1.7.2 Шкалы оценки недостаточности органов**

Было разработано несколько систем оценки органной недостаточности. (MODS, LODS, SOFA). В принцип этих систем было заложено описание нарастающей дисфункции отдельных органных систем и оценка ПОН как непрерывного и продолженного во времени процесса (Авдеев С.Н., 2001). Наиболее универсальными и распространенными шкалами для оценки полиорганной недостаточности (ПОН) оказались SOFA и MODS.

Шкалы SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) была разработана в 1996 году. Она включает балльную оценку по 6 органным системам (от 0 до 4 баллов по каждой). Максимальное количество баллов — 24 (Vincent J.L., 1996). Эффективность оценки тяжести ПОН шкалой SOFA была подтверждена в 1998 году при мультицентровом исследовании (Vincent J.L., 1998).

Шкала MODS (Multiple Organ Dysfunction Score) была разработана J.C. Marshall в 1995-1997 гг. Она включает в себя оценку (так же как и шкала SOFA) по 6 органным системам (от 0 до 4 баллов по каждой). В настоящее время распространение получила модифицированная шкала Marshall — MODS II. Эта шкала оценивает органную недостаточность по 3 органным системам (от 0 до 4 баллов по каждой) (Таблица 1).

Шкалы SOFA и MODS зарекомендовали себя с положительной стороны в отношении оценки динамики органных нарушений и вероятности прогноза

летальности при остром панкреатите. Однако они значительно менее результативны в прогнозировании местных осложнений острого панкреатита (Halonen K.I., 2002). Шкала MODS II наиболее удобна для оценки органной недостаточности, так как отражает функцию 3-х основных систем, наиболее часто страдающих при ОП.

Таблица 1 – Модифицированная шкала Маршала (MODS II).

Вид недостаточности органов	Значения показателей, баллы				
	0	1	2	3	4
Дыхательная (PaO2/FiO2)	>400	301-400	201-300	101-200	≤101
Почки* (креатинин плазмы, мкмоль/л)	≤134	134-169	170-310	311-439	>439
Сердечно-сосудистая (Систолическое артериальное давление, mm Hg) †	>90	<90 есть ответ на инфузию	<90 нет ответа на инфузию	<90, pH<7.3	<90, pH<7.2
Оценка FiO2 для невентилируемых больных:					
Расход дополнительного кислорода, л/мин			FiO2 (%)		
обычный воздух			21		
2			25		
4			30		
6-8			40		
9-10			50		
Наличие 2-х и более баллов в любой системе указывают на наличие органной недостаточности.					
*Баллы пациентов с ранее существовавшей хронической почечной недостаточностью зависят от степени дальнейшего ухудшения исходной функции почек. Коррекция сывороточного креатинина не осуществляется при					



значениях  $\geq 134$  мкмоль/л

† Нет инотропной поддержки

Таким образом, прогностическая ценность различных шкал, применяемых в настоящее время для объективизации состояния больного ОП, остается различной в зависимости от стадии процесса. Каждая шкала несет в себе набор параметров, значимость которых в данной стадии ОП различна и может быть оценена только врачом, что несет в себе элементы субъективности. Кроме того, многие показатели, используемые в них, остаются малодоступными для многих лечебных учреждений в силу своей громоздкости и дороговизны.

### 1.7.3 Шкалы оценки морфологических изменений, основанные на данных КТ

Оценка тяжести морфологических изменений ПЖ и забрюшинной клетчатки при КТ исследованиях производится посредством шкал E.J. Balthazar (1990), K.J. Mortele (2004), шкалы экстрапанкреатических воспалений (EPIC) и шкалы, отражающей градацию поражения забрюшинной клетчатки по классификации K. Ishikawa и соавт (2006).

Шкала Balthazar была разработана E.J. Balthazar с соавторами в 1990 году (Balthazar E.J., 1990, 1994). Оценка производится по двум параметрам, выраженным в баллах: объем некроза ПЖ и выраженность воспалительных изменений в ПЖ, включая наличие жидкостных скоплений в парапанкреатических тканях. Сумма баллов составляет КТ-индекс тяжести ОП-СТ severity index (CTSI). Общее количество баллов может быть от 0 до 10. По количеству баллов были выделены 3 категории тяжести: 0-3, 4-6, 7-10 баллов. На основании сравнения клинических данных течения ОП и КТ-индекса тяжести автор показал возможность прогнозирования осложнений и летальности (Таблица 2).

Таблица 2 – Осложнения и летальность при различном индексе тяжести по Balthazar.

Индекс тяжести	Осложнения (%)	Летальность (%)
0-3	8	3
4-6	35	6
7-10	92	17

(Balthazar E.J., 1990, 1994).

Было показано, что она более точно выявляет больных с риском местных осложнений при остром панкреатите, чем APACHE II (De Sanctis J.T., 1997). Дальнейшие исследования оценки тяжести ОП по этой шкале показали, что при количестве баллов CTSI=5 и более на порядок повышается летальность, частота хирургического пособия и длительность пребывания в стационаре (Balthazar E.J., 2002).

В то же время имеются публикации и заключение экспертов американской панкреатологической ассоциации (АРА) свидетельствуют о том, что КТ-индекс тяжести ОП не имеет преимуществ перед клиническими показателями в оценке тяжести больных ОП (Lankisch P.G., 2000; Bollen T.L., 2012).

Шкала Morteale была опубликована в 2004 году (Morteale K.J., 2004). Эта шкала похожа по структуре на шкалу Balthazar, но оценка некроза ПЖ сведена к трем категориям (в шкале Balthazar их было 4) и добавлена оценка экстрапанкреатических осложнений (плевральный выпот, асцит, сосудистые и паренхимальные осложнения, парез). Суммарный балл может быть от 0 до 10. В шкале Morteale предусматривается так же разделение суммарного балла на 3 категории: 0-2, 4-6, 7-10 баллов. Сопоставление различных параметров клиники и тяжести ОП по шкале Morteale, представленное авторами, отображено в Таблице 3.

Таблица 3 – Сравнение тяжести по шкале Morteale с различными клиническими параметрами больных ОП (Morteale K.J., 2004).

Сравниваемые параметры	Тяжесть ОП по шкале (баллы)		
	0-2 (легкий ОП)	4-6 (умеренный ОП)	8-10 (тяжелый ОП)
Число больных	34	22	10
к/д в стационаре	3	8	12
хирургические вмешательства (%)	1	1	50
инфекционные осложнения (%)	1	50	70

Согласно данным Таблицы 3 шкала отражает клиническую тяжесть ОП.

При оценке тяжести состояния, необходимости оперативного лечения, инфицирования не было выявлено достоверных различий между показателями, оцененными по шкале Morteale (MCTSI) и по шкале Balthazar (CTSI) (Bollen T.L., 2011).

Шкала EPIC (ExtraPancreatic Inflammation on CT) была предложена в 2007 году для оценки экстрапанкреатических осложнений ОП. Количество баллов – от 0 до 7. При сумме 0-3 баллов – летальных исходов не отмечено, при 4-7 баллов – летальность составила 67% (De Waele J.J., 2007). В дальнейшем другими авторами было показано, что шкала EPIC хорошо коррелирует с развитием органной недостаточности на ранних стадиях ОП (Sharma V., 2015; Li Z., 2015).

Определенный интерес для оценки выраженности воспалительных изменений ОП представляет классификация К. Ishikawa et al. (Ishikawa K., 2006). Хотя эта классификация не является прогностической шкалой, она очень удобна в хирургической практике, так как основана на анатомическом распространении воспалительного процесса по забрюшинному пространству. В этой

классификации выделяют 5 степеней распространения воспалительных изменений: от поражения парапанкреатической клетчатки (1ст) до поражения клетчатки малого таза (5ст). Каждая сторона (левая, правая) оценивается отдельно. Максимальная суммарная оценка 10 баллов. Однако эта классификация не учитывает состояние ПЖ.

Таким образом, предложенные шкалы позволяют объективно оценить тяжесть ОП, прогнозировать развитие осложнений и летальный исход, однако не дают информации для определения тактики лечения.

## **1.8 Диагностика острого панкреатита и его осложнений**

Диагноз ОП правомочен при обнаружении не менее чем двух из трех ниже перечисленных признаков (Tenner S., 2013):

1. Характерная для острого панкреатита абдоминальная боль, локализованная в верхней половине живота.
2. Повышение активности сывороточной липазы (норма 8 - 78 Ед/л) или сывороточной амилазы (норма 25 - 125 Ед/л) в 3 раза по отношению к верхней границе референсных значений (Banks P.A., 2006; Lippi G., 2012; Rompianesi G., 2017).
3. Обнаружение характерных признаков поражения поджелудочной железы по данным УЗИ, КТ с болюсным в/в контрастированием, МРТ.

### **1.8.1 Диагностика системных проявлений ОП: системный воспалительный ответ, недостаточность органов**

Важно выявить начальные симптомы системных проявлений тяжелого острого панкреатита для проведения своевременного адекватного лечения в условиях реанимационного отделения. Тяжелому ОП соответствуют значения по шкале Ranson  $\geq 3$  баллам, BISAP  $\geq 2$  баллов, Apache II  $\geq 8$  баллов, CTSI  $\geq 3$

баллам, СРБ через 24 часа от начала заболевания более 210 мг/л (Banks P.A., 2006; Cho J.H., 2015).

Для тяжелого ОП характерно наличие синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), которая развивается у 10-20% больных ОП, чаще на фоне формирования некрозов в ПЖ и окружающих тканях и приводит к формированию органной или ПОН. Имеются данные, что генетический полиморфизм воспалительных медиаторов может способствовать развитию ССВР (Черных Е. Р., 2001; Понасенко А. В., 2017; Chen Y., 2019; Jiménez-Sousa M.Á., 2019).

ССВР (SIRS) – это системный воспалительный ответ на различные тяжелые поврежда, манифестирующий двумя и более из следующих проявлений (American College of Chest Physicians (ACCP) and Society of Critical Care Medicine (SCCM)):

1. Температура выше  $38^{\circ}\text{C}$  или ниже  $36^{\circ}\text{C}$ .
2. ЧСС выше 90 ударов в минуту.
3. ЧДД более 20 в минуту или  $\text{PaCO}_2$  ниже 32 мм рт.ст.
4. Количество лейкоцитов более  $12 \cdot 10^9/\text{л}$  или менее  $4 \cdot 10^9/\text{л}$  или более 10% юных форм.

У пациентов с ОП, имеющих персистирующий SIRS, летальный исход наблюдается в 25% случаев, в сравнении с пациентами с транзиторным SIRS – 8% и без SIRS – 0.7% (Mofidi R., 2006). Наличие у пациента SIRS является риском развития органной дисфункции (Johnson C.D., 2014).

Органной недостаточностью (дисфункцией) принято считать нарушение функций органа, требующее частичной или полной заместительной коррекции. ПОН – это прогрессирующая физиологическая дисфункция двух или более органных систем вследствие острого расстройства системного гомеостаза (Bone R.C., 1992). Ведущими патогенетическими факторами ПОН при ОП являются выраженные расстройства системной, органной гемодинамики и кислородного режима организма, гемокоагуляционные нарушения, приводящие к расстройствам

микрогемоциркуляции и клеточного метаболизма, а также генерализованная инфекция.

Общепринятым считается, что пусковым моментом в системном повреждении при ОП является выброс в общий кровоток панкреатических и лизосомальных ферментов, а также вазоактивных веществ (брадикинин, фактор активации тромбоцитов, активные кислородные радикалы, калликреин, биогенные амины, пептиды средней молекулярной массы, продукты пероксидации и другие). Все они играют ключевую роль в инициации и умножении цитокинового каскада, приводящего к повреждению эндотелия сосудов и капилляров, увеличению их проницаемости для низкомолекулярных соединений, увеличению межтканевой жидкости и гипоксии тканей с нарушением их функций (Goris R.J., 1985; Norman J., 1998; Dugernier T.L., 2003).

ПОН и эндотоксиновый шок встречается исключительно у больных с некротическим панкреатитом и не наблюдается у больных с отечными формами (Багненко С.Ф., 2009). Имеются данные о корреляции объема некроза ПЖ с проявлениями органной недостаточности в первую неделю заболевания (Meyrignac O., 2015).

Тяжесть состояния больных ОП с органной дисфункцией и прогноз заболевания определяется следующими факторами: какой орган подвержен недостаточности, комбинацией и последовательностью включения органов, динамикой развития органной недостаточности (Das S.L., 2013). Так, при недостаточности 2 систем летальность составляет 30-40%, 3-4 – 90-97%. У больных, находящихся в критическом состоянии, наиболее часто определяются дыхательная (65-80%), сердечно-сосудистая (60%), почечная (60%) и печеночная (50%) недостаточности (Багненко С.Ф., 2009). В большом ретроспективном исследовании, включавшем 1024 больных ОП, показано, что у 63% больных с летальным исходом присутствовала недостаточность по крайней мере двух органных систем (Mole D.J., 2009).

В ретроспективном исследовании (n=113) было выявлено, что летальность у больных с 2-мя органными недостаточностями была различной в зависимости от

комбинаций этих недостаточностей. Наибольшая летальность (91%) отмечена в группе больных, имевших комбинацию почечной и печеночной недостаточностей (Halonen K.I., 2002).

В классификации Атланты 1992 были предложены следующие критерии недостаточности органов (McDonald J.W.D., 2019):

- сердечно-сосудистая: шок (сист. АД <90 mm Hg).
- легочная: PaO<sub>2</sub> в артериальной крови ≤60 mm Hg, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300 mmHg.
- почечная: креатинин сыворотки после введения жидкости >180 мкмоль/л.
- желудочно-кишечная: застой по назогастральному зонду более 500 мл в сутки.
- свертывающей системы: тромбоцитопения, гипофибринемия.
- гипокальциемия: Ca<sup>++</sup> <1,87 ммоль/л.
- тромбоциты <100,000/мм<sup>3</sup>, фибриноген <1,0 г/л, фибрин-сплит продукт >80 нг/л.

### **1.8.2 Диагностика локальных проявлений ОП**

#### ***1) Компьютерная томография***

Уже много лет КТ с болюсным контрастированием является «золотым стандартом» в исследовании поджелудочной железы и забрюшинного пространства у больных ОП (Freeny P.C., 1991, 1993; Кармазановский Г.Г., 2000; Banks P.A., 2006). Некоторые авторы для снижения лучевой нагрузки предлагают выполнять только венозную фазу КТ исследования (Kwon Y., 2012). Пациентам с легким ОП проведение КТ диагностики не показано (IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis., 2013). КТ-некрозы – это диффузные или локальные участки нежизнеспособной паренхимы ПЖ, которые (в отличие от жизнеспособной паренхимы) не накапливают контрастный препарат. Выделяют следующие показания к проведению КТ-диагностики при ОП: необходимость дифференциальной диагностики ОП с другими заболеваниями органов брюшной полости при неясной клинической картине (Yokoe M., 2015), у

больных тяжелым ОП через 72 часа от начала заболевания, динамическое КТ исследование рекомендуют проводить у больных с деструктивным панкреатитом перед каждым хирургическим пособием или каждые 7-10 дней, а также перед выпиской больного из стационара (даже при гладком течении) для диагностики скрытых патологических состояний (формирование псевдокист, псевдоаневризм крупных сосудов, тромбоза воротной вены и ее ветвей) и дальнейшего прогноза заболевания (Freeny P.C., 2008; Kamal A, 2015; Rana S.S., 2016; Trikudanathan G., 2019). Методика перфузионного КТ позволяет выявить участки ишемии ПЖ уже в первые сутки от начала заболевания (Tsuji Y., 2017). Применение 64-спирального компьютерного томографа позволяет различать анатомию протока поджелудочной железы (ППЖ), аномалии развития, стриктуры, камни ППЖ и связь ППЖ с псевдокистами ПЖ (Anderson S.W., 2009). В 20% наблюдений при инфицировании скоплений на КТ выявляется газ. Этот симптом считается достоверным критерием инфицирования ЖС (United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis., 1998; Balthazar E.J., 2002; Freeny P.C., 2008; Bollen T.L., 2008; De Waele J.J., 2011; Kochhar R., 2011; McPherson S.J., 2017).

## **2) УЗИ**

Трансабдоминальное УЗИ в диагностике ОП на протяжении нескольких десятилетий занимало ведущую роль. Это определялось большой информативностью, простотой и дешевизной метода, мобильностью, визуализацией в реальном времени, отсутствием лучевой нагрузки. Хотя детальной визуализации участков некроза при УЗИ не удастся получить, но набор косвенных признаков дает симптомокомплекс для установки диагноза ОП (Савельев В.С., 2001, 2008). Прежде всего, это увеличенные размеры ПЖ, размытость и нечеткость ее контуров, наличие кальцинатов в ПЖ, жидкости в сальниковой сумке и в брюшной полости, жидкостных структур в парапанкреатической клетчатке в проекции ПЖ, определение размеров ППЖ. Кроме того, УЗИ является методом выбора для диагностики ЖКБ и желчной гипертензии, а это особенно важно установить в первые сутки при билиарном



генезе ОП (Иванов Ю.В., 2004; Кузнецов Н.А., 2004; Banks P.A., 2006; Tenner S., 2013; IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis., 2013; Yokoe M., 2015; van Dijk S.M., 2017). УЗИ является неотъемлемым инструментом для динамического контроля локальных проявлений и проведения лечебно-диагностических пункций жидкостных структур при ОП.

Для получения более точной информации о состоянии ПЖ, печеночных желчных протоков у больных с подозрением на билиарный ОП в последние годы все чаще применяется Эндо-УЗИ, на информативность которого не влияет метеоризм, ожирение и прочие факторы, затрудняющие интерпретацию данных трансабдоминального УЗИ (Савельев В.С., 2008). Эндо-УЗИ необходимо проводить больным с подозрением на скрытый холедохолитиаз, когда этиологический фактор ОП остается не ясен (IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis., 2013; van Santvoort H.C., 2011). Кроме того Эндо-УЗИ необходимо при проведении манипуляций с панкреатогенными ЖС трансгастральным и(или) трансдуоденальным доступом (Varadarajulu S., 2008; Park D.H., 2009).

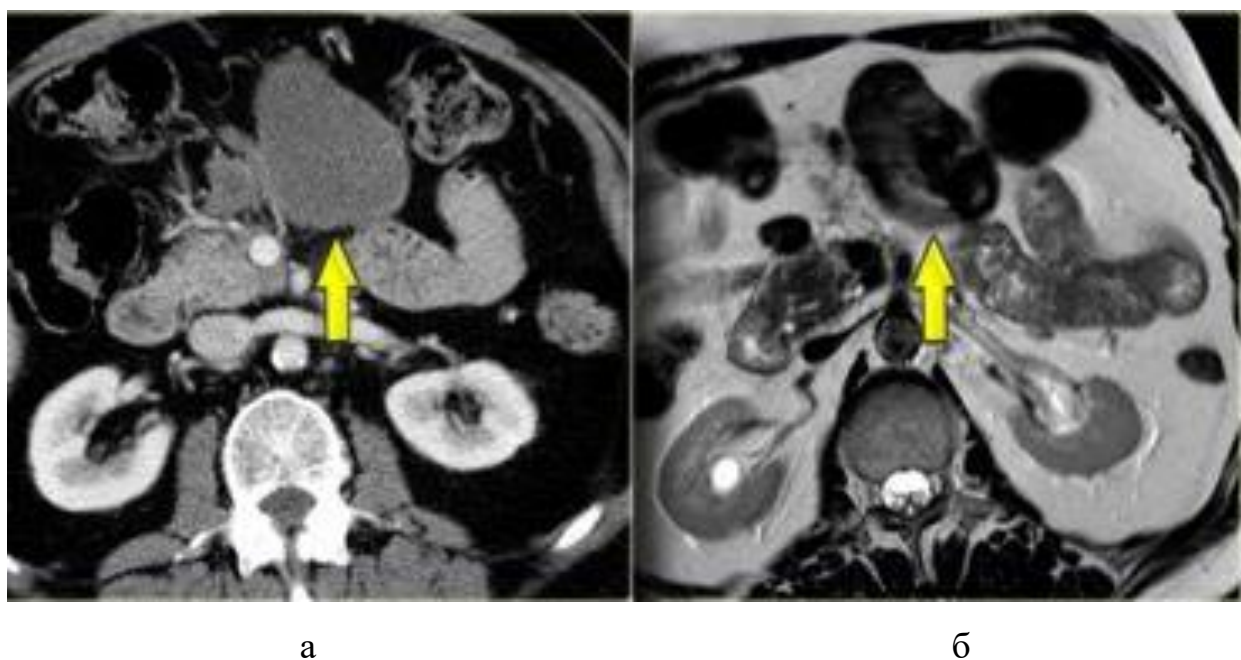
### ***3) Обзорная рентгенография брюшной полости***

Обзорная рентгенография брюшной полости у больных ОП необходима для дифференциальной диагностики с другими острыми заболеваниями органов брюшной полости, требующими экстренного вмешательства: перфорация полого органа, почечная колика, кишечная непроходимость (Хрячков В.В., 1995; Johnson C.D., 1999; Затевахин И.И., 2007; Lankisch P.G., 2010).

### ***4) Магнитно-резонансная томография***

Имеются данные, что диагностическая ценность МРТ при ОП сопоставима с КТ (Шабунин А.В., 2009; Xiao B., 2010; Grassedonio E., 2019). Другие авторы считают, что метод имеет преимущества перед КТ: может использоваться у больных с почечной недостаточностью, так как парамагнитные контрастные препараты не обладают нефротоксичностью (Lecesne R., 1999; Leppäniemi A.,

2019). Кроме того, применение МРТ оправдано у беременных и молодых людей для снижения лучевой нагрузки (Leppäniemi A., 2019). В то же время ЯМРТ менее чувствительное, чем КТ для выявления газа в жидкостных скоплениях (Balthazar E.J., 2002; McPherson S.J., 2017). Для диагностики некротического панкреатита рекомендовано выполнение аксиальных срезов на МРТ в T2 и T1 режимах до и после внутривенного введения контрастного препарата гадолиния (IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis., 2013). МРТ в T2 фазе позволяет выявлять некротический компонент в жидкостных скоплениях (Рисунок 6) (Gosset J., 2004; Bollen T.L., 2008), провести детальную оценку состояния желчных протоков и ППЖ: наличие препятствий (стриктуры, конкременты), уровень повреждения некротическим процессом ППЖ, его связь с парапанкреатическими скоплениями (Chalmers A.G., 1999).



На КТ (а) определяется гомогенное парапанкреатическое скопление, на МРТ у того же больного (б) присутствует солидный компонент.

Рисунок 6 – Сравнение диагностических возможностей КТ и МРТ (Bollen T., 2008).

В ретроспективном исследовании (221 пациент) по определению диагностической ценности ЯМРХПГ в диагностике холедохолитиаза чувствительность составила 98%, а специфичность 84% (Shanmugam V., 2005).

МРТ-индекс тяжести ОП (MRSI), рассчитанный по параметрам КТ-индекса тяжести по Balthazar (CTSI) не выявил различий по сравнению с последним. Авторами (Arvanitakis M., 2004) была продемонстрирована сильная корреляция между CTSI и MRSI при поступлении и 7 дней спустя (Таблица 4). MRSI коррелировал с баллами по шкале Ranson, уровнем С-реактивного белка, продолжительностью госпитализации и клиническим исходом, включая локальные и системные осложнения. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография после внутривенной инъекции секретина выявила повреждение протоков с истечением панкреатического сока у 8% пациентов.

Таблица 4 – Сравнение КТ- и МРТ-индексов тяжести ОП.

Степень по Balthazar	Количество пациентов	
	КТ-исследование	ЯМРТ-исследование
A	7	7
B	1	4
C	14	16
D	11	7
E	6	5
Нет некроза	32	31
<30%	3	4
30-50%	2	2
>50%	2	2
Средние значения (интервалы) индексов CTSI и MRSI	2 (0-10)	2 (0-10)

И все же, препятствием для широкого применения МРТ в диагностике ОП являются продолжительность исследования (около 30 мин), необходимость соблюдения режима дыхательных движений, что не приемлемо для тяжелых больных ОП, а также большая стоимость парамагнитных контрастных препаратов. Кроме того, последние поколения мультиспиральных томографов позволяют определять эти изменения в ПЖ на том же уровне точности, что и при МРТ (Anderson S.W., 2009).

### ***5) Лапароскопия***

Лапароскопия показана при установленном диагнозе острого панкреатита только при наличии свободной жидкости в брюшной полости (подтвержденная УЗИ или КТ) в сочетании с перитонеальной симптоматикой. При этом лапароскопия служит не только для уточнения диагноза и исключения другой острой хирургической патологии, но и выполнения дренирования брюшной полости (Яицкий Н.А., 2003; Пугаев А.В., 2007; Савельев В.С., 2008).

Другие авторы придерживаются мнения, что при отсутствии перитонеальной симптоматики и при установленном диагнозе ОП можно выполнять удаление жидкости из брюшной полости (панкреатогенного асцита) малоинвазивными методами (тонкоигольная пункция, пункционное дренирование под контролем УЗИ), не прибегая к лапароскопии и проведения общего обезболивания (Багненко С.Ф., 2006; Bodnár Z., 2008; De Waele J.J., 2009; Zhu L., 2016).

С развитием лапароскопической техники стало возможным выполнение как ранних дренирующих вмешательств на самой поджелудочной железе и забрюшинном пространстве в ранние сроки заболевания ОП, так и проведение санации гнойных очагов в поздние сроки болезни (Parekh D., 2006; Bucher P., 2008; Fischer A., 2008). Такие вмешательства обязательно требуют дооперационной КТ диагностики состояния ПЖ и ЗК.

### ***6) Эзофагогастродуоденоскопия***

ЭГДС может указать на косвенные признаки ОП (выбухание задней стенки

желудка, оттеснение медиальной стенки двенадцатиперстной кишки, эрозивные изменения слизистой оболочки) или указать на изменения в области большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДПК): наличие ущемленного конкремента, папиллит после отхождения конкремента (Нестеренко Ю.А., 2004).

Рутинное выполнение ЭРХПГ всем больным с билиарным ОП не показано (Tse F., 2012).

ЭРХПГ с ЭПСТ и литэкстракцией необходимо как срочное пособие у больных билиарным ОП только при наличии холангита и (или) при вклинении конкремента в области БСДПК (Carr-Locke D.L., 2003; Tse F., 2012; Leppäniemi A., 2019).

### **1.8.3 Парапанкреатит: проявления, связь с некрозом поджелудочной железы, повреждением панкреатических протоков**

Достоверно известно, что наличие некротического панкреатита и распространенного парапанкреатита увеличивает летальность (Koizumi M., 2006; Takeda K., 2006). Однако до сих пор нет единого мнения в том, что в большей степени определяет тяжесть ОП: наличие некроза паренхимы ПЖ или парапанкреатического некроза. Не изучена связь различных характеристик некроза ПЖ с развитием распространенного парапанкреатита (РП).

Одни авторы сравнивали группу больных с поражением забрюшинной клетчатки без повреждения железы с группой больных с изолированным некротическим панкреатитом. Они пришли к заключению, что парапанкреатит менее значим, чем некроз паренхимы ПЖ (Sakorafas G.H., 1999; Bakker O.J., 2013; Rana S.S., 2015). В работе O.J. Bakker et al. (2013) было проведено сравнение пациентов с парапанкреатитом без некроза ПЖ (n=315) с больными некротическим панкреатитом с или без парапанкреатита (n=324). Получены результаты, отражающие большее влияние некроза ПЖ: органная недостаточность (21% против 45%,  $p<0,001$ ), ПОН (15% против 36%,  $p<0,001$ ), инфицирование (16% против 47%,  $p<0,001$ ), хирургические вмешательства (18%

против 57%,  $p < 0,001$ ) и летальность (9% против 20%,  $p < 0,001$ ). Однако при наступлении инфекционных осложнений достоверных различий между группами по летальности выявлено не было (28% против 18%,  $p = 0,16$ ) (Bakker O.J., 2013). Похожая работа была опубликована в 1999 году (Sakorafas G.H., 1999).

Другие исследователи считают парапанкреатит ведущим фактором, влияющим на тяжесть состояния больных ОП (De Waele J.J., 2007; Singh V.K., 2011; Meyrignac O., 2015). P. Heiss et al. (2010) показали, что летальность при некротическом панкреатите зависит как от объема поражения ПЖ, так и от распространенности парапанкреатита, особенно при наличии распространении скоплений жидкости в заднее периренальное пространство (Heiss P., 2010). P.G. Lankisch et al. (1999) показали, что тяжесть течения не зависит от локализации некроза в железе, но зависит от распространенности парапанкреатита. (Lankisch P.G., 1999).

В одном все авторы имеют схожее мнение: распространенный парапанкреатит значительно ухудшает течение ОП и повышает летальность у больных некротическим панкреатитом (Lankisch P.G., 1999; De Waele J.J., 2007; Heiss P., 2010; Singh V.K., 2011; Meyrignac O., 2015).

В литературе недостаточно данных о связи некроза ПЖ и выраженностью парапанкреатита. Имеются сообщения, что при поражении головки ПЖ, чаще развивается парапанкреатит по правому типу, а при поражении хвоста и тела – по левому типу (Kemppainen, 1996; Попова Е.Ю., 2004).

Большой интерес представляют данные о связи повреждения панкреатического протока с развитием парапанкреатита. Имеются данные, что при ОП мало внимания уделяют некрозу протокового эпителия, что может приводить к повреждению панкреатических протоков и утечке сока за пределы ПЖ, эти больные подвержены повышенному риску инфицирования (Sandrasegaran K., 2007). DPDS встречается только у пациентов с некротическим панкреатитом и не отмечен у больных с интерстициальным ОП (легкий ОП): это было доказано при проведении ЭРХПГ (Neoptolemos J.P., 1993). Повреждение протоковой системы ПЖ при ОП коррелировало с тяжестью ОП по шкале Apache II и MPT-

индексом тяжести (Peng R., 2013), связано с тяжестью ОП, повышенным риском рецидивирующего панкреатита и долгосрочными осложнениями (Howard T.J., 2004; Nealon W.H., 2009).

### **1.9 Диагностика инфицирования**

Инфекционные осложнения наступают у 20-40% больных некротическим панкреатитом и увеличивают летальность (Villatoro E., 2006; Isenmann R., 2004; Bollen T., 2015).

Дифференциальная диагностика стерильного и инфицированного некроза является ключевым звеном в определении дальнейшей тактики лечения. Она основана на получении положительного результата бактериологического анализа аспирата из зоны некроза, полученного при чрескожной пункции под контролем УЗИ или КТ, обнаружении газа в парапанкреатических скоплениях при КТ и клинических признаках инфекционного процесса (United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis., 1998; Balthazar E.J., 2002; Freeny P.C., 2008; Bollen T., 2008; De Waele J.J., 2011; Kochhar R., 2011; McPherson S.J., 2017; Arvanitakis M., 2018). Подтверждением инфицирования является повышение уровня прокальцитонина сыворотки крови (Assicot M., 1993; Rau B., 1997; Beger H.G., 2002; Rau B.M., 2007; Adachi T., 2015; Chen H.Z., 2017).

Главным диагностическим критерием инфицирования некроза ПЖ является тонкоигольная аспирация с последующим бактериологическим исследованием (чувствительность 88%, специфичность 90%) (Gerzof S.G., 1987; Hiatt J.R., 1987; Banks P.A., 1995). Микробиологическое исследование позволяет получить первичный ответ о наличии или отсутствии микроорганизмов уже через несколько часов после пункции, а в течение суток возможно получить и качественный состав микрофлоры с чувствительностью к антибиотикам (Eloubeidi M.A., 2006; Guarner-Argente C., 2011).

Некоторые исследователи указывают на отрицательный бактериологический результат тонкоигольной пункции у 10-25% пациентов с инфицированным НП,

поэтому считают более важным опираться на клинические критерии инфицирования при выборе лечебной тактики (Rau B., 1998; Besselink M.G., 2007; Rodriguez J.R., 2008).

Опрос среди международных экспертов показал, что рутинное использование FNA большинством из них не выполняется, а 15% FNA не выполняет никогда (van Grinsven J., 2016).

Однако, общепринятые клинико-лабораторные признаки инфекционных осложнений (гипертермия, ознобы, слабость, отсутствие аппетита, увеличение количества лейкоцитов в крови, нейтрофилез, сдвиг лейкоцитарной формулы, ускорение СОЭ) почти всегда встречаются у больных НП при резорбции в кровотоки продуктов стерильного некроза (Beger H.G., 2002).

Достоверным КТ признаком инфицирования некроза или жидкостного скопления является наличие пузырьков газа (De Waele J.J., 2011; van Grinsven J., 2018). Однако, газ при КТ исследованиях больных с инфицированным некротическим панкреатитом выявляется только в 20% случаев (Bollen T., 2008; Kochhar R., 2011). Кроме того, судить о природе газа в некротических тканях после проведения тонкоигльной пункции практически невозможно.

Необходимо заметить, что у больных НП с прогрессирующей органной недостаточностью с отрицательной тонкоигльной бактериологической пробой и без рентгенологических признаков инфицирования при операции в 40% обнаружен инфицированный НП (Rodriguez J.R., 2008).

### **1.9.1 Профилактика инфицирования некрозов**

Вопрос использования антибактериальных препаратов с профилактической целью в последние годы подвергается аргументированной дискуссии. Известно, что результаты проспективных рандомизированных исследований показали, что профилактическое применение антибактериальных препаратов при некротическом панкреатите клинически обосновано (Bradley E.E. III., 1996; Ho H.S., 1997; Powell J.J., 1999). Эти выводы были подтверждены другими работами,



где антибиотикопрофилактика инфицирования некротического панкреатита имела положительный эффект (Pederzoli P., 1993; Luiten E.J., 1995; Bassi C., 1998). В ряде небольших рандомизированных исследований была выявлена польза от профилактического применения антибиотиков у больных НП (Büchler M.W., 2000). Последующие метаанализы свидетельствовали о снижении частоты гнойных осложнений (Bassi C., 2003) и летальности (Sharma V.K., 2001).

Имипенем-циластин показал положительный эффект у данной категории больных в виде уменьшения инфекционных осложнений (Pederzoli P., 1993). Дальнейшие исследования показали, что имипенем-циластин превосходит по эффекту пefлоксацин (Bassi C., 1998), а сочетание фторхинолонов с метронидазолом обладает недостаточным эффектом (Isenmann R., 2004). Предлагается использовать в профилактических целях имипенем-циластин у больных НП в первые 2 недели болезни до наступления инфекционных осложнений (Manes G., 2006).

Однако в дальнейшем, целый ряд исследований не выявил улучшения исхода тяжелого ОП от раннего назначения антибактериальных препаратов с профилактической целью (Dellinger E.P., 2007; Wittau M., 2008; Hart P.A., 2008; Xu T., 2008; Jafri N.S., 2009; García-Barrasa A., 2009; Bai Y., 2008, 2010; Villatoro E., 2010; Yao L., 2010; Jiang K., 2012). Плацебо контролируемое, двойное слепое исследование применения ципрофлоксацина и метронидазола у 76 больных некротическим панкреатитом не показало уменьшения частоты инфицирования, системных осложнений и летальности (Isenmann R., 2004). Другой анализ применения имипенем-циластина не показал достоверных различий с контрольной группой по частоте инфицирования, смертности и частоте хирургического пособия (Xue P., 2009).

О сроках проведения профилактики антибактериальными препаратами. Одни авторы считают, что её следует проводить первые 7-10 дней при сохранении явлений ССВР и ПОН и отменять после получения отрицательных результатов посева крови и тонкоигольной пункции (Banks P.A., 2006).

Последние исследования показали, что антибиотикопрофилактику не следует проводить до получения бактериологического подтверждения инфицирования (da Costa D.W., 2014). Длительное использование антибиотиков приводит к присоединению грибковой инфекции (Gloor B., 2001; Isenmann R., 2002; De Waele J.J., 2003).

В 2015 г. был проведен метаанализ, включающий 11 исследований с участием 864 пациентов. Был сделан вывод, что антибиотикопрофилактика не снижает процент инфицированного панкреатического некроза, но может влиять на общую летальность при остром некротическом панкреатите (Lim C.L., 2015).

В 2018 году японскими исследователями проведено проспективное исследование по раннему назначению карбопенемов при ТОП. В исследование включено 3354 больных. Раннее назначение карбопенемов не влияло на снижение летальности (Nakaharai K., 2018). Американская гастроэнтерологическая ассоциация 2020 не рекомендует применение антибиотиков с профилактической целью у больных НП на стерильной фазе (Baron T.H., 2020).

### **1.10 Внутривнутрибрюшная гипертензия и абдоминальный компартмент синдром при ОП**

Первые экспериментальные работы на животных по заполнению брюшной полости жидкостью и ее влияние на гемодинамику и дыхание появились в конце XIX века – работы E. Wendt (1876) и G. Heinrich (Bern, 1890). Интерес к этим работам вернулся только в конце XX века, когда стали уделять внимание мониторингованию и коррекции внутривнутрибрюшного давления (ВВД) при различных urgentных абдоминальных хирургических состояниях.

У взрослого человека нормальным считается ВВД 5-7 мм рт.ст. Выделяют 4 степени внутривнутрибрюшной гипертензии (Таблица 5) (Malbrain M.L., 2005; Uomo G., 2008; Kirkpatrick A.W., 2015).

Таблица 5 – Градация степеней ВБД.

степень	мм рт.ст	см водн.ст
1-я	12-15	16-20
2-я	16-20	21-27
3-я	21-25	28-34
4-я	>25	>34

В настоящее время принято выделять следующие причины, приводящие к внутрибрюшной гипертензии (ВБГ): поражение забрюшинной клетчатки (панкреатит, кровотечения, абсцессы, висцеральный отек), внутрибрюшинные (гемоперитонеум, пневмоперитонеум, асцит, перитонит, мезентериальный венозный тромбоз, абсцессы, висцеральный отек, гастростаз, кишечная непроходимость, большие опухоли органов брюшной полости), поражение абдоминальной стенки (ожоговые рубцы, последствия лечения больших грыж, омфалоцеле, гастрошизис, применение антишокового костюма, наложение швов с натяжением, абдоминальные бандажи), ожирение, беременность. Факторы риска: острая дыхательная недостаточность с подъемом внутригрудного давления, политравма, ацидоз ( $<7,2$  pH), гипотензия, гипотермия ( $<33^{\circ}\text{C}$ ), массивная инфузионная терапия (более 5 литров в сутки), коагулопатия (тромбоциты  $<55000/\text{мл}$ , протромбиновое время  $>15$ сек, АЧТВ более 80 сек, МНО  $>1,5$ ), олигурия, сепсис (Ivatury R., 2006; Kirkpatrick A.W., 2013).

Из выше приведенных причин повышения внутрибрюшного давления основными являются две: увеличение объема содержимого брюшной полости (внутри и внепросветного) и степень растяжимости передней брюшной стенки.

Эти величины имеют между собой следующую зависимость (доктрина Monroe-Kelly) (Рисунок 7).

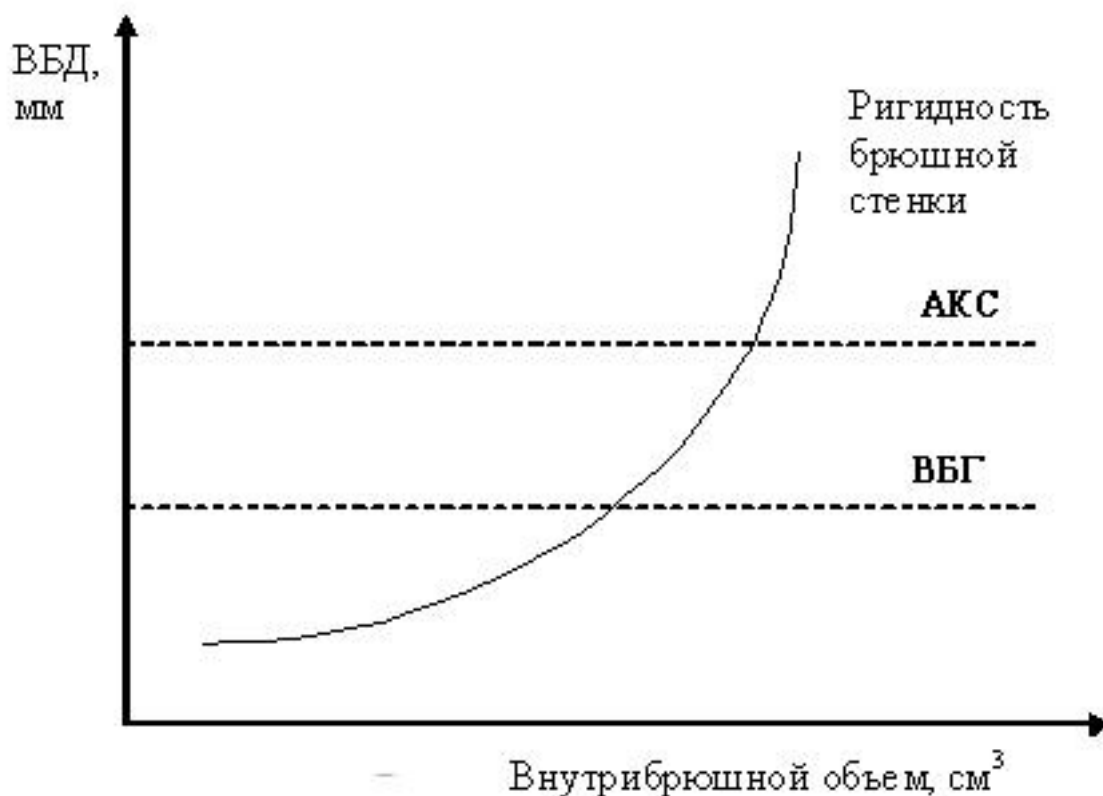


Рисунок 7 – Зависимость ВБД от внутрибрюшного объема и ригидности брюшной стенки.

Повышенное ВБД приводит к ряду серьезных патофизиологических процессов в различных системах и органах приводя к нарушению их функции.

*Влияние ВБГ на сердечно-сосудистую систему.* ВБГ приводит к сдавлению НПВ с уменьшением венозного возврата к сердцу, что вызывает снижение сердечного выброса. Одновременно происходит повышение периферического сосудистого сопротивления. Оба эти фактора приводят к снижению перфузии тканей (Kashtan J., 1981; Barnes G.E., 1985; Caldwell C.B., 1987; Baxter J.N., 1995; MacDonnell S.P., 1996). Повышенное ВБД способствует подъему ЦВД и увеличению давления закрытия легочной артерии (ДЗЛА).

*Влияние ВБГ на дыхательную систему.* ВБГ приводит к высокому стоянию диафрагмы, уменьшению легочного объема с уменьшением альвеолярной вентиляции. При этом происходит сдавление лимфатических сосудов и скопление интерстициальной жидкости в легких. Повышение давления вдоха (PIP) приводит к интерстициальному отеку, ателектазу и как следствие - к гипоксии и

гиперкапнии (Pelosi P., 2003; Hunter J.D., 2004). Искусственная вентиляция легких в таких условиях приводит к баротравме и развитию респираторного дистресс синдрома.

*Влияние ВБГ на желудочно-кишечный тракт.* ВБГ вызывает компрессию и застой в мезентериальных венах и капиллярах, происходит понижение перфузии кишечника, ишемия и отек стенки кишечника. Это приводит к увеличению проницаемости стенки кишечника и способствует транслокации бактерий (Diebel L.N., 1997; Gargiulo N.J. 3rd, 1998; Isenmann R., 2001). Ишемия кишечника приводит к его парезу и как следствие способствует повышению ВБД (порочный патфизиологический круг).

*Влияние ВБГ на мочевыделительную систему.* ВБГ вызывает компрессию почечных вен и ее паренхимы. Это вызывает застой крови в почке и отек паренхимы. Происходит снижение кровотока в почке. Это способствует снижению гломерулярного фильтрационного давления (ГФД) и фильтрационного градиента (ФГ).

*Влияние ВБГ на центральную нервную систему.* ВБГ вызывает увеличение внутригрудного давления, происходит уменьшение кровотока по ВПВ, повышается ЦВД и давление во внутренней яремной вене. Снижается перфузионное церебральное давление (по аналогии с БПД), происходит отек и гипоксия головного мозга, что приводит к расстройству ЦНС (кома).

От величины ВБД зависят такие показатели как брюшное перфузионное давление (БПД, определяется разницей между средним АД и ВБД) и фильтрационный градиент (ФГ, определяется разницей  $\text{срАД} - 2 \times \text{ВБД}$ ).

Брюшное перфузионное давление и фильтрационный градиент характеризуют степень кровоснабжения органов брюшной полости и забрюшинного пространства, а также определяют градиент давления в мочевыводящей системе. Частота их снижения коррелирует с частотой развития почечной и гастроинтестинальной недостаточностей у больных ОП приводящих к летальному исходу (Richards W.O., 1983; Tan I.K., 1998; Malbrain M.L.N.G., 2002; Cheatham ML, 2006).

ВБД определяют прямым методом во время лапароскопии и непрямые методы (в прямой кишке, нижней полой вене, желудке, мочевом пузыре) (Kron I.L., 1984; Cheatham M.L., 1998; Gudmundsson F.F., 2002; Malbrain M.L., 2004; Malbrain M., 2006).

### **1.10.1 Абдоминальный компартмент-синдром при ОП**

Повышению ВБД у больных ОП способствуют следующие факторы: парез кишечника, дуоденальная компрессия, гастростаз, ферментативный выпот в брюшной полости, секвестрация жидкости в забрюшинное пространство, увеличение объема железы, парапанкреатические жидкостные скопления, отек внутренних органов, увеличение ригидности передней брюшной стенки вследствие ее отека и неадекватной анальгезии. Значительный вклад в формирование ВБГ и абдоминального компартмент синдрома (АКС) у больных тяжелым ОП вносит массивная инфузионная терапия, которая способствует секвестрации жидкости в тканях (UK guidelines for the management of acute pancreatitis., 2005; Banks P.A., 2006; Daugherty E.L., 2007; Forsmark C.E., 2007).

**Абдоминальный компартмент синдром** - это конечный результат прогрессивного, безудержного повышения ВБД с большим числом нарушений функций различных органов, что в конечном итоге приводит к полиорганной недостаточности.

Всемирное общество по АКС (World Society of the Abdominal Compartment Syndrome (2012г)) дает более четкое определение АКС: Абдоминальный компартмент синдром – это стойкое повышение внутрибрюшного давления более 20 мм рт.ст. (с или без снижения брюшного перфузионного давления ниже 60 мм рт.ст.), которое ассоциируется с новой органной дисфункцией/недостаточностью. Чаще всего при АКС наблюдается недостаточность дыхательной, сердечно-сосудистой и почечной систем (De Waele J.J., 2011). АКС = ВБД >20 ммHg (27 смH<sub>2</sub>O) + 1 органная недостаточность.

По данным мировой литературы у 30-80% больных с тяжелым острым панкреатитом развивается синдром внутрибрюшной гипертензии, а у 10-50 % развивается абдоминальный компартмент синдром (АКС) (Pupelis G., 2002; Tao H.Q., 2004; De Waele J.J., 2005, 2009; Bezmarevic M., 2012; Holodinsky J.K., 2013; Mifkovic A., 2013; Bhandari V., 2013; Aitken E.L., 2014; Trikudanathan G., 2014; De Waele J.J., 2015). Величина ВБГ имеет прямую корреляционную связь с показателями оценки тяжести больных ОП по шкале APACHE II (de la Fuente-Lira M., 2003; Sun Z.X., 2006).

Летальность при стерильном НП у больных с АКС достигает 42-49% (van Brunschot S., 2014; Schepers N.J., 2019).

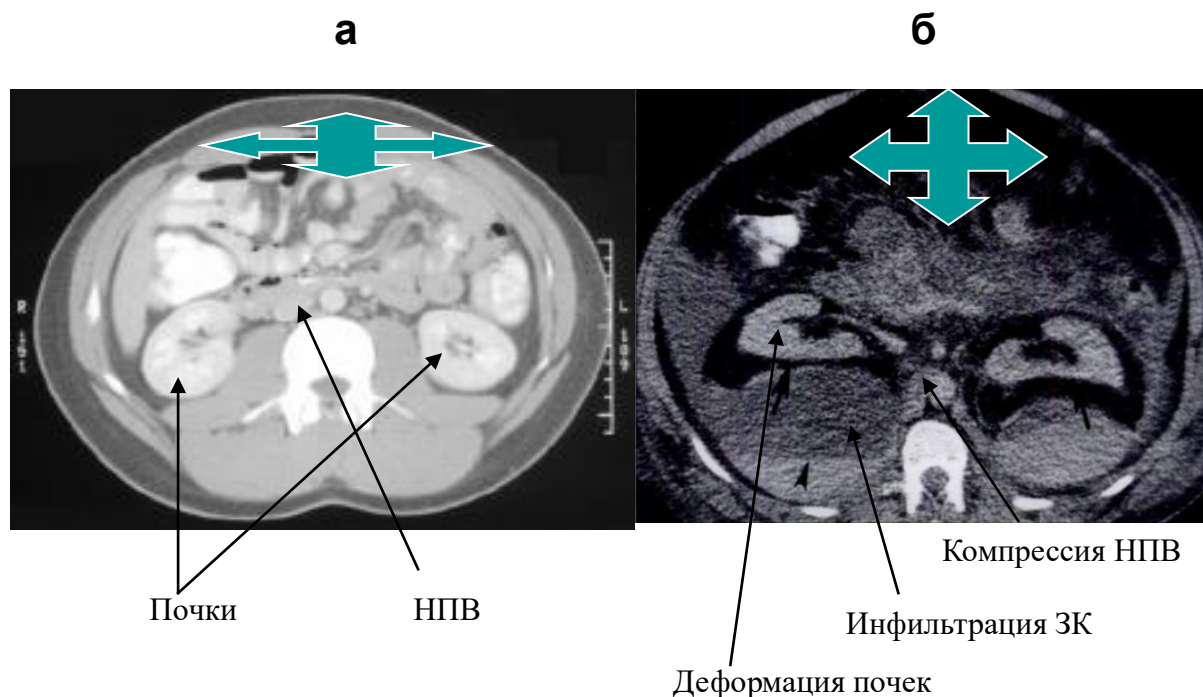
Повышение ВБД является одним из механизмов развития органной недостаточности, которая приводит к летальному исходу (Tran D.D., 1992; De Waele J.J., 2005; Chen H., 2008; Johnson C.D., 2008; Bhandari V., 2013; Aitken E.L., 2014). Имеется определенная последовательность вовлечения функциональных систем: острая дыхательная недостаточность, острая сердечно-сосудистая недостаточность, печеночно-почечная недостаточность, энтеральная недостаточность, энцефалопатия (Багненко С.Ф., 2009).

Было показано, что ВБГ у больных тяжелым ОП формируется с первых дней заболевания, при благоприятном прогнозе сохраняется в течение 3-5 дней, а затем снижается. У всех умерших больных тяжелым ОП давление в брюшной полости остается высоким на протяжении всей первой недели. Кроме того, повышение ВБД наблюдается как при прогрессировании локальных осложнений, так и при распространенном парапанкреатите (D'Amours S., 2010).

По динамике ВБД у больных с ОП определяется эффективность проводимой терапии и при необходимости ее коррекция. Успех лечения больных тяжелым ОП во многом зависит от ранней диагностики и купирования ВБГ чему способствует мониторинг этого показателя с первых часов заболевания (Gecelter G., 2002; Pupelis G., 2002; Tao J., 2003).

Раннее мониторирование и лечение ВБГ позволило добиться снижения летальности у больных тяжелым ОП с 20% до 10% (Sun Z.X., 2006).

Имеются исследования, показавшие диагностические КТ признаки последствий АКС: сужение просвета НПВ, увеличение передне-заднего размера живота, отек кишечной стенки (Al-Bahrani A.Z., 2007) (Рисунок 8).



а – вариант нормы, передне-задний размер не увеличен, имеет вид овала, б - признаки АКС у больного ОП с явлениями почечной недостаточности: передне-задний размер увеличен, представлен кругом, деформация почек, инфильтрация забрюшинной клетчатки, компрессия нижней полой вены.

Рисунок 8 – КТ признаки АКС у больных ОП.

### 1.10.2 Роль ВБГ в последующем развитии инфицирования

ВБГ при тяжелом ОП оказывает влияние не только на дисфункцию органов, но и на перфузию самой железы. При исследовании перфузии ПЖ у животных было показано ее снижение при ВБГ. Так же было доказано, что ВБГ при тяжелом ОП оказывает усиление транслокации микроорганизмов из кишечника в некротизированную ткань ПЖ (Endo K., 2014).



Исследования показали зависимость ВБГ и развития АКС от объема поврежденной паренхимы железы и КТ индекса Balthazar. Кроме того, в этих же работах была показана зависимость частоты гнойных осложнений от степени ВБГ (Chen H., 2008; Bhandari V., 2013).

### **1.10.3 Методы коррекции внутрибрюшного давления**

В лечении ВБГ и ее профилактике у больных ОП многие авторы (Maslovsky O.P., 2005; Oda S., 2005; Reckard J.M., 2005; Sun Z.X., 2006; De Laet I., 2007; Cheatham M.L., 2007; Papavramidis T.S., 2009; Ke L., 2012; Pupelis G., 2012; Zhao G., 2013) считают необходимым выполнение следующих мероприятий: чрескожное дренирование всех жидкостных скоплений в забрюшинном пространстве, установка дренажей в брюшную полость и удаление ферментативного выпота, декомпрессия желудочнокишечного тракта (назогастральный зонд, ректальный зонд, парэнтеральное питание), ранняя профилактика и лечение пареза кишечника (установка назоинтестинального зонда с введением охлажденных солевых растворов, очистительные клизмы; применение прокинетиков), уменьшение напряжения передней брюшной стенки (адекватная седация, анальгезия и синхронизация с ИВЛ, снятие абдоминальных бандажей, подъем головного конца кровати на 20 градусов, нейро-мускулярная блокада, адекватная инфузионная терапия).

Дренирование абдоминальных, забрюшинных и плевральных скоплений жидкости – первый шаг в лечении ВБГ и АКС. Этот метод должен предшествовать декомпрессивной лапаротомии (Sun Z.X., 2006; Keskinen P., 2007; Al-Bahrani A.Z., 2008; Dambrauskas Z., 2009; Radenkovic D.V., 2010; Wang T., 2016). Только при его безуспешности и безуспешности всех консервативных мероприятий переходят к хирургическому лечению АКС.

При рефрактерной ВБГ с развитием АКС применяют хирургические методы: подкожную фасциотомию, лапаростомию с применением сетчатых аллотрансплантатов, сэндвич-пакетов и вакуум-ассистированного закрытия ран

(Gecelter G., 2002; Tao J., 2003; Gui D., 2003; Leppäniemi A.K., 2005, 2006; Ghidirim Gh., 2006; De Waele J.J., 2005, 2006, 2008).

Хирургическое пособие при рефрактерной ВБГ и АКС у больных ТОП вызвало бурную дискуссию в научных кругах. Имеются работы о негативном влиянии хирургических пособий (раннее инфицирование, высокая летальность) в ранней стадии ОП (De Waele J.J., 2005; Bezmarevic M., 2012; Radenkovic D.V., 2010, 2015). Сторонники же декомпрессивной лапаротомии на ранних стадиях ТОП сообщают о положительных результатах (Davis P.J., 2013; Boone B., 2013; Jacob A.O., 2016), при этом железа остается интактной и негативного влияния (инфицирования) это хирургическое пособие не оказывает (Boone B., 2013; Kirkpatrick A.W., 2013). В одном все исследователи сходятся: при выполнении декомпрессивных хирургических пособий в стерильную фазу НП по поводу АКС, вмешательств на поджелудочной железе следует избегать (IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis., 2013; Butte J.M., 2015). Кроме того, имеются работы, в которых указывается, что все пациенты с АКС без декомпрессивных вмешательств (лечившиеся консервативно) умерли (Bhandari V., 2013; Aitken E.L., 2014).

Работа азиатских исследователей показала преимущество чрескожного дренирования (PCD) перед декомпрессивной лапаротомии в лечении АКС у больных ТОП (Peng T., 2016).

Альтернативу срединной лапаротомии предложил А.К. Leppäniemi et al. в 2006 году. Суть хирургического пособия заключается в выполнении подкожной фасциотомии по белой линии через небольшие разрезы на коже (Leppäniemi A.K., 2006). Им же предложены поперечные разрезы при фасциотомии по поводу АКС при ТОП. Этот разрез в дальнейшем облегчает доступ к ПЖ (Leppäniemi A.K., 2008).

Исследование хирургов из Финляндии показало, что декомпрессивная лапаротомия позднее 5 суток от начала АКС сопровождается 100% летальностью (Mentula P., 2010).

В экспериментальной работе на животных было доказано, что наилучший эффект от декомпрессивной лапаротомии наступал в первые 6 часов от начала АКС (Ke L., 2013).

Многими работами показано, что через несколько часов после декомпрессивной лапаротомии у больных с АКС наступает улучшение органных функций (Sugrue M., 1998; Ertel W., 2000; Balogh Z., 2003; Mentula P., 2010). Это указывает на непосредственную роль ВБГ в развитии органных дисфункций. При ретроспективном анализе 23 пациентов ОП, осложненным АКС, было показано, что в группе больных с декомпрессивной лапаротомией (n=18) выживаемость составила 83%, тогда как без нее только 20% (Тао J., 2003).

### **1.11 Лечение острого панкреатита**

Принципы хирургического лечения больных НП кардинально отличаются в зависимости от отсутствия или наличия гнойных осложнений.

#### **1.11.1 Лечение больных на стерильной фазе заболевания**

На стерильном этапе появление жидкостных коллекторов является главной хирургической проблемой у пациентов с тяжелым ОП (скопления в поджелудочной железе и парапанкреатической клетчатке, выпот в брюшную полость, выпот в плевральные полости) (Zerem E., 2013; Busquets J., 2014). Общепринятым считается лечение некротического панкреатита в первые 2 недели заболевания максимально консервативным (Mier J., 1997; Freeman M.L., 2012).

Однако, до сих пор нет единого мнения о необходимости удаления жидкостных коллекторов на стерильной стадии заболевания. Многие авторы считают необходимым раннее удаление жидкости из брюшной полости путем применения малоинвазивных вмешательств (чрескожное пункционное дренирование, лапароскопическое дренирование брюшной полости). Удаление выпота из брюшной полости позволяет уменьшить внутрибрюшное давление и

уменьшить энзимную нагрузку на организм у больных ОП (Савельев В.С., 1999, 2000; Багненко С.Ф., 2006; Bodnár Z., 2008; De Waele J.J., 2009; Wang T., 2016). Так же однозначно мнение в необходимости пункционного удаления плевральной жидкости для предупреждения ателектазов и острой дыхательной недостаточности.

Имеются четкие рекомендации для дренирования жидкостных скоплений на ранних стадиях при синдроме ББГ (Oda S., 2005; Reckard J.M., 2005; Sun Z.X., 2006; Wang T., 2016; Peng T., 2016). Возникает вопрос что лучше: тонкоигольная аспирация (в большинстве случаев неоднократная), установка дренажа или консервативная терапия? Ранняя постановка дренажа в зону стерильного некроза – это входные ворота для инфекции. Е.М. Walser et al. (2006) сравнили результаты лечения панкреатогенных стерильных ЖС. В 1 группе (n=15) применялось только аспирационное лечение путем тонкоигольных пункций, во 2 группе (n=22) устанавливался постоянный чрескожный катетер. У 59% пациентов 2 группы наступило инфицирование, а в 1 группе инфицирование было выявлено только у 20%. Было показано, что в 1 группе в 47% возникла необходимость в хирургической интервенции (включая установку чрескожного дренажа). Во 2 группе переход к хирургическому лечению потребовался в 18% (p=0,03) (Walser Е.М., 2006).

Исследование по сравнению исхода при консервативном лечении и дренировании стерильных жидкостных скоплений показало, что дренирование сопряжено с меньшей частотой дальнейших интервенций. Так же было показано, что консервативное лечение было более удачно при жидкостных образованиях до 30 мл и не было эффективным при их объеме более 100 мл (Zerem E., 2009).

Другое исследование показало, что дренирование ОЖС с некротическим компонентом на стадии стерильного некроза часто приводит к его раннему инфицированию (Takahashi N., 2008).

Есть работы, где пропагандируется раннее пункционное лечение жидкостных скоплений с высокой активностью  $\alpha$ -амилазы в жидкости на стерильной стадии. Авторы склоняются к тому, что начинать лечение жидкостных коллекторов

следует с тонкоигольной пункции с определением бактериологического статуса и активности панкреатических ферментов в жидкости. После пункционного лечения необходимо проводить динамический УЗИ (КТ) контроль для установки результата лечения и выявления вновь образующихся жидкостных скоплений. Дренирование жидкостных скоплений на стерильной стадии производится только при наличии высокой активности ферментов ПЖ (внутренний свищ). Цель данного дренирования: перевод внутреннего панкреатического свища в наружный для предотвращения осложнений в поздние сроки заболевания (Гальперин Э.И., 2004; Дюжева Т.Г., 2005). Другие авторы предлагают выполнять такое дренирование в сроки от 4 до 8 недель после начала заболевания (Fernández-del Castillo C., 1998; Rodriguez JR, 2008; Beck W.C., 2012). В любом случае, до проведения пункционного лечения необходимо иметь результаты КТ (МРТ с МРХПГ) брюшной полости для уточнения характера жидкостных коллекторов (содержание или отсутствие некротических тканей), их размера и количества, а также произвести оценку состояния ППЖ и его связь с ОЖС (Banks P.A., 2006; Morgan D.E., 2008; Freeny P.C., 2008).

Помимо чрескожного дренирования возможно и лапароскопическое дренирование скоплений с высокой активностью ферментов ПЖ (Lichestein D.R., 1993). Однако, наличие некротического компонента внутри таких ОЖС (по данным КТ и ЯМРТ) при присоединении инфекции в дальнейшем потребует применения некрсеквестрэктомии.

При наличии некротической ткани и отсутствия связи с протоковой системой показано пункционное лечение с определением бактериологического статуса, а при присоединении инфекционного агента ставится вопрос о дренировании очага и выполнении некрсеквестрэктомии (Raraty M.G., 2010; van Santvoort H.C., 2010; Gardner T.B., 2011; Haghshenasskashani A., 2011; Bakker O.J., 2012; Babu R.Y., 2013).

Отдельный интерес представляет группа больных тяжелым ОП с ранним доказанным (по данным КТ, МРТ+МРХПГ) повреждением ППЖ некротическим процессом при сохраненной жизнеспособной паренхиме до участка некроза. Эта

группа угрожаемая по формированию внутреннего панкреатического свища. Интересны работы посвященные раннему эндоскопическому транспапиллярному дренированию (назопанкреатическое дренирование или панкреатодуоденальное стентирование) проксимального отдела протока поджелудочной железы (через омертвевшую часть ППЖ, но еще сохраненную в виде каркаса) (Varadarajulu S., 2005; Lawrence C., 2008). Такая методика позволяет рано отвести секрет из недренируемой части ПЖ, остановить поступление секрета в ОЖС и предотвратить парапанкреатические осложнения в дальнейшем.

Отдельным пунктом в хирургическом лечении больных ОП на стерильной стадии стоит декомпрессивная лапаротомия у больных с АКС.

**Основные положения лечебной тактики (Консенсус 2012 г).** Лечение асептического ОП должно быть консервативным. Стерильные жидкостные коллекторы в ранние сроки не требуют вмешательства за исключением компартмент синдрома. В более поздние сроки (несколько недель) – только при наличии боли, непроходимости ДПК и желчных протоков. Используют повторные чрескожные пункции и дренирование (Freeman M.L., 2012).

В 2013 г были опубликованы рекомендации международной рабочей группы по лечению острого панкреатита (IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis., 2013), в которых содержится новое дополнение в тактике лечения стерильного панкреатита: дренирование скоплений при разделении протоковой системы (если нельзя отсрочить). Однако, уточнения, что значит «нельзя отсрочить» не предложено, а в сроках дренирования указывается не ранее 8 недель.

Американская гастроэнтерологическая ассоциация 2020 допускает чрескожное дренирование ANC в стерильной фазе (менее 2 недель от начала заболевания) при их симптоматическом течении: обструкция ЖКТ и/или желчных протоков, стойкий болевой синдром (Baron T.H., 2020).

Мало работ, исследующих причины развития распространенного парапанкреатита на стерильной фазе НП (Дюжева Т.Г., 2005; Нестеренко Ю.А., 2005; Sandrasegaran K., 2007; Lenhart D.K., 2008; Brun A., 2011). Не определены

предикторы повреждения протока и не разработаны алгоритмы диагностики повреждения протока. Не предложены лечебные мероприятия, направленные на профилактику некротического процесса в забрюшинной клетчатке на стерильной фазе заболевания.

### **1.11.2 Лечение больных на стадии инфицирования**

Хотя имеется мнение об избирательном консервативном подходе у больных с положительным бактериологическим статусом при тонкоигольной аспирации (Runzi M, 2005; Rodriguez J.R., 2008; Garg P.K., 2010; van Santvoort H.C., 2011; Alsfasser G., 2012; Mouli V.P., 2013), основная масса исследователей (Besselink M.G., 2007; Papachristou G.I., 2007; Rodriguez J.R., 2008; Freeman M.L., 2012; IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis., 2013) считает необходимым выполнение какого-либо вмешательства при наступлении инфицирования очагов некроза. Однако имеются данные, что у оперированных больных по поводу прогрессии органной недостаточности без предоперационного подтверждения инфицирования при исследовании операционного материала у половины пациентов выявлено его инфицирование (Rodriguez J.R., 2008). Целью оперативного лечения является: эвакуация гнойных жидкостных скоплений и проведение полноценной некрсеквестрэктомии. Это следует осуществлять при минимальном разрушении естественного грануляционного вала, не допуская поступления токсинов в кровоток, чему способствуют миниинвазивные методики (Raraty M.G., 2010; Tan V., 2014; Freeman M.L., 2012).

Общепринятым принципом лечения инфицированного НП считается этапный подход по типу «step up», который сопровождается меньшим процентом осложнений и летальных исходов (Besselink M.G., 2006; van Santvoort H.C., 2010; Babu R.Y., 2013; van Brunschot S., 2013; Прудков М.И., 2013; Kumar N., 2014; Багненко С.Ф., 2014; Gurusamy K.S., 2016; van Brunschot S., 2018; Baron T.H., 2020).

Много исследований посвящено оптимальным срокам вмешательства для выполнения некрэктомии. Большинство ученых сходится во мнении, что наиболее подходящими являются сроки 3-4 недели от начала заболевания, так как более ранние вмешательства сопряжены с высокой послеоперационной летальностью (Mier J., 1997; Uhl W., 2002; Reddy M., 2006; Oláh A., 2006; Papachristou G.I., 2007; Howard T.J., 2007; Wittau M., 2010; van Santvoort H.C., 2011; Mowery N.T., 2017; van Grinsven J., 2018). В эти сроки происходит формирование демаркационного вала и некрэктомия проходит с меньшей опасностью повреждения прилежащих жизнеспособных структур.

В настоящее время показания к оперативному лечению НП следующие:

1. Подтвержденный НП с клиникой подозрения или доказанным инфицированием, или с клиническим ухудшением, желательно (но не обязательно) после 4 недель от начала заболевания, когда некроз отграничится.
2. При отсутствии подтвержденного инфицирования при наличии новой ОН в течение 4 недель после начала ОП, когда некроз отграничится.
3. Стерильный НП, после того как некроз отграничится (4 недели): а) обструкция желудка, кишечника или желчевыводящих путей. б) персистирующая боль. в) DPDS с новыми осложнениями.
4. Абдоминальный компартмент синдром.
5. Другие внутрибрюшные осложнения острого панкреатита: кровотечение, ишемические поражения кишечника, гангренозный холецистит, кишечные свищи.

(Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines, 2013; Arvanitakis M., 2018; Trikudanathan G., 2019; Leppäniemi A.K., 2019). Асимптомные WON не подвергаются интервенционному лечению, так как со временем могут подвергаться самостоятельно.

У 25% пациентов с НП инфицирование наступает раньше 4 недель (Petrov M.S., 2011; van Grinsven J., 2018). Международные эксперты не пришли к единому мнению об оптимальном времени проведения интервенционных вмешательств у



таких пациентов (van Grinsven J., 2016). Есть работы, говорящие о преимуществе раннего транслюминального дренирования у таких больных (Trikudanathan G., 2018).

Рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее немедленное чрескожное пункционное катетерное дренирование и дренирование на стадии WON (после 4 недель) проводится голландской группой исследователей (POINTER trial: ISRCTN 33682933) (van Grinsven J., 2016, 2019).

Перед проведением оперативного вмешательства необходимо уточнить локализацию очага деструкции (КТ, МРТ). План оперативного лечения основывается на данных КТ (МРТ) (Banks P.A., 2006; Morgan D.E., 2008; Freeny P.C., 2008). Предпочтение в настоящее время по возможности отдается миниинвазивным внебрюшинным методикам особенно при нераспространенном, локализованном процессе. В зависимости от характера и локализации гнойно-некротического процесса возможно выполнение следующих методов лечения: дренирующие вмешательства – чрескожное или трансгастральное (трансдуоденальное), дренирующие вмешательства + секвестрэктомия (прямая эндоскопическая некрсеквестрэктомия, видеоассистированная ретроперитонеальная санация, лапароскопическая некрсеквестрэктомия, некрсеквестрэктомия открытым лапаротомным доступом) (Connor S., 2003; van Santvoort H.C., 2007, 2010, 2011; Fischer A., 2008; Seifert H., 2009; Gardner T.B., 2011; Varadarajulu S., 2011; Freeman M.L., 2012; van Brunschot S., 2012).

В настоящее время технические возможности и опыт ведущих панкреатологических школ показывает возможность осуществить практически все манипуляции при инфекционных осложнениях ОП с применением миниинвазивных методик. Только при анатомических трудностях для их использования (например поражение крючковидного отростка и (или) задней поверхности головки ПЖ, отграниченные низко расположенные гнойники корня брыжейки тонкой кишки) или неэффективности миниинвазивных методов лечения может понадобиться открытая лапаротомия (3-й этап step-up approach).

Существует два принципа повторных санаций: «по требованию» и «по программе». При использовании принципа «по требованию» программные санации делаются по данным клинико-лабораторных показателей, указывающих на наличие гнойной интоксикации. Методика менее «агрессивна» в отношении пациента, но существует опасность оставления части некротических тканей с формированием гнойного свища или абсцесса в послеоперационном периоде после закрытия хирургического доступа. При использовании принципа «по программе» санации проводятся каждые 5-7 суток независимо от клинико-лабораторных показателей и ориентируются только на количество некротических тканей при визуализации вплоть до полного их удаления. Отрицательные стороны данной методики – проведение «ненужной» операции (включая анестезиологическое пособие), что может повлечь ухудшение состояния и так тяжелого пациента.

#### **1.11.2.1 Результаты различных подходов к лечению больных ОП**

##### ***Чрескожное дренирование (1 этап step-up approach)***

Чрескожный катетерный дренаж – percutaneous catheter drainage (PCD) предполагает установку одного или нескольких катетеров в зону панкреатического или перипанкреатического некроза для последующего промывания и проведения чрескожной некрэктомии (Рисунок 9) (Bala M., 2009; van Santvoort H.C., 2010; Freeman M.L., 2012; Sugimoto M., 2015).

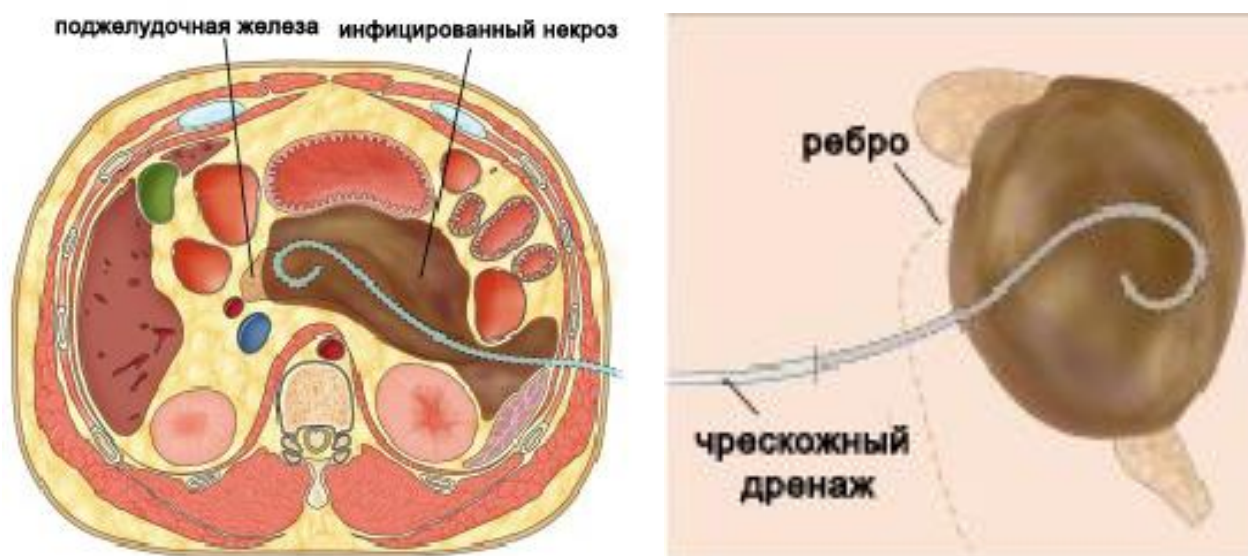


Рисунок 9 – Схема чрескожного дренирования.

P.C. Freeny et al. (1998) впервые описали серию из 34 пациентов с инфицированным ОП, у которых была использована эта методика. Авторы применяли комбинированной техники дренирования и чрескожной нерэктомии через несколько катетерных каналов большого диаметра с применением активного промывания. Это позволило достичь положительных результатов у 47% пациентов, а у остальных позволило отсрочить операцию до 4 недель (Freeny P.C., 1998). Метаанализ у 157 пациентов показал эффективность PCD у 50 % больных с НП в фазе гнойных осложнений. Дополнительное оперативное лечение потребовалось у 38%, летальность составила 18% (Mouli V.P., 2013). Предпочтителен подход внебрюшинным доступом с целью предупреждения формирования кишечных свищей и распространения инфекции в брюшную полость (van Santvoort H.C., 2010; Besselink M.G., 2006). Кроме того, забрюшинный подход позволяет создать канал, который будет использоваться для видеоассистированной и эндоскопической забрюшинной некрэктомии (Video-assisted Retroperitoneal Debridement – VARD) (van Brunschot S., 2012).

По последним данным эффективность PDC как единственного метода лечения составила 25-60 % (Leppäniemi A.K., 2019).

Голландская группа ученых опубликовала общенациональное многоцентровое проспективное исследование пациентов с инфицированным панкреатическим некрозом. В этом исследовании 63% (N = 130) пациентов подверглись чрескожному дренированию в качестве основного вмешательства. 35% пациентам дополнительной некрэктомии не потребовалось (van Santvoort H.C., 2011). Кроме того, обзор 11 ретроспективных исследований с участием 384 пациентов некротическим панкреатитом (как стерильным, так и инфицированным) показал, что 56% пациентам хирургическое вмешательство в дальнейшем не понадобилось. Тем не менее, следует соблюдать осторожность в интерпретации выводов данного обзора, так как предвзятость отбора и дизайн включенных в исследование пациентов может привести к завышению доли вылеченных только при помощи этой методики (van Baal M.C., 2011; Windsor J.A., 2011; Diaz J.J. Jr, 2013). Два других исследования предложили более реалистичный показатель успешного применения чрескожного дренирования при инфицированном НП от 33% до 35% (de la Fuente-Lira M., 2003; van Santvoort H.C., 2010).

Противопоказанием к чрескожному дренированию являются забрюшинное кровоизлияние, некроз кишечника, обструкция двенадцатиперстной кишки или желчных путей (Besselink M.G., 2007). Постоянные наружные панкреатические свищи возникают у 27% пациентов после чрескожного дренирования (Freeman M.L., 2012).

***Эндоскопическое трансгастральное и (или) трансдуоденальное дренирование, эндоскопическая транслюминальная некрэктомия.***

Эндоскопическая некрэктомия за последнее десятилетие приобретает широкую популярность в качестве первичной лечебной процедуры у пациентов инфицированным некротическим панкреатитом. Доступ к некротическому очагу осуществляется посредством гастроскопии со вскрытием задней стенки желудка до 10-20 мм с проникновением в сальниковую сумку (Gardner T.B., 2011; Varadarajulu S., 2011; Шабунин А.В., 2018). О прямой эндоскопической

некрэктомии (Direct endoscopic necrosectomy – DEN или Endoscopic transluminal necrosectomy – ETN) впервые сообщил Н. Seifert et al. в 2000 году (Рисунок 10) (Seifert H., 2009).

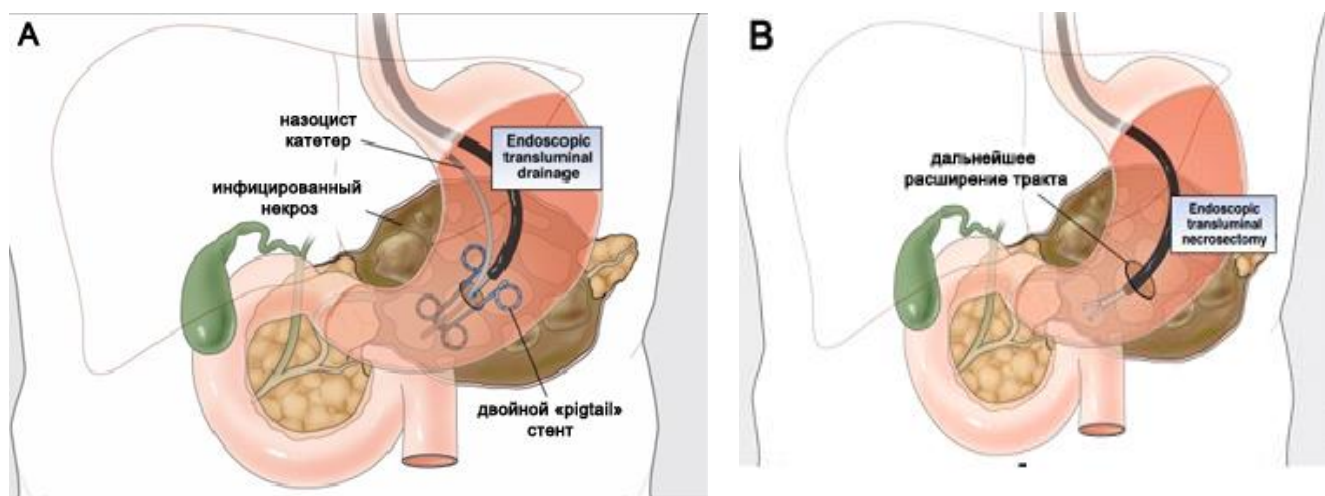


Рисунок 10 – Схема эндоскопического транслюминального дренирования гнойного очага.

Было показано, что применение Эндо-УЗИ при выполнении DEN, значительно увеличивает процент успешных манипуляций (Varadarajulu S., 2008; Park D.H., 2009, Singhal S., 2013; Trikudanathan G., 2014).

В клиническом исследовании «GEPARD» приняло участие 93 пациента с ограниченными инфицированными некрозами из 6 центров Германии с 6 летним наблюдением. Частота осложнений встречалась у 26%, летальность составила 7,5% в течение первых 30 суток. Наблюдение в течение первых 4 лет: у 84% пациентов полное выздоровление, у 10% понадобилось эндоскопическое дренирование и только 4% нуждались в хирургическом пособии (Seifert H., 2009).

Многоцентровое исследование Японских ученых JENIPAN включило 57 пациентов с ограниченными некрозами. У 14(32,6%) пациентов лечение оказалось не эффективным: 8 (18,6%) пациентам потребовались другие методы лечения (чрескожное дренирование, операция), а 6 (14%) – умерли (Yasuda I., 2013).

В целом, при прямой эндоскопической некрсеквестрэктомии показатель клинического успеха равен 70-95%. Летальность составляет от 0 до 15% (Freeman M.L., 2012).

Мета-анализ 12 исследований, включающий 481 пациентов с инфицированным некротическим панкреатитом, показал возможность достижения положительного результата у 59% больных при применении только чрескожного дренирования или эндоскопического трансгастрального дренирования без некрсеквестрэктомии (Mouli V.P., 2013).

Систематический обзор 13 исследований, включивших 455 пациентов, показал, что частота осложнений при эндоскопической транслюминальной некрэктомии составила 36%, а смертность, связанная с процедурой 6%. Наиболее частым осложнением (18%) было кровотечение или из стенки ЖКТ или при некрэктомии из тканей (van Brunschot S., 2014; Trikudanathan G., 2014). Дальнейшие исследования показали значительно более низкие показатели осложнений и общей смертности (van Brunschot S., 2018; Trikudanathan G., 2018; Bang J.Y., 2019).

Многоцентровое исследование (51 центр, 8 стран) в которое вошло 1980 пациентов с инфицированным НП показало преимущество миниинвазивных хирургических пособий и эндоскопической некрэктомии перед открытой хирургией в виде снижения риска летального исхода (van Brunschot S., 2018).

По последним данным эффективность PCD как единственного метода лечения при НП составила 25-60% (Leppäniemi A.K., 2019).

Голландская панкреатическая группа сообщает о результатах первого рандомизированного исследования, в котором сравнивается эндоскопическая трансгастральная некрсеквестрэктомия ( $n = 10$ ) и обычная открытая или миниинвазивная хирургическая некрэктомия ( $n = 10$ ) при инфицированном некротическом панкреатите. Были получены обнадеживающие данные у пациентов эндоскопической группы: частота осложнений - 20% против 80%, отсутствие новых органических дисфункций после вмешательства, отсутствие наружных панкреатических свищей (Bakker O.J., 2012). Эти многообещающие результаты должны быть воспроизведены в более крупных исследованиях, прежде чем их экстраполировать в рутинную клиническую практику.

Исследование MISSEr сравнивало эндоскопическую некрэктомию и VARD. Достоверных различий в летальности не выявлено 8,8% против 6,3% ( $p=0,99$ ), однако количество наружных панкреатических свищей достоверно меньше при эндоскопической некрэктомии 0% против 28% ( $p<0,001$ ) (Bang J.Y., 2019).

Группа авторов представила исследование, в котором сочетался комбинированный подход в лечении некротического панкреатита: эндоскопическая трансмуральная некрэктомия + чрескожное дренирование скоплений большого диаметра. При этом производилось промывание через дренаж, установленный чрескожно. В сравнении с методикой использования только чрескожного дренирования при комбинированном способе было отмечено уменьшение сроков госпитализации, сроков стояния чрескожного дренажа, снижение частоты КТ исследований, снижение частоты панкреатических свищей (Gluck M., 2010, 2012). Считается, что снижение частоты наружных панкреатических свищей при комбинированном подходе лечения обусловлено формированием внутренних панкреатических фистул в просвет ЖКТ (van Santvoort H.C., 2007; Gluck M., 2010).

Транслюминальное эндоскопическое дренирование наравне с PDC являются методом первой линии для нехирургического ведения пациентов с WON. Предпочтительно применение саморасширяющегося металлического стента для эндоскопического дренирования. Проведение некрэктомии необходимо пациентам у которых дренирование не дало клинического эффекта (Baron T.H., 2020).

В ряде исследований была показана опасность воздушных эмболий при применении эндоскопического дренирования, но использование диоксида углерода вместо обычного воздуха позволяет уменьшить частоту таких осложнений (Seifert H., 2009; Gardner T.B., 2011). Применение Эндо-УЗИ при использовании методики DEN позволяет снизить частоту кровотечений и ускорить нахождение гнойных очагов в забрюшинном пространстве (Varadarajulu S., 2008; Park D.H., 2009).

Эндоскопическое дренирование и эндоскопическая некрэктомия возможно выполнить у 2/3 пациентов с НП. Когда некроз не соприкасается со стенкой желудка или двенадцатиперстной кишки, или распространяется глубоко в забрюшинное пространство, необходимо использовать PCD и VARD (Wilcox C.M., 2010; Trikudanathan G., 2014; Nemoto Y., 2017).

### ***Лапароскопическая некрэктомия***

Лапароскопический подход дает возможность выполнить некрсеквестрэктомию из сальниковой сумки, левого и правого параколических, перинефральных, ретродуоденального пространств, а также из области корня брыжейки толстой и тонкой кишки.

P. Bucher et al. (2008) осуществили лапароскопическое лечение 8 пациентов с инфицированным некротическим панкреатитом с применением одного порта. В дальнейшем только одному пациенту понадобилась миниинвазивная некрэктомия (Bucher P., 2008). D. Parekh (2006) опубликовал данные лечения 19 больных с использованием ручного пособия (hand-assisted). Только одному пациенту понадобилась конверсия для проведения открытой некрэктомии (Parekh D., 2006). A. Fischer et al. (2006) описывают успешное применение лапаро-эндоскопического рандеву-маневра, который был с успехом применен у 5 из 6 пациентов с инфицированным некротическим панкреатитом (Fischer A., 2008).

Несмотря на привлекательность данного метода, у него имеется один существенный недостаток: высокая вероятность обсеменения свободной брюшной полости. Использование технических приемов данного метода вероятнее всего более оправдано на стерильной стадии некротического процесса для раннего дренирования жидкостных скоплений сальниковой сумки и забрюшинного пространства при подозрении на синдром повреждения панкреатического протока.

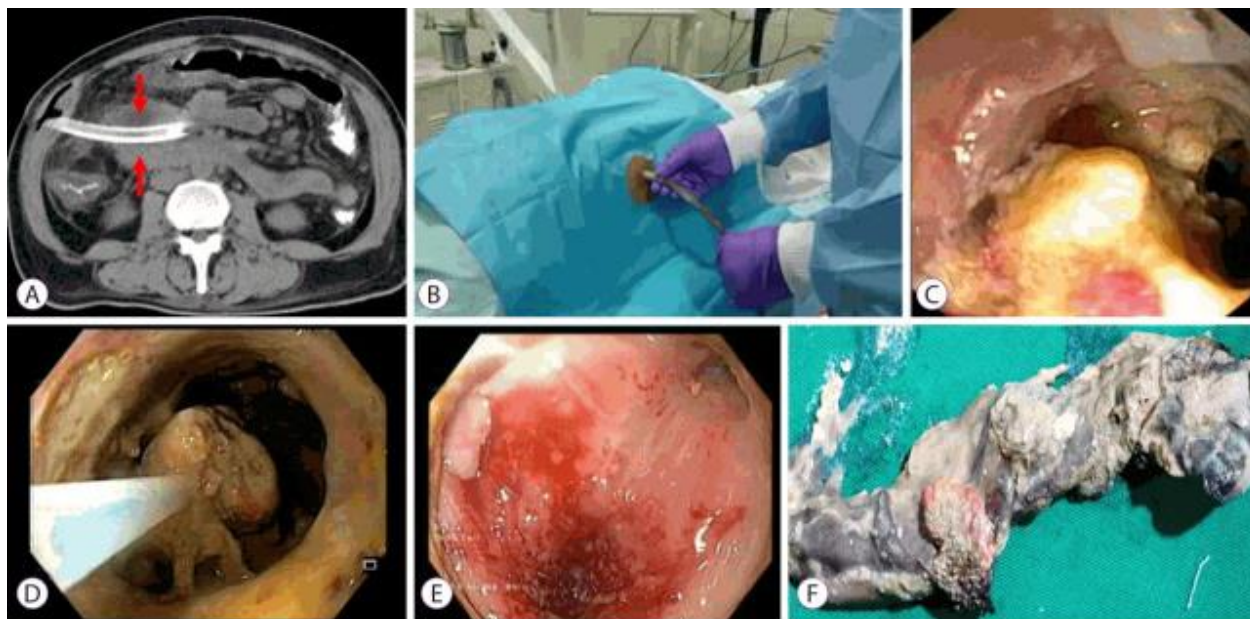


### ***Миниинвазивный ретроперитонеальный доступ (2 этап step-up approach)***

Минимально-инвазивные оперативные вмешательства в лечении НП предпочтительней открытой хирургической некрэктомии. Возможно применение разнообразных минимально-инвазивных подходов. Выбор подхода определяется картиной заболевания, физиологией пациента, опытом многопрофильной команды и доступностью оборудования (Baron T.H., 2020).

В настоящее время существует 2 способа миниинвазивных ретроперитонеальных вмешательств: Sinus tract endoscopy – STE (эндоскопический забрюшинный доступ) и Video-assisted Retroperitoneal Debridement – VARD (видео-ассистированная ретроперитонеальная санация).

При первом способе для доступа используются расширенные каналы (до 30 Fr) после проведения чрескожного дренирования. Удобнее использовать 3 канала для каждого очага некроза (эндоскоп, отсос, манипулятор). Процедура выполняется при помощи нефроскопа, медиастиноскопа или эндоскопа. Часто используется С-дуга для рентгенконтроля места положения эндоскопа и возможности визуализации некротического очага. Требуется несколько сессий для адекватной некрэктомии (Gambiez L.P., 1998; Carter C.R., 2000; Connor S., 2003; Raraty M.G., 2010; Horvath K., 2010; Dhingra R., 2015; Gomatos I.P., 2016). Метод по существу идентичен трансгастральному доступу, но имеет больше возможностей для достижения клетчатки таза и полостей, не прилежащих к стенке желудка (Рисунок 11).



(A) - КТ показывающая WON с 32 Fr в нем. (B) – Дренаж удаляется и заменяется на гибкий эндоскоп. (C) – некротические ткани в WON. (D) – Некресекестрэктомия. (E) – Вид после некресекестрэктомии – здоровые грануляционные ткани. (F) – удаленные некротические ткани (Goenka M.K., 2018).

Рисунок 11– Выполнение эндоскопического забрюшинного доступа.

При использовании техники видео-ассистированной ретроперитонеальной санации выполняется небольшой (до 5 см) подреберный разрез для доступа в ретроперитонеальное пространство. Для осмотра и некрэктомии используется операционный эндоскоп с применением методики водяной диссекции (Рисунок 12) (Horvath K.D., 2001; van Santvoort H.C., 2007).

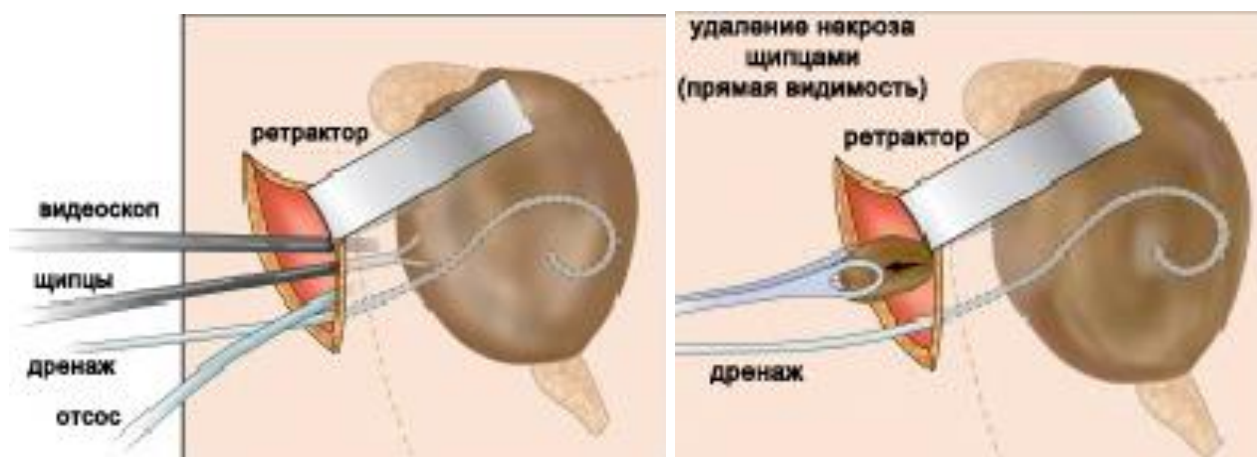


Рисунок 12 – Схема выполнения видео-ассистированной ретроперитонеальной санации.

Ливерпульская панкреатологическая группа произвела ретроспективное сравнение 137 пациентов, подвергшихся мини-инвазивным ретроперитонеальным и открытым некрсеквестрэктомиям. Осложнения составили 55% и 81%, летальность – 19% и 38% соответственно (Raraty M.G., 2010).

Тайваньская группа ученых предложила метод «задержка до разжижения». Оперативное лечение по возможности максимально откладывается до разжижения некроза и скопления жидкости в левом фланге забрюшинного пространства. После чего через маленький разрез устанавливается дренаж в полость гнойника сроком до 4 месяцев. (Chang Y.C., 2006).

В других сериях исследований с применением миниинвазивных ретроперитонеальных доступов было показано, что частота осложнений была ниже 5%, частота необходимости хирургических вмешательств была менее 3%, а летальность варьировала от 0 до 20 % (Freeman M.L., 2012). Использование миниинвазивной техники позволяет выполнить большую по объему некрсеквестрэктомию за меньший промежуток времени с меньшим количеством процедур (van Santvoort H.C., 2007). Эти методы наиболее эффективны при поражениях левого фланга забрюшинной клетчатки и при частичном «разжижении» некротических масс (Babu V.I., 2010). Имеются данные, что миниинвазивные ретроперитонеальные хирургические методы лечения имеют

клинический успех в 60-84%, а летальность на уровне 0-40% (Freeman M.L., 2012).

Ограничением для использования этого метода является локализация некроза в головке поджелудочной железы и в крючковидном отростке.

### 1.11.2.2 Step-up Approach

Голландская панкреатологическая исследовательская группа опубликовала результаты исследований, сравнивающих минимально инвазивный подход с традиционной открытой некрэктомией у пациентов с инфицированным НП. В исследовании «PANTER» приняли участие 7 университетов и 12 крупных больниц по всей Голландии (van Santvoort H.C., 2010). Восемьдесят восемь пациентов с доказанным или подозреваемым инфицированным НП были рандомизированы в 2-х группах: 1-я группа - выполнена открытая некрэктомия с непрерывным послеоперационным лаважем (n=45), 2-я группа – выполнен «step up» подход (n=43). «Step up» подход включает в себя принцип постепенного увеличения уровня объема хирургического вмешательства при отсутствии эффекта от объема предыдущего уровня. На первом этапе производили чрескожное или эндоскопическое дренирование. Если через 72 часа не наступало клинического улучшения переходили к установке дренажей по методике VARD. Если клинического улучшения не наступало и после 2-го этапа – переходили к третьему: открытой некрсеквестрэктомии (da Costa D.W., 2014). Летальность или тяжелые осложнения во второй группе были достоверно ниже чем в первой группе (40% против 69%,  $p=0,006$ ). Аналогичным образом оценены следующие показатели: начало новой органной недостаточности (12% против 40%), послеоперационные грыжи (7% против 24%), впервые выявленный сахарный диабет (16% против 38%). Исследование «PANTER» убедительно доказывает, что минимальноинвазивная стратегия предпочтительна у пациентов с инфицированным НП (Windsor J.A., 2011).

Эта же группа ученых начала новое общенациональное рандомизированное исследование «TENSION», сравнивающая две методики некрэктомии у больных инфицированным НП: VARD и эндоскопическую некрэктомию (DEN) (регистрационный номер ISRCTN09186711) (van Brunschot S., 2012, 2013, 2018). Исследование проведено в 19 госпиталях Нидерландов, из 418 больных было включено 98. Результаты исследования представлены в 2018 году. В группу, где выполнялась VARD, было включено 47 пациентов, а в группу, где применялась DEN – 51 пациент. Исследование показало, что достоверных различий в летальности между этими методиками некрэктомии не выявлено. Однако в группе с эндоскопической некрэктомией отмечено уменьшение частоты формирования панкреатических свищей и укорочение срока пребывания в стационаре (van Brunschot S., 2018).

В настоящее время в качестве первой линии при инфицированном некрозе рекомендовано применение чрескожных дренажей (PCD) и эндоскопических транслюминальных дренажей (ETD) с последующим эндоскопическим или малоинвазивным хирургическим вмешательством – некрэктомия (Freeman M.L., 2012; Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines., 2013; Trikudanathan G., 2014, 2019).

### **1.12 Синдром повреждения панкреатического протока при ОП**

Disconnected Pancreatic Duct Syndrome – DPDS является важным, но часто недооцененным осложнением ОП. DPDS встречается у 30-50% пациентов с НП. (Bakker O.J., 2011; Freeman M.L., 2012; Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines., 2013; Rana S.S., 2013, 2015; Maatman T.K., 2020). Информация о синдроме повреждения панкреатического протока чаще рассматривается в аспекте мультидисциплинарного подхода к лечению осложненного хронического панкреатита, в значительные сроки после перенесенного некротического панкреатита. Средний интервал между диагнозами ОП и DPDS составлял 56 дней (диапазон 3-251 дней) (Pelaez-Luna M., 2008). DPDS характеризуется полным

пересечением ППЖ центральным некрозом (чаще всего в перешейке ПЖ), что приводит к нарушению поступления секрета из дистальной жизнеспособной части железы в двенадцатиперстную кишку (Trikudanathan G., 2014; Maatman T.K., 2020). Еще его трактуют как Disconnected Pancreatic Tail Syndrome (Lawrence C., 2008).

Впервые DPDS описал R.A. Kozarek в 1996 году (Kozarek R.A., 1996). DPDS наиболее часто возникает как осложнение острого панкреатита или как следствие травмы ПЖ (Devière J., 1995). Ранняя диагностика DPDS у больных острым панкреатитом с коррекцией лечебных мероприятий позволяет избежать лишних осложнений и уменьшить сроки пребывания пациентов в стационаре (Tann M., 2003).

DPDS клинически проявляется внутренним (персистирующие жидкостные скопления, панкреатогенный асцит, панкреатоплевральный свищ) или наружным панкреатическим свищем после дренирования жидкостных скоплений или псевдокисты ПЖ ( $\alpha$ -амилаза в жидкостных скоплениях более 1000Ед) (Tann M., 2003; Bassi C., 2005; Lawrence C., 2008; Wellner U.F., 2010).

Вопросам разгерметизации протоковой системы поджелудочной железы (ПЖ) на ранних сроках некротического панкреатита уделяют недостаточно внимания. Несмотря на то, что этот признак отмечен как важное, но пропущенное осложнение острого панкреатита (Sandrasegaran K., 2007), он до сих пор не фигурирует в классификационных критериях заболевания. В международных консенсусах не рассмотрена его роль в формировании парапанкреатита, а вмешательства, связанные с разгерметизацией ППЖ, рекомендуют проводить не ранее 4 нед от начала заболевания при сохранении органной дисфункции (Leppäniemi A., 2019; Baron T.H., 2020). Как правило, к этому времени уже формируется распространенный парапанкреатит и наступает инфицирование (van Brunschot S., 2012).

### 1.12.1 Диагностика синдрома повреждения панкреатического протока

Диагностика DPDS не стандартизована. Диагноз DPDS ставится на основании следующих показателей: некроз не менее 2см ПЖ, жизнеспособная ткань ПЖ дистальнее некроза, экстравазация или не поступление контрастного препарата в ППЖ при ретроградной панкреатографии. Во всех случаях DPDS, который был доказан хирургическим путем, наблюдался продольный некроз не менее 2 см поджелудочной железы. Некроз на более коротком сегменте может привести к заживлению протока, хотя обычно с образованием стриктуры (Sandrasegaran K., 2007).

Диагноз DPDS может быть установлен при помощи: КТ, МР-панкреатикографии, ЭРПГ, фистулографии. При эндо-УЗИ и операционной панкреатографии – редко (Neoptolemos J.P., 1993; Soto J.A., 2001; Tann M., 2003; Ragozzino A., 2003; Howard T.J., 2006; Gillams A.R., 2006; Banks P.A., 2006; Sandrasegaran K., 2007; Pelaez-Luna M., 2008; Lawrence C., 2008; Anderson S.W., 2009; Nealon W.H., 2009).

По данным W.C. Beck et al. (2012) у 40% пациентов перенесших НП через 8 недель от начала заболевания обнаруживаются признаки синдрома повреждения панкреатического протока (DPDS) в виде: внутренних панкреатических свищей (панкреатический асцит, панкреатоплевральные фистулы), персистирующих псевдокист поджелудочной железы (Beck W.C., 2012). Сопоставимые результаты указывали ранее другие авторы: при выполнении ЭРПГ больным с НП, DPDS был выявлен у 44% больных (Neoptolemos J.P., 1993).

M. Tann et al. (2003) утверждают, что в пользу DPDS говорят следующие КТ признаки: большое жидкостное скопление или псевдокиста в перипанкреатической области, некроз в области перешейка или тела, жизнеспособная железа дистальнее некроза. При этом автор утверждает, что КТ оценку DPDS при ОП необходимо проводить после 14 суток болезни (Tann M., 2003).

Хотя первые обзоры литературы говорили о невозможности точно увидеть по данным КТ место повреждения ППЖ, сейчас такое утверждение подвергается сомнению. Применение спиральных компьютерных томографов позволяет различать анатомию ППЖ, аномалии развития, стриктуры, камни ППЖ и связь ППЖ с псевдокистами ПЖ (Anderson S.W., 2009). Имеются работы, показывающие корреляцию КТ находок повреждения ППЖ у больных с травмой ПЖ с данными ЭРПГ (Wong Y.C., 2008).

Скопление жидкости в области перешейка указывает на большую вероятность DPDS. Это обусловлено анатомическими особенностями (относительная толщина паренхимы в перешейке меньше, чем в других отделах ПЖ) и худшими условиями кровоснабжения перешейка (питание от боковых ветвей а. pancreato-duodenalis и а. lienalis). Оценку некроза для выявления DPDS лучше проводить в сагитальной плоскости сечения (Pelaez-Luna M., 2008).

T.J. Howard et al. (2006) показали, что у больных, которым по данным КТ был выставлен DPDS, в послеоперационном периоде развился стойкий наружный панкреатический свищ в 59% случаев (у 13 из 22 больных). У пациентов, которым по предварительным данным КТ DPDS не выставлялся, в послеоперационном периоде стойкий свищ развился только в 20 % (у 5 из 25). Это исследование показывает важность предоперационной КТ диагностики для установки диагноза DPDS и как следствие ожидаемого получения наружного панкреатического свища в послеоперационном периоде, что определяет выбор оптимальной хирургической тактики (Howard T.J., 2006).

МР-панкреатикография стала полезным инструментом для визуализации панкреатического протока (Soto J.A., 2001). Исследования показали хорошую корреляцию результатов метода с результатами ЭРХПГ по определению анатомии ППЖ у пациентов с травмой ПЖ. МР-панкреатикография, усиленная секретинном, является процедурой выбора для оценки целостности ППЖ и диагностики панкреатических фистул (Ragozzino A., 2003; Gillams A.R., 2006). В то же время авторы наблюдали увеличение выраженности абдоминальной боли при введении секретина.



В первом систематическом обзоре по диагностике DPDS при ОП (тяжелом и средней тяжести), представленном авторитетной группой по изучению панкреатита (Timmerhuis Н.С., 2021), сообщено о 100% чувствительности диагностики с помощью ЭРПХГ и активности  $\alpha$ -амилазы в жидкости, выделяемой по дренажу. Чувствительность МР-панкреатикографии, в том числе с использованием секретиона, составляла 83%, специфичность – 100%. Чувствительность КТ брюшной полости варьировала от 0 до 80%. Следует отметить, что представлены только 2 исследования по применению КТ не в ранние сроки ОП, а на этапе отграниченного некроза (walled-off necrosis). Исследований в более ранние сроки нет.

ЭРПГ считается одним из лучших методов визуализации протоковой системы ПЖ. Однако проведение этого диагностического метода у больных с тяжелым острым панкреатитом несет в себе потенциальные риски. Прежде всего, возникают трудности в визуализации анатомических структур из-за отека стенки двенадцатиперстной кишки, имеется реальная опасность контаминации стерильных жидкостных скоплений. Ранняя диагностика DPDS у больных ОП может повлиять на изменение тактики лечения в раннем периоде. Однако некоторые авторы считают, что проведение ЭРПГ у больных ОП необходимо выполнять не ранее 2 недель от начала заболевания, кроме случаев холангита и билиарного панкреатита (Banks P.A., 2006).

### **1.12.2 Лечение DPDS**

Несмотря на то, что начальное лечение ОП консервативное, такой подход при DPDS не приемлем. В исследовании W.H. Nealon et al. (2009) показали, что при наличии ситуации DPDS, ни одно из жидкостных скоплений самостоятельно не регрессировало, в отличие от ситуации без DPDS, где самопроизвольное рассасывание ОЖС наблюдалось в 87% случаев (Nealon W.H., 2009).

Традиционно, при неуспешности консервативной терапии у больных с панкреатогенными жидкостными скоплениями стандартом считалось

хирургическое лечение. Постепенно, с развитием технологий пункционного лечения, чрескожное дренирование ЖС оттеснило хирургические вмешательства на второй план (vanSonnenberg E., 1997; Freeny P.C., 1998; Echenique A.M., 1998). Некоторые авторы считают главным недостатком такого рода дренажей – развитие наружных свищей поджелудочной железы (Nadkarni N.A., 2015).

Попытка лечения панкреатических свищей композитными средствами (фибриновый клей, цианоакрилат) при сохраненной отключенной части ПЖ приводит к неудачам: возникновение персистирующих жидкостных скоплений и рецидивный панкреатических свищей (Seewald S., 2004; Labori K.J., 2009).

Обсуждают возможное изменение тактики лечения в связи с DPDS при ОП (Maatman T.K., 2020; Timmerhuis H.C., 2021), однако результата нет, поскольку нет крупных проспективных исследований. Нет данных по эффективности консервативного лечения. В качестве будущих задач рассматривают изучение уровня повреждения протока и степени повреждения (частичный или полный разрыв). Эти данные свидетельствуют об актуальности проблемы и большом интересе исследователей.

В последнее время все большее значение для перевода внутреннего панкреатического свища в просвет кишечной трубки приобретает метод эндоскопического лечения проявлений DPDS. Этот метод позволяет избежать формирования наружных панкреатических свищей и служит альтернативой хирургическому лечению (Irani S., 2012; Driedger M., 2020; Maatman T.K., 2020). Применяют следующие эндоскопические дренирующие вмешательства (либо как отдельные методы, либо их комбинацию): панкреатическую сфинктеротомию, транспапиллярное стентирование или дренирование панкреатического протока, трансмуральное дренирование ЖС. R.A. Kozarek et al. (1991, 1998) предложили применять транспапиллярный стент как мост между разобщенными участками ПЖ или помещать транспапиллярный дренаж в ЖС (Kozarek R.A., 1991, 1998). Адекватное дренирование ППЖ приводит к снижению давления в нем и способствует закрытию панкреатического свища. Такой подход помогал избежать оперативного лечения или отсрочить его проведение. Кроме того,

транспапилярный дренаж можно использовать для предоперационной панкреатографии для оценки состояния ППЖ и места его повреждения (Kozarek R.A., 1991). Эндоскопическое лечение хорошо выполнять у пациентов с частичным повреждением ППЖ и его проходимости в дистальном направлении через место разгерметизации (Varadarajulu S., 2005).

Эндоскопическое лечение на ранних стадиях при полном повреждении ППЖ сопряжено с большими техническими трудностями в преодолении поврежденного участка (Lawrence C., 2008). Так S. Varadarajulu et al. (2005) удалось удачно выполнить раннее транспапилярное стентирование отключенной части ПЖ при полном повреждении ППЖ у 6 (26%) из 23 пациентов. При контрольной ЭРХПГ в отдаленные сроки у больных отмечалось адекватное дренирование на стенте. Остальным пациентам потребовалось либо хирургическое лечение, либо проведение PDC (Varadarajulu S., 2005). R. Rerknimitr et al. (2000) показал при предварительном отчете по лечению 153 пациентов с внутренним панкреатическими свищами об успешности эндоскопического лечения у 98% при неполном перерыве ППЖ и у 62% при полном повреждении ППЖ ( $p < 0,03$ ) (Rerknimitr R., 2000).

Некоторые авторы считают, что место повреждения ППЖ не влияет на исход лечения при условии, что стентирование отключенного участка ПЖ выполнено успешно. Автор сравнил исходы у 31 больного с повреждением протоковой системы в области головки-перешейка и в области тела-хвоста. Статистической значимости выявлено не было (Pelaez-Luna M., 2008). Эндоскопическое пособие при повреждении ППЖ в области головки и перешейка выполняется легче, чем при повреждениях в дистальных частях ПЖ. Это связано с более широким диаметром ППЖ и в необходимости использовать более короткие стенты чтобы достичь отключенного участка.

Кроме транспапилярного дренирования имеется возможность выполнить эндоскопический трансмуральный доступ к жидкостным коллекторам (Рисунок 13). При этом создается соустье между ЖКТ и парапанкреатическим жидкостным скоплением.

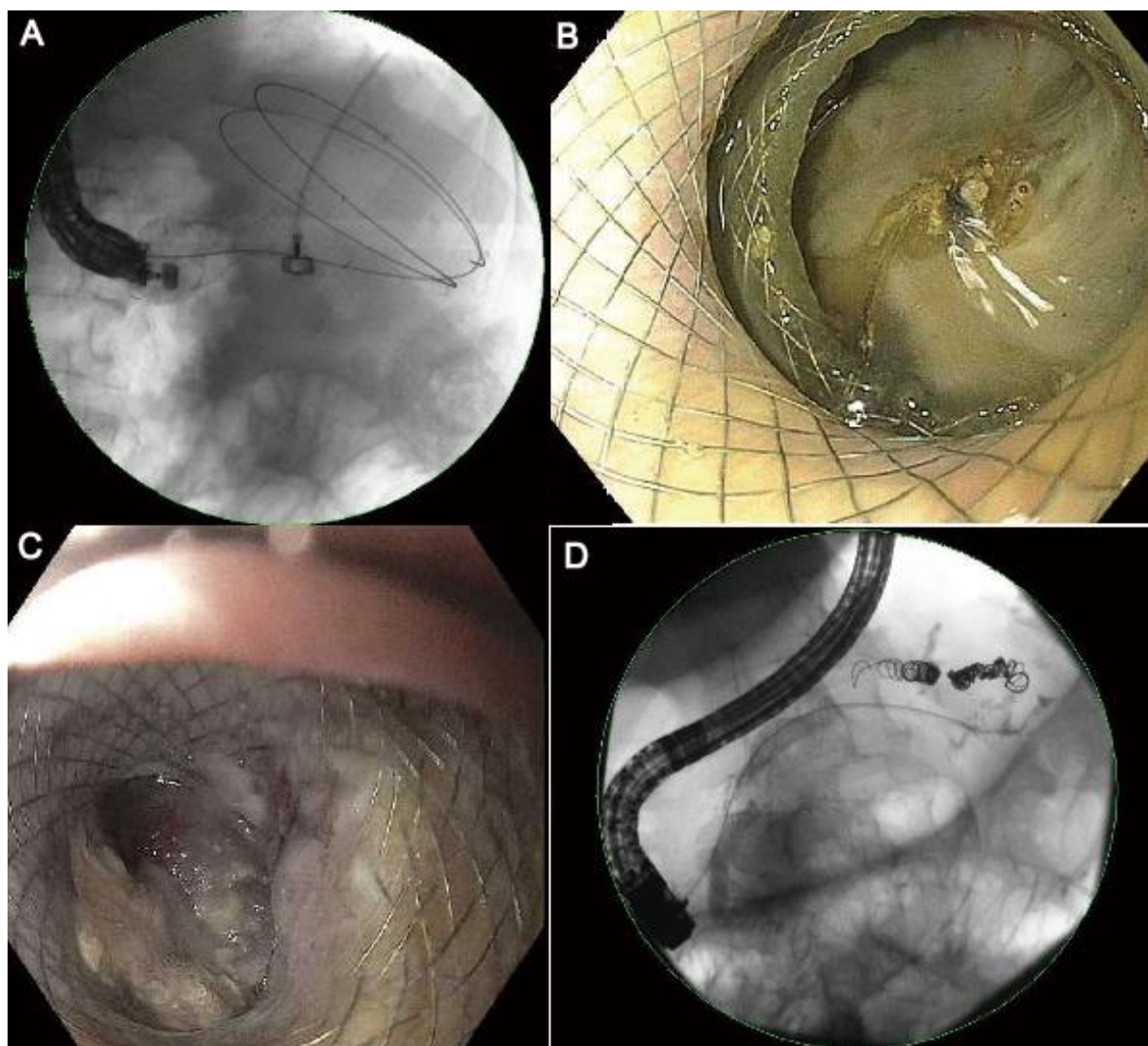


Рисунок 13 – Рентгеноскопическая визуализация покрытого пищеводного металлического стента, помещенного в ограниченное некротическое скопление (WON) через стенку желудка (А), нарушение целостности панкреатического протока при эндоскопической панкреатографии (D), эндоскопическая визуализация раскрывшегося покрытого металлического стента в ограниченном некротическом скоплении (WON) через стенку желудка (B, C) (Tyberg A., 2016).

Эндо УЗИ необходимо не всегда, но предпочтительно при отсутствии эндоскопических критериев локализации проекции жидкостных скоплений на стенки ЖКТ и при наличии крупных сосудов по данным КТ на пути доступа. Этот метод может быть применен как самостоятельный, так и в комбинации с транспапиллярным дренированием (Varadarajulu S., 2013). При этой процедуре

летальность составляет до 3%, а частота рецидивов до 20%. (Sahel J., 1991; Lichstein D.R., 1993). Трансдуоденальный доступ предпочтительней трансгастрального (если позволяет локализация скопления) в связи с меньшим числом самопроизвольных закрытий фистул и последующих рецидивов после удаления стентов. Лучшие результаты были получены при наложении фистулы в нижнее горизонтальной части двенадцатиперстной кишки (Zhong N., 2011). При удалении трансмуральных стентов из перипанкреатических жидкостных скоплений сразу после их резорбции, в 50% случаев наблюдается их рецидив (Baron T.H., 2002; Lawrence C., 2008).

В европейском исследовании у 13 пациентов, подвергшихся трансмуральному стентированию перипанкреатических ЖС, при длительном стоянии стентов в течении 30 месяцев наблюдалось безрецидивное течение (Devèrè J., 1995). Впоследствии, другая группа исследователей показала схожий результат в рандомизированном исследовании. Ни у одного из 15 пациентов, у которых стент был оставлен на долгий срок, рецидива не было, в отличии от 5 пациентов из 13, у которых после удаления стента был отмечен рецидив ( $p < 0,013$ ) (Arvanitakis M., 2007).

Разработка новых модификаций металлических стентов создает хорошие перспективы для дальнейшего развития методов эндоскопического трансмурального лечения псевдокист и отграниченного некроза, возникающих вследствие повреждения панкреатического протока при НП. В исследовании D.E. Penn et al. (2012) было рассмотрено 20 пациентов с симптоматическими псевдокистами поджелудочной железы, которые были пролечены с помощью эндо-УЗИ с использованием таких стентов. Авторы сообщают о 100% техническом успехе и безрецидивном исчезновении кист у 70% больных. Только у 3 (15%) пациентов наблюдались осложнения, требующие хирургического вмешательства, еще у 3 отмечена миграция стента (Penn D.E., 2012).

Хирургическое лечение стойких панкреатических свищей заключается в резекции отключенной части ПЖ или формировании цистоеюноанастомоза. Резекция отключенной части ПЖ у больных тяжелым ОП опасна из-за

технических сложностей при манипуляции в воспаленных тканях, хотя позволяет избавиться в 80% от панкреатических свищей и в 95% от псевдокист ПЖ (Martin F.M., 1989; Howard T.J., 1997). В дополнение к техническим трудностям при этой операции удаляется часть функционирующей ткани ПЖ (возможно развитие сахарного диабета) и селезенка. Дренирование отключенной части ПЖ на Ру петле напротив, сохраняет ткань ПЖ и селезенку, требует незначительной диссекции тканей, протекает с меньшей кровопотерей и имеет небольшой послеоперационный стационарный этап лечения (Howard T.J., 2001).

Таким образом, для лечения повреждения панкреатического протока существует богатый арсенал технических возможностей. Однако, все они с успехом применяются не в ранние сроки некроза ПЖ, а уже на стадии хронизации: при лечении псевдокист и отграниченных некрозов, т.е. позднее 4 недель от начала острого эпизода.

### **1.13 Заключение**

Нет единого мнения о том, что определяет тяжесть течения НП: некроз железы или некроз парапанкреатической клетчатки (Bakker O.J., 2013; Rana S.S., 2015; Singh V.K., 2011; Meyrignac O., 2015). Однако, исследователи сходятся в едином мнении, что распространенный парапанкреатит значительно ухудшает течение ОП и увеличивает летальность. В литературе недостаточно данных о связи некроза ПЖ и выраженности парапанкреатита. Распространенный парапанкреатит является одним из факторов повышения ВБД, а ВБГ способствует развитию ранней ОН и АКС у больных ОП (van Brunschot S., 2014; Schepers N.J., 2019). Сроки формирования парапанкреатита не изучены. Показатель активности  $\alpha$ -амилазы жидкости в качестве характеристики перипанкреатических и некротических скоплений не входит, хотя именно он может свидетельствовать о повреждении протока ПЖ и играть существенную роль в развитии прогрессирующего парапанкреатита (Гальперин Э.И., 2007). Лечебная тактика в ранние сроки заболевания не опирается на морфологические изменения в ПЖ и

забрюшинной клетчатке (классификационные критерии Balthazar) и основана на консервативном ведении (Freeman M.L., 2012). Считается, что проведение КТ в ранние сроки ОП не предоставляет информации, позволяющей улучшить результаты лечения в 1 фазе заболевания: клиническая картина является приоритетной, а точность предсказания тяжести течения заболевания по данным КТ составляет менее 70% (Working Group IAP/APA, 2013). Однако, разнообразие клинических проявлений в 1 фазе заболевания заставляет более детально изучить морфологические проявления с целью выявления морфологических предикторов тяжести ОП на этих сроках заболевания.

Основные положения лечебной тактики, изложенные в международном консенсусе 2012 г. (Banks P.A., 2013; Working Group IAP/APA, 2013), констатируют, что лечение асептического ОП должно быть консервативным. В литературе нет указаний о тактике при нарастающих стерильных жидкостных скоплениях до 4 недели заболевания. В то же время эволюция лечебной тактики в стерильную фазу заболевания в последние годы претерпевает изменения и важным критерием, согласно международным рекомендациям, считается нарушение целостности протоковой системы ПЖ. Проблему повреждения протока ПЖ, известную в литературе как *disconnected pancreatic duct syndrome* (DPDS), долгие годы рассматривали как проблему хронического панкреатита. Вопросам разгерметизации протоковой системы ПЖ на ранних сроках некротического панкреатита уделялось недостаточно внимания. Несмотря на то, что этот признак отмечен как важное, но пропущенное осложнение острого панкреатита (ОП) (Sandrasegaran K., 2007), он до сих пор не фигурирует в классификационных критериях заболевания. В литературе не рассматривается вопрос о связи DPDS с распространенным парапанкреатитом в 1 фазе заболевания. Диагностика DPDS не стандартизована. Последние годы стали обсуждаться возможные изменения тактики диагностики и лечения DPDS при ОП (Tsuji Y., 2017; Maatman T.K., 2020; Timmerhuis H.C., 2020), однако результата пока нет, поскольку нет крупных проспективных исследований. Таким образом, анализ данных литературы даёт основание продолжить дальнейшее изучение

механизмов развития тяжёлого острого панкреатита с использованием современных методов диагностики и возможности их использования для разработки новых подходов к лечению больных.



## Глава 2. Клиническая характеристика больных и методы исследования

### 2.1 Общая характеристика больных, дизайн исследования

В работе представлен проспективный и ретроспективный анализ лечения 270 больных острым панкреатитом, поступившим в ГКБ №7 (в настоящее время больница им. С.С. Юдина ДЗМ г. Москвы) в период с 2005 по 2015 год. В проспективную группу исследования включены 252 больных ОП с деструктивно-воспалительным процессом в ПЖ и забрюшинной клетчатке, подтвержденный данными МСКТ с болюсным внутривенным контрастированием, интраоперационными данными и данными аутопсии. Ретроспективную группу составили 18 больных некротическим панкреатитом, подтвержденным данными МСКТ, которым в первые дни заболевания проведено эндоскопическое дренирование протока ПЖ через зону глубокого некроза.

Характеристика 270 больных по возрасту, полу и этиологии заболевания представлена в Таблице 6.

Таблица 6 – Характеристика больных по возрасту, полу и этиологии ОП.

Этиология ОП	до 21лет		21-40 г.		41-60 лет		61-74 г.		Более 75 лет		Всего	
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
алкоголь	3	1	89	10	64	6	11	2	1	-	168	19
ЖКБ	-	-	1	7	3	12	3	15	1	3	8	37
травма	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	1	1
прочие	-	-	2	2	3	12	3	7	3	4	11	25
Всего	3	1	93	20	70	30	17	24	5	7	188	82

Как следует из таблицы основным этиологическим фактором ОП был прием алкоголя у мужчин. Страдали пациенты работоспособного возраста, что обуславливает важность проблемы в социальном аспекте.

В Таблице 7 представлена характеристика больных по продолжительности ОП от момента появления жалоб до госпитализации в клинику.

Таблица 7 – Характеристика больных по длительности заболевания до поступления в клинику.

Длительность заболевания до госпитализации	Число больных	% от общего числа
до 6 часов	51	18,9
6-12 часов	64	23,7
13-24 часа	81	30
от 1 до 2 дней	47	17,4
от 2 до 3 дней	13	4,8
от 3 до 5 дней	12	4,5
от 5 до 7 дней	2	0,7
ИТОГО	270	100

Из таблицы следует, что 196 (72,5%) больных поступили в течение первых суток от манифестации симптомов, что позволяет провести анализ течения ОП в ранние сроки заболевания.

МСКТ с болюсным введением контрастного препарата произведена 227 (90,1%) из 252 больных в проспективном исследовании и у всех 18 больных в ретроспективном исследовании. Таким образом, анализ был основан на общепринятом стандарте диагностики некроза ПЖ и характере поражения забрюшинной клетчатки. Более детальная характеристика больных по данным параметрам рассмотрена в главах собственного исследования.

Оценка коморбидности больных производилась по индексу Charlson (Charlson M.E., 1987).

## 2.2 Оценка некроза ПЖ и парапанкреатита по данным МСКТ

### 2.2.1 Методика КТ-исследования

227 больным с ОП выполнена МСКТ диагностика с болюсным контрастированием. У 102 пациентов исследования проведены на мультиспиральном компьютерном томографе Siemens Somatom Emotion 16 (ФРТ),

у 125 - на 64 мультиспиральном компьютерном томографе Toshiba Aquilion Prime. Всего 227 больным было выполнено 453 исследований.

Всем больным была выполнена МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием (омнипак 100 мл, скорость 3 мл/сек). Сканирование проводили в краниокаудальном направлении на задержке дыхания после вдоха. Для анализа полученных данных использовались аксиальные и многоплоскостные перфорированные (MPR) срезы, на основе построенных реконструкций с шагом 1,5 мм. Всем пациентам проводили по 4 сканирования: в нативную (бесконтрастную), артериальную, венозную и паренхиматозную фазы. У 162 (71,4%) больных первое КТ- исследование проведено до 7 дней (из них у 102 больных – на 2-3 сутки) от начала заболевания. Повторные исследования выполняли через 5-9 дней от предыдущего.

### **2.2.2 Методика определения некроза ПЖ и перипанкреатических скоплений**

Оценка состояния поджелудочной железы проводилась по наличию гомогенности контрастирования ткани в различных отделах железы: головке, перешейке, теле, хвосте.

Нормальными значениями плотности поджелудочной железы в нативном исследовании являются данные от + 25 до + 45 ед. Н, показатели плотности зависят от наличия возрастной инволюции железы, жировой инфильтрации или фиброзных изменений. После внутривенного болюсного контрастирования неизменная поджелудочная железа накапливает контрастный препарат, что приводит к повышению плотности до + 110 в артериальную и до + 90 ед. Н в венозную фазы исследования. Если в проекции паренхимы поджелудочной железы определяются зоны плотностью от 0 до + 20 ед. Н, не накапливающие контрастный препарат, их трактуют как участки некротических изменений паренхимы поджелудочной железы (Прокоп М., 2009).

Объем некротически измененной ПЖ и объем функционирующей паренхимы ПЖ представлялся в виде % от объема всей железы по формуле для объектов неправильной конфигурации:

$$V = A \times B \times C \times 0,5$$

где  $A$  – длина,  $B$  – ширина,  $C$  – высота, 0,5 – коэффициент. По этой же формуле вычисляется объем жидкостных панкреатических и парапанкреатических жидкостных скоплений.

Размер нежизнеспособной паренхимы ПЖ можно определить по формуле:

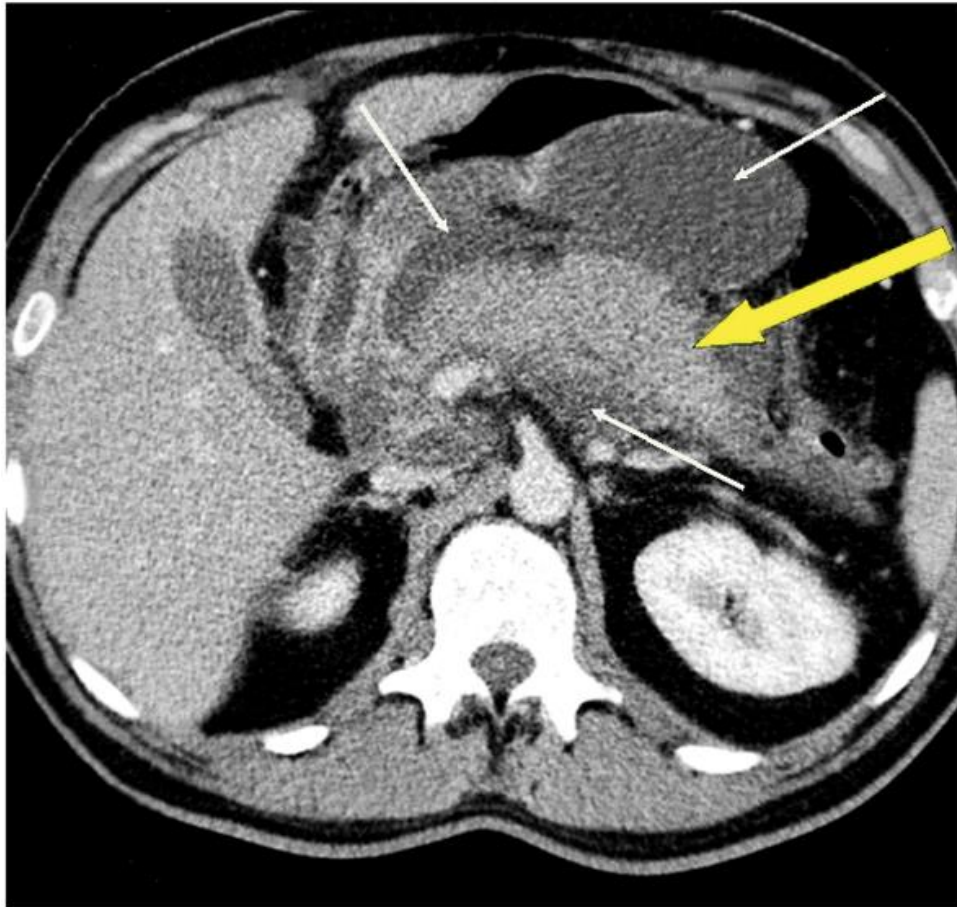
$a \times v^2 \times \pi/6$ , где  $a$  – наибольший,  $v$  –наименьший диаметр неконтрастированного образования.

О характере поражения забрюшинной клетчатки судили по наличию воспалительной инфильтрации тканей и жидкостных скоплений. В нативном исследовании за неизменный внутрибрюшной и забрюшинный жир принимали ткани плотностью от - 100 до – 30 ед. Н, за воспалительный инфильтрат – от -30 до 0 ед. Н, за жидкость - от 0 до +20 ед. Н. Известно, что после контрастирования плотность измененной жировой клетчатки, зоны инфильтрата, ЖС и некротически измененная ПЖ сохраняла свои прежние значения.

Согласно современным представлениям о перипанкреатических изменениях при остром панкреатите, принятыми международной рабочей группой по ОП в результате пересмотра классификации Атланты в 2012 году (Banks P.A., 2013) выделяют два типа поражения парапанкреатической клетчатки:

1. Острое перипанкреатическое жидкостное скопление (ОПЖС, APFC).
2. Острое некротическое скопление (ОНС, ANC).

ОПЖС - формируется в первые 4 недели от начала заболевания, в условиях острого интерстициального панкреатита. Оно представлено компонентом жидкостной плотности, гомогенной структурой, не содержит солидных компонентов. Расположено вокруг поджелудочной железы, без вовлечения ее паренхимы. Стенки, ограничивающие острое жидкостное скопление не определяются. После 4 недель переходит в псевдокисту ПЖ (Рисунок 14).

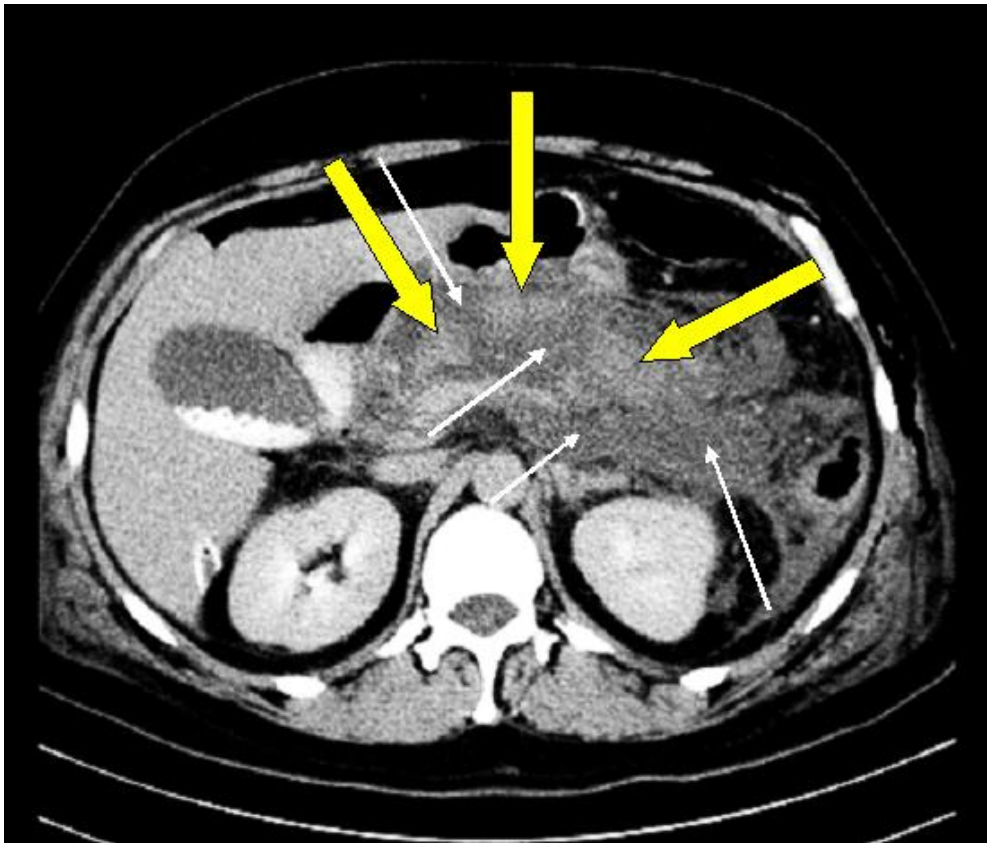


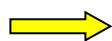
→ ПЖ равномерно накапливает контрастный препарат, что свидетельствует об интерстициальном панкреатите.

→ Гомогенные острые перипанкреатические жидкостные скопления.

Рисунок 14 – Компьютерная томограмма больного с острым интерстициальным панкреатитом. Венозная фаза. Острое перипанкреатическое жидкостное скопление (ОПЖС).

ОНС формируется в первые 4 недели от начала заболевания. Оно представлено компонентом негетерогенной структуры, с включениями жировой ткани и жидкости. Может быть представлено поражением только паренхимы поджелудочной железы, или перипанкреатических тканей, так и сочетанным поражением обеих зон. Стенки, ограничивающие острое некротическое скопление, не определяются (Рисунок 15). Через 4 недели переходит в отграниченный некроз (WON).



 ПЖ негетерогенно накапливает контрастный препарат, что свидетельствует о наличии некроза паренхимы.


 Острые некротические скопления представлены неоднородными скоплениями, содержащими жидкостный и солидный компоненты.

Рисунок 15 – Компьютерная томограмма больного с некротическим панкреатитом. Венозная фаза. Острое некротическое скопление (ОНС).

### **2.2.3 Оценка тяжести морфологических изменений ПЖ и забрюшинной клетчатки**

Всем 227 больным ОП, которым была выполнена МСКТ, оценку тяжести морфологических изменений в ПЖ и забрюшинной клетчатке проводили по критериям E.J. Balthazar et al. (1990) (Таблица 8), K.J. Mortele et al. (2004) (Таблица 9) и по классификации K. Ishikawa et al. (2006) (Рисунок 16).

Таблица 8 – КТ- критерии некроза ПЖ (а) и воспалительных изменений (б) по E.J. Balthazar et al.

а)

Объем некроза ПЖ, %	Баллы
Нет некроза	0
Менее 30%	2
Некроз от 30 до 50%	4
Более 50%	6

б)

Индекс	Баллы	Описание поражения ПЖ
A	0	Нормальная ПЖ
B	1	Локальное/диффузное увеличение ПЖ + гиподенсивные включения с нечеткими контурами, расширение панкреатического протока
C	2	Значительные изменения ткани ПЖ (B)+ воспалительные изменения в перипанкреатической клетчатке
D	3	Вышеуказанные изменения (C) + единичные жидкостные образования вне ПЖ
E	4	D + два или более жидкостных образований или газ в панкреатической/перипанкреатической области

Таблица 9 – КТ- критерии некроза ПЖ и воспалительных изменений по K.J. Mortele et al.

Характер изменений, выявляемых при МСКТ	Баллы
Нормальная ПЖ	0
Значительные изменения ткани ПЖ с (или без) воспалительными изменениями в перипанкреатической клетчатке	2
Панкреатические или перипанкреатические жидкостные скопления или перипанкреатический некроз	4
Площадь некроза ПЖ, %	
нет	0
Менее 30%	2
Более 30%	4
Экстрапанкреатические осложнения: выпот в плевральных полостях, асцит, сосудистые осложнения, паренхимальные осложнения, осложнения со стороны ЖКТ.	2

Классификация распространенности поражения забрюшинной клетчатки по К. Ishikawa et al. (2006) (Рисунок 18) основана на КТ признаках распространенности инфильтративно-жидкостных изменений и включает 5 степеней градации:

1ст – изменения в переднем параренальном пространстве или в корне мезоколон;

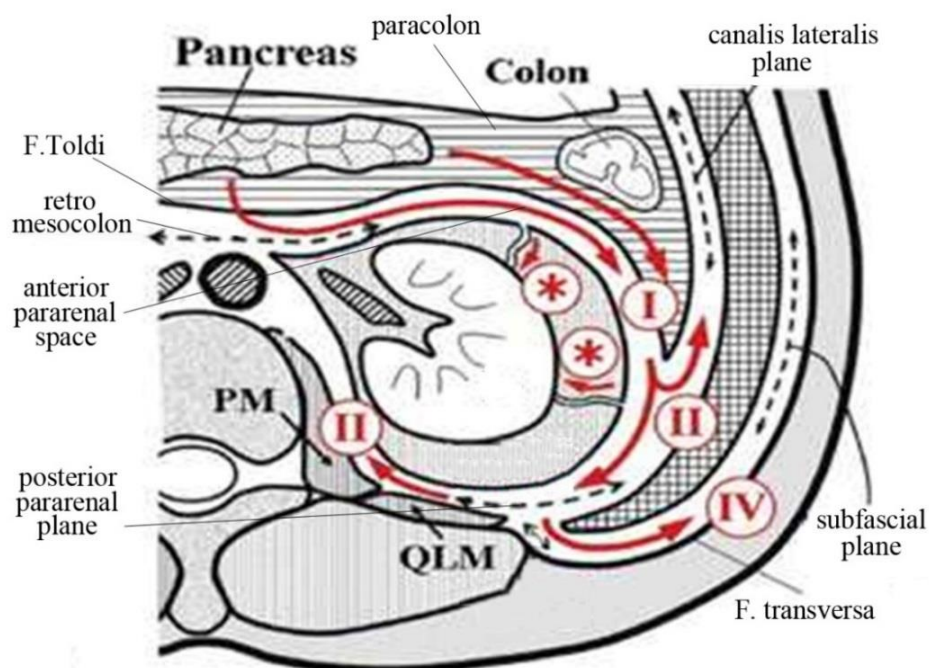
2ст - изменения клетчатки в области латерального канала или по заднему листку параренальной фасции;

3ст - изменения в ретроколической клетчатке отграниченные комбинированной межфасциальной плоскостью (фасция Тольди);

4ст – распространение воспалительного процесса на предбрюшинную клетчатку и (или) на собственную околопочечную клетчатку (на рисунке показано «\*»);

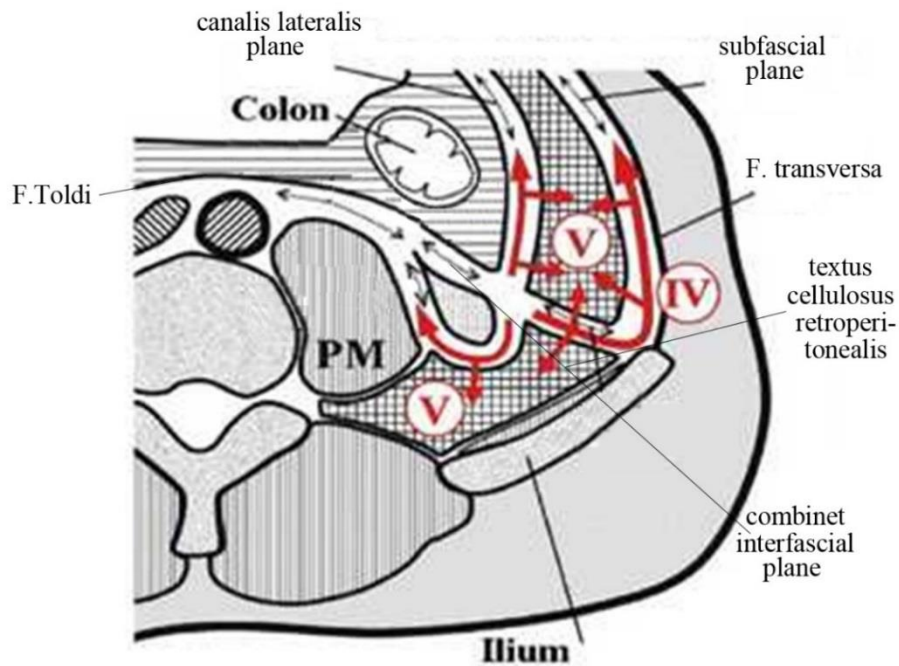
5ст – распространение на собственно забрюшинную клетчатку(textus cellulosis retroperitonealis).

При 4 и 5 ст возможно поражение паравезикальной и пресакральной клетчатки.

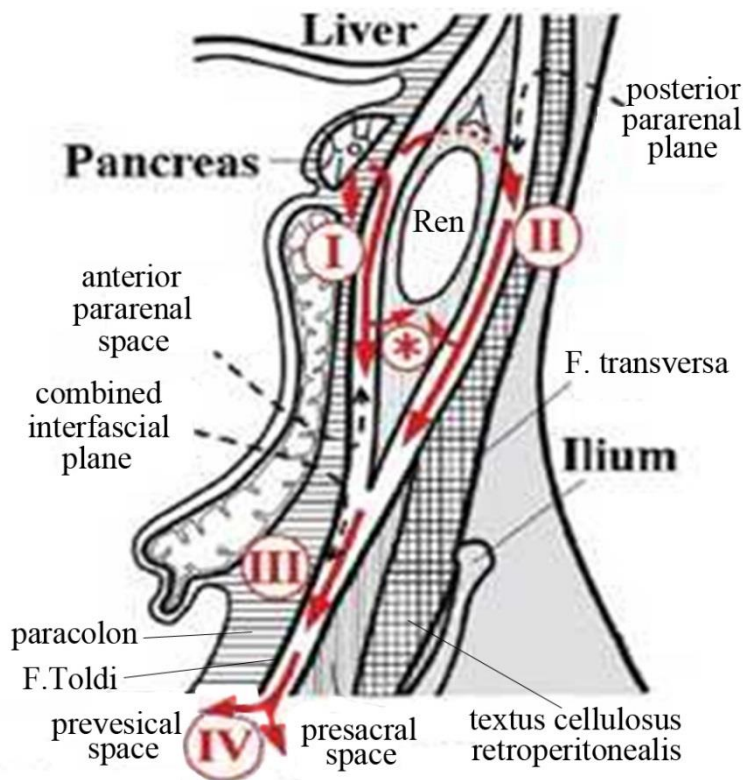




a)



б)



в)

Рисунок 16 – Схема поражения забрюшинной клетчатки по градации К. Ishikawa et al. в различных плоскостях: а) – горизонтальная плоскость на уровне почек, б) – горизонтальная плоскость ниже уровня почек, в) – сагиттальная плоскость.

Оценивали правостороннее (0-5 баллов), левостороннее (0-5 баллов) и общее поражения (0-10 баллов). За локальный парапанкреатит (ЛП) принимали поражение забрюшинной клетчатки, соответствующее 1-2 степеням градации, за распространенный парапанкреатит (РП) – 3-5 степеням градации.

#### 2.2.4 Оценка конфигурации некроза ПЖ

Конфигурацию некроза оценивали по локализации некроза в различных отделах ПЖ (головка, перешеек, тело, хвост) (Рисунок 17), глубине проникновения некроза в толщу паренхимы (выделяли некроз глубиной до 50%, более 50% и полный поперечный некроз) (Рисунок 18), наличию жизнеспособной паренхимы ПЖ, расположенной дистально по отношению к некрозу.

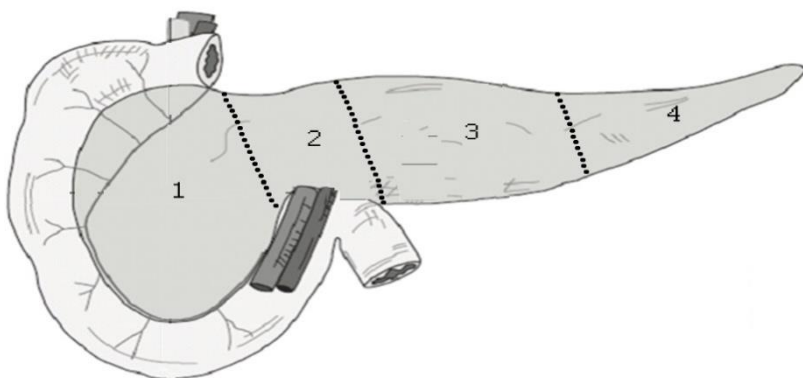


Рисунок 17 – Схема различных отделов ПЖ: 1- головка, 2- перешеек, 3- тело, 4- хвост.

Дистальной границей головки является проекция правого края верхней брыжеечной вены на ткань ПЖ. Перешеек представляет собой ткань ПЖ на которую проецируются верхние брыжеечные сосуды (вена и артерия). Перешеек обычно имеет толщину ткани не более 2 см в сагиттальной плоскости. Граница между телом и хвостом ПЖ довольно условна и проходит по середине оставшейся части ПЖ. Кроме того, выделяли множественные некрозы ПЖ, занимающие несколько анатомических областей, порой не граничащих между собой.

Глубину поперечного некроза считали важным критерием некроза, от которого будет зависеть вовлечение протока поджелудочной железы в некротический процесс. Глубоким считали некроз с вовлечением более 50% поперечного сечения ПЖ (Рисунок 18).

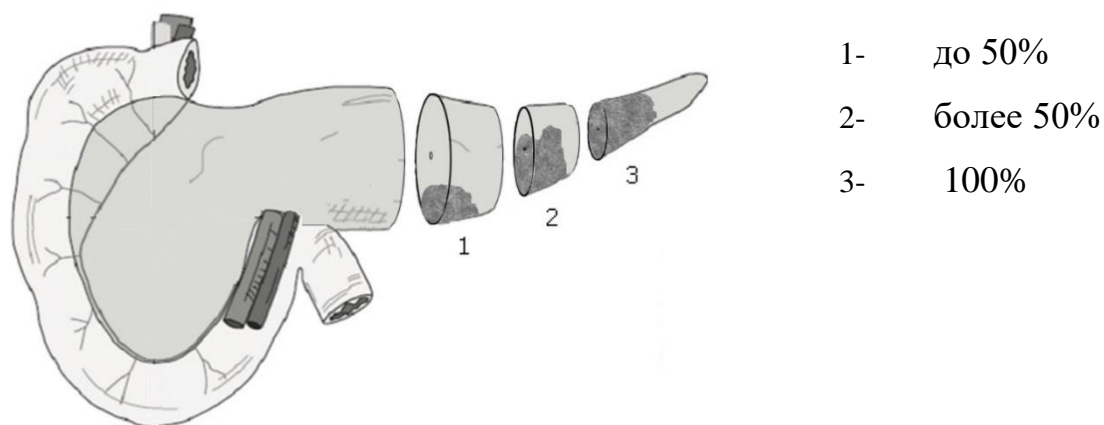


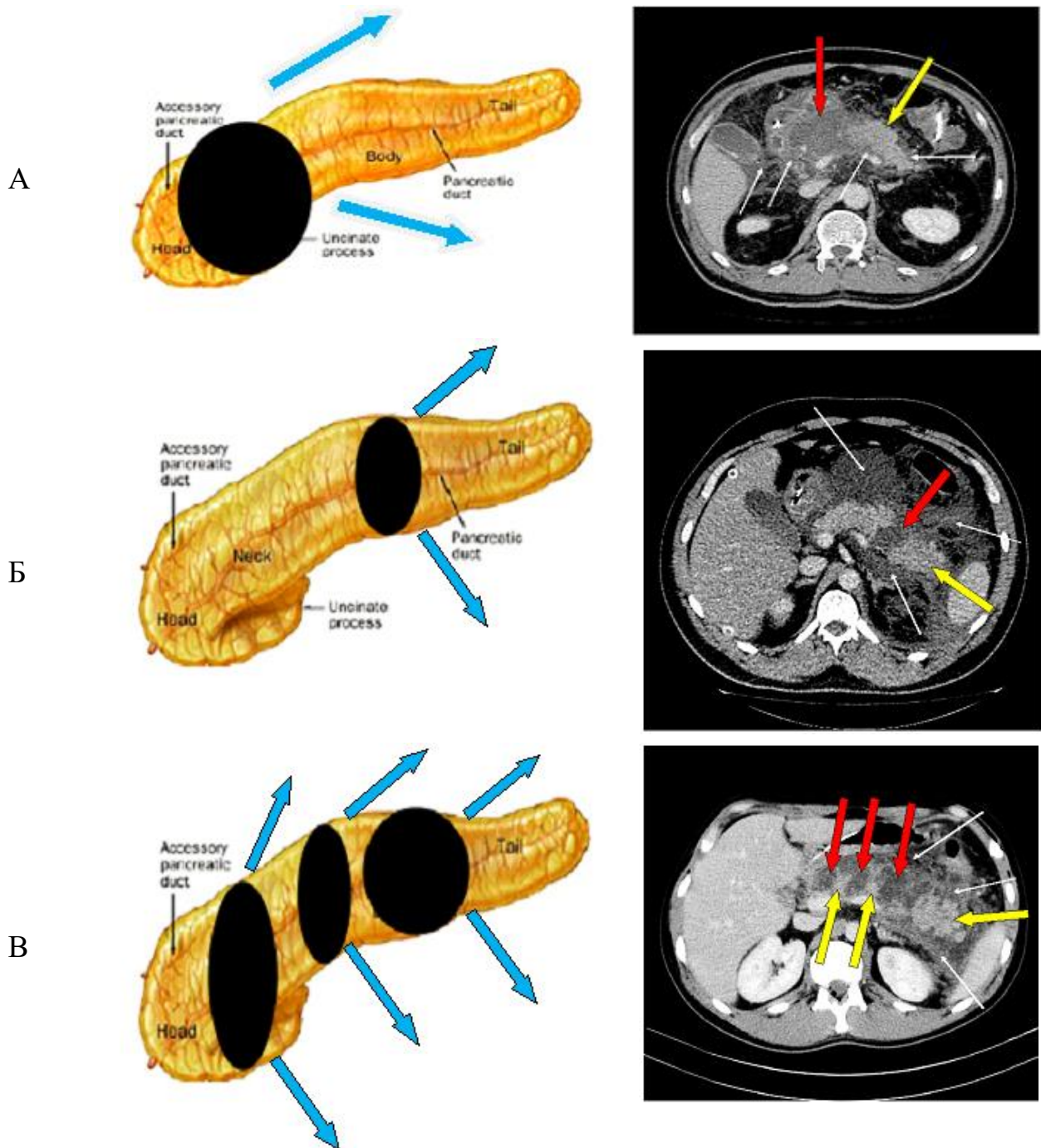
Рисунок 18 – Схема оценки глубины поперечного некроза в сагиттальной плоскости.

Важным моментом при некротическом панкреатите является наличие или отсутствие жизнеспособной паренхимы дистальнее некроза, так как при глубоком некрозе и вовлечении панкреатического протока жизнеспособная паренхима, расположенная дистальнее некроза теряет связь с протоком и секреция сока происходит в забрюшинное пространство – формируется внутренний панкреатический свищ.

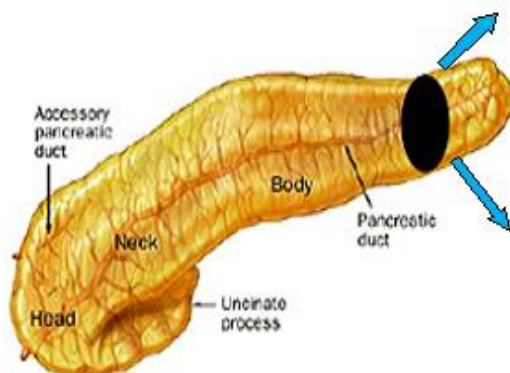
Принципиально выделили 2 типа конфигурации некроза ПЖ. **При 1 типе** (жизнеспособная паренхима находится дистальнее глубокого поперечного некроза) создаются предпосылки для формирования внутреннего панкреатического свища. Такой тип характерен для локализации некроза в любой части ПЖ (головка, перешеек, тело, проксимальный отдел хвоста), когда дистальнее некроза сохранена жизнеспособная паренхима ПЖ, секретирующая панкреатический сок. При этом глубина некроза имеет решающую роль в вероятности повреждения некрозом протока поджелудочной железы и формировании внутреннего панкреатического свища. Продукция жизнеспособной

тканью сока ПЖ при нарушении его оттока в ДПК (вследствие глубокого некроза паренхимы) будет способствовать формированию, поддержанию и прогрессированию перипанкреатических скоплений с высокой активностью  $\alpha$ -амилазы (Дюжева Т.Г., 2018).

В реальных условиях встречается многообразие форм 1 типа конфигурации, но всегда за поперечным некрозом присутствует жизнеспособная ткань ПЖ (Рисунок 19).



Г



а)



б)



А – некроз перешейка, Б – некроз тела, В – множественные поперечные некрозы в различных отделах ПЖ, Г – некроз проксимальных отделов хвоста ПЖ.



Во всех представленных наблюдениях дистальнее некроза ПЖ расположена жизнеспособная паренхима ПЖ.



Острые некротические скопления.

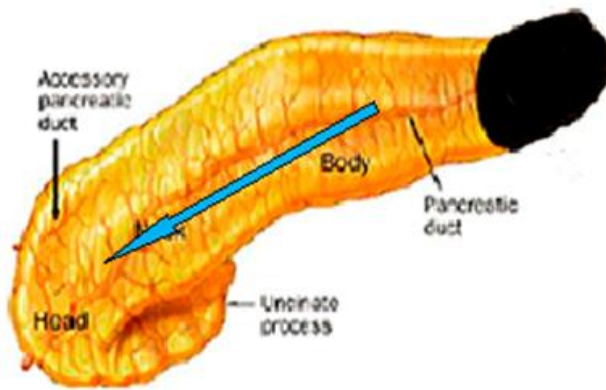


Поступление сока ПЖ в парапанкреатическую клетчатку.

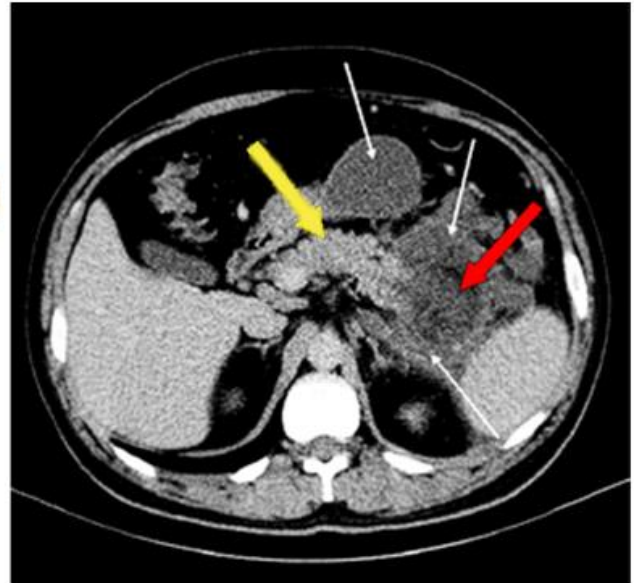
Рисунок 19 – Различные варианты конфигурации некроза 1 типа, когда за глубоким поперечным некрозом расположена жизнеспособная паренхима: а) – схемы; б) – компьютерные томограммы (венозная фаза).

**При 2 типе некроза ПЖ** (Рисунок 20) ввиду отсутствия жизнеспособной паренхимы ПЖ дистальнее некроза условия формирования внутреннего панкреатического свища отсутствуют. Такая ситуация характерна для некроза хвоста ПЖ.





а)



б)




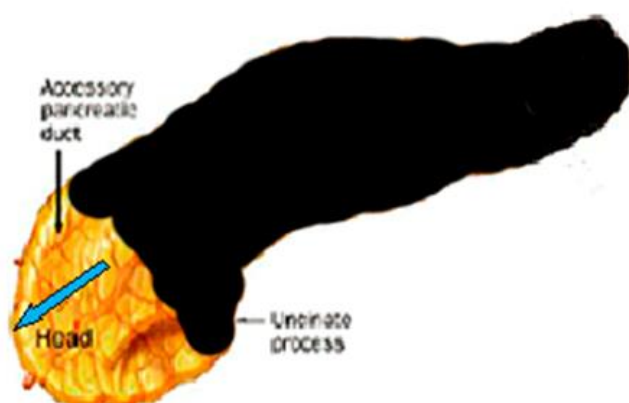
-  Некроз в области хвоста ПЖ.
-  Жизнеспособная паренхима ПЖ, расположенная проксимальнее некроза.
-  Острые некротические скопления.

Рисунок 20 – 2 тип конфигурации некроза ПЖ, дистальнее некроза жизнеспособной паренхимы ПЖ нет: а) – схема, б) – компьютерная томограмма, венозная фаза.

Так же пациентов с поражением хвоста, тела, перешейка, вплоть до головки ПЖ без наличия жизнеспособной ткани дистальнее некроза мы относили ко 2 типу конфигурации, т.к. у них дистальнее некроза отсутствовала жизнеспособная паренхима ПЖ (Рисунок 21).



а)



б)




-  Локализация некроза в перешейке, теле и хвосте ПЖ.
-  Жизнеспособная паренхима ПЖ, расположенная проксимальнее некроза (небольшой участок головки ПЖ).
-  Острые некротические скопления.

Рисунок 21 – 2 тип конфигурации некроза. Жизнеспособная паренхима железы дистальнее некроза отсутствует: а) – схема, б) - компьютерная томограмма больного, венозная фаза исследования.

### 2.2.5 Оценка взаимосвязи конфигурации некроза ПЖ и выраженности парапанкреатита

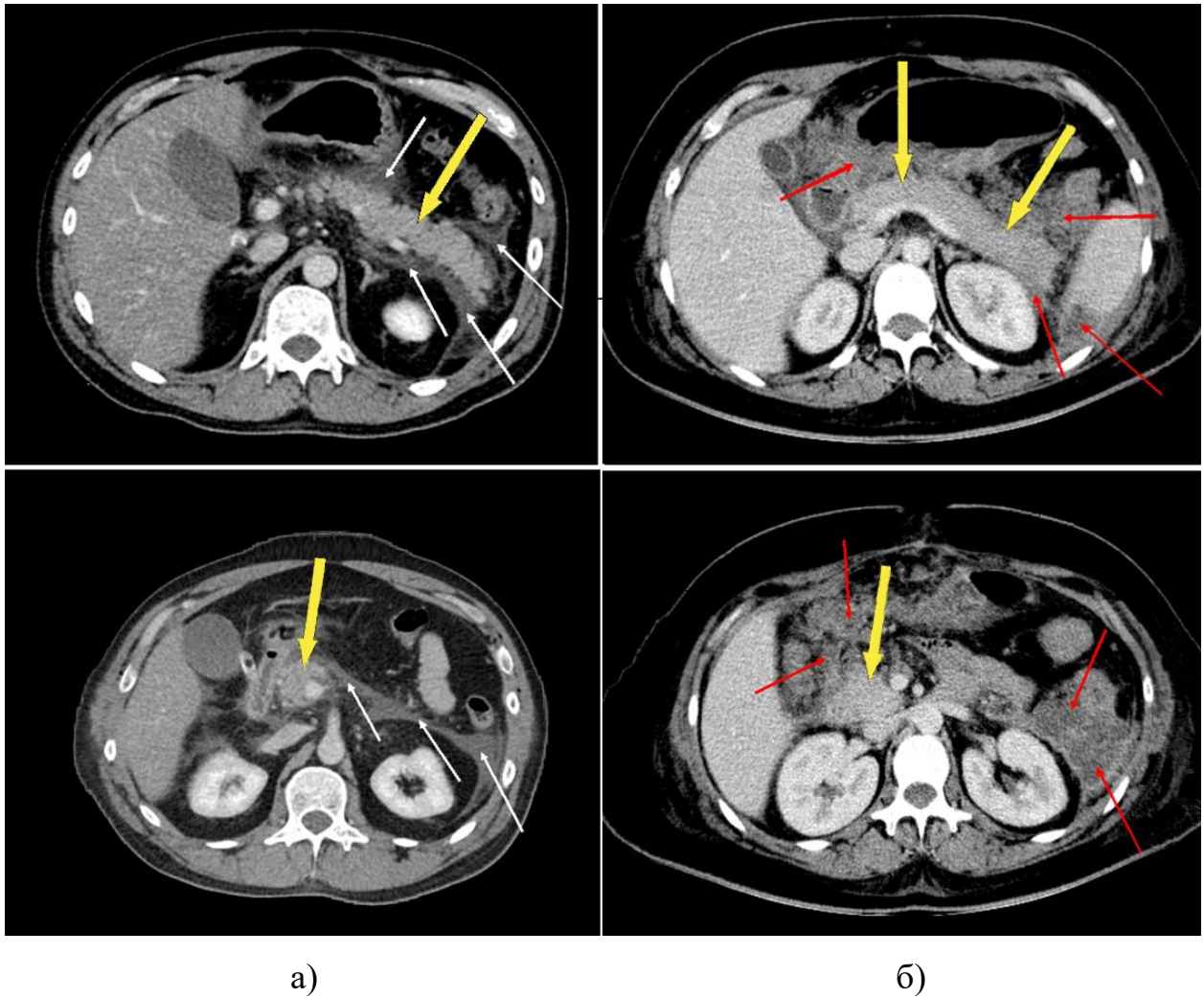
Проводили сравнительный анализ между 1 и 2 типами конфигурации некроза ПЖ и выраженностью поражения забрюшинной клетчатки. Парапанкреатит оценивали по классификации, предложенной K. Ishikawa et al. (2006). Как было показано ранее (Рисунок 16) за распространенный парапанкреатит (РП) принимали изменения, соответствующие 3-5 степеням поражения по указанной классификации. Наличие изменений 1-2 степени свидетельствовало о локальном поражении (ЛП). Особое внимание обращали на соотношение глубокого некроза ПЖ и расположенной дистальнее жизнеспособной паренхимы ПЖ (1 тип), так как предполагалось, что глубокие некрозы ПЖ (возможность повреждения протока

ПЖ) с расположенной за ними жизнеспособной паренхимой ПЖ являются предикторами формирования внутреннего панкреатического свища, РП и последующего инфицирования.

### **2.2.6 Сравнение 2 групп больных без КТ- некроза ПЖ**

Известно, что отсутствие КТ – некроза ПЖ может наблюдаться у больных интерстициальным ОП и больных некротическим панкреатитом с локализацией некроза в перипанкреатических тканях, главным образом забрюшинной клетчатке. Отличием этих групп между собой был характер перипанкреатических скоплений: при интерстициальном панкреатите они представляли собой однородные острые перипанкреатические жидкостные скопления, при некротическом панкреатите – неоднородные острые некротические скопления, сочетающие солидный и жидкостный компонент (Рисунок 22).








-  Жизнеспособная паренхима ПЖ (без КТ некрозов).  
 а) – острое перипанкреатическое жидкостное скопление при интерстициальном панкреатите.  
 б) – острое некротическое скопление при некротическом панкреатите с локализацией некроза в перипанкреатических тканях.

Рисунок 22 – Компьютерные томограммы, венозная фаза исследования. Различные виды перипанкреатических скоплений.

## 2.3 Оценка тяжести ОП по оценочным шкалам, наличию и длительности органной недостаточности

Оценку тяжести, прогноз и динамический контроль за течением ОП осуществляли по общепринятым шкалам APACHE II и MODS II (Marshall) (Marshall J.C., 1995, 1997; Knaus W.A., 1985).

При остром панкреатите выделяли 3 системы органов, имеющих наиболее важное значение в развитии ранней органной недостаточности (ОН): дыхательную, сердечно-сосудистую, острое повреждение почек. Всем больным произведена ежедневная оценка по шкалам APACHE II, MODS II в первую неделю заболевания. Согласно международным рекомендациям транзиторной считали органную недостаточность продолжительностью до 48 часов, персистирующей (постоянной) – более 48 час.

*Острая дыхательная недостаточность (ОДН)* – состояние, при котором либо не обеспечивается поддержание нормального газового состава артериальной крови, либо оно достигается за счет повышенной работы внешнего дыхания, приводящей к снижению функциональных возможностей организма, либо поддерживается искусственным путем (Кассиль В.Л., 2004). Прогрессирование ОДН, требующее перевода пациента на ИВЛ, соответствует 2 клинической стадии ОРДС и проявляется следующими клиническими проявлениями (Власенко А.В., 2015):

- сохраняющаяся гипоксемия ( $PaO_2 < 60$  мм рт.ст или  $SpO_2$  менее 90%),
- сохраняющаяся (или появившаяся) гиперкапния (повышение  $PaCO_2 > 50$  мм рт. ст)
- участие вспомогательных дыхательных мышц
- частота дыхания более 35 в минуту
- шок, нестабильная гемодинамика

Необходимость проведения ИВЛ мы считали началом ОДН у больных ТОП.

*Острая сердечно-сосудистая недостаточность (ОССН)* - неспособность сердца и сосудистого русла обеспечить адекватную перфузию периферических

органов и тканей кровью, необходимую для их нормального функционирования. Снижение систолического АД  $\leq 90$  mm Hg или среднего АД  $\leq 70$  mm Hg в течение не менее 1 часа, несмотря на коррекцию гиповолемии и требующее медикаментозной коррекции вазоактивными средствами считается признаками развития ОССН (Baue A., 2000).

*Острое повреждение почек (ОПП)* мы оценивали по критериям Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 год. Согласно этим рекомендациям, ОПП следует определять, как наличие, как минимум, одного из следующих критериев:

- нарастание креатинина  $\geq 0,3$  мг/дл ( $\geq 26,5$  мкмоль/л) в течение 48 ч.
- нарастание креатинина  $\geq 1,5$  раза от исходного, которое, как известно или предполагается, произошло в течение 7 сут.
- объем мочи  $< 0,5$  мл/кг/ч в течение 6 ч (Khwaaja A., 2012).

Это соответствовало стадии «риска» повреждения почек по критериям диагностики и классификации острого повреждения почек RIFLE, AKIN (Lopes J.A., 2013).

## **2.4 Исследование внутрибрюшной гипертензии и компартмент - синдрома у больных ОП**

Для изучения развития компартмент-синдрома в ранние сроки ОП у 63 больных тяжелым ОП, поступившим в клинику в течение  $26,4 \pm 3$  часа от начала заболевания, произведено измерение внутрибрюшного давления (ВБД) и изучены признаки недостаточности органов, которые детально представлены в соответствующей главе диссертационной работы. Измерение ВБД осуществляли ежедневно в течение первой недели заболевания.

Степень ВБГ определяли (Таблица 10) в соответствии с общепринятыми показателями, представленными в работе M.L. Malbrain et al. (2005). У взрослого человека нормальным считается ВБД, соответствующее 5-7 мм рт.ст.

Таблица 10 – Степень внутрибрюшной гипертензии (ВБГ) по данным внутрибрюшного давления (ВБД).

Степень ВБГ	Градации ВБД	
	мм рт. ст.	см водного столба
1-я	12-15	16-20
2-я	16-20	21-27
3-я	21-25	28-34
4-я	более 25	более 34

Для определения влияния ВБГ на почечный кровоток определяли гломерулярное фильтрационное давление (ГФД) и фильтрационный градиент (ФГ) по формулам:

$$\text{ГФД} = \text{срАД} - \text{ВБД}. \quad \text{ФГ} = \text{ГФД} - \text{ПКД}.$$

ПКД – проксимальное клубочковое давление. ПКД=ВБД.

$$\text{ФГ} = \text{срАД} - 2 \times \text{ВБД}.$$

Так при АД 100/60 мм рт. ст. (срАД=73 мм рт. ст.) и при ВБД=50 см вод. ст. (37 мм рт. ст.) у больного  $\text{ФГ} = 73 - 2 \times 37 = -1$ . Наступает анурия.

Внутрибрюшное давление определяли непрямым методом с помощью катетера, установленного в мочевого пузырь по методу I.L. Kron et al. (1984), как показано на Рисунке 23.

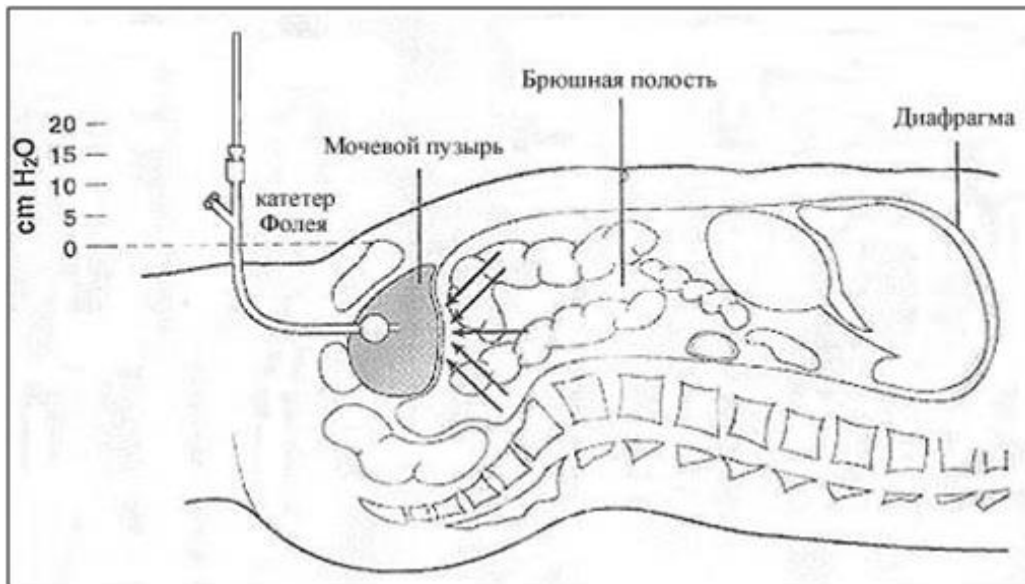


Рисунок 23 – Схема определения ВБД по методу I.L. Kron et al. (1984).

Большинство клиницистов отдает предпочтение именно этому методу измерения ВБД, отличающегося простотой, безопасностью измерения и минимальной стоимостью в сравнении с другими непрямыми методами измерения (Malbrain M.L., 2004).

Для этого больному в положении лежа производили катетеризацию мочевого пузыря, подсоединяя катетер к закрытой системе. После опорожнения мочевого пузыря в него через катетер вводили 25 мл стерильного физиологического раствора, и измеряли высоту водного столба. За нулевую точку принимали уровень симфиза. Измерение производили на высоте выдоха, через 60 секунд после введения раствора (Рисунок 24).

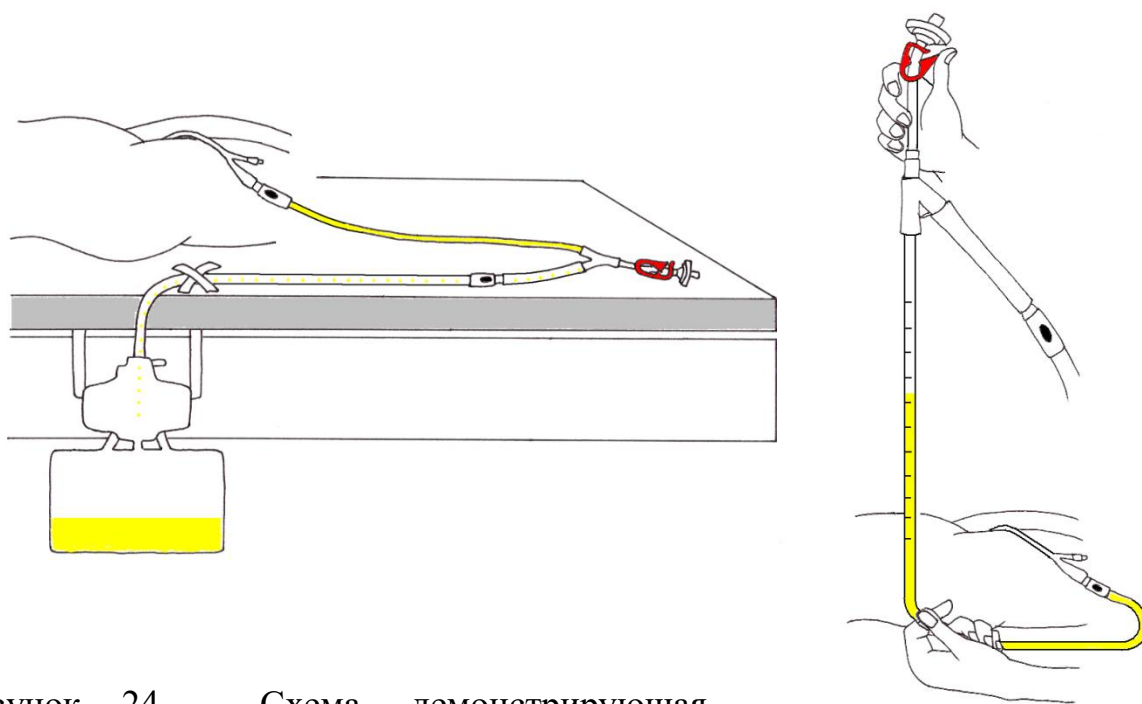


Рисунок 24 – Схема, демонстрирующая измерение ВБД по методу I.L. Kron et al. (1984).

## 2.5 Эндоскопические методы диагностики

Для исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта использовалась видеостойка OLYMPUS CV-180, видеогастроскопы OLYMPUS GIF-N180 (-Q180, -N180, -XP150N), видеодуоденоскоп OLYMPUS TJF-Q180V, электрохирургическая установка ESG-100.

Эндоскопическое исследование пищевода, желудка и ДПК было выполнено всем больным ОП по общепринятым методикам. Обязательным условием при проведении исследования был осмотр вертикальной ветви ДПК с изучением состояния БСДК, продольной складки ДПК и оценкой содержимого кишки. Осмотр заканчивался установкой назоинтестинального зонда для струйного введения холодного физиологического раствора с целью лечения пареза кишечника и последующего энтерального питания.

Дуоденоскопия с помощью эндоскопов с боковой оптикой проводилась только больным с подозрением на вколоченный камень в области БСДПК, требующий проведения срочной декомпрессии. Обязательным условием перед

выполнением этой процедуры была предварительная гастроскопия аппаратом с торцевой оптикой. Использовались дуоденоскопы с диаметром инструментального канала 3,5 и 4,2 мм. Это позволяет использовать весь спектр эндоскопических инструментов для выполнения вмешательств на БСДПК.

Эндоскопические манипуляции осуществляли в специально оборудованной рентгеноперационной.

У больных с вколоченным камнем в области БСДПК или терминального отдела общего желчного протока после осмотра, производилась канюляция общего желчного протока и выполнялась холангиограмма. При подтверждении холедохолитиаза выполнялась ЭПСТ и извлечение конкремента при помощи корзинки с (или без) применения литотриптора. Необходимость в дренировании желчных протоков (назобилиарное дренирование) возникала при наличии стриктур, неудаленных конкрементов и гнойного холангита.

## **2.6 Фистулография**

Фистулографию выполняли после санационных вмешательств на забрюшинном пространстве с целью определения местоположения дренажей и их коррекции, выявления неадекватно дренируемых гнойных очагов в забрюшинной клетчатке, определения наличия желудочных и кишечных фистул, определения возможной связи дренируемых очагов со свободной брюшной или плевральной полостями.

## **2.7 УЗИ**

Использование УЗИ являлось скрининговым методом диагностики ОП. Его выполняли при клинической картине ОП в приемном отделении для определения свободной жидкости в брюшной полости, сальниковой сумке, плевральных полостях, для определения наличия и выраженности острого калькулезного холецистита, холедохолитиаза, определения признаков портальной гипертензии.

После получения данных МСКТ о наличии парапанкреатических скоплений с помощью УЗИ оценивали их динамику до и после вмешательств. УЗИ производили по мере необходимости 1 раз в 3 дня, а в ряде наблюдений – ежедневно. Исследование выполняли на аппаратах LOGIQ S8, LOGIQ 3 при помощи мультимодальных конвексного и линейного датчиков, работающих в диапазоне реального масштаба времени с использованием серой шкалы, с частотой 2 - 10 МГц. Эти аппараты оборудованы CF режимом.

Под контролем УЗИ проводили пункции и дренирования брюшной полости при ферментативном перитоните, перипанкреатических стерильных и инфицированных скоплений.

## 2.8 Лапароскопия

Лапароскопию производили у 134 (49,6%) из 270 пациентов ОП для эвакуации свободной жидкости из брюшной полости при ферментативном перитоните, в последние годы для этого используем пункции и дренирование под контролем УЗИ. Исследование производили аппаратами фирмы “STORZ”. Стандартное исследование брюшной полости при лапароскопии включало оценку состояния печени, желчного пузыря, брюшинного покрова (гиперемия и отек брюшины, бляшки стеатонекроза), наличие пареза кишечника. Оценивался характер и количество выпота в брюшной полости. Выполнялся осмотр корня брыжейки толстой кишки и латеральных каналов на предмет отека и геморрагической имбибии. Стандартное дренирование брюшной полости включало в себя дренирование подпеченочного пространства и малого таза. В некоторых наблюдениях выполняли дренирование левого бокового канала.

Все виды инструментальной диагностики и лечения ОП представлены в Таблице 11.



Таблица 11 – Инструментальные методы диагностики ОП, использованные у 270 больных.

Метод	Число больных	%
УЗИ	270	100
КТ	227	84,1
МРТ	14	5,2
ЭГДС	257	95,2
ЭРХПГ	20	7,4
Пункции под контролем УЗИ с микробиологическим исследованием полученной жидкости	176	65,2
Лапароскопия	134	49,6

## 2.9 Лабораторные методы исследования

Выполняли стандартные исследования: клинический анализ крови на автоматическом гематологическом анализаторе Advia 2120i, биохимический крови (и активности  $\alpha$ -амилазы крови и жидкости, удаленной во время пункций парапанкреатических скоплений) – на автоматическом биохимическом анализаторе Siemens Dimension с использованием катриджей Dimension Flex reagent cartridge, коагулограмму – на автоматическом коагулометре Destiny Max, общий анализ мочи – на автоматическом анализаторе мочи Aution Hybrid AU-4050. Микробиологическое исследование посевов жидких сред организма (мочи, крови, абдоминальной и плевральной жидкости, раневого отделяемого) с определением микробного пейзажа и определением чувствительности к антибиотикам осуществлялись автоматическим микробиологическим анализатором Феникс 100 с использованием картриджей BD Phoenix YEAST ID и бактериологическим анализатором гемокультур BD BACTEC FX (КМЛ).

## 2.10 Методы лечения больных ОП

В лечении больных использовали консервативные методы, чрескожные пункции/дренирование, эндоскопическое дренирование протока ПЖ через зону глубокого поперечного некроза, оперативное лечение, двухэтапное лечение при наличии внутреннего панкреатического свища (1 этап – пункционно-дренирующие вмешательства жидкостных скоплений на первой-второй неделе заболевания, 2 этап – операции на 3- 4 неделе заболевания).

### 2.10.1 Консервативная терапия

#### 1. Купирование болевого синдрома

С целью адекватного обезболивания, лечения пареза кишечника и снижения внутрибрюшной гипертензии выполнялась установка эпидурального катетера на уровне Th8-Th9. В катетер дозатором вводили Наропин 0,2% (2мг/мл) в дозе 10 мл в час.

#### 2. Борьба с парезом кишечника и нутритивная поддержка.

Все больные тяжелым ОП поступали на лечение в отделение интенсивной терапии (ОРИТ). В первые сутки нахождения в ОРИТ за связку Трейца устанавливали назоинтестинальный зонд, в который в течение 2-3 дней производили струйное вливание 1,5 литров холодного физиологического раствора с последующей постановкой гипертонической клизмы. Это мероприятие направлено на деконтаминацию кишечника и на борьбу с парезом кишечника. В это время больные получали парэнтеральное питание. После ликвидации пареза в дополнение к парэнтеральному начинали раннее энтеральное питание сбалансированными смесями, которые вводили в зонд с целью исключения рефлексогенной зоны из пищеварения (желудок, 12 перстная кишки), стимулирующей экзокринную функцию ПЖ.

Продолжительность энтерального питания через назоинтестинальный зонд определялось клинической ситуацией, обусловленной выраженностью пареза

кишечника и уровнем сознания (возможность самостоятельного приема пищи). Общие энергетические потребности больных ТОП составляют около 3500 ккал в сутки.

### 3. Антибактериальная терапия

До 2010 года всем больным с тяжелым ОП с первых суток назначалась профилактическая антибактериальная терапия в комбинации:

Ципрофлоксацин 400мг х 2 раза в/в

Метрогил 500мг х 3 раза в день в/в

Такая терапия продолжалась до получения результата посевов из биологических жидкостей. В дальнейшем антибактериальные препараты либо отменялись, либо менялись по результатам чувствительности флоры.

После 2010 года антибиотикопрофилактика проводилась карбапенемами (Меропенем, Эртапенем, Имипенем, Дорипенем) при уровне прокацитонина выше 2 нг/мл

### 4. Антисекреторная терапия

Больным с высоким уровнем активности  $\alpha$ -амилазы крови с первых часов назначали в/в или п/к инъекции Октреотида 0,01% - 1,0 мл х 3 раза. Длительность терапии зависела от продолжительности ферментемии и наличия внутреннего панкреатического свища. В последнем случае антисекреторная терапия продолжалась до момента его перевода в наружный свищ. С 2013 года, основываясь на результатах рандомизированных исследований, введение октреотида не используем.

### 5. Седация

При возбуждении, делириозных состояниях, при диссинхронизации с аппаратом ИВЛ больным назначалась седативная терапия. Препарат вводился в/в инфузоматом, обычно, использовали Пропафол в дозе 5мг\кг\час.

### 6. Инфузионная терапия.

Предпочтение в инфузионной терапии у больных с ТОП отдавали раствору Рингера с его болюсным введением в первый час 20 мл/кг (1-1,5л), с последующим введением 3 мл/кг/ч в 1-2 сутки, но не более 4 литров в сутки.

Критериями успешного проведения инфузионной терапии считали: увеличение диурезу более 0,5 мл/кг/ч, уровень гематокрита 25-35%, снижение мочевины крови. Коллоиды применяли при условии снижения уровня альбумина крови ниже 20 г/л или уровня гематокрита ниже 35%. Продолжительность водной нагрузки составляла 1-2 суток. Затем инфузионную терапию проводили в режиме нулевого водного баланса. Инфузионная терапия проводилась у всех больных под контролем водного баланса и мониторингом ВБД.

7. Ранняя оксигенотерапия с постоянным контролем и поддержанием сатурации кислорода выше 95%.

#### 8. Профилактика тромботических осложнений

Профилактика тромботических осложнений заключалась в ведении низкомолекулярных Гепаринов (Фраксипарин) в дозе 0,3 мл п/к на протяжении всего периода болезни до полной активизации пациента.

#### 9. Профилактика стрессовых язв ЖКТ.

Для профилактики стрессовых язв ЖКТ применяли Омепразол в/в в дозе 40 мг x 2 раза в день.

### 2.10.2 Чрескожные пункции и дренирования

До проведения пункционного лечения всем больным выполнялась МСКТ с болюсным в/в контрастированием для уточнения характера жидкостных коллекторов (содержание или отсутствие некротических тканей), их размера и количества, оценки состояния ППЖ и его связи с ОЖС.

Показаниями к пункционно-дренирующему лечению парапанкреатических жидкостных скоплений (ОПЖС, ОНС) являлись: данные МСКТ, свидетельствующие о наличии предикторов внутреннего панкреатического свища (глубокий, более 50% поперечного сечения, некроз ПЖ, наличие жизнеспособной ткани дистально по отношению к некрозу – 1 тип конфигурации некроза). Лечение начинали с тонкоигльной пункции с максимальным удалением жидкостного компонента и определением бактериологического статуса и

активности  $\alpha$ -амилазы в удаленной жидкости. После первой пункции проводился динамический УЗИ (КТ) контроль за размерами скоплений. При увеличении объема скоплений при динамическом УЗИ (КТ) контроле, высокой активности  $\alpha$ -амилазы в пунктате (признаки внутреннего панкреатического свища) производились многократные повторные пункции с интервалом в 1-2 суток или наружное чрескожное дренирование под контролем УЗИ или КТ. Целью пункционно-дренирующего лечения являлся перевод внутреннего панкреатического свища в наружный и тем самым предотвращение распространения парапанкреатита.

Пункционные вмешательства выполняли иглами 1,35 мм (18G) длиной 38 см, диаметром 1,2 мм (19G) длиной 20 см или 0,8 мм (21G) длиной 20 см со стилетом (Рисунок 25). Производилась только аспирация жидкости в максимально возможном объеме. Жидкость направляли на бактериологическое исследование и на определение активности  $\alpha$ -амилазы.



Рисунок 25 – Игла для проведения чрескожной пункции с лазерной меткой для ультразвуковой визуализации.

Все вмешательства мы выполняли на аппарате LOGIQ 8 производитель General Electric (GE Healthcare) с секторным датчиком, работающим в режиме 3,5 МГц, со съёмной пункционной приставкой. Телемонитор УЗ аппарата оснащен электронной матрицей, предназначенной для наведения иглы на орган-мишень и задающий траекторию пункции. Угол наклона, задаваемый пункционной приставкой, а следовательно, и ход иглы, совпадают с маркерной линией на экране телемонитора. В тяжелых и нестандартных случаях мы применяли при

пункции метод «свободной руки». Этот метод пункции осуществляется без пункционной приставки и позволяет вести иглу с корректировкой угла продвижения при ее ходе.

Для чрескожного дренирования использовали Pigtail-катетеры с диаметром просвета 7-9 Fr по шкале Шарьера (Рисунок 26). В жидкостное скопление катетер устанавливали по методу Сельдингера. Выполнялась тонкоигольная пункция жидкостного скопления по вышеописанной методике. Через внутренний канал иглы в полость жидкостного скопления проводился проводник. По проводнику производилось расширение дренажного канала бужами. Для придания катетеру плотности и расправления его кончика катетер дополнительно надевался на иглу длиной 38см с диаметром 1,35 мм (18G). Затем по проводнику через канал иглы кончик катетера доставлялся в полость ЖС. Сначала убирался проводник, затем игла. При этом кончик катетера приобретал свой первоначальный вид «Pig-tail» уже в зоне жидкостного скопления. Производилось максимальная эвакуация содержимого с УЗ контролем. Дополнительно выполнялась наружная фиксация дренажа к коже 2-мя нерассасывающимися нитями 2/0.

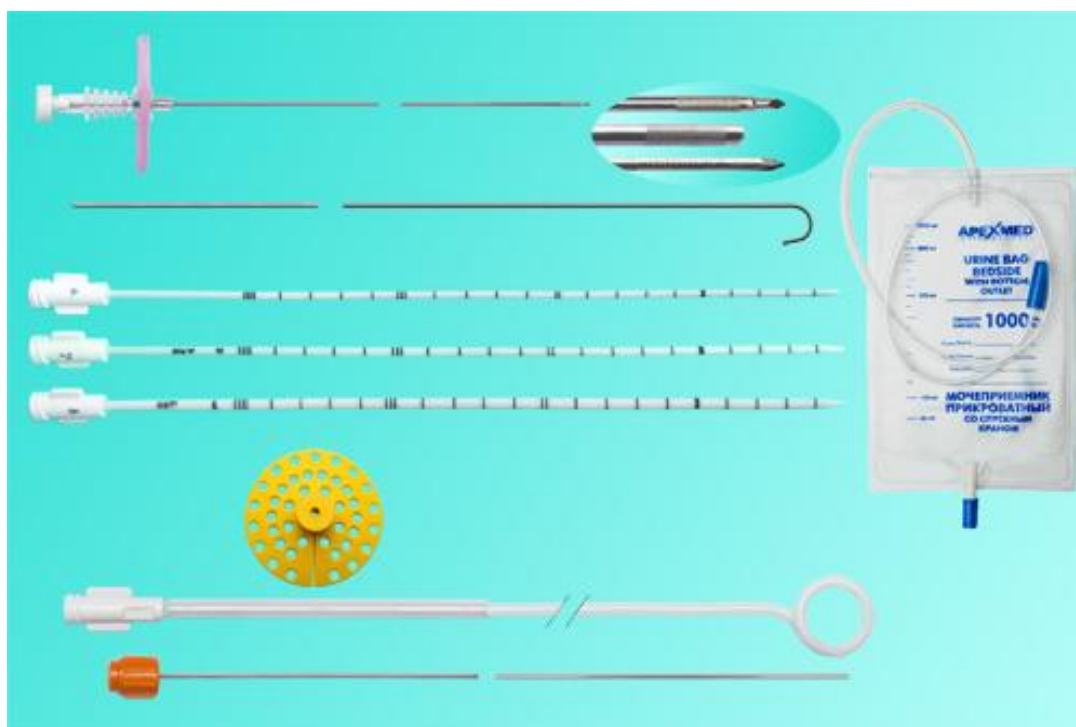


Рисунок 26 – Дренаж типа «pig-tail с симметричным расположением» диаметром 7-9 Fr из рентгеноконтрастного материала (полиэтилена или полиуретана) длиной

30 см, установочной канюли, одинарной пункционной иглы 20 см, диаметром 18 G с ультразвуковыми метками и пластмассовым адаптером, силиконизированного изогнутого сверхжесткого проводника 0,032 дюйма, бужей фасциальных, удлинительного адаптера, мочеприемника.

Другой способ (Рисунок 27) представляет собой одномоментное дренирование жидкостных полостей посредством стилет-катетера. При этом нет необходимости в использовании проводника и бужей. Дренажный катетер одевается на пункционную иглу, при этом «хвост» катетера расправляется на игле, а кончик иглы выступает из кончика катетера. Дренирование осуществляется под УЗИ или КТ наведением. После извлечения иглы кончик катетера приобретает свой первоначальный вид («pig-tail») в дренируемой полости.



Рисунок 27 – Набор «МИТ»: стилет-катетер 9 Fr типа “Pig- tail”, 20 см с иглой 1,35 мм, переходником и пакетом-приемником.

Pigtail-катетер имеет кончик закрученный в виде «свиного хвостика», что препятствует его дислокации (внутренняя фиксация). В то же время при необходимости удаления потягивание за дренаж обеспечивает беспрепятственное

раскручивание кончика и легкое отхождение катетера. На конце катетера имеется отверстие. Овальные отверстия расположены так же по боковой его поверхности. Дренаж является рентгенконтрастным.

При больших гнойных полостях выполняли дренирование жидкостных коллекторов с применением дренажа с троакаром KDKPT 24F/40 см (Рисунок 28, 29).



Рисунок 28 – Дренаж с троакаром KDKPT 24F/40см.

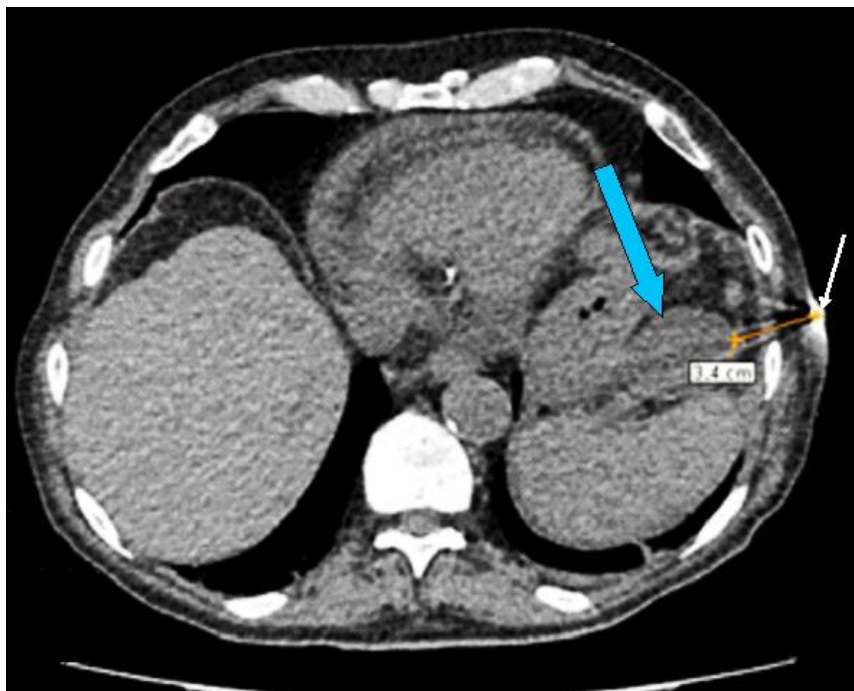


Рисунок 29 – Фото после установки дренажа в инфицированное жидкостное скопление под контролем УЗИ.

При проведении чрескожного пункционного дренирования под контролем КТ поступали следующим образом. Выполняли первичный нативный скан и находили очаг, который необходимо пунктировать. Стол устанавливали на наилучшую плоскость, при которой имелся безопасный трек для дальнейшей пункции. Для получения такого трека иногда необходимо устанавливать угол наклона апертуры Гентри. При этом получают сканы с наклоном по горизонтальной плоскости. Следовательно, иглу при пункции необходимо проводить в плоскости к апертуре Гентри. Главной задачей пациента при выполнении всей процедуры – оставаться неподвижным относительно стола КТ.



Иначе произойдет сбивка координат, так как каждая точка тела «привязана координатами к столу КТ». После нахождения плоскости с наилучшим треком необходимо найти точку пункции на коже. Для этого стол устанавливается на выбранный скан, плоскость которого визуализируется на коже встроенной лазерной указкой в виде окружности. По костным ориентирам на этой окружности устанавливалась метка (дробинка на липкой ленте) – точка введения пункционной иглы. Далее делали дополнительную томограмму для корректировки точки расположения пункционной иглы (с этого момента манипуляции для снижения лучевой нагрузки на пациента достаточно захвата 10 сантиметровой полосы: по 5 см в каждую сторону от плоскости наилучшего трека). Вычислялась глубина вкола (от метки на коже до патологического очага) и ставилась метка на игле на глубину введения иглы (Рисунок 30).





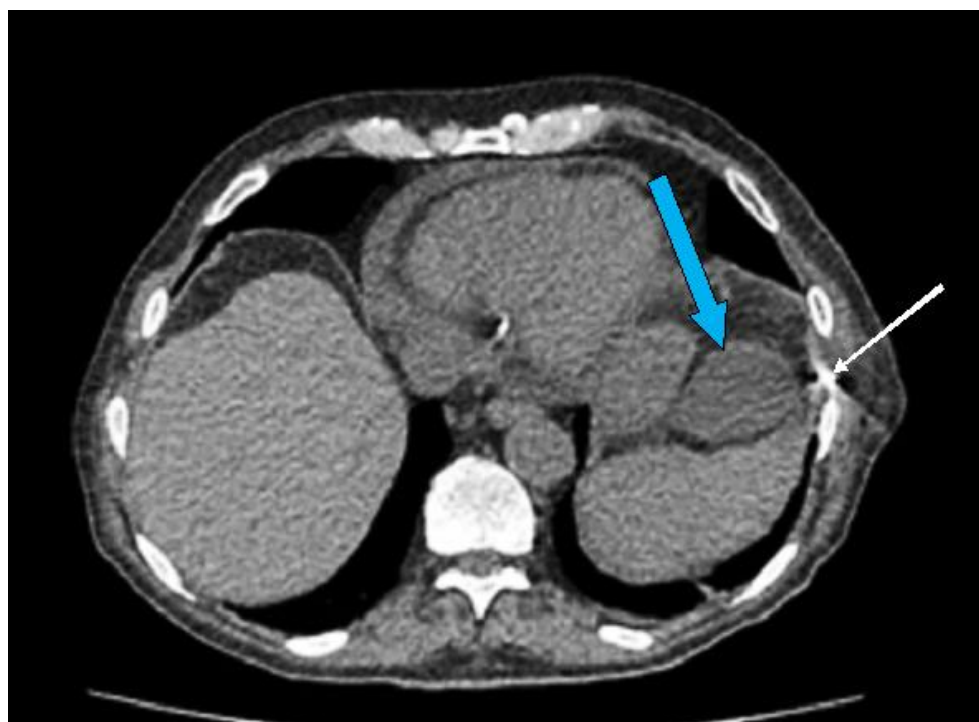
-  Инфицированное жидкостное скопление
-  Металлическая метка на коже (дробинка)

Рисунок 30 – КТ, нативная фаза. Этап установки металлической метки на коже. Определено расстояние до жидкостного скопления равное 3,4 см.

Важное замечание: угол входа иглы в мягкие ткани невозможно изменить после прохождения апоневроза. Поэтому, после прохождения апоневроза необходимо сделать контрольный скан и убедиться в правильности направления иглы (Рисунок 30). Если угол выбран неправильно, то необходимо изменить место входа иглы в апоневроз и установить иглу под правильным углом. Дальнейшую манипуляцию можно проводить как с контрольными томограммами, так и без них. Это зависит от глубины залегания очага (желательно контролировать каждые 3 см хода), так и от соседних «опасных» структур, прохождение которых иглой нежелательно. Этапы выполнения манипуляции представлены на Рисунках 31-33.



 Инфицированное жидкостное скопление


 Кончик иглы на уровне апоневроза

Рисунок 31 – Компьютерная томограмма, нативная фаза. Пункционная игла расположена на уровне апоневроза.





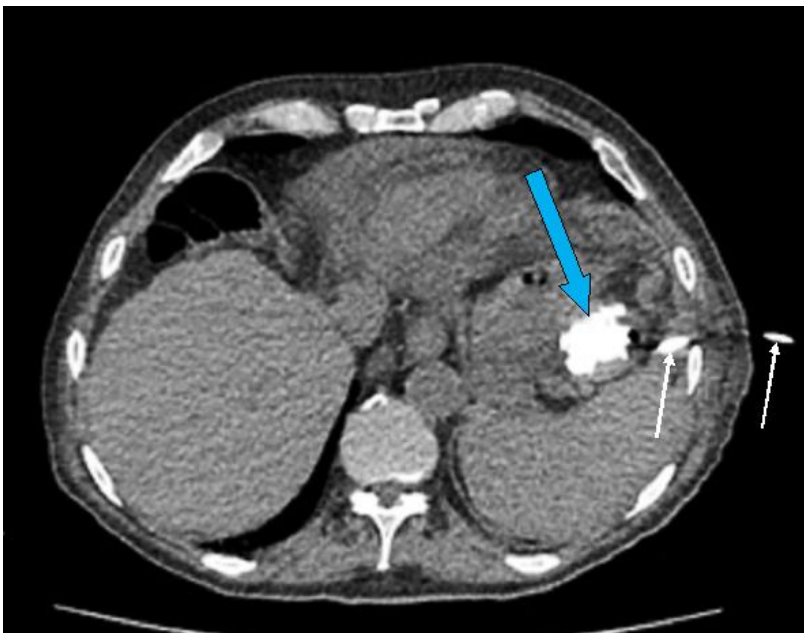
-  Инфицированное жидкостное скопление  
 Кончик дренажной трубки в полости гнойника

Рисунок 32 – Компьютерная томограмма, нативная фаза. Дренаж в полости жидкостного скопления.





-  Контрастный препарат в дренированной полости.  
 Дренажная трубка.

Рисунок 33 – Фистулограмма после установления дренажа в жидкостное скопление. Контрастный препарат в жидкостном скоплении.

Выполнение пункционного дренирования инфицированных скоплений с некротическим компонентом является «мостом» для дальнейшего оперативного лечения (некрсеквестрэктомии) у больных с системными осложнениями. Этот временной «мост» необходим для ликвидации системных проявлений и отграничений некротических тканей. Выполнение одномоментного дренирования жидкостных скоплений и некрсеквестрэктомии старались проводить только пациентам без ПОН и желательно в сроки секвестрации некротических тканей.

### **2.10.3 Оперативное лечение**

Тактически при лечении локальных осложнений у больных тяжелым ОП мы придерживались принципа «Step-up approach». Суть этой тактики заключается в поэтапном применении хирургических методик лечения, начиная с методов с минимальной и заканчивая методами с максимальной степенью инвазии при отсутствии эффекта от предыдущей методики (van Santvoort H.C., 2010). Эту тактику использовали не только при гнойных осложнениях, но и на стерильной фазе у больных 1 типом некроза ПЖ.

Оперативное лечение выполнялось всем больным в стадии гнойных осложнений при признаках инфицирования и у больных 1 типом некроза на стерильной фазе при неэффективности пункционно-дренирующих методов лечения. Все операции преследовали 3 цели: вскрытие и дренирование всех жидкостных скоплений, выполнение секвестрэктомии и создание доступов для последующих ревизий, санаций и секвестрэктомий забрюшинной клетчатки и некротизированной ПЖ. План объема операции строился по данным предоперационной МСКТ.

Использовали трансперитонеальные (бурсооментостома, левый трансректальный разрез, срединная лапаротомия, подреберный разрез) и внеперитонеальные доступы (люмбостома, доступ по Пирогову в подвздошной области). Главной задачей первого вмешательства являлось вскрытие всех

жидкостных скоплений, их адекватное дренирование и создание мини-доступов (стом) для дальнейших ревизий и секвестрэктомий. При четкой топографии очага по данным МСКТ было возможным ограничиться первичным наложением мини-доступов, избегая широких лапаротомий (опасность «второго удара» !!!) (Freeman M.L., 2012).

Считали, что удаление всех нежизнеспособных тканей во время первой операции не обязательно. Необходимо удалять только секвестрированные нежизнеспособные ткани. Если секвестрации не наступило, то удаление этих нежизнеспособных тканей необходимо отложить до следующих ревизий, а при первом вмешательстве необходимо создать адекватный отток сока поджелудочной железы путем вскрытия брюшины по верхнему и нижнему краю ПЖ.

**Бурсооментостому** накладывали путем выполнения левого трансректального разреза длиной 4-5см, начинающегося сразу под реберной дугой. Брюшина и кожа сшивались отдельными швами. По нахождению большой кривизны желудка вскрывали желудочно-ободочную связку, ее элементы подшивали к париетальной брюшине. Осуществляли доступ к поджелудочной железе. Дальнейшую визуализацию осуществляли при помощи прямого ларингоскопа с осветителем и прямого отсоса. Секвестрэктомии выполняли с помощью мягкого Люэра и прямого отсоса. Удалению подвергали только секвестрированные ткани. Из этого доступа возможна ревизия всех отделов ПЖ кроме крючковидного отростка.

**Люмбостому слева** выполняли разрезом 4-5см вдоль нижнего края 12 ребра от его конца по направлению к пупку. После прохождения мышечного слоя вскрывали поперечную фасцию и осуществляли доступ в забрюшинное пространство.

При распространенном парапанкреатите после удаления секвестров в забрюшинное пространство устанавливали сквозной перфорированный дренаж, концы которого выводили наружу через сформированные бурсооментостому и люмбостому. Для выполнения этого маневра необходимо осуществить доступ по нижнему краю тела-хвоста ПЖ в забрюшинную клетчатку со стороны бурсооментостомы одновременно со стороны люмбостомы осуществляется

встречный тактильный контроль по передней поверхности левой почки. При соединении двух каналов проводится сквозной перфорированный дренаж большого диаметра (1см). Дополнительно устанавливали концевые 2-х просветные дренажи забрюшинное пространство с выводением их через указанные выше доступы.

При распространении парапанкреатита до уровня малого таза возникает необходимость в дополнительном дренировании забрюшинной клетчатки через подвздошный доступ. Для его выполнения выполняли разрез длиной 3-4 см медиальнее *spina iliaca anterior superior*, выполняли косо-поперечный разрез мышечно-апоневротического слоя и осуществляли внебрюшинный доступ в забрюшинную клетчатку путем «скольжения» по крылу подвздошной кости (по Пирогову). Во многих случаях люмбостоме и подвздошный доступ удастся соединить сквозным дренажем. Таким образом, распространенный инфицированный парапанкреатит по левому типу обычно требует наложения трех стом с проведением 2-х кольцевых дренажей (Рисунок 34).



Рисунок 34 – Фото после дренирования забрюшинной клетчатки через бурсооментостому, люмбостому, подвздошный доступ по Пирогову.

Для ревизии правых забрюшинных отделов верхнего этажа брюшной полости выполняли верхнесрединную лапаротомию или правый подреберный разрез с выполнением маневра Кохера для мобилизации ДПК.

При необходимости санации забрюшинной клетчатки в области нижней и задней поверхности головки ПЖ и крючковидного отростка осуществляли доступ через корень брыжейки поперечной ободочной кишки в правом брыжеечном синусе. Зону крючковидного отростка дренировали 2-х просветным дренажем большого диаметра с оставлением концевой дренажа в правом брыжеечном синусе (дренажи выводили вместе в правой боковой области передней брюшной стенки, располагая впереди восходящей кишки).

### **Люмбостома справа**

При распространенном правостороннем парапанкреатите дренирование забрюшинной клетчатки осуществляется наложением правосторонней люмбостомы. Разрез кожи осуществляется по линии от медиального края *spina iliaca anterior superior* к свободному концу 12 ребра. Длина разреза обычно около 5-6 см (при необходимости разрез может быть увеличен). По вскрытии поперечной фасции и осуществления доступа в забрюшинную клетчатку выполняли осмотр зоны вмешательства при помощи ларингоскопа и осветителя. При такой методике имеется возможность адекватной санации и дренирования ЗК от нижнего края головки ПЖ до уровня малого таза.

На 2-3 день после операции начинали постоянное промывание забрюшинной клетчатки через установленные дренажи с аспирацией. Достижение желаемого результата контролировалось клиническим состоянием, данными УЗИ и повторной МСКТ. Последующие ревизии осуществлялись в основном «по требованию». Перед каждой ревизией больному выполнялось контрольное МСКТ исследование для определения размеров и локализации патологических очагов.

Повторные вмешательства осуществляли через сформированные на первой операции доступы к забрюшинной клетчатке. Все вмешательства производили с помощью прямого ларингоскопа, осветителя, прямого металлического отсоса и мягкого Люэра (Рисунок 35).





а)



б)



в)



г)

Рисунок 35 – Инструменты (а, в), осветитель (б) и фото операционного поля (г).  
Ревизия забрюшинной клетчатки через ранее сформированную бурсооментостому.



### 2.10.4 Двухэтапное лечение

Двухэтапное лечение применялось у больных ОП с внутренним панкреатическим свищем (1 этап – пункционно-дренирующие вмешательства жидкостных скоплений на 1-2 неделе заболевания, 2 этап – операции на 3-4 неделе заболевания).

2-этапное лечение у больных ОП включало:

- проведение МСКТ на 2-4 день от начала заболевания с получением информации о 1 типе конфигурации некроза ПЖ и глубоком поперечном некрозе.

- раннее (в первую - начале второй недели) проведение чрескожной пункции жидкостных скоплений с определением активности а-амилазы жидкости.

- при подтверждении внутреннего панкреатического свища (активность а-амилазы в жидкости более 1000 ЕД/л) выполнялся 1 этап лечения (пункционно-дренирующие вмешательства) для перевода внутреннего панкреатического свища в наружный. Для предотвращения раннего инфицирования предпочтение отдавали многократным пункциям (их необходимость устанавливалась при ежедневном УЗИ контроле за жидкостными скоплениями).

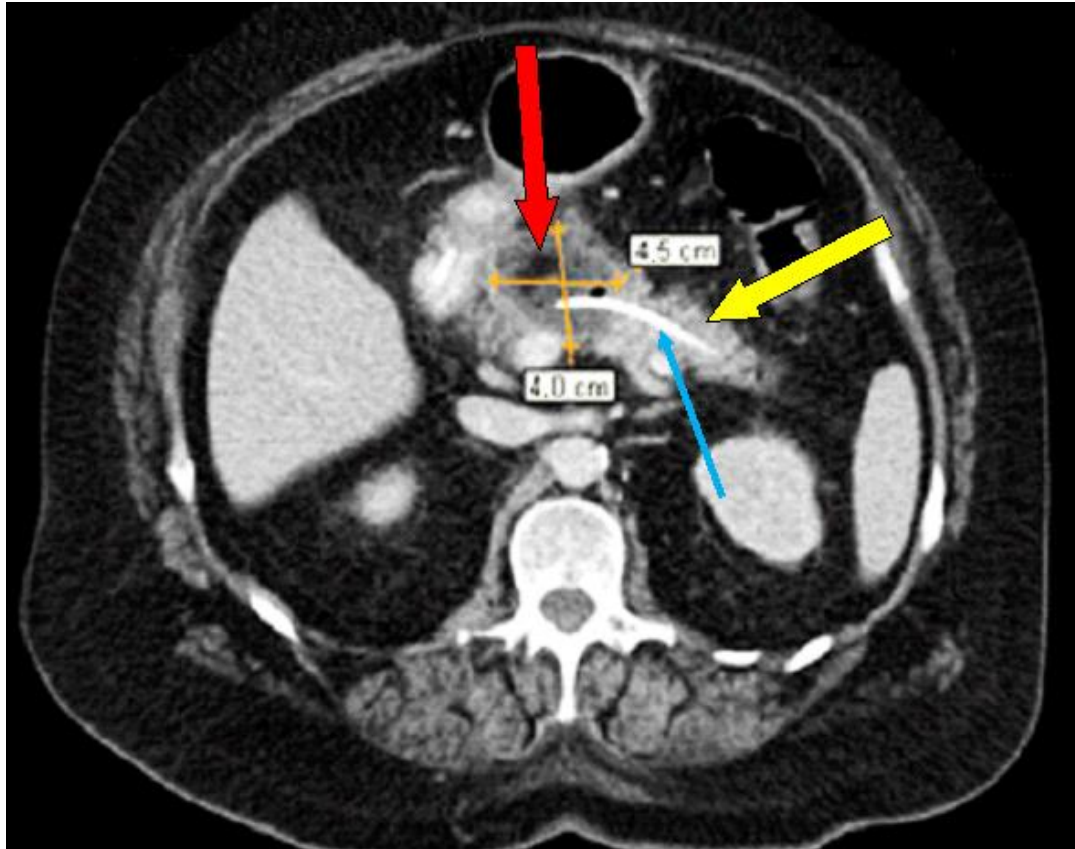
- 2 этап лечения (операция) на третьей-четвертой неделе от начала заболевания.

- повторные вмешательства по показаниям (клиника, КТ картина) через забрюшинные доступы, сформированные при первой операции.

### 2.10.5 Эндоскопическое дренирование протока ПЖ через зону глубокого поперечного некроза

Методика разработана совместно с профессором А.Е. Котовским. Реканализация протока ПЖ проведением дренажа через зону глубокого некроза выполнялась дренажом NPDS-5 с наружным диаметром 5Fr (1,67мм) длиной 250 см. Внутренний диаметр просвета 0,89мм. После выполнения ЭПСТ определяли устье Вирсунгова протока и с минимальным (без гиперпрессии!!!)

контрастированием последнего выполняли его дренирование указанным дренажом или пластиковым стентом 7Fr 7-10 см. Главная цель этой манипуляции заключалась в проведении дренажа/стента через зону некроза протока поджелудочной железы в жизнеспособную часть железы, расположенную дистальнее некроза (Рисунок 36).



- ➔ Зона некроза в перешейке ПЖ
- ➔ Жизнеспособная паренхима ПЖ, расположенная дистальнее некроза.
- ➔ Назопанкреатический дренаж проведен через зону некроза в проток жизнеспособной части ПЖ.

Рисунок 36 – Компьютерная томограмма после дренирования протока ПЖ, венозная фаза исследования.

Проток поджелудочной железы сохраняет свою каркасность в течение первой недели, даже если сам вовлечен в некротический процесс. Этот факт позволяет пройти зону некроза и дренировать дистально лежащую жизнеспособную паренхиму. Наружный конец дренажа выводили через носовой

ход наружу и фиксировали. Емкость для сбора панкреатического сока располагали ниже уровня тела пациента в лежачем положении и ниже уровня пояса в вертикальном положении. Назопанкреатический дренаж меняли на пластиковый стент не ранее 1 мес после начала заболевания.

## 2.11 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с использованием операционной системы Windows 7 и статистического пакета программы «IBM SPSS Statistics 19» и статистического пакета программы «Microsoft Office Excel 2007». Проверка групп на нормальность распределения проверялась методом Колмогорова-Смирнова. Проверка дисперсии на однородность определялась критерием Ливиня.

Статистическая достоверность различий показателей результатов исследования подтверждалась при помощи следующих критериев:

- *количественные показатели различных групп сравнивались с применением:* критерия Стьюдента (для 2-х групп сравнения), критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони (для сравнения более 2-х групп), дисперсионный анализ (для сравнения более 2-х групп), попарный критерий Стьюдента для сравнения динамики показателя до и после лечения, критерий Даннета для сравнения нескольких групп с контрольной.

- *качественные показатели различных групп сравнивались с применением критерия  $\chi^2$ .*

Линейная связь двух количественных признаков оценивалась при помощи коэффициента корреляции Пирсона.

Для выяснения степени влияния каждой из независимых переменных (глубины и объема некроза ПЖ) на распределение зависимой переменной (распространенность парапанкреатита) использовался многофакторный дисперсионный анализ (Analysis Of Variances, ANOVA).

Для выявления внутри каждой группы корреляционной связи зависимой переменной с совокупностью нескольких независимых переменных использовался множественный регрессионный анализ с определением коэффициента регрессии  $\beta$  для каждого независимого предиктора и его статистической значимости ( $p$ ).

Уровень значимости ( $p$ -уровень) определялся как 2-х сторонний. Различия показателей считались достоверными при уровне значимости менее 5% ( $p < 0,05$ ).

### Глава 3. Некроз ПЖ и парапанкреатит

Общепринятыми критериями тяжести поражения поджелудочной железы при ОП является объем некроза, что отражено в классификации E.J. Balthazar (1990). В то же время, по заключению IAP (2013) КТ-индекс тяжести ОП по Balthazar не имеет преимуществ по сравнению с клиническими данными в оценке тяжести ОП на ранней стадии заболевания (Lankisch P.G., 2000; Bollen T.L., 2012; IAP/APA, 2013).

В нашем отделе предложено понятие «конфигурации некроза ПЖ» (Дюжева Т.Г., 2009, 2013). Основными критериями конфигурации некротического повреждения ПЖ приняты не объем некроза, а его глубина и взаиморасположение глубокого поперечного некроза и функционирующей паренхимы, не подверженной некрозу. В отличие от классификации Balthazar основные критерии конфигурации некроза направлены на выявление предикторов повреждения протоковой системы ПЖ и развития распространенного парапанкреатита за счет уклонения панкреатического сока в забрюшинное пространство от функционирующей паренхимы, расположенной дистальнее глубокого поперечного некроза. Этими критериями являются глубина поперечного некроза ПЖ и взаиморасположение глубокого некроза с жизнеспособной паренхимой ПЖ. Глубокий некроз создает условия для вовлечения протока поджелудочной железы в зону некротического поражения, его разгерметизации, а присутствие за глубоким некрозом жизнеспособной ткани поджелудочной железы приводит к формированию внутреннего панкреатического свища. Во многом взаиморасположение глубокого некроза и жизнеспособной паренхимы определяется локализацией некроза в различных отделах поджелудочной железы.

По взаиморасположению поперечного некроза и жизнеспособной паренхимы ПЖ мы выделяем два типа конфигурации некроза. Если жизнеспособная паренхима расположена дистальнее глубокого поперечного некроза, то при повреждении протока панкреатический сок, секретирующийся в ней, будет поступать в парапанкреатическую зону, формируя внутренний панкреатический

свищ (1 тип конфигурации). Если жизнеспособная паренхима расположена проксимальнее некроза, то сок естественным путем будет поступать в двенадцатиперстную кишку. Вероятность формирования внутреннего панкреатического свища в такой ситуации может быть меньше (2 тип конфигурации).

Из 227 больных, которым выполняли КТ с болюсным введением контрастного препарата, некроз в ПЖ выявили у 162 (71%) больных. У остальных 65 (29%) паренхима ПЖ равномерно накапливала контрастный препарат, что свидетельствовало об отсутствии КТ-некроза в ткани ПЖ.

### **3.1 Характеристики некроза ПЖ**

1 тип конфигурации некроза ПЖ (наличие жизнеспособной паренхимы, расположенной дистальнее некроза ПЖ) был выявлен у 132 (81%) из 162 больных, 2 тип – у 30 (19%) больных.

По определению, к 1 типу конфигурации отнесены больные с локализацией некроза в головке, перешейке и теле ПЖ, так как в этой ситуации дистальнее некроза располагалась жизнеспособная паренхима железы. У ряда больных некрозы были множественными, располагались в различных отделах, но дистальнее некроза всегда находилась жизнеспособная паренхима. Эти больные были также отнесены к 1 типу конфигурации некроза.

При 2 типе некроз располагался в области хвоста ПЖ, жизнеспособной паренхимы дистальнее некроза не отмечено.

Локализация некроза при 1 и 2 типах конфигурации в различных отделах ПЖ представлена в Таблице 12.

Таблица 12 – Локализация некроза ПЖ у 162 больных 1 и 2 типами конфигурации некроза.

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

Согласно данным Таблицы 12 у пациентов с 1 типом некроза наибольший процент наблюдали при его локализации в перешейке и множественных некрозах, при которых перешеек железы, как правило, был так же затронут некрозом. Таких больных было 87 (66%).

Характеристика больных 1 и 2 типом конфигурации некроза по глубине поперечного некроза ПЖ представлена в Таблице 13.

Таблица 13 – Глубина поперечного некроза у 162 больных 1 и 2 типом конфигурации некроза.

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

Из таблицы следует, что у 90 (68%) из 132 больных с 1 типом и у 22 (73%) из 30 пациентов со 2 типом конфигурации наблюдался глубокий поперечный некроз, проникающий в глубину паренхимы более, чем на 50%. Таким образом, глубокий поперечный некроз ПЖ встречался в равной степени у больных 1 и 2 типом конфигурации некроза.

При 1 типе конфигурации некроза наибольший процент глубоких поперечных некрозов отмечен при их локализации в перешейке (у 39 из 49 – 80%) и множественных некрозах (у 36 из 38 – 95%). Для головки этот показатель составил 39% (у 11 из 28 больных), для тела – 24% (у 4 из 17 больных). Соответственно, в головке и теле ПЖ преобладали неглубокие некрозы: 17 (61%) и 13 (76%) ( $p < 0,001$  в сравнении с пациентами с поражением перешейка).

### 3.2 Некроз ПЖ и парапанкреатит

Согласно современной концепции острого панкреатита местные осложнения (парапанкреатит) формируются в конце первой недели заболевания. Мы проанализировали данные компьютерной томографии, выполненной в течение первой недели заболевания и выделили из них данные больных, которым КТ было проведено в течение первых 3 дней (Таблица 14). Рассмотрены данные 162 больных с КТ-некрозами ПЖ различной конфигурации.

Таблица 14 – Число больных с распространенным парапанкреатитом при выполнении КТ в первую неделю и первые 3 дня от начала заболевания.

№ п/п	Тип конфигу- рации	Группы по локализация некроза в ПЖ, n	Срок КТ (число больных, % от общего числа больных в группе)		Распространенный парапанкреатит (число больных, % от числа КТ в этот срок)	
			1 нед	3 дня.	1 нед	3 дня
1.	1 тип	Головка (n-28)	24 (86%)	14 (50%)	17(71%)	12 (85%)
		Перешеек (n-49)	40 (82%)	22 (45%)	28(70%)	17 (77%)
		Тело (n-17)	9 (53%)	7(41%)	5(55%)	4(57%)
		Множественные некрозы (n-38)	24(63%)	15(39%)	21(87%)^	15(100%)^
Всего 1 тип		132	97(73%)	58(44%)	71(73%)*	48(83%)
2.	2 тип	Хвост (n-30)	16(53%)	9(30%)	8(50%)	6(67%)
Всего 1 и 2 типы		162	113(70%)	67(41%)	79(70%)	54(80%)

^–  $p < 0,01$  в сравнении с группой со 2 типом некроза.

\*–  $p < 0,05$  в сравнении с группой со 2 типом некроза.

Из Таблицы 14 следует, что у 73% больных с 1 типом конфигурации некроза и у половины больных со 2 типом конфигурации первое КТ выполнено в первую



неделю заболевания. У 73% больных с 1 типом конфигурации некроза и у 47% больных со 2 типом некроза ПЖ выявлен распространенный парапанкреатит. Когда мы ограничили срок выполнения КТ до 3 дней от начала заболевания эта закономерность не только сохранялась, но и была более выражена: распространенный парапанкреатит выявлен у 83% больных с 1 типом конфигурации и у 67% - со 2 типом. Эти данные показывают возможность выявления некроза ПЖ при выполнении первого КТ исследования в ранние сроки (на 2-3 сутки) после манифестации острого панкреатита (Дюжева Т.Г., 2009).

По критериям К. Ishikawa суммарно по двум флангам забрюшинного пространства среди больных с 1 типом конфигурации некроза показатель выраженности парапанкреатита у больных с некрозом, расположенном в головке, составил  $4,5 \pm 0,4$ , в перешейке –  $5,2 \pm 0,3$ , в теле –  $3,5 \pm 0,57$ , в нескольких отделах ПЖ –  $5,9 \pm 0,4$ . При 2 типе конфигурации парапанкреатит соответствовал градации  $3,8 \pm 0,3$ , что было достоверно меньше, чем у больных 1 типом конфигурации с локализацией в перешейке ( $p < 0,01$ ) и множественных некрозах ( $p < 0,001$ ). В Таблице 15 представлены градации парапанкреатита у больных 1 и 2 типами конфигурации в зависимости от неглубоких и глубоких некрозов ПЖ.

Таблица 15 – Выраженность парапанкреатита у 162 больных с КТ-некрозом ПЖ в зависимости от глубины поперечного некроза.

№ п/п	Тип конфигурации	Глубина поперечного некроза, градация по Ishikawa				p
		Менее 50%		Более 50% + 100%		
		Число больных	Значение показателя	Число больных	Значение показателя	
1.	1 тип	42	3,9±0,3	90	5,6±0,25	<0,001
2.	2 тип	8	2,6±0,57	22	4,27±0,37	<0,05
p			<0,05		<0,01	

Согласно данным таблицы как при 1, так и при 2 типах конфигурации некроза ПЖ отмечено нарастание парапанкреатита при глубоких поперечных некрозах ПЖ (более 50% и полном поперечном некрозе) в сравнении с неглубокими. Однако, при 1 типе выраженность парапанкреатита в сравнении со 2 типом некроза была больше.

В связи с тем, что шкала Ishikawa позволяет получить информацию о право- и левостороннем поражении забрюшинного пространства, у 227 больных (1, 2 типы конфигурации некроза и без КТ-некроза ПЖ) проведен анализ выраженности право- и левостороннего парапанкреатита по указанной шкале, а также по баллам воспалительных изменений, предложенных Бальтазаром и Мортелем. Данные представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Выраженность парапанкреатита у 227 больных 1 и 2 типами конфигурации некроза, а также у пациентов без КТ - некроза ПЖ.

Группы больных	n	Критерии оценки парапанкреатита				
		по Ishikawa и соавт.			по Balthazar	по Mortelet
		справа	слева	справа+ слева		
1 тип конфигурации некроза ПЖ	132	2,5 ± 0,15	2,78 ± 0,14	5,28 ± 0,25	3,67 ± 0,06	3,56 ± 0,08
2 тип конфигурации некроза ПЖ	30	1,35 ± 0,3 ^	2,92 ± 0,22 **	4,27 ± 0,43 ^	3,58 ± 0,13	3,31 ± 0,19
Без КТ некрозов	65	1,42 ± 0,19 ^	2,08 ± 0,15 * ** ^	3,49 ± 0,27^	3,14 ± 0,11 * ^	2,89 ± 0,13 ^

^ -  $p < 0,05$  – достоверность различий в сравнении с 1 типом конфигурации некроза ПЖ.

\* -  $p < 0,05$  - достоверность различий в сравнении со 2 типом конфигурации некроза ПЖ.

\*\* -  $p < 0,01$  - достоверность различий в сравнении с правым типом поражения по К.Ishikawa.

Анализ Таблицы 16 свидетельствует о том, что по данным классификации К. Ishikawa у больных 1 типом конфигурации некроза ПЖ распространенность парапанкреатита была достоверно ( $p < 0,05$ ) больше, чем у больных 2 типом конфигурации и пациентов без КТ-некроза ПЖ. Это происходило за счет поражения забрюшинной клетчатки по правому типу. Наименьшая выраженность парапанкреатита наблюдалась у больных без КТ-некроза ПЖ. По данным классификации Balthazar и Morteale достоверные ( $p < 0,05$ ) различия отмечены только между больными с 1 типом конфигурации некроза и пациентами без КТ-некроза ПЖ.

Из Таблицы 16 также следует, что при 2 типе конфигурации преобладало левостороннее поражение, тогда как у больных 1 типом – сочетание право- и левостороннего поражения.

Эти данные дают основание говорить о влиянии конфигурации некроза ПЖ на выраженность парапанкреатита (1 тип сопровождается более выраженным поражением забрюшинной клетчатки), а также о преимуществах классификации К. Ishikawa в оценке парапанкреатита: в отличие от классификаций Balthazar и Morteale, она основана на анатомических зонах поражения забрюшинного пространства, а не только на наличии и количестве жидкостных скоплений.

Влияние глубины поперечного некроза на распространенность парапанкреатита представлено в Таблице 17.

Таблица 17 – Выраженность парапанкреатита при различной глубине поперечного некроза у больных 1 и 2 типом конфигурации некроза ПЖ.

Группы по типу некроза ПЖ	Глубина некроза	n	Критерии оценки парапанкреатита			
			по К. Ishikawa		по Balthazar	по Morteale
			прав	лев		
1 тип	до 50%	42	$2,00 \pm 0,29$	$2,31 \pm 0,29$	$3,44 \pm 0,13$	$3,31 \pm 0,17$
	более 50%	43	$2,69 \pm 0,29$	$2,74 \pm 0,25$	$3,67 \pm 0,1$	$3,59 \pm 0,13$
	100%	47	$2,7 \pm 0,22$	$3,16 \pm 0,19^*$	$3,84 \pm 0,06^*$	$3,72 \pm 0,11^*$
2 тип	до 50%	8	$0,25 \pm 0,16^\wedge$	$2,5 \pm 0,42^{**}$	$3,5 \pm 0,27$	$3,25 \pm 0,37$

	более 50%	6	$1,25 \pm 0,48^{\wedge}$	$2,5 \pm 0,29$	$3,75 \pm 0,25$	$3,5 \pm 0,5$
	100%	16	$2,0 \pm 0,46^{**}$	$3,29 \pm 0,3^{**}$	$3,57 \pm 0,17$	$3,29 \pm 0,27$

\*-  $p < 0,05$  - достоверность различий в сравнении глубокого и неглубокого некроза внутри своей группы.

$\wedge$  -  $p < 0,05$  - достоверность различий в сравнении с аналогичной глубиной некроза при 1 типе конфигурации.

\*\* -  $p < 0,05$  - достоверность различий в сравнении с правым типом парапанкреатита по критериям K. Ishikawa.

Из Таблицы 17 следует, что при 1 типе конфигурации некроза уже при глубине менее 50% отмечено как право-, так и левостороннее поражение брюшинной клетчатки. При этом с увеличением глубины некроза, а особенно при полном поперечном некрозе (100%), происходило увеличение выраженности левостороннего распространения.

У больных 2 типом при глубине до 50% и более 50% выраженность правостороннего поражения была минимальной, достоверно ( $p < 0,05$ ) меньше, чем при такой же глубине поперечного некроза при 1 типе конфигурации. Преобладало левостороннее поражение брюшинной клетчатки. Достоверного увеличения левостороннего распространения при увеличении глубины поперечного некроза, как это наблюдалось при 1 типе конфигурации не было, однако такая тенденция при полном поперечном некрозе сохранялась. Правосторонний парапанкреатит при полном поперечном некрозе был менее выражен, чем у больных 1 типом конфигурации некроза ПЖ.

Индекс воспалительных изменений по Balthazar и Morteale подтвердил влияние глубины некроза на распространенность парапанкреатита. При 1 типе конфигурации использование данных классификаций позволило выявить достоверно ( $p < 0,05$ ) более выраженный парапанкреатит при полном поперечном некрозе ПЖ. Однако, детализации по мере повышения глубины некроза, как это было выявлено при классификации K. Ishikawa, не получено.

Важно отметить, что различия между 1 и 2 типом конфигурации некроза касались не только выраженности распространения, но и характера парапанкреатических изменений: при 1 типе в структуре воспалительных изменений преобладал жидкостный компонент с высокой активностью  $\alpha$ -амилазы (более 1000 е/л), тогда, как при 2 типе – инфильтративный, а при наличии жидкости, активность  $\alpha$ -амилазы была низкой. При этом объем скоплений до каких-либо вмешательств при 1 типе конфигурации некроза был достоверно выше, чем при 2 типе:  $278,14 \pm 34,05 \text{ см}^3$ , против  $166,3 \pm 45,6 \text{ см}^3$  ( $p < 0,05$ ).

У больных без КТ-некроза не было различий по выраженности парапанкреатита в сравнении со 2 типом конфигурации некроза ПЖ и отмечено достоверно ( $p < 0,05$ ) меньшее поражение забрюшинной клетчатки, чем у больных с 1 типом конфигурации некроза. У больных без КТ-некроза в структуре парапанкреатита преобладал инфильтративный компонент, также, как и у больных 2 типом конфигурации некроза.

Таким образом, наличие жизнеспособной паренхимы за глубоким поперечным некрозом ПЖ можно рассматривать в качестве прогностического признака развития распространенного парапанкреатита, причиной которого, как показали данные по активности  $\alpha$ -амилазы, является повреждение протоковой системы ПЖ и формирование внутреннего панкреатического свища в забрюшинную клетчатку (Дюжева Т.Г., 2013).

### **3.2.1 Данные повторных КТ-исследований в динамике развития заболевания**

Для изучения факта прогрессирования парапанкреатита в динамике заболевания были отобраны пациенты с разными типами конфигурации некрозов, которым проводились повторные КТ исследования до каких-либо инвазивных вмешательств (t-критерий попарное сравнение). Повторные КТ исследования проведены у 54 больных: при 1 типе конфигурации – у 29, при 2 типе – у 11, без КТ-некроза – у 14 больных. Данные представлены в Таблицах 18-20. Данные представлены с учетом глубины поперечного некроза.

Таблица 18 – Динамика парапанкреатических изменений у больных 1 типом конфигурации некроза с различной глубиной некроза ПЖ при повторных КТ-исследованиях без каких-либо инвазивных вмешательств.

Критерии парапанкреатита		Глубина поперечного некроза ПЖ, распространенность парапанкреатита								
		до 50% (n=11)			более 50% (n=9)			100% (n=9)		
		1-ое исследов (4,5 сут)	2-ое исследов (19сут)	p	1-ое исследов (4,4сут)	2-ое исследов (11,7сут)	p	1-ое исследов (3,6сут)	2-ое исследов (11,1сут)	p
по Ishikawa	слева	2,27 ± 0,56	1,55 ± 0,47	0,07	3,33 ± 0,55	2,67 ± 0,37	0,111	3,22 ± 0,4	3,67 ± 0,44 *	0,312
	справа	2,27 ± 0,51	2,0 ± 0,54	0,192	3,56 ± 0,63	2,89 ± 0,59	0,141	2,44 ± 0,58	2,22 ± 0,68	0,645
	Слева+справа	4,55 ± 0,81	3,55 ± 0,61	0,019	6,89 ± 0,98	5,56 ± 0,75 *	0,081	5,67 ± 0,97	5,89 ± 1,1	0,787
Индекс воспалител ьных изменений	по Balthazar	3,55 ± 0,16	3,64 ± 0,15	0,341	3,89 ± 0,11	3,89 ± 0,11	-	3,78 ± 0,15	4,00 ± 0	0,169
	по Morteale	3,27 ± 0,3	3,45 ± 0,28	0,341	3,78 ± 0,22	3,78 ± 0,22	-	3,56 ± 0,29	4,00 ± 0	0,169

\*-  $p < 0,05$  - достоверность различий при сравнении с группой больных с глубиной некроза до 50%.

Таблица 19 – Динамика парапанкреатических изменений у больных 2 типом конфигурации некроза с различной глубиной некроза ПЖ при повторных КТ-исследованиях без каких-либо инвазивных вмешательств.

Классификационные критерии парапанкреатита		Глубина поперечного некроза ПЖ								
		до 50% (n=2)			более 50% (n=2)			100% (n=7)		
		1-ое исследов (9 сут)	2-ое исследов (16сут)	p	1-ое исследов (11сут)	2-ое исследов (32сут)	p	1-ое исследов (2,7сут)	2-ое исследов (12,4сут)	p
по Ishikawa	слева	2 ± 0	2 ± 0	-	2,5 ± 0,5	2 ± 1,0	0,5	2,86 ± 0,34	3,00 ± 0,44	0,356
	справа	0	0	-	2 ± 0	1,5 ± 0,5	0,5	2,71 ± 0,52	2,14 ± 0,67	0,103
	Слева+справа	2 ± 0	2 ± 0	-	4,5 ± 0,5	3,5 ± 1,5	0,5	5,57 ± 0,78	5,14 ± 0,91	0,200
Индекс воспалител ьных изменений	по Balthazar	3,5 ± 0,5	3,5 ± 0,5	-	4 ± 0	4 ± 0	-	3,43 ± 0,3	3,43 ± 0,3	-
	по Morteale	3 ± 1,0	3 ± 1,0	-	4 ± 0	4 ± 0	-	3,14 ± 0,4	3,14 ± 0,4	-

Таблица 20 – Динамика парапанкреатических изменений у больных без КТ-некроза ПЖ при повторных КТ-исследованиях без каких-либо инвазивных вмешательств (n=14).

Классификационные критерии парапанкреатита		Распространенность парапанкреатита		
		1-ое исследование (4,9 сут)	2-ое исследование (12,8сут)	P
по Ishikawa	слева	2,64 ± 0,27	2,21 ± 0,26	0,082
	справа	1,79 ± 0,46	1,21 ± 0,32	0,026
	слева+справа	4,43 ± 0,67	3,43 ± 0,47	0,024
Индекс воспалительных изменений	по Balthazar	3,07 ± 0,27	3,14 ± 0,25	0.336
	по Morteale	3,00 ± 0,28	3,00 ± 0,28	-

Из Таблицы 18 следует, что при первом исследовании (на 4,5 сут) у больных с 1 типом некроза достоверных различий распространенности парапанкреатита в зависимости от глубины некроза выявлено не было. У тех же больных при повторном исследовании (на 19 сут) отмечено достоверное ( $p<0,05$ ) увеличение распространенности парапанкреатита при оценке по критериям К. Ishikawa при глубине некроза ПЖ более 50% (при общей оценке распространенности) и при полном поперечном некрозе (при левом распространении). При попарном сравнении первого и второго КТ - исследований у больных 1 типом выявлена явная тенденция к увеличению распространенности парапанкреатита при оценке по шкалам Ishikawa, Balthazar, Morteale.

У больных со 2 типом конфигурации некроза (Таблица 19) не отмечено значительных изменений в парапанкреатической клетчатке при повторных КТ исследованиях.

У больных без КТ-некроза ПЖ (Таблица 20) выявлено достоверное ( $p<0,05$ ) уменьшение парапанкреатита на фоне консервативного лечения. Классификационные критерии по Ishikawa лучше отражали ситуацию, чем баллы воспалительных изменений по Balthazar и Morteale.

### 3.2.2 Сравнительный анализ влияния глубины поперечного некроза ПЖ и объема некроза на формирование парапанкреатита

Для оценки сравнительного влияния критериев объема и глубины некроза ПЖ на распространенность парапанкреатита был произведен многофакторный дисперсионный и регрессионный анализ у больных до каких-либо вмешательств при первом и повторных КТ исследованиях (Таблицы 21-24).

Таблица 21– Оценка влияния двух факторов (объема и глубины некроза ПЖ) на распространенность парапанкреатита при первом КТ-исследовании (многофакторный дисперсионный анализ ANOVA).

Зависимая переменная (распространенность парапанкреатита)	Независимые переменные	1 тип некроза (n=90) (на 5,8сут)	2 тип некроза (n=20) (на 6,5 сут)
по Ishikawa (левый+правый фланги)	глубина	0,009 *	0,01 *
	объем	0,073	0,218
по Ishikawa левый фланг	глубина	0,139	0,017
	объем	0,764	0,116
по Ishikawa правый фланг	глубина	0,013 *	0,087
	объем	0,016 *	0,657
по Balthazar (индекс воспалительных изменений)	глубина	0,408	0,008
	объем	0,967	0,041 *
по Morteale (индекс воспалительных изменений)	глубина	0,346	0,059
	объем	0,942	0,217

\* - значения < 0,05

Из Таблицы 21 следует, что при первом КТ исследовании выявлен эффект достоверного ( $p=0,01$ ) влияния глубины некроза на общую распространенность парапанкреатита и распространенность по правому типу при оценке по шкале Ishikawa у неоперированных больных с 1 типом некроза. Достоверное ( $p=0,01$ ) влияние объема некроза у больных с 1 типом выявлено только на правый тип парапанкреатита по шкале Ishikawa.

У больных со 2 типом некроза при первом КТ исследовании выявлено достоверное ( $p=0,01$ ) влияние глубины поражения ПЖ на общую



распространенность парапанкреатита и по левому типу по шкале К. Ishikawa, а также по шкале Balthazar. Влияние объема на распространенность парапанкреатита выявлено только при оценке последнего по шкале Balthazar ( $p < 0,05$ ).

Таблица 22 – Оценка эффектов двух факторов (объема и глубины поражения ПЖ) на распространенность парапанкреатита (многофакторный дисперсионный анализ ANOVA) при втором КТ исследовании.

Зависимая переменная (распространенность парапанкреатита)	Независимые переменные	1 тип некроза (n=29) (на 14,3 сут)	2 тип некроза (n=11) (на 16,7 сут)
по Ishikawa (левый+правый фланги)	глубина	0,053*	0,664
	объем	0,111	0,789
по Ishikawa левый фланг	глубина	0,316	0,833
	объем	0,676	0,509
по Ishikawa правый фланг	глубина	0,042*	0,539
	объем	0,294	0,642
по Balthazar (индекс воспалительных изменений)	глубина	0,452	0,675
	объем	0,984	0,801
по Morteale	глубина	0,574	0,650
	объем	0,981	0,662

\* - значения  $\leq 0,05$

При повторном КТ исследовании выявлен эффект достоверного ( $p \leq 0,05$ ) влияния глубины некроза на общую распространенность парапанкреатита и распространенность по правому типу при оценке по шкале К. Ishikawa у больных только с 1 типом конфигурации некроза.

У больных со 2 типом конфигурации некроза достоверных влияний глубины и объема некроза ПЖ на распространенность парапанкреатита при повторных КТ исследованиях выявлено не было.

Таблица 23 – Регрессионный анализ зависимости распространенности парапанкреатита от глубины и объема некроза ПЖ у больных с 1 типом конфигурации некроза.

Зависимая переменная (распространенность парапанкреатита)	Независимые переменные	1-ое КТ-исследование (5,8 сут) n= 90		2-ое КТ-исследование (14,3 сут) n= 29	
		Beta	p	Beta	p
по Ishikawa (левый+правый фланги)	глубина	0,458*	0,023	0,512*	0,042
	объем	0,109	0,467	0,317	0,302
по Ishikawa левый фланг	глубина	0,432*	0,037	0,672*	0,021
	объем	0,136	0,360	0,237	0,390
по Ishikawa правый фланг	глубина	0,642*	0,031	0,573*	0,046
	объем	0,060	0,694	0,249	0,455
по Balthazar (индекс воспалительных изменений)	глубина	0,329*	0,028	0,468	0,136
	объем	-0,063	0,672	-0,081	0,763
по Mortelet	глубина	0,165	0,277	0,389	0,226
	объем	0,317	0,752	-0,074	0,815

\*-  $p < 0,05$

Регрессионный анализ, представленный в Таблице 23, выявил достоверную ( $p < 0,05$ ) прямую зависимость между глубиной поражения ПЖ и распространенностью парапанкреатита по шкале К. Ishikawa как при первом, так и при втором исследованиях у неоперированных больных с 1 типом некроза. Достоверной связи между объемом некроза и распространенностью парапанкреатита в этой группе больных выявлено не было.

Таблица 24 – Регрессионный анализ зависимости распространенности парапанкреатита от глубины и объема некроза ПЖ у больных со 2 типом конфигурации некроза.

Зависимая переменная (распространенность парапанкреатита)	Независимые переменные	1-ое КТ-исследование (6,5сут) n=20		2-ое КТ-исследование (16,7сут) n=11	
		Beta	p	Beta	p
по Ishikawa	глубина	0,673*	0,002	0,364	0,287

(левый+правый фланги)	объем	-0,271	0,169	0,208	0,534
по Ishikawa левый фланг	глубина	0,622*	0,004	0,363	0,281
	объем	-0,474*	0,020	-0,322	0,336
по Ishikawa правый фланг	глубина	0,527*	0,025	0,281	0,346
	объем	-0,049	0,823	0,523	0,099
по Balthazar (индекс воспалительных изменений)	глубина	0,162	0,520	0,022	0,950
	объем	0,044	0,861	0,210	0,562
по Mortelet	глубина	0,161	0,525	0,153	0,673
	объем	-0,072	0,775	0,095	0,792

\* - $p < 0,05$

Регрессионный анализ выявил достоверную ( $p < 0,05$ ) прямую зависимость между глубиной поражения ПЖ и распространенностью парапанкреатита по шкале К. Ishikawa только при первом исследовании у неоперированных больных со 2 типом некроза. При повторном исследовании такой зависимости выявлено не было.

Таким образом, многофакторный дисперсионный и регрессионный анализы также показали, что распространенность парапанкреатических изменений в забрюшинной клетчатке зависит прежде всего от глубины поперечного некроза ПЖ. Причем эта зависимость была выражена и прослеживалась в динамике в значительной степени у больных с 1 типом конфигурации некроза, при котором дистальнее некроза расположена жизнеспособная паренхима ПЖ, секретирующая сок, который в связи с утерей связи с протоком поджелудочной железы, автономно поступает в забрюшинную клетчатку, формируя распространенный парапанкреатит.

Полученные данные позволяют сделать важное, с нашей точки зрения, заключение: глубина некроза, в отличие от его объема, у больных 1 типом конфигурации некроза является важным критерием прогрессирования парапанкреатита в динамике заболевания, тогда как при 2 типе конфигурации некроза этот показатель не является определяющим (Дюжева Т.Г., 2021).

### 3.2.3 Жизнеспособная паренхима, расположенная дистальнее некроза, и парапанкреатит

Выполнен расчет частоты распространенного парапанкреатита (РП) при различном объеме жизнеспособной паренхимы ПЖ, расположенной за поперечным некрозом у больных с 1 типом конфигурации. Произведен анализ 62 пациентов с 1 типом некроза ПЖ. В зависимости от объема жизнеспособной паренхимы за некрозом ПЖ сформированы 3 группы. Значения в группах по объему жизнеспособной паренхимы железы достоверно ( $p < 0,01$ ) отличались друг от друга и составили:  $13,86 \pm 0,8 \text{ см}^3$  ( $n=15$ ),  $28,4 \pm 0,98 \text{ см}^3$  ( $n=34$ ) и  $53,1 \pm 2,9 \text{ см}^3$  ( $n=13$ ). По мере увеличения объема жизнеспособной паренхимы за некрозом возрастала частота РП, который выявлен, соответственно, у 5 (33%), 21 (62%) и у 12 (92%) больных (Рисунок 37). Достоверность различий по частоте РП между 1 и 2 группами составила  $p = 0,07$ , между 1 и 3 -  $p < 0,01$ , между 2 и 3 -  $p < 0,05$ .

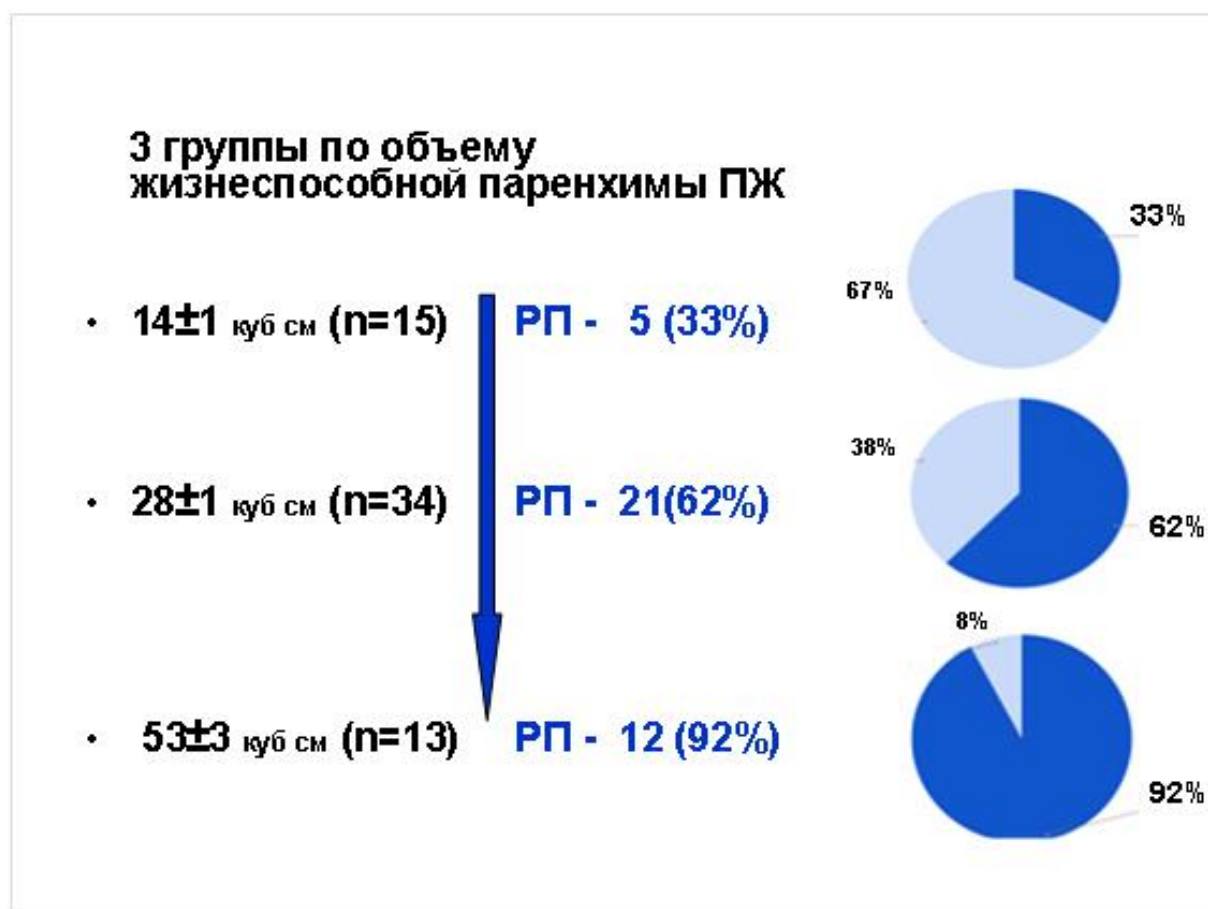


Рисунок 37 – Диаграмма. Распространенный парапанкреатит (РП) при различном объеме жизнеспособной паренхимы ПЖ, расположенной дистально по

отношению к поперечному некрозу у больных с 1 типом конфигурации некроза. Число и процент больных с РП указаны синим фоном, с локальным поражением забрюшинной клетчатки – голубым. У этих же больных изучена частота РП в зависимости от глубины некроза (Таблица 25).

Таблица 25 – Частота развития РП у больных с 1 типом некроза в зависимости от глубины некроза ПЖ.

Глубина некроза	число больных, абс.	РП	р
<50%	25	6(24%)	-
>50%	24	13(54%)	0,03
100%	13	9(69%)	<0,01

р - достоверность различий в сравнении с группой с глубиной некроза < 50%

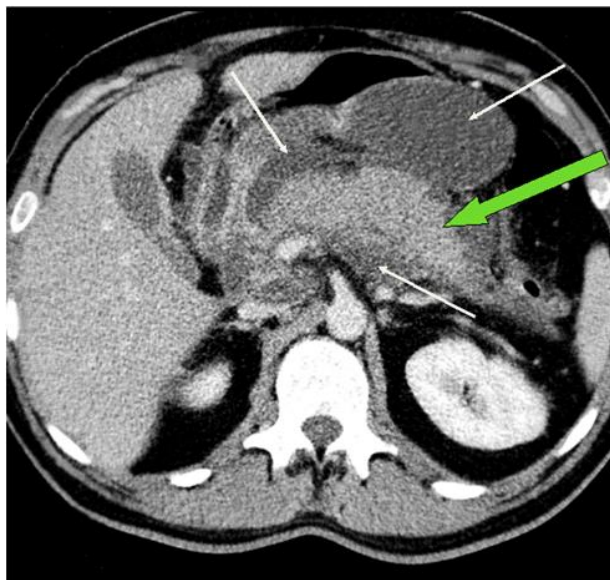
При неглубоком некрозе РП выявлен у 6 (24%) из 25 больных, при глубоком (>50%) некрозе - у 13 (54%) из 24 больных ( $p = 0,03$ ), при полном поперечном некрозе – у 9 (69%) из 13 больных ( $p < 0,01$ ) по сравнению с неглубоким некрозом. Достоверных различий между числом больных с РП при глубоких поперечных некрозах (>50% и 100%) не было.

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

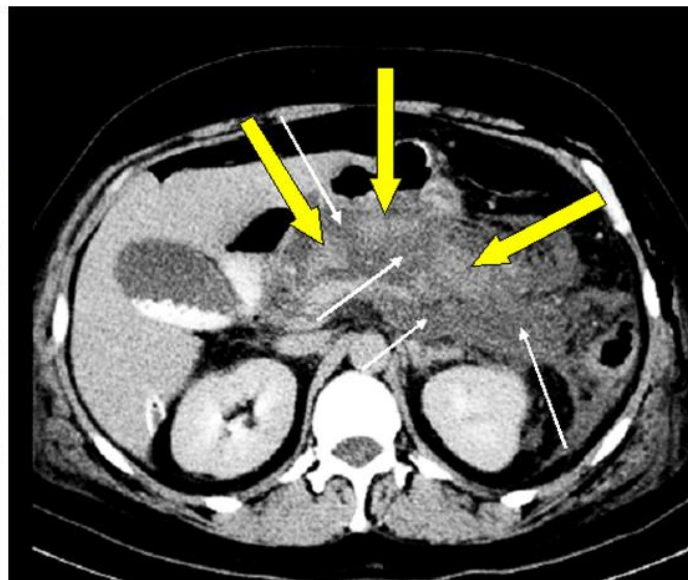
### 3.2.4 Характер перипанкреатических скоплений

Согласно современным представлениям парапанкреатические скопления являются маркером повреждения ПЖ. В первые 4 недели ОП по морфологической характеристике выделяют 2 вида скоплений: **острое перипанкреатическое ЖС (acute peripancreatic fluid collection, APFC)**, которое не имеет оболочки из грануляционной или фиброзной ткани, гомогенное, содержит только жидкостный

компонент, характерно для интерстициального панкреатита и **острое некротическое жидкостное скопление (acute necrotic collection, ANC)**, которое не имеет оболочки, негетерогенное, помимо жидкости содержит некротический компонент (Рисунок 38). Острое некротическое скопление может сочетаться с некрозами ПЖ (Thoeni R.F., 2012; Banks P.A., 2013).



а)



б)

→ ПЖ равномерно накапливает контрастный препарат, что свидетельствует об интерстициальном панкреатите.

→ а) острые перипанкреатические жидкостные скопления. б) острые некротические скопления.

→ ПЖ негетерогенно накапливает контрастный препарат, что свидетельствует о наличии некроза паренхимы.

Рисунок 38 – Компьютерная томограмма. Венозная фаза. а) Острое перипанкреатическое жидкостное скопление (ОПЖС). б) Острое некротическое скопление (ОНС).

Анализ различных перипанкреатических скоплений проведен у 200 больных: у 109 с 1 типом конфигурации некроза, у 26 больных при 2 типе конфигурации и у 65 больных без КТ-некроза ПЖ.

У всех больных с некрозом ПЖ, независимо от типа конфигурации, были выявлены острые некротические скопления ПЖ. При отсутствии КТ некроза в

ПЖ (65 больных) у 27 больных выявлены гомогенные перипанкреатические жидкостные скопления, что по существующим международным критериям позволяло их отнести к группе интерстициального панкреатита. В то же время у 38 из 65 больных отмечены негомогенные скопления, содержащие жидкостный и солидный компоненты, эти больные были отнесены в группу некротического панкреатита с локализацией некроза в забрюшинной клетчатке (перипанкреатический некроз согласно современной классификации некротического панкреатита) (Banks P.A., 2013). Сравнение выраженности парапанкреатита у 65 больных без КТ-некроза ПЖ, но имеющих различный характер перипанкреатических скоплений представлено в Таблице 26. Выявлено достоверное различие в оценке парапанкреатита по всем шкалам, что свидетельствовало о более выраженных изменениях забрюшинной клетчатки у больных некротическим панкреатитом с локализацией некроза в перипанкреатических тканях, чем у больных интерстициальным панкреатитом.

Таблица 26 – Выраженность парапанкреатита с различным видом жидкостных скоплений у 65 больных без КТ-некроза ПЖ.

Характер скоплений	Критерии парапанкреатита				
	По Ishikawa			По Balthazar	По Morteale
	справа+ слева	слева	справа		
ANC (38 больных)	4,26 ± 0,33	2,5 ± 0,18	1,76 ± 0,28	3,49 ± 0,11	3,24 ± 0,16
APFC (27 больных)	2,3 ± 0,32	1,41 ± 0,2	0,9 ± 0,2	2,65 ± 0,17	2,46 ± 0,17
p	<0,01	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01

### 3.2.5 Динамика острых некротических скоплений у больных с различным типом конфигурации некроза

На Рисунке 39 представлена типичная динамика парапанкреатита при 1 и 2 типе конфигурации некроза на примере конкретных больных.

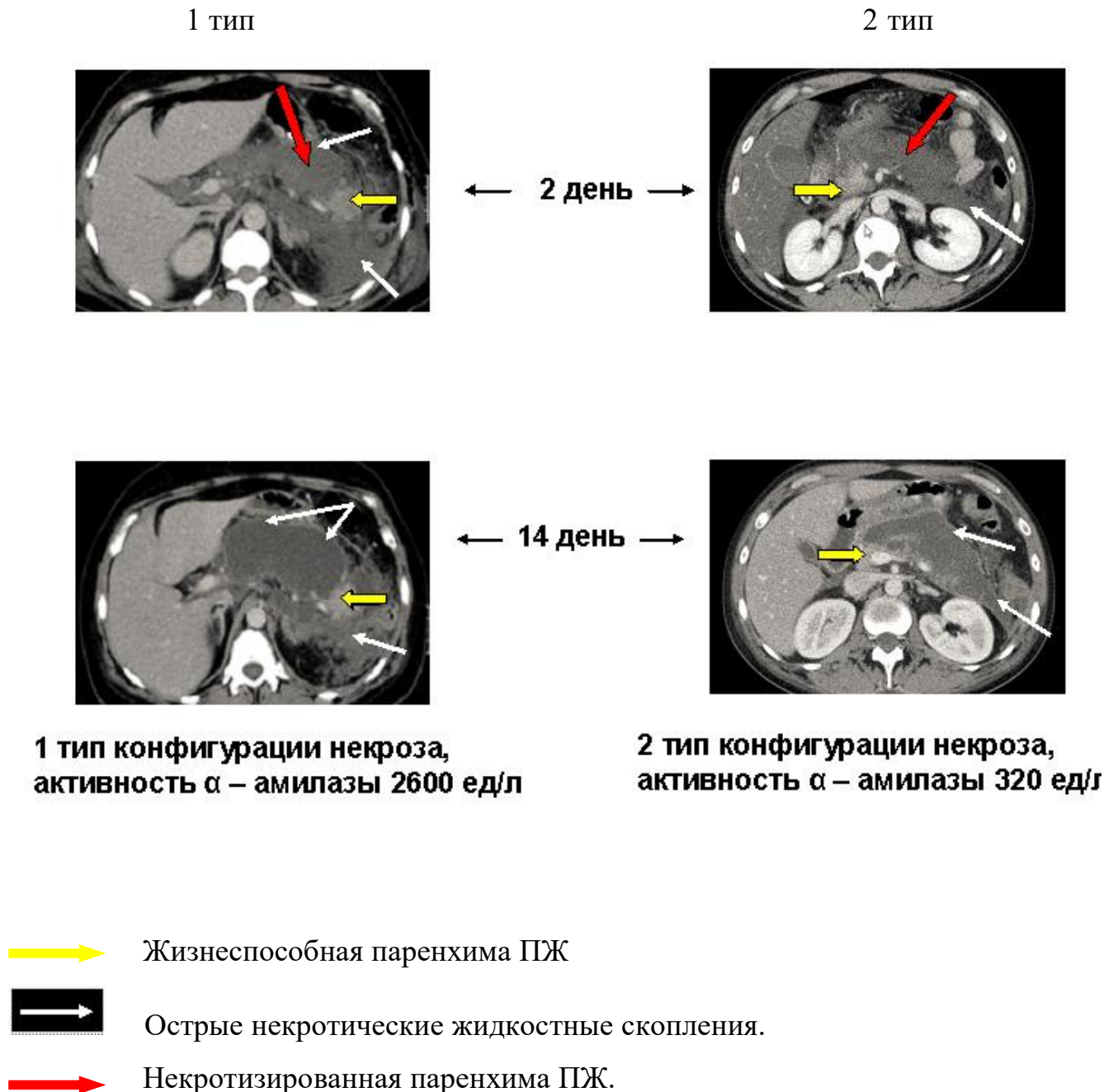


Рисунок 39 – Компьютерные томограммы больных с 1 и 2 типами конфигурации некроза ПЖ на 2 и 14 сутки от начала заболевания. Венозная фаза. Динамика острых некротических скоплений при различном взаиморасположении некроза и жизнеспособной паренхимы ПЖ.



При 1 типе конфигурации некроза жизнеспособная ПЖ (голубая стрелка) расположена дистальнее глубокого некроза, отмечено нарастание жидкостного коллектора с высокой активностью  $\alpha$ -амилазы (свидетельствует о наличии панкреатического сока) к 14 дню заболевания. При 2 типе конфигурации некроза прогрессирования жидкостных коллекторов не отмечено. Активность  $\alpha$ -амилазы была низкой, что характерно для воспалительного экссудата.

В Таблице 27 представлены данные о частоте острых некротических скоплений и увеличении их объема в различных анатомических зонах у больных 1 и 2 типом конфигурации некроза при проведении КТ на первой и второй неделе заболевания. В этой таблице представлены данные больных (1 тип – 29, 2 тип – 11), которым до 2 исследования не делали никаких манипуляций.

Таблица 27 – Динамика частоты выявления ОНС и их объема в различных анатомических зонах по данным КТ, проведенной на первой и второй неделе заболевания.

Анатомическая зона	1 тип некроза (n=29)			2 тип некроза (n=11)		
	%	Объем ОНС (см <sup>3</sup> ) 1 нед	Увел. ОНС на 2 нед	%	Объем ОНС (см <sup>3</sup> ) 1 нед	Увел. ОНС на 2 нед
Сальниковая сумка	52	18 ± 6	в 3-10 раз	9	12 ± 4	в 2 раза
Парапанк. пр-во	52	25 ± 3	в 3 раза	36	16 ± 1	-
Брыжейка обод. к.	20	19 ± 4	в 4-5 раз	9	25 ± 9	-
Брыжейка тонкой к.	38	13 ± 4	в 3 раза	18	8 ± 1	в 2 раза
Левое переднее параренальное п-во.	66	29 ± 7	в 3 раза	36	19 ± 3	-
Правое переднее параренальное п-во.	41	28 ± 11	-	9	16 ± 4	-

Согласно представленным данным при 1 типе конфигурации на первой неделе заболевания при КТ была выявлена высокая частота поражения сальниковой сумки (52%), парапанкреатического пространства (52%), брыжейки

тонкой кишки (38%), левого переднего параренального пространства (по 66%), правого переднего параренального пространство (41%). В меньшей степени (20%) была задействована зона брыжейки поперечной ободочной кишки. На второй неделе отмечено увеличение объема скоплений в 3-5 и даже 10 (сальниковая сумка) раз.

При 2 типе конфигурации некроза на первой неделе наибольший процент поражений отмечен в парапанкреатическом (36%) и левом переднем параренальном пространствах (36%). На второй неделе заболевания прогрессирования, наблюдаемого в сравнении с больными 1 типом конфигурации некроза, не было.

Таким образом, получены следующие новые данные о связи различных характеристик некроза ПЖ (локализация в различных отделах железы, глубина проникновения некроза в толщу паренхимы, наличие жизнеспособной паренхимы дистальнее поперечного некроза) с формированием распространенного парапанкреатита, что определяется конфигурацией некроза ПЖ. Показано, что у больных с некротическим панкреатитом распространенный парапанкреатит формируется не к концу первой недели, а в первые дни заболевания. У больных 1 типом конфигурации некроза распространенный парапанкреатит быстро прогрессирует в динамике заболевания, это во-многом обусловлено нарушением целостности панкреатического протока вследствие глубокого некроза и уклонением панкреатического сока, секретирующегося жизнеспособной паренхимой ПЖ и утратившей связь с протоком, в сальниковую сумку и забрюшинное пространство. При 2 типе конфигурации, при отсутствии жизнеспособной паренхимы ПЖ дистальнее некроза, парапанкреатит в динамике не нарастает, жидкостные коллекторы в составе острых некротических скоплений являются воспалительным экссудатом.

Показана роль ранней КТ с контрастированием для раннего выявления предикторов повреждения протока поджелудочной железы на основании конфигурации некроза ПЖ (Дюжева Т.Г., 2011).

Полученные данные дают основание для разработки дифференцированного

подхода к лечению больных некротическим панкреатитом, направленного на профилактику распространенного парапанкреатита.

## Глава 4. Ранняя органная недостаточность у больных острым панкреатитом

### 4.1 Общая характеристика больных ОП с ранней органной недостаточностью

Ранняя (первые 7 дней от начала заболевания) органная недостаточность (ОН) отмечена у 61 (22,6%) из 270 больных острым панкреатитом.

По количеству систем органов с явлениями функциональной недостаточности развившимися в первую неделю заболевания все больные разделены на 3 группы: 1 группа – пациенты с недостаточностью 1 органа (n=15), 2 группа – с недостаточностью 2 органов (n=14), 3 группа – с недостаточностью 3 органов (n=32).

Общая продолжительность нахождения в палате интенсивной терапии у 61 больного с ОН составила  $9,9 \pm 0,8$  дней, средний койко-день нахождения в стационаре равнялся  $18,5 \pm 2,5$  дням, умерло 45 пациентов (74%). Характеристика больных по группам представлена в Таблице 28.

Таблица 28 – Характеристика 61 больного с различной выраженностью ранней органной недостаточности.

Группы больных	мужчин	возраст	Вид ОН, число больных			Длительность лечения в ОРИТ (дни)	к/д общий	Общая летальность
			ОДН	ОССН	ОПП			
1 группа (n=15)	66,7%	$44 \pm 4$	14	-	1	$13,6 \pm 1,8$	$41,5 \pm 6,6$	3 (20%)
2 группа (n=14)	85,7%	$53 \pm 4$	14	12	2	$8,9 \pm 2,0$	$15,4 \pm 3,9^*$	10 (71%)
3 группа (n=32)	71,9%	$44 \pm 3$	32	32	32	$8,5 \pm 0,8^*$	$9,1 \pm 0,7^*$	32 (100%)
Всего больных (n=61)	73,8%	$46 \pm 2$	60	44	35	$9,9 \pm 0,8$	$18,5 \pm 2,5$	45 (74%)

\* –  $p < 0,05$  в сравнении с 1 группой.

**1 группа** – пациенты с недостаточностью 1 органа (n=15). В 1 группе преобладали (93,3%) больные с острой дыхательной недостаточностью (ОДН). Больные 1 группы находились в ОРИТ  $13,6 \pm 1,8$  сут. Общий койко-день составил  $41,5 \pm 6,6$  сут. Общая летальность в 1 группе составила 20% (n=3), ранняя летальность (до 14 суток) - 13,3% (n=2).

**2 группа** – пациенты с недостаточностью 2 органов (n=14). Во 2 группе преобладали (85,7%) больных с сочетанием острой дыхательной и острой сердечно-сосудистой недостаточностью. Больные 2 группы находились в ОРИТ  $8,9 \pm 2,0$  сут. Общий койко-день составил  $15,4 \pm 3,9$  сут. Общая летальность во 2 группе составила 71% (n=10), ранняя летальность - 57,1% (n=8).

**3 группа** – пациенты с недостаточностью 3 органов (n=32). В 3 группе у всех больных имелось сочетание острой дыхательной, острой сердечно-сосудистой и острой почечной недостаточностей. Больные 3 группы находились в ОРИТ  $8,5 \pm 0,8$  сут. Общий койко-день составил  $9,1 \pm 0,7$  сут. Все пациенты в 3 группе умерли, ранняя летальность при этом составила 87,5% (n=28).

Больные всех 3 групп были сопоставимы по полу (преобладали мужчины) и возрасту. Сравнительная характеристика групп больных по сопутствующим заболеваниям представлена в Таблице 29.

Таблица 29 – Оценка коморбидности по индексу Charlson у больных с ОН.

Группы	Средняя (М)	Ст. ошибка средней (м)	n	p
1 группа	2,33	0,591	15	P <sub>1,2</sub> =0,06 P <sub>1,3</sub> =0,54 P <sub>2,3</sub> =0,11
2 группа	3,93	0,559	14	
3 группа	2,78	0,446	32	

Меньшая длительность нахождения больных 2 и 3 групп в палате интенсивной терапии по сравнению с 1 группой была обусловлена большей летальностью у больных 2 и 3 групп. Умерли 45 (74%) из 61 больного с ранней недостаточностью органов (Таблица 30).

Таблица 30 – Характеристика умерших больных с ОН.

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

\* -  $p < 0,01$  в сравнении с 1 группой.

\*\* -  $p < 0,001$  в сравнении с контрольной группой без ранней ОН.

\*\*\* -  $p < 0,05$  при сравнении ранней летальности с 3 группой.

Из Таблицы 30 видно, что сочетание ОДН и ОССН значительно повышало вероятность летального исхода, который при сочетании ОДН с ОССН и ОПП составил 100%. При этом, при наличии недостаточности 2 и 3 органов смерть наступала к 9 суткам от начала заболевания. Ранняя (до 14 дней) летальность напрямую зависела от количества недостаточностей систем органов. Из таблицы следует, что ранняя летальность достоверно выше ( $p < 0,05$ ) у больных с ранней полиорганной недостаточностью (ПОН) с вовлечением 3 систем органов, чем поздняя летальность в этой же группе. Ранняя летальность не встречалась у больных без ранней ОН, что доказывает ведущую роль ранней ОН в ранней смерти пациентов тяжелым ОП. Кроме того, поздняя летальность у больных с ранней ОН была достоверно выше ( $p < 0,001$ ), чем у больных без ранней ОН, что указывает на значительный вклад ранней ОН в летальность на сроках после 14 суток.

У выживших больных 1 и 2 групп (Таблица 31) длительность лечения в палате интенсивной терапии и общая длительность госпитализации достоверно не отличались.

Таблица 31 – Характеристика выживших больных тяжелым ОП.

Группы	мужчин	возраст	ОДН n	ОСОН n	ОПП n	Длительность лечения в ОРИТ (дни)	к/д общая
1 группа (n=12)	58%	41 ± 5,1	11	-	1	14 ± 2,1	47,1 ± 7,4
2 группа (n=4)	75%	51,5 ± 9,4	4	2	2	13,3 ± 4	33,3 ± 7,6
Общая (n=16)	63%	43,6 ± 4,5	15	2	3	13,8 ± 1,8	43,6 ± 0,8

#### 4.2 Сравнительная характеристика показателей APACHE II и MODS II (Marshall) у больных ОП с ранней ОН

Показатели APACHE II и MODS II у 61 больного, представленные на Рисунке 40, подтверждают наличие у них тяжелого острого панкреатита (ТОП).

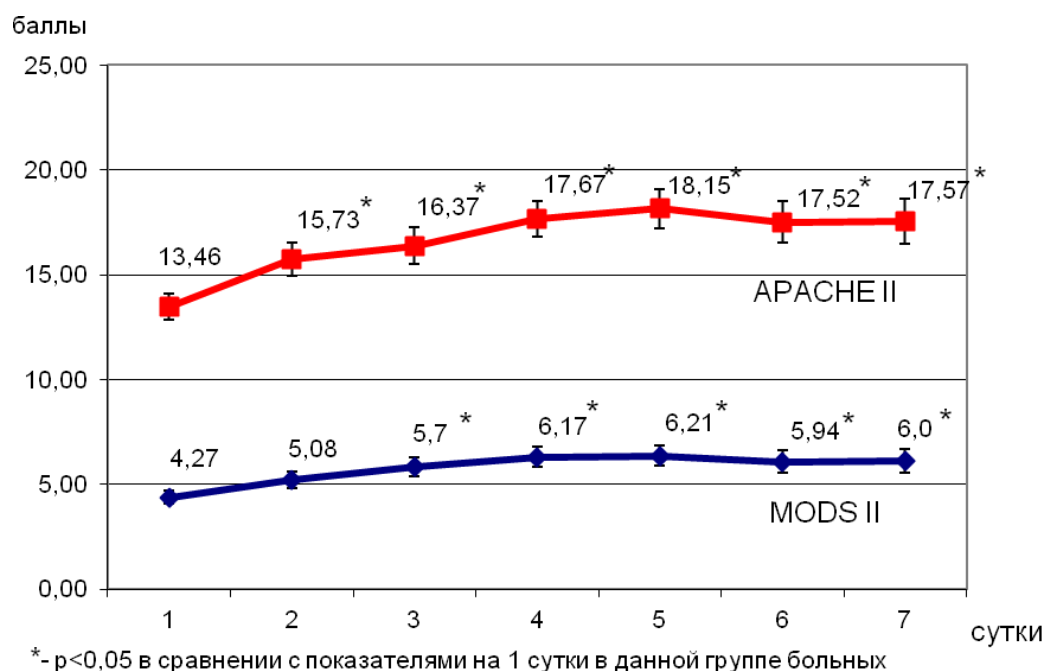


Рисунок 40 – Показатели APACHE II и MODS II у 61 больного ОП с ранней ОН в течение 7 дней от начала заболевания.

Начальные цифры на 1 сутки от начала заболевания показателя APACHE II находились на уровне  $13,5 \pm 0,63$  баллов, что соответствует тяжелому ОП. Начиная со 2 суток, оценка тяжести по шкале APACHE II достоверно превышала исходный уровень. Показатели MODS II на первые сутки заболевания составили  $4,27 \pm 0,32$  балла, что указывает на органические нарушения уже на момент поступления пациента. Начиная с 3 суток отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение этого показателя относительно исходных цифр.

Для представления зависимости показателей от числа вовлеченных в ОН органов у больных ТОП отдельно была рассмотрена каждая группа больных (Рисунки 41-42).

У больных 1 группы показатели по шкале APACHE II в 1 сутки составили  $9,77 \pm 1,0$  балла, по шкале MODS II –  $3,23 \pm 0,53$  балла (Рисунки 41-42). После 4 суток от начала заболевания у больных 1 группы наступает «переломный момент»: показатель APACHE II достигнув своего максимума на 4 сутки ( $13 \pm 1,4$  балла) начинает снижение до конца 1 недели. В 1 группе так же как и при оценке по шкале APACHE II после 4 суток отмечено снижение показателя MODS II. Отмечено достоверное уменьшение ( $p < 0,05$ ) показателя MODS II у выживших больных 1 группы начиная с 5 суток.

У больных 2 группы показатели по шкале APACHE II в 1 сутки составили  $12,29 \pm 1,0$  балла, по шкале MODS II –  $4,07 \pm 0,51$ . Отмечено достоверное уменьшение ( $p < 0,05$ ) у выживших больных показателя MODS II на 5 сутки и показателя APACHE II на 6 сутки в сравнении с умершими пациентами.

У больных 3 группы показатели по шкале APACHE II в 1 сутки составили  $15,47 \pm 0,84$  балла, по шкале MODS II –  $4,97 \pm 0,47$ . Показатели APACHE II и MODS II прогрессивно увеличивались в 3 группе всю первую неделю.

Начальные показатели APACHE II были достоверно выше ( $p < 0,001$ ) у больных 3 группы относительно больных 1 группы ( $15,47 \pm 0,84$  и  $9,77 \pm 1,0$  баллов соответственно) Показатели APACHE II у больных 3 группы были достоверно выше ( $p < 0,001$ ), чем у больных 1 группы на протяжении всей первой недели заболевания. Показатели 2 группы достоверно ( $p < 0,05$ ) отличались от



показателей 1 группы, только начиная с 6 суток, что говорит за прогрессирование ПОН во 2 группе и относительно благоприятное разрешение ОН в 1 группе.

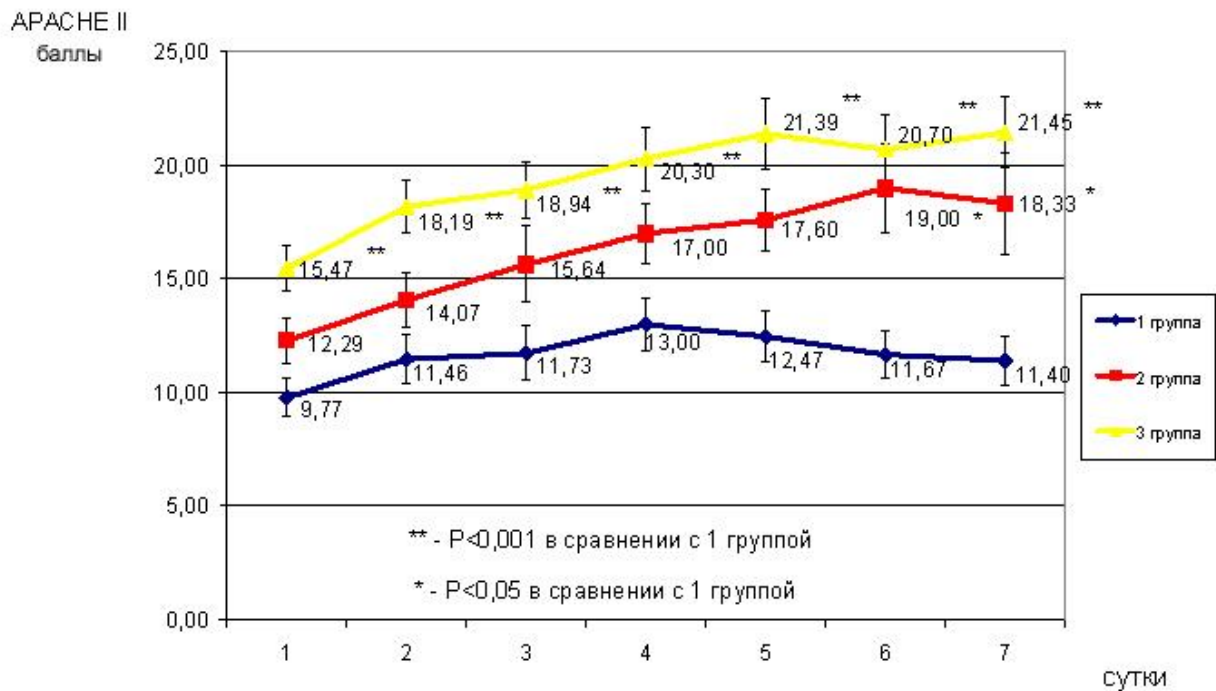


Рисунок 41 – Показатели АРАСНЕ II у больных различных групп с ОН в течение 7 дней от начала заболевания.

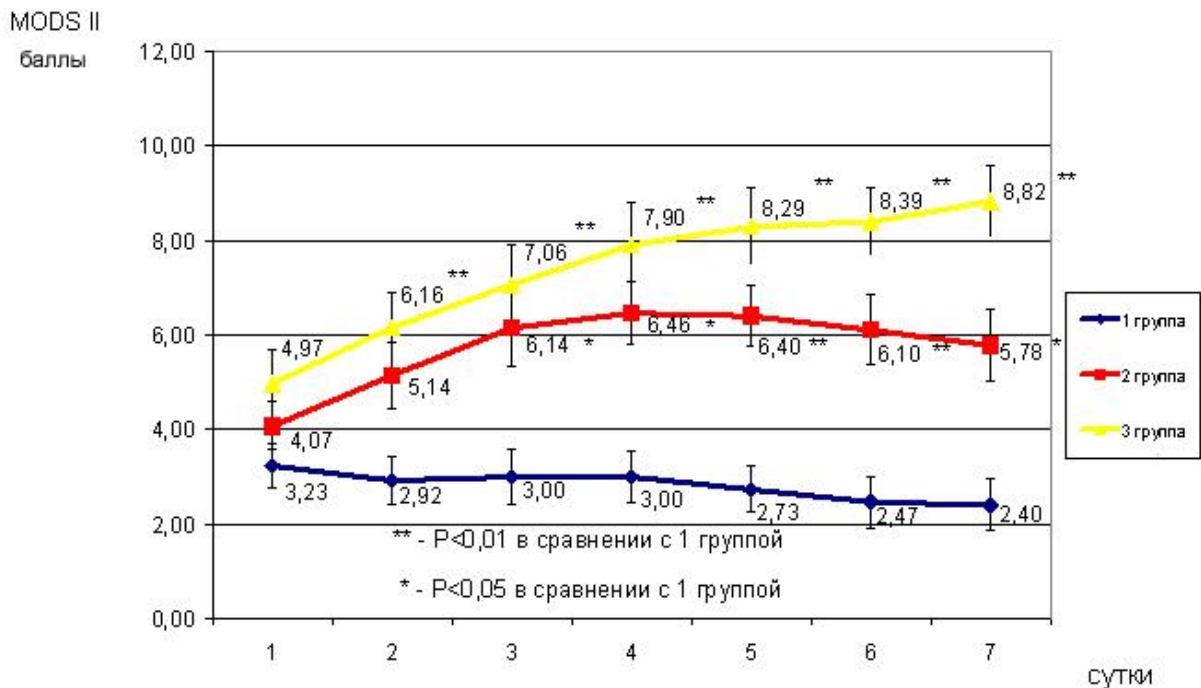


Рисунок 42 – Показатели MODS II у больных различных групп с органной недостаточностью в течение 7 дней после госпитализации.

При изучении исходных цифр по шкале MODS II (Рисунок 42) не выявлено достоверных различий в 1 сутки у изучаемых групп больных. Начиная со 2 суток в 3 группе ( $p<0,01$ ) и с 3 суток во 2 группе ( $p<0,05$ ) отмечены достоверные различия показателя MODS II относительно данных в 1 группе в аналогичные сутки заболевания. В 1 группе так же как и при оценке по шкале APACHE II после 4 суток отмечено снижение показателя MODS II.

Таким образом, показатель APACHE II достоверно различался между 1 и 3 группами больных уже в 1 сутки заболевания. Однако достоверность различий по показателю MODS II между больными 1 и 2 групп наступала значительно раньше (на 3 сутки), чем по показателю APACHE II (на 6 сутки).

Был проведен сравнительный анализ показателей APACHE II (Рисунки 43, 44) и MODS II (Рисунки 45, 46) у выживших и умерших больных.

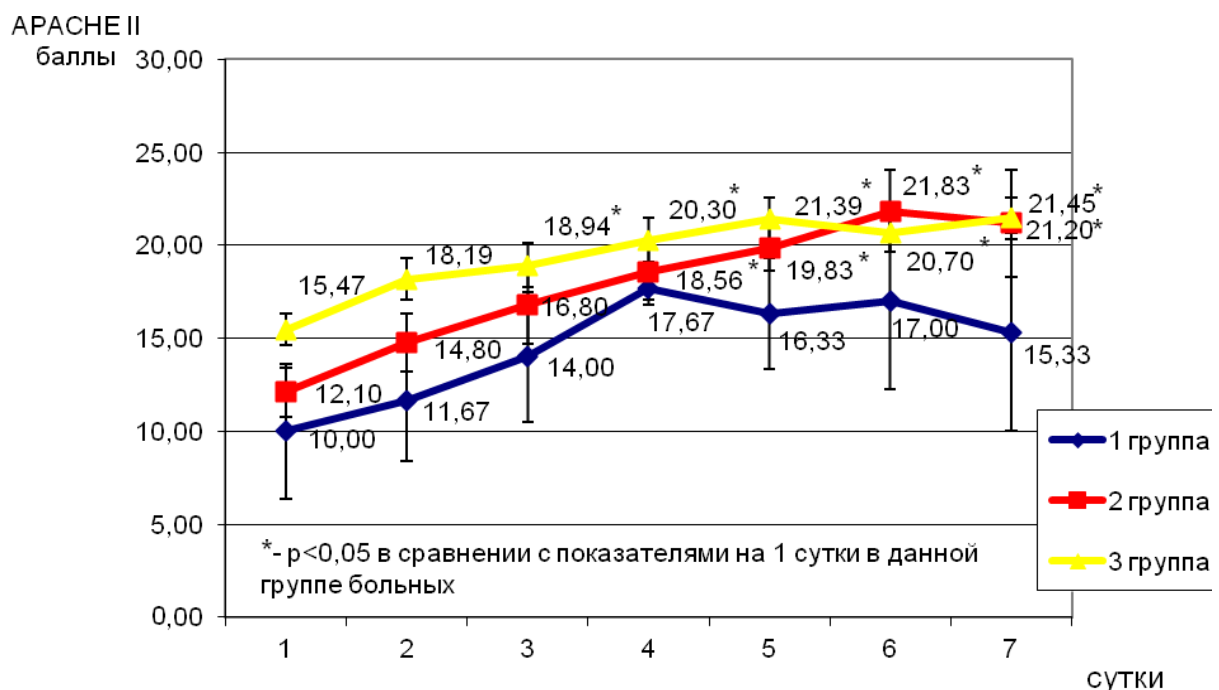


Рисунок 43 – Показатели APACHE II у умерших больных с ОН.

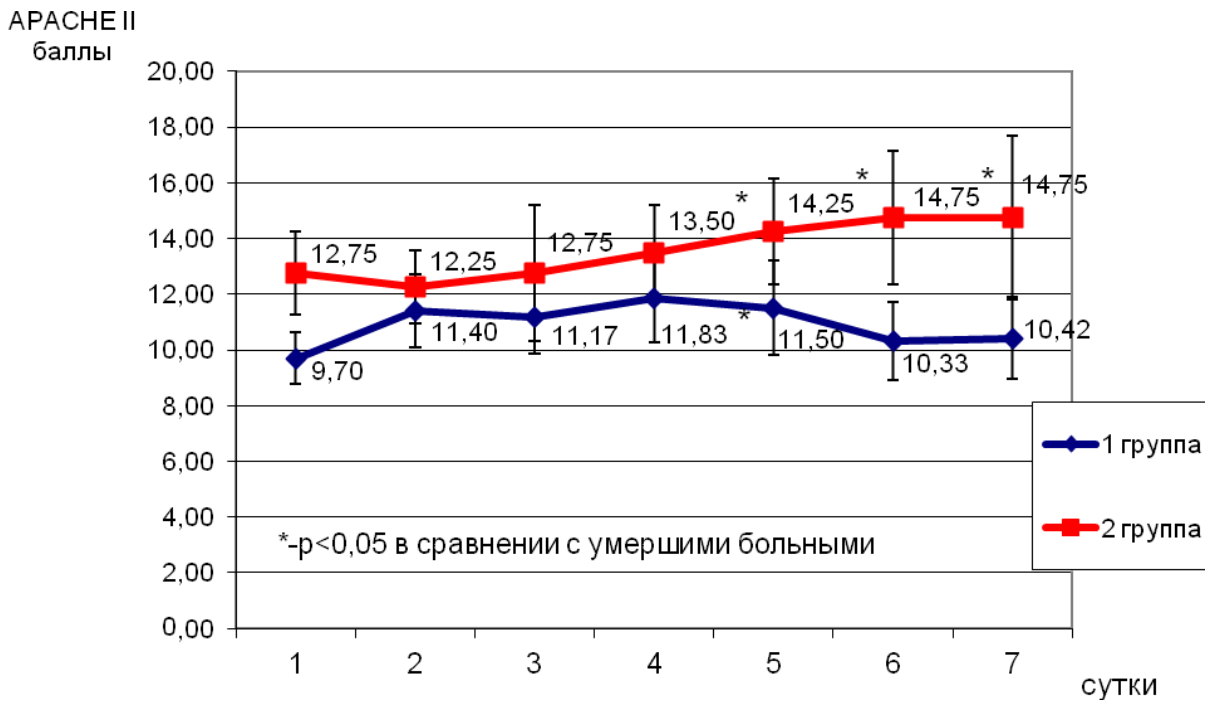


Рисунок 44 – Показатели АРАСНЕ II у выживших больных с ОН.

Отмечены различия показателей АРАСНЕ II у умерших и выживших больных 1 и 2 групп. На 1-3 день от начала заболевания не было выявлено существенных различий в баллах между умершими и выжившими больными внутри групп. Начиная с 4 суток наблюдались достоверные ( $p < 0,05$ ) различия в динамике показателя между выжившими и умершими больными. У умерших больных 2 и 3 групп величина баллов АРАСНЕ II прогрессивно достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличивалась, начиная с 3-4 суток заболевания. У выживших больных достоверного увеличения показателя АРАСНЕ II в динамике 1 недели заболевания не выявлено. Таким образом, показатель АРАСНЕ II может отражать тяжесть органной недостаточности и отражать прогноз заболевания в течение 1 недели от начала заболевания. Тем не менее, и на 7 сутки данные в баллах соответствовали тяжелому ОП у выживших больных.

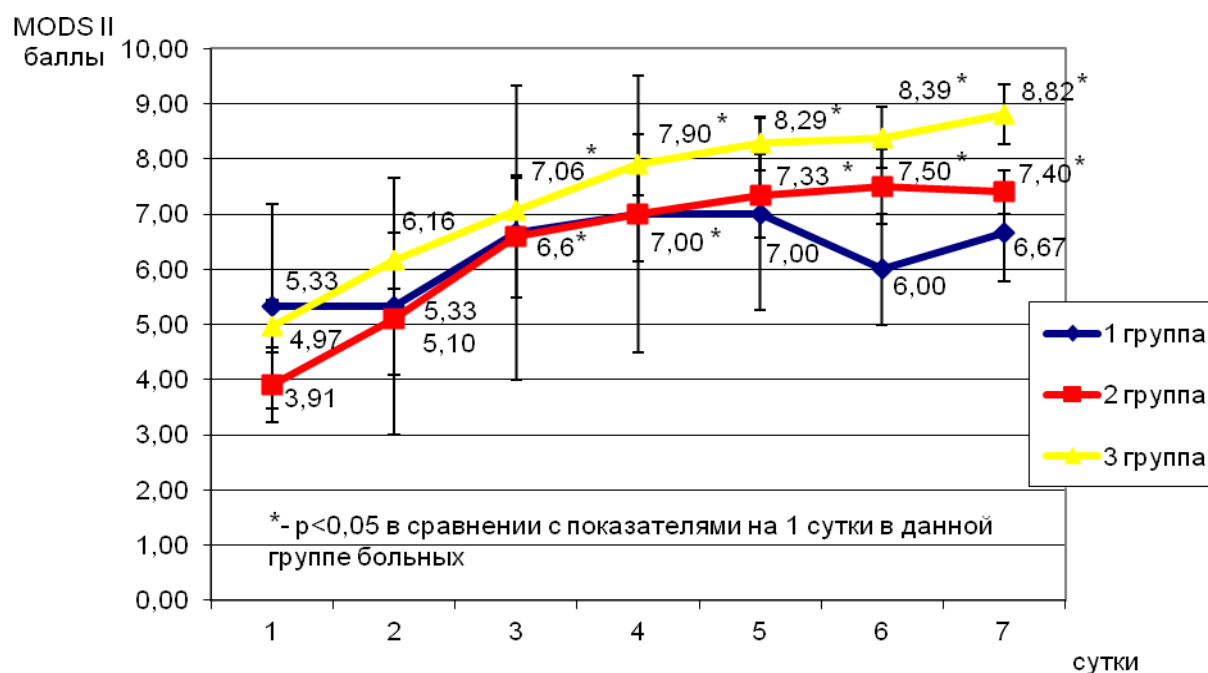


Рисунок 45 – Показатели MODS II у умерших больных с органной недостаточностью.

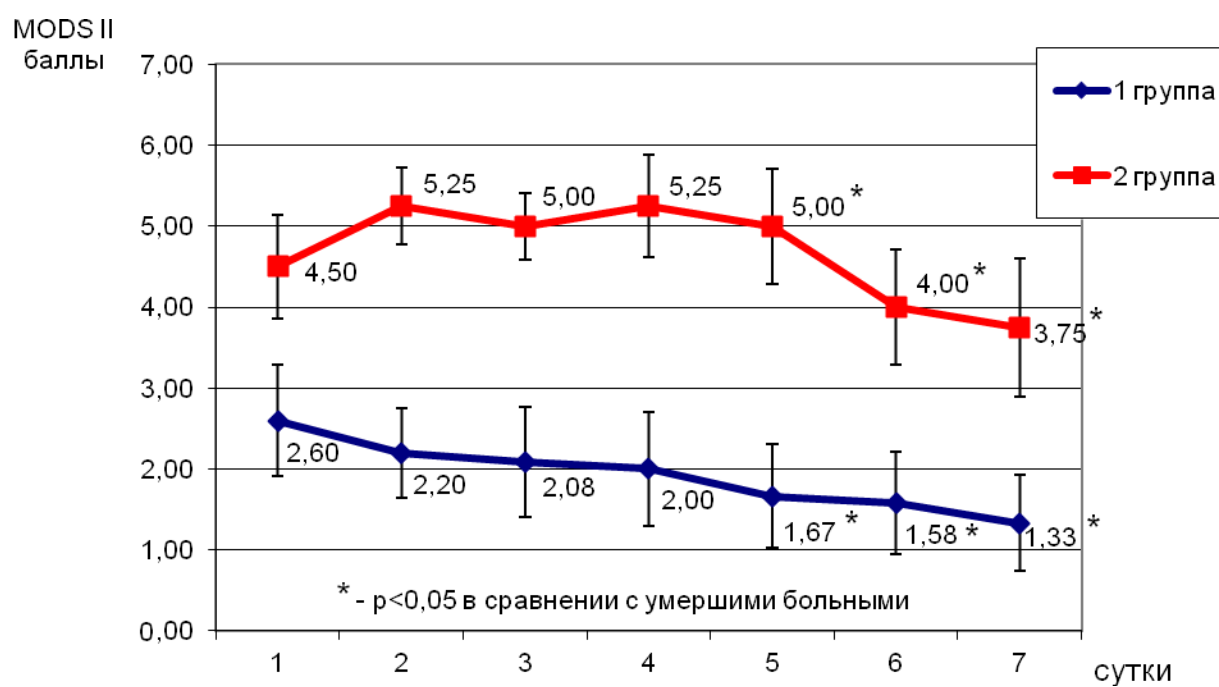


Рисунок 46 – Показатели MODS II у выживших больных с органной недостаточностью.

Сравнение данных показателей MODS II у умерших (Рисунок 45) и выживших (Рисунок 46) больных дает основание утверждать, что этот показатель отражает тяжесть состояния больных в течение первой недели заболевания и может служить ориентиром прогноза. Наиболее существенные различия в динамике показателя наступают на 4 сутки заболевания (достоверные ( $p < 0,05$ ) – с 5 суток заболевания). С этого срока у умерших больных высокие баллы показателя MODS II продолжают увеличиваться (наиболее характерно для больных 2 и 3 групп) или не имеют тенденции к снижению (1 группа). Показатели MODS II у умерших больных 2 и 3 группы были достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем у умерших больных 1 группы начиная с 3 суток болезни.

В то же время, у выживших больных 1 и 2 групп именно после 4 суток отмечена тенденция к снижению показателя MODS II, которая становится достоверной в сравнении с группой умерших больных на 5-7 сутки от начала заболевания.

Показатель MODS II у умерших больных ТОП с ранней ОН достоверно ( $p < 0,05$ ) отличался от показателя у выживших больных с 5 суток заболевания как в группе с 1 ОН, так и с 2 ОН и составил более 7 баллов. Показатель же APACHE II достоверно ( $p < 0,05$ ) отличался с 4 суток и только в группе с 2 ОН между умершими и выжившими пациентами.

Кроме того, у выживших больных 1 группы показатель MODS II к концу 1 недели снижался в 2 раза от первоначальных значений, а показатель APACHE II оставался на том же уровне.

Изучение корреляции показателей APACHE II и MODS II у обследованных больных ТОП с ранней ОН (Рисунок 47) выявило среднюю связь между ними. Коэффициент корреляции Пирсона:  $r = 0,6$  ( $p < 0,01$ ) (Дюжева Т.Г., 2009).

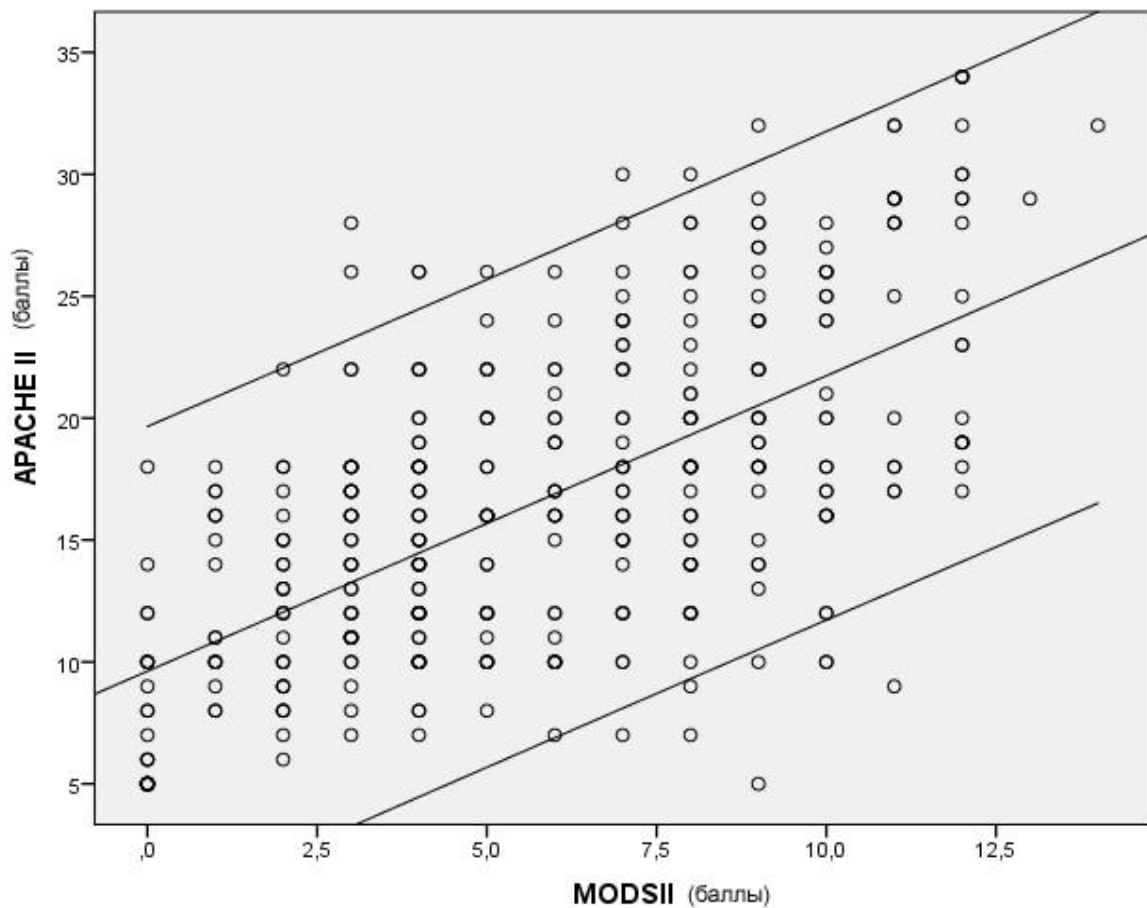


Рисунок 47 – Корреляция показателей APACHE II и MODS II.

Таким образом, показатели APACHE II и MODS II отражали тяжесть состояния больных ОП, однако при ПОН достоверное ( $p < 0,05$ ) различие показателей шкалы MODS II между группами наступало в более ранние сроки (с 3 суток) от начала заболевания, чем при оценке по шкале APACHE II.

Показатель MODS II у умерших больных с ранней ОН достоверно отличался от показателя у выживших больных с 5 суток заболевания и составлял более 7 баллов. Это наблюдалось как при недостаточности одной, так и двух систем органов. Показатель же APACHE II не показывал достоверных различий между умершими и выжившими больными с недостаточностью одного органа.

### 4.3 Сроки начала развития и длительность органной недостаточности при поражении различных систем органов

Транзиторная (купировавшаяся в первые 48 часов) ранняя органная недостаточность наблюдалась у 5 (8,2%) из 61 пациентов и была представлена исключительно ОДН. Из них выжили 4 (80%). Все они пережили ранний период, однако впоследствии 1 больной умер от гнойных осложнений на 28 сутки. У остальных 56 (91,8%) больных отмечена постоянная ОН. Сравнение показателей APACHE II и MODS II у больных с постоянной и транзиторной ОН представлены на Рисунках 48 и 49.

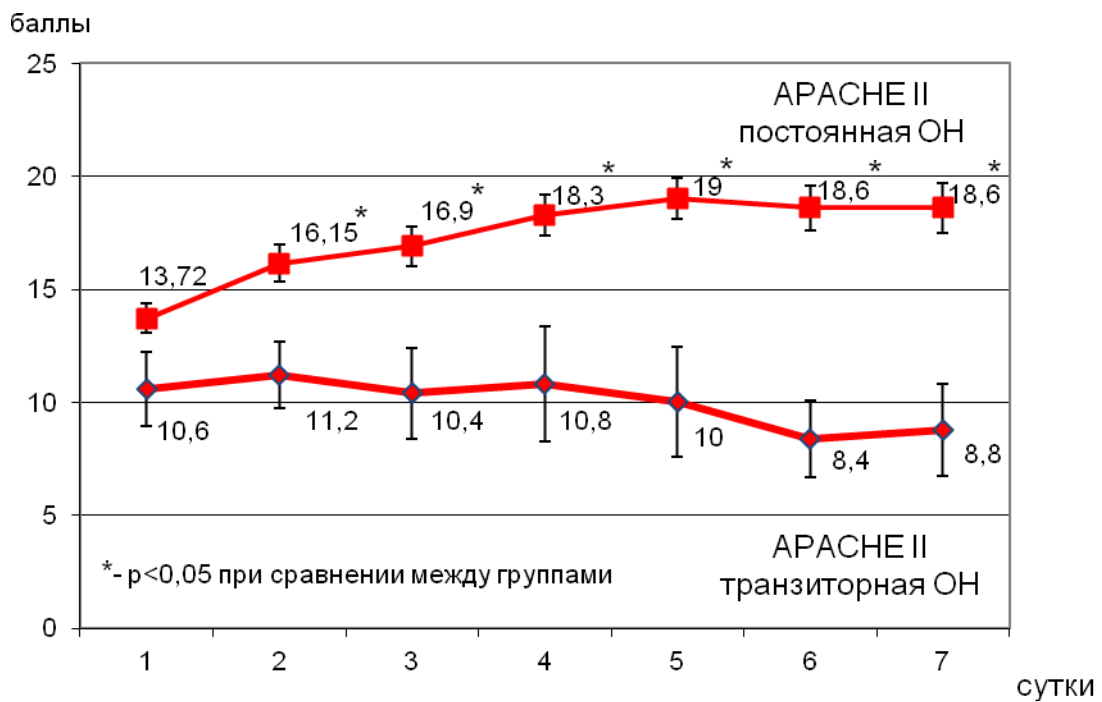


Рисунок 48 – Динамика показателей APACHE II при транзиторной и постоянной ОН.

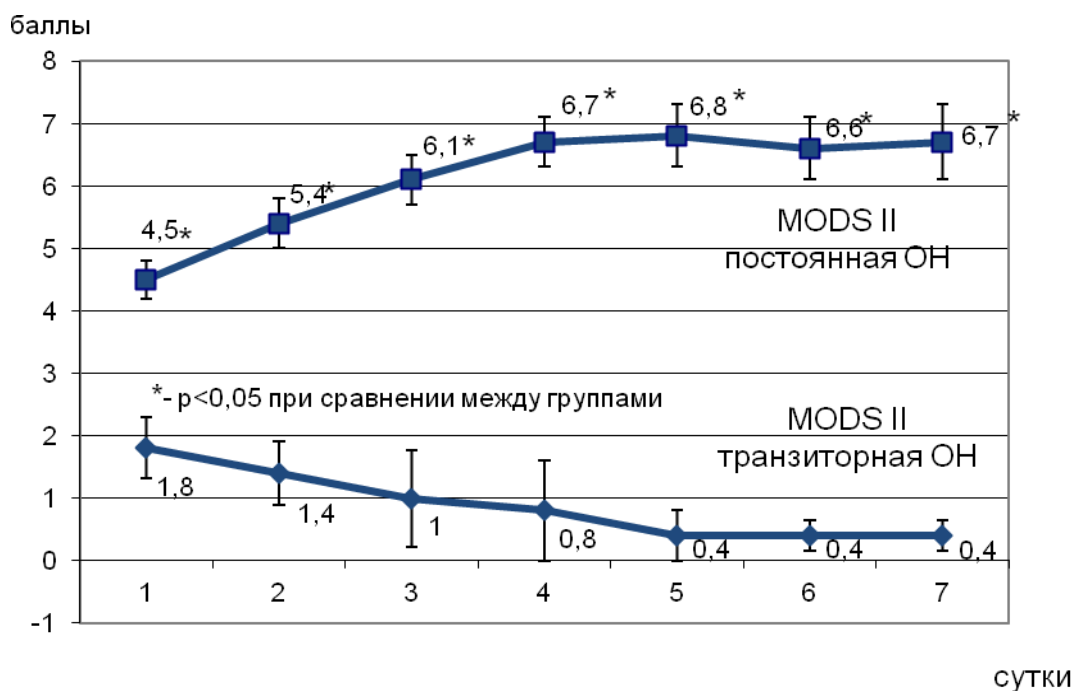


Рисунок 49 – Динамика показателей MODS II при транзиторной и постоянной ОН.

Как видно из Рисунков 48 и 49 с первых суток выявлены достоверные ( $p < 0,05$ ) различия в показателях APACHE II и MODS II между больными с транзиторной и постоянной ОН. Однако показатель MODS II уже с 1 суток показывает достоверность различий, а при оценке по APACHE II такие различия выявляются только на 2 сутки.

Развитие недостаточности разных органов при ОП имеет различную продолжительность и наступает в разные сроки (Таблица 32).



Таблица 32 – Сроки формирования и продолжительность ранней ОН у больных ТОП.

Группы больных	Вид органной недостаточности	Продолжительность органной недостаточности (сутки от начала развития ОП)		Летальность	
		Начало	Конец	ранняя	общая
1 группа n=15	ОДН n=14	$1,79 \pm 0,28$	$8,0 \pm 1,47$	1 (7,1%)	3 (20%)
	ОПП n=1	3	8	-	-
2 группа n=14	ОДН n=14	$2,5 \pm 0,33$	$7,64 \pm 1,44$	8 (5,7%)	10 (7,1%)
	ОССН n=12	$5,33 \pm 1,35$	$7,33 \pm 1,55$	8 (6,66%)	10 (8,3%)
	ОПП n=2	1	$11,5 \pm 6,5$	-	-
3 группа n=32	ОДН n=32	$2,28 \pm 0,27$	$9,16 \pm 0,75$	28 (87,5%)	32 (100%)
	ОССН n=32	$4,69 \pm 0,61$	$8,94 \pm 0,77$	28 (87,5%)	32 (100%)
	ОПП n=32	$3,88 \pm 0,61$	$9,09 \pm 0,74$	28 (87,5%)	32 (100%)

Проведен анализ начала и продолжительности ранней органной недостаточности у выживших (Таблица 33) и умерших (Таблица 34) пациентов в различных группах с ТОП.

Таблица 33 – Сроки формирования и продолжительность ранней ОН у выживших больных ТОП.

Группы больных	Вид органной недостаточности	Продолжительность органной недостаточности (сутки от начала развития ОП)		Койко-день
		Начало	Конец	
1 группа n=12	ОДН n=11	$1,6 \pm 0,3$	$7,0 \pm 1,4$	$47,1 \pm 7,1$
	ОПП n=1	3	8	
2 группа n=4	ОДН n=4	$2,5 \pm 0,9$	$8,5 \pm 3,3$	$33,3 \pm 7,7$
	ОССН n=2	$8,5 \pm 5,5$	$9,5 \pm 5,5$	
	ОПП n=2	1	$11,5 \pm 6,5$	

3 группа n=0	ОДН n=0	-	-	-
	ОССН n=0	-	-	
	ОПП n=0	-	-	
Все группы n=16	ОДН n=15	$1,9 \pm 0,3$	$7,4 \pm 1,3$	$43,6 \pm 6,0$
	ОССН n=2	$8,5 \pm 5,5$	$9,5 \pm 5,5$	
	ОПП n=3	$1,7 \pm 0,7$	$10,3 \pm 3,9$	

Таблица 34 – Сроки формирования и продолжительность ранней ОН у умерших больных ТОП.

Группы больных	Вид органной недостаточности	Кол-во больных с летальностью до и после 14 суток	Продолжительность органной недостаточности (сутки от начала развития ОП)		Койко- день
			Начало	Конец	
1 группа n=3	ОДН n=3	до 14 сут (n=1)	2,0	10	10
		после 14 сут (n=2)	$2,5 \pm 0,5$	$12,5 \pm 7,5$	$24,0 \pm 4,0$
2 группа n=10	ОДН n=10	до 14 сут (n=8)	$2,4 \pm 0,4$	$5,4 \pm 0,7$	$5,4 \pm 0,7$
		после 14 сут (n=2)	3,0	$15,0 \pm 6,0$	$20,0 \pm 1,0$
	ОССН n=10	до 14 сут (n=8)	$3,4 \pm 0,5$	$5,4 \pm 0,7$	$5,4 \pm 0,7$
		после 14 сут (n=2)	$10,0 \pm 0,6$	$13,0 \pm 8,0$	$20,0 \pm 1,0$
3 группа n=32	ОДН n=32	до 14 сут (n=28)	$2,1 \pm 0,3$	$8,0 \pm 0,6$	$8,0 \pm 0,6$
		после 14 сут (n=4)	$3,3 \pm 0,9$	$17,0 \pm 0,9$	$17,0 \pm 0,9$
	ОССН n=32	до 14 сут (n=28)	$3,9 \pm 0,5$	$8,0 \pm 0,6$	$8,0 \pm 0,6$
		после 14 сут (n=4)	$10,0 \pm 2,1$	$17,0 \pm 0,9$	$17,0 \pm 0,9$
	ОПП n=32	до 14 сут (n=28)	$3,5 \pm 0,5$	$8,0 \pm 0,6$	$8,0 \pm 0,6$
		после 14 сут (n=4)	$6,8 \pm 3,3$	$17,0 \pm 0,9$	$17,0 \pm 0,9$
Все группы n=45	ОДН n=45	до 14 сут (n=37)	$2,2 \pm 0,2$	$7,5 \pm 0,5$	$7,5 \pm 0,5$
		после 14 сут (n=8)	$3,0 \pm 0,5$	$15,4 \pm 2,0$	$19,5 \pm 1,4$
	ОССН n=42	до 14 сут (n=36)	$3,8 \pm 0,4$	$7,3 \pm 0,5$	$7,5 \pm 0,5$
		после 14 сут (n=6)	$10,0 \pm 2,1$	$15,7 \pm 2,3$	$19,5 \pm 1,4$

	ОПП n=32	до 14 сут (n=28)	$3,5 \pm 0,5$	$8,0 \pm 0,6$	$7,5 \pm 0,5$
		после 14 сут (n=4)	$6,8 \pm 3,3$	$17,0 \pm 0,9$	$19,5 \pm 1,4$

Острая дыхательная недостаточность развивалась у выживших больных на 2 сутки с окончанием к 7 суткам, острая почечная недостаточность со 2 до 10 суток, а острая сердечно-сосудистая с 8 до 10 суток заболевания. У умерших до 14 суток ОДН наблюдалась со 2 суток, ОССН и ОПП с 4 суток заболевания и сохранялись до момента смерти (в среднем на 8 сутки). У умерших после 14 суток ОДН начиналась с 3 суток, ОССН с 10 суток, а ОПП с 7 суток от начала заболевания и продолжались в среднем до 15-17 суток.

У 14 больных, имеющих только ОДН, смерть наступила у 3 (21,4%). Больной с ОПП выжил. Общая летальность в 1 группе составила 20%. Развитие ОДН в 1 группе происходило на  $1,8 \pm 0,3$  сутки от начала заболевания, а окончание к  $8,0 \pm 1,5$  суткам. Начало развития ОПП, которое наблюдалось у одного больного в 1 группе, соответствовало 3 суткам от появления симптомов ОП, а окончание – 8 суткам.

Во второй группе ОДН присутствовала всегда. Сочетание ОДН и ОССН наблюдалось у 12(85,7%) больных, смерть наступила у 10 (83,3%). Сочетание ОДН и ОПП было у 2(14,3%) больных, смертельных исходов у этих больных не было. Общая летальность у больных имевших сочетание 2-х недостаточностей была достоверно выше, чем у больных, имеющих недостаточность одного органа, и составила 71%.

ОДН во 2-ой группе начиналась на  $2,5 \pm 0,3$  сутки, окончание у выживших наступало на  $8,5 \pm 3,3$  сутки, ОССН – начиналась на  $5,3 \pm 1,4$  сутки, заканчивалась у выживших на  $9,5 \pm 5,5$  сутки, ОПП – на  $1,0 \pm 0,0$  сутки и  $11,5 \pm 6,5$  сутки соответственно.

У 32 человек развивалась недостаточность 3 органов (3 группа). Летальность составила 100%. ОДН развивалась на  $2,3 \pm 0,3$  сутки, ОССН – на  $4,7 \pm 0,6$  сутки, ОПП – на  $3,9 \pm 0,6$  сутки. Смерть наступила в среднем на  $9,1 \pm 0,7$  сутки от начала заболевания.

Таким образом, при наличии транзиторной недостаточности, продолжающейся не более 48 часов, ранней летальности не наблюдали у всех 5 больных. При наличии органной недостаточности, длившейся более 48 часов (согласно современной международной концепции – постоянная органная недостаточность), ранняя летальность составила 66,1%. Практически у всех больных присутствует ОДН, она же развивалась первой. Комбинация ОДН+ОССН у больных с 2-мя недостаточностями встречалась чаще, чем комбинация ОДН+ОПП (соотношение составило 12:2). Комбинации ОССН+ОПП без ОДН не наблюдалось. У больных с недостаточностями 3 систем органов первой развивалась ОДН, затем присоединяются практически в одно и то же время ОССН и ОПП.

#### **4.4 Данные МСКТ у больных тяжелым ОП с ранней органной недостаточностью**

Признаки ранней органной недостаточности отмечены у 28 (12,3%) из 227 больных, которым проведена МСКТ. 26 больным из 28 выполнено исследование с болюсным введением контрастного препарата и изучением нативной, артериальной, венозной и паренхиматозной фаз. Двум пациентам выполнялось только нативное КТ (на 10 сутки болезни). 20 больным из 28 выполнена КТ до 10 суток, из них 11 пациентам – до 4 суток от начала заболевания.

28 больных с признаками ранней органной недостаточности были разделены на 3 группы по числу вовлеченных органов: в 1 группу вошли 9 больных с дыхательной недостаточностью (ОДН), во 2 группу – 6 больных с наличием дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности (ОДН+ОССН), в 3 группу – 13 больных с дыхательной, сердечно-сосудистой и почечной недостаточностью (ОДН+ОССН+ОПП). Больные без ранних органных нарушений служили контрольной группой (n=199). При исследовании больных с выполненным МСКТ до 10 суток ранняя ОН наблюдалась у 22 человек, контрольная группа составила 145 больных. При исследовании больных с выполненным КТ до 4 суток ранняя

ОН наблюдалась у 11 человек, контрольная группа составила 68 больных (Таблица 35).

Таблица 35 – Сроки выполнения первого МСКТ у 28 больных с ранней ОН.

Группы больных	Сроки выполнения первого КТ (дни) и количество больных (n)					
	КТ до 4 суток		КТ до 10 суток		Все больные	
	День КТ	n	День КТ	n	День КТ	n
1. ОДН	1,5 ± 0,5	2	5,5 ± 3,3	6	9,11 ± 2,2	9
2. ОДН+ОССН	1	1	6,75 ± 2,1	4	11,17 ± 3,1	6
3. ОДН+ОССН+ОПН	2,9 ± 0,5	8	4,8 ± 0,9	12	5,23 ± 0,9	13
Всего с ОН	2,5 ± 0,4	11	5,3 ± 0,7	22	7,75 ± 1,1	28
Без ранней ОН	2,5 ± 0,1	68	4,9 ± 0,2	145	7,32 ± 0,5	199

#### 4.4.1 Ранняя органная недостаточность и тип конфигурации некроза

Данные по наличию и типу некроза поджелудочной железы у больных различных групп представлены в Таблице 36.

Таблица 36 – Наличие и тип конфигурации некроза ПЖ у больных с ранней ОН.

Группы больных	Без КТ некрозов	1 тип конфигурации некроза ПЖ	2 тип конфигурации некроза ПЖ
1 группа (n=9)	2 (22%)	4 (44%)	3 (34%)
2 группа (n=5)	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)
3 группа (n=12)	1 (8,5%)	10 (83%)*	1 (8,5%)
Общая (n=26)	4 (15,4%)	17 (65,4%)	5 (19,2%)

\*- p=0,05 в сравнении с 1 группой.

Из 26 больных с ранней ОН у подавляющего числа больных - 17 (65,4%) - наблюдался 1 тип конфигурации некроза ПЖ, тогда как 2 тип некроза наблюдали только у 5 (19,2%) ( $p < 0,01$ ). У оставшихся 4 (15,4%) больных при отсутствии КТ-некрозов в ПЖ отмечены острые некротические скопления в ПЖ.

1 тип конфигурации некроза при недостаточности одного органа (ОДН) наблюдали у 4 (44%) больных, при недостаточности двух органов (ОДН+ОССН) – у 3 (60%), а при недостаточности трех органов (ОДН+ОССН+ОПП) – у 10 (83%) больных. Таким образом, по мере увеличения количества систем органов, имеющих недостаточность, возрастал процент больных с 1 типом конфигурации некроза.

Следует отметить важность локализации поперечного некроза в области перешейка ПЖ. При ПОН (ОДН+ОССН+ОПП) перешеек был поврежден у 50 % больных, тогда как при недостаточности одного органа (ОДН) только в 11% ( $p = 0,06$ ). Вышеуказанный анализ показывает, что ранняя ОН у больных ОП во многом определяется 1 типом конфигурации некроза ПЖ.

#### **4.4.2 Ранняя органная недостаточность и выраженность парапанкреатита**

Зависимость ранней ОН от выраженности воспалительных изменений брюшинной клетчатки (по Balthazar, по К. Ishikawa) представлена в Таблицах 37-40. Произведено сравнение данных, полученных при МСКТ, у больных с наличием и с отсутствием ранней недостаточности органов.

Таблица 37 – Сравнительная оценка показателей шкалы Balthazar в различных группах больных ТОП с ранней ОН и больных, у которых ранней ОН не было.

Группы больных по наличию и без ОН	n	Объем некроза (баллы)	Воспалит. изменения (баллы)	Индекс тяжести (CTSI)
1 группа	6	$2,67 \pm 1,1$	$3,5 \pm 0,2$	$6,17 \pm 1,1$

2 группа	3	2,67 ± 1,8	3,7 ± 0,33	6,33 ± 2,0
3 группа	11	2,36 ± 0,36	3,82 ± 0,12	6,18 ± 0,44
1-3 группы	20	2,5 ± 0,43	3,7 ± 0,1	6,2 ± 0,47
Без ОН	145	1,94 ± 0,16 p=0,22	3,39 ± 0,07 * p=0,01	5,34 ± 0,2 p=0,09

\*-  $p \leq 0,01$  сравнение больных с ОН и без ОН.

Выявлены достоверные различия ( $p \leq 0,01$ ) в оценке распространенных воспалительных изменений по шкале Balthazar: у пациентов с ОН выраженность парапанкреатита была больше. При этом объем некроза ПЖ и индекс тяжести по Balthazar были сравнимы в обеих группах: как при наличии, так и при отсутствии ОН. Это свидетельствует о том, что парапанкреатит в большей степени, чем объем некроза связан с развитием ранней недостаточности органов при тяжелом ОП.

Таблица 38 – Распространенность парапанкреатита по шкале K. Ishikawa у больных ОП с наличием и отсутствием ранней ОН.

Распространение парапанкреатита	Группы по ОН	Число больных	Среднее	Стд. Ошибка	Стд. отклонение
левостороннее	1	9	3,11	,539	1,616
	2	6	2,17*	,477	1,169
	3	13	3,69	,444	1,601
	1-3	28	3,18**	,300	1,588
	Без ОН	199	2,44	,100	
правостороннее	1	9	2,00*	,624	1,871
	2	6	1,83*	,401	,983
	3	13	3,38	,417	1,502
	1-3	28	2,61**	,314	1,663
	Без ОН	199	1,87	,120	
левостороннее+правостороннее	1	9	5,11	,935	2,804
	2	6	4,00*	,516	1,265
	3	13	7,08	,796	2,871
	1-3	28	5,79**	,533	2,820
	Без ОН	199	4,31	,190	

\*- достоверность различий  $p < 0,05$  относительно 3 группы (множественные сравнения критерий НЗР).

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

Анализ Таблицы 38 свидетельствует о достоверно ( $p < 0,01$ ) большей выраженности парапанкреатита у больных с ранней ОН по сравнению с больными, у которых не было недостаточности органов в ранние сроки. При этом у больных с недостаточностью трех органов отмечены достоверно ( $p < 0,05$ ) более выраженные изменения забрюшинной клетчатки, как при левостороннем, так и при правостороннем поражении.

Проведена оценка распространенности парапанкреатита по шкале K. Ishikawa у больных с ранней ОН, умерших до 14 суток и переживших 14 суток (оставшиеся в живых до 14 суток, а после 14 суток имевшие любой исход) (Таблица 39).

Таблица 39 – Оценка парапанкреатических изменений по шкале K. Ishikawa у больных ОП с ранней ОН, умерших до 14 суток и переживших 14 суток.

Распространение парапанкреатита	Степень градации парапанкреатита по шкале K. Ishikawa	
	Умершие до 14 суток (n=11)	Пережившие 14 суток. (n=17)
правостороннее	$3,64 \pm 0,43$	$1,94 \pm 0,36 *$
левостороннее	$3,73 \pm 0,49$	$2,82 \pm 0,37$
правостороннее+ левостороннее	$7,36 \pm 0,88$	$4,76 \pm 0,56 *$

\* - достоверность различий  $p < 0,05$  относительно умерших до 14 суток.

Данные Таблицы 39 свидетельствуют о том, что ранняя (до 14 суток) летальность у пациентов с ранней ОН наблюдается достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще у больных с распространенным парапанкреатитом (3-5 степень распространения по правому и (или) левому флангам).



Эти же группы больных были оценены по шкале Balthazar (Таблица 40). При этом достоверных различий в оценке как парапанкреатических изменений, так и изменений объема некроза ПЖ и общего индекса CTSI в исследуемых группах выявлено не было.

Таблица 40 – Параметры шкалы Balthazar у больных ОП с ранней ОН умерших до 14 суток и переживших 14 суток.

Параметры Balthazar	Баллы по шкале Balthazar		Р
	умершие до 14 суток (n=10)	пережившие 14 суток. (n=16)	
Воспалительные изменения	$3,7 \pm 0,15$	$3,5 \pm 0,18$	0,4
Объем некроза ПЖ	$2,6 \pm 0,6$	$2,38 \pm 0,42$	0,77
Индекс тяжести (CTSI)	$6,3 \pm 0,72$	$5,87 \pm 0,46$	0,62

Таким образом, можно сделать следующее заключение. Ранняя органная недостаточность, а точнее полиорганная недостаточность определяла тяжесть течения ОП в первые недели заболевания. ОДН наблюдалась практически у всех больных, развивалась раньше ОССН и ОПП. Комбинация ОДН и ОССН встречалась чаще, чем ОДН и ОПП. Транзиторная (не превышающая по длительности 48 часов) органная недостаточность наблюдалась только при ОДН. Прогноз летального исхода повышался при наличии постоянной (более 48 часов) полиорганной недостаточности и приближался к 100% при комбинации ОДН, ОССН и ОПП.

Данные МСКТ с болюсным контрастированием, выполненным у 26 больных с ранней ОН, свидетельствовали о наличии некротического панкреатита у всех больных: у 22 – с локализацией некроза в ПЖ и у 4 – в

парапанкреатической клетчатке (маркер некроза – острые некротические скопления). 1 тип конфигурации некроза и распространенный парапанкреатит определяли тяжесть течения и развитие органной недостаточности. Шкалу К. Ishikawa целесообразнее использовать для оценки парапанкреатических изменений, чем шкалу воспалительных изменений Balthazar.

## Глава 5. Роль повышения ВБД в развитии ранней органной недостаточности

### 5.1 Внутривнутрибрюшная гипертензия и органная недостаточность

В главе 4 было показано, что полиорганная недостаточность является главной причиной тяжести состояния больных ОП и определяет раннюю летальность. Известно, что внутривнутрибрюшная гипертензия является важным фактором, определяющим развитие полиорганной недостаточности.

В нашей работе проведен анализ лечения 63 больных тяжелым острым панкреатитом (ТОП), поступившим в 1-4 сутки ( $26,4 \pm 3$  часа) от начала заболевания, которым ежедневно производилось внутривнутрипузырное измерение внутривнутрибрюшного давления (ВБД) в первую неделю заболевания по методу I.L.Kron (1984). Внутривнутрибрюшная гипертензия (ВБГ) 1 ст выявлена у 15 (23,8%) пациентов, 2ст - у 16 (25,4%), 3ст – у 12 (19%), 4ст – у 5 (8%). Нормальное ВБД наблюдалось у 15 больных (23,8%) (Таблица 41).

Таблица 41 – Распределение 63 больных по степени внутривнутрибрюшной гипертензии.

Степень ВБГ	ВБД		Число больных	%
	мм рт.ст	см водн.ст		
норма	До 12	До 16	15	23,8
1-я	12-15	16-20	15	23,8
2-я	16-20	21-27	16	25,4
3-я	21-25	28-34	12	19
4-я	>25	>34	5	8

Оценка коморбидности у пациентов с ВБГ проведена по индексу Charlson (Charlson M.E., 1987) (Таблица 42).

Таблица 42 – Оценка коморбидности по индексу Charlson у больных с ВБГ.

Степень ВБГ	Средняя (М)	Ст. ошибка средней (m)	n	p
ВБГ 0 ст	2,07	0,53	15	P>0,05
ВБГ 1 ст	2,8	0,611	15	
ВБГ 2 ст	2,44	0,54	16	
ВБГ 3 ст	3,25	0,509	12	
ВБГ 4 ст	2,2	0,86	5	

Все больные, у которых изучали ВБД по наличию и количеству органических недостаточностей были разделены на 4 группы: 1 группа – недостаточность одного органа (n=15), 2 группа – недостаточность двух органов (n=11), 3 группа – недостаточность трех органов (n=13), 4 группа – без ОН (n=24) (Таблица 43). В 1 группе присутствовала только острая дыхательная недостаточность (ОДН), во 2 группе – сочетание острой дыхательной и острой сердечно-сосудистой недостаточности (ОДН+ОССН), в 3 группе – сочетание острой дыхательной, острой сердечно-сосудистой недостаточности и острого повреждения почек (ОДН+ОССН+ОПП).

Таблица 43 – Распределение 63 больных по группам.

Группы больных	Наличие и вид органической недостаточности	Число больных (%)	Ранняя летальность
1	ОДН	15 (23,8%)	0
2	ОДН+ОССН	11 (17,5%)	8 (72,7%)
3	ОДН+ОССН+ОПП	13 (20,6%)	11 (84,6%)
4	Без ОН	24 (38,1%)	0
Всего		63 (100%)	19 (30,1%)

\*- p<0,05 в сравнении с 4 группой больных.

Как следует из таблицы, при отсутствии ОН и у больных с наличием только одной дыхательной недостаточности летальных исходов в течение первых 2

недель заболевания не было, тогда как ранняя летальность при наличии ПОН (2 и 3 группа) была высокой.

Данные ВБД у изучаемых групп представлены на Рисунке 50. У больных 1-2 групп и без ОН на 1 сутки уровень ВБД достоверно не различался и соответствовал 1 степени ВБГ. У больных 3 группы ВБД в 1 сутки было достоверно ( $p<0,05$ ) выше и соответствовало 2 степени ВБГ. На 3 и 5 сутки у больных 2 группы уровень ВБД так же достоверно ( $p<0,05$ ) повышался до 2 степени ВБГ. У больных 3 группы на 3 и 5 сутки сохранялась ВБГ 2 степени, а на 7 сутки отмечался достоверный ( $p<0,05$ ) подъем до 3 степени. Следует также отметить, что у больных 2 группы при отсутствии достоверных различий с 1 группой и с группой без ОН прослеживалась явная тенденция к увеличению ВБД на 7 сутки. У больных 1 группы ВБГ 1 степени сохранялась только до 3 суток, а затем происходила постепенная нормализация ВБД к 7 суткам. У больных без ОН нормализация ВБД происходила к 3 суткам (статистическая обработка методом Данетта: множественное сравнение с контрольной группой).

Таким образом, наибольшие значения давления в брюшной полости были характерны для больных 2 и особенно 3 групп с наличием полиорганной недостаточности, при этом внутрибрюшная гипертензия у них была постоянной. У больных с одной органной недостаточностью (1 группа) и без ОН внутрибрюшная гипертензия была транзиторной. Выявлен срок – 3 день от начала заболевания, который определял либо положительную, либо отрицательную динамику ВБГ.

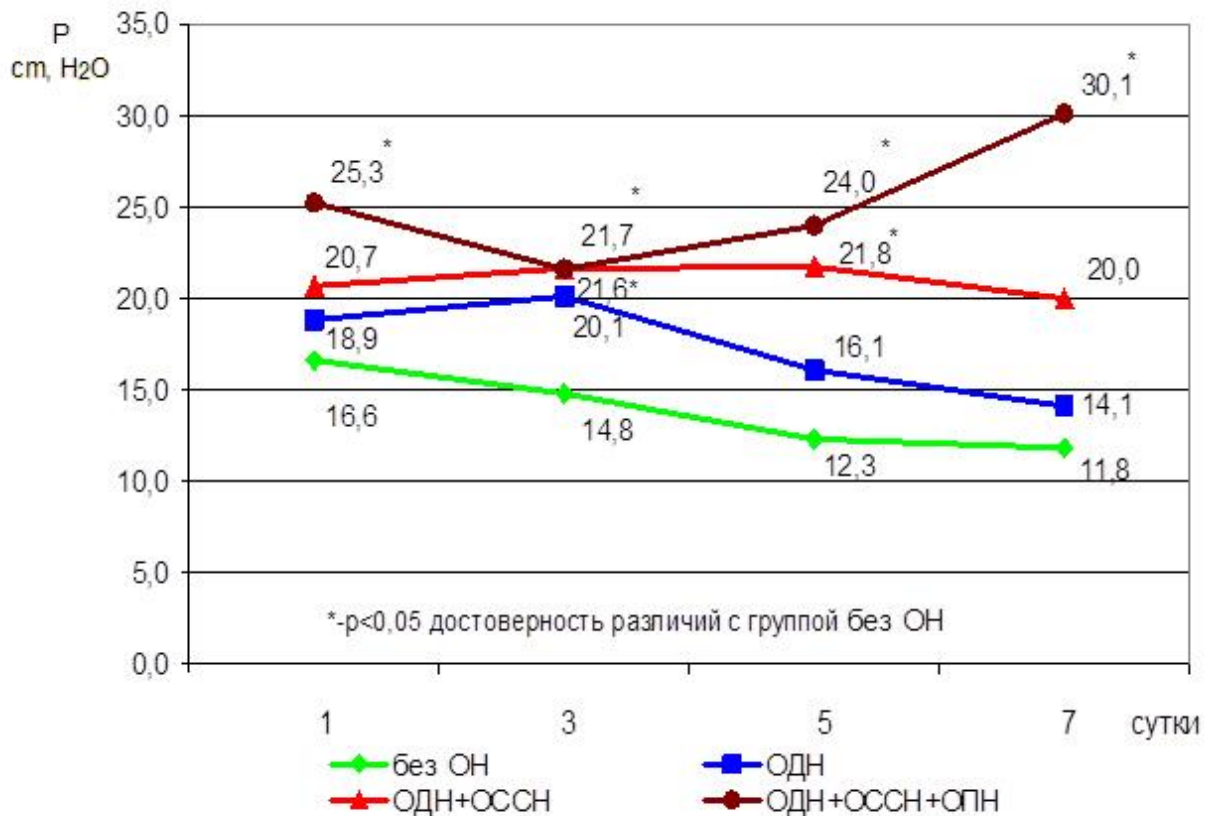


Рисунок 50 – Динамика внутрибрюшного давления у больных с наличием и отсутствием ОН.

У 5 пациентов (33 %) 1 группы наблюдалась транзиторная ранняя ОН (до 48 часов). Повышение ВБД у этих больных было так же транзиторным: в первые 3 суток ВБД было на уровне 2 ст. Разрешение органной недостаточности у этих больных наблюдалось к 4 суткам заболевания, при этом нормализация ВБД наступила к 3 суткам заболевания. Другими словами динамика ВБД и ОН у этих больных была одинаковой.

Умерли в первые 2 недели от начала заболевания 19 из 63 больных (30,1%) в среднем на  $8,8 \pm 0,6$  сутки (Таблица 43). У всех отмечались признаки полиорганной недостаточности: у 8 – ОДН+ОССН, у 11 – ОДН+ОССН+ОПП. Из 15 больных 1 группы и из 24 пациентов без ОН ранней летальности не отмечено, а из 24 больных 2 и 3 групп в первые 2 недели умерло 19 (79%) больных. Летальность же у больных 1 группы и у больных без ОН связана с гнойными осложнениями и наступила после 14 суток от начала заболевания.

Изучена корреляция показателей ВБД и АРАСНЕ II. Отмечена достоверная ( $p < 0,01$ ) средняя прямая корреляционная связь ( $r = 0,57$ ) между показателями ВБД и АРАСНЕ II (Рисунок 51) и умеренная прямая корреляционная связь ( $r = 0,31$ ) между ВБД и MODS II (Рисунок 52).

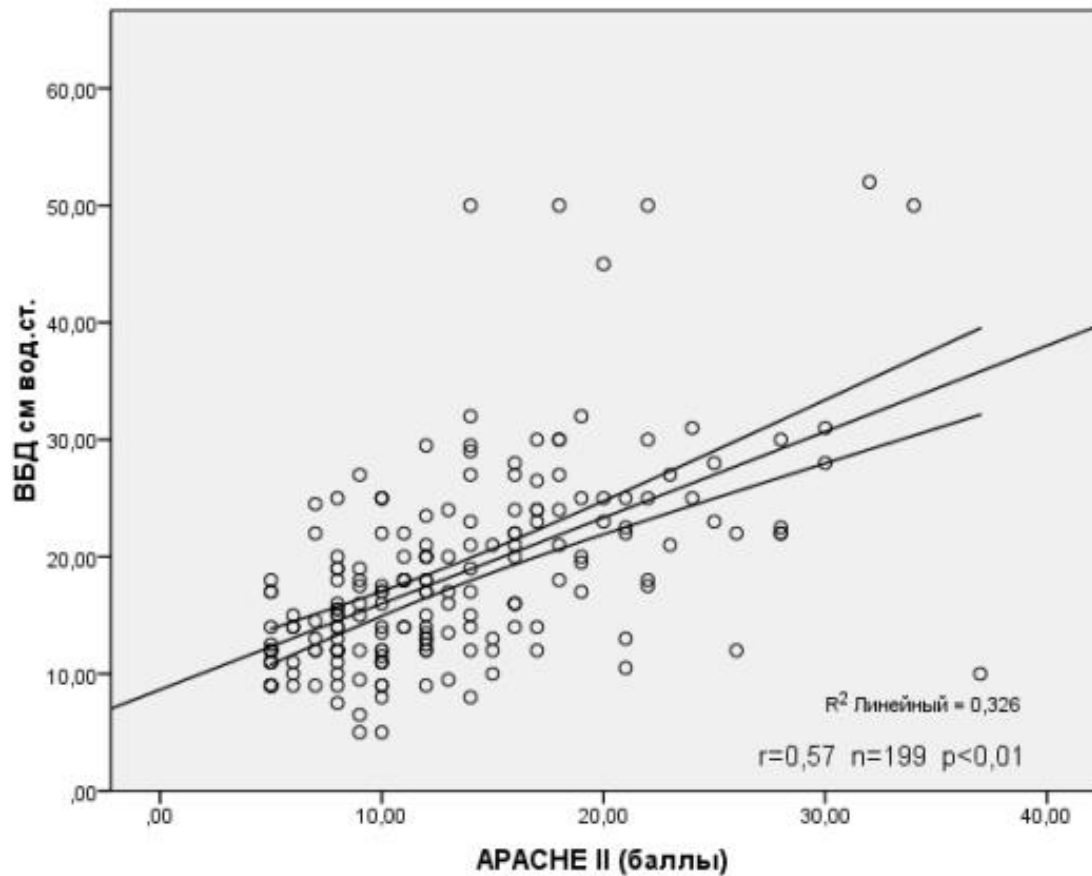


Рисунок 51 – Корреляция между ВБД и АРАСНЕ II у больных ОП.

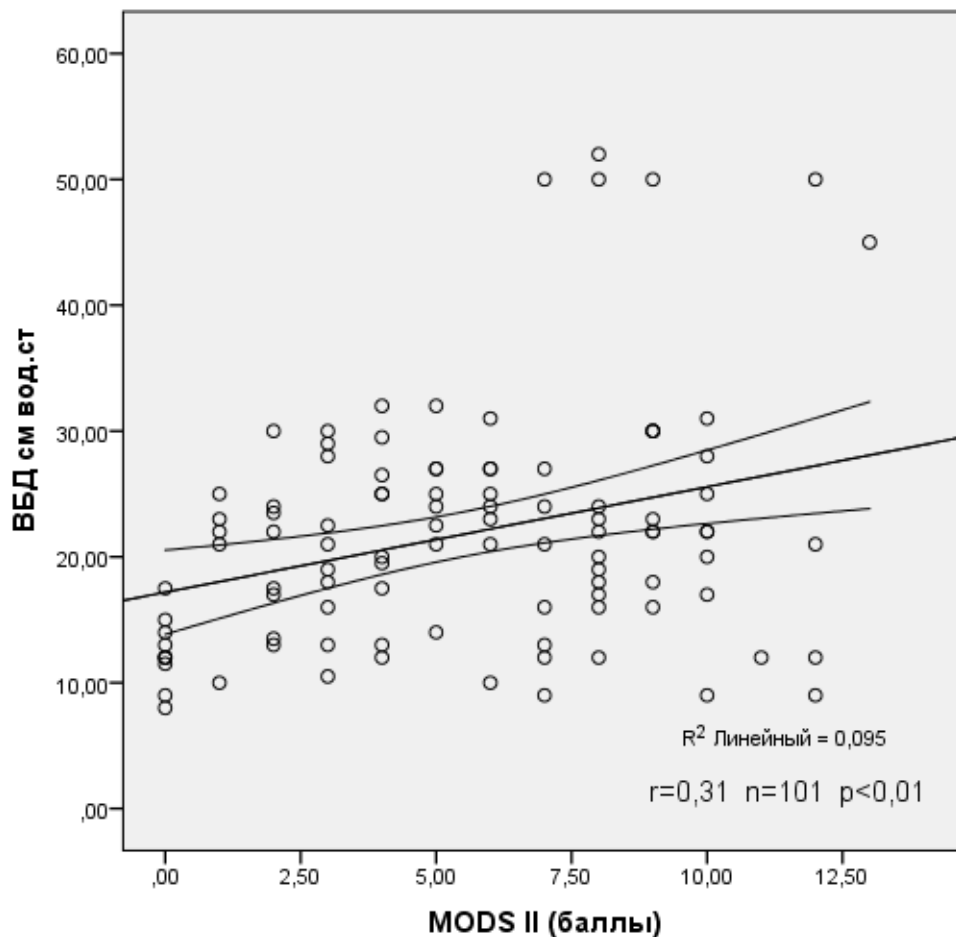


Рисунок 52 – Корреляция между ВБД и MODS II у больных ОП.

Известно, что брюшное перфузионное давление (БПД) является основным показателем кровотока в органах брюшной полости и забрюшинного пространства при ВБГ. Фильтрационный градиент (ФГ) помимо перфузии почечной ткани определяет градиент давления при клубочковой фильтрации. Оба этих параметра зависят от ВБД и среднего АД. Для адекватной перфузии органов брюшной полости и фильтрации мочи БПД должно быть выше 60 мм рт.ст., а ФГ – выше 50 мм рт.ст.

На Рисунках 53 и 54 представлена динамика брюшного перфузионного давления и фильтрационного градиента у пациентов рассматриваемых групп (у больных 2 и 3 группы с целью поддержания адекватной гемодинамики применялись вазоактивные препараты). Отмечены достоверно низкие показатели ФГ и заметна явная тенденция к низкому БПД у пациентов 3 группы, что



подтверждает тезис о влиянии пониженного БПД и ФГ на развитие почечной недостаточности.

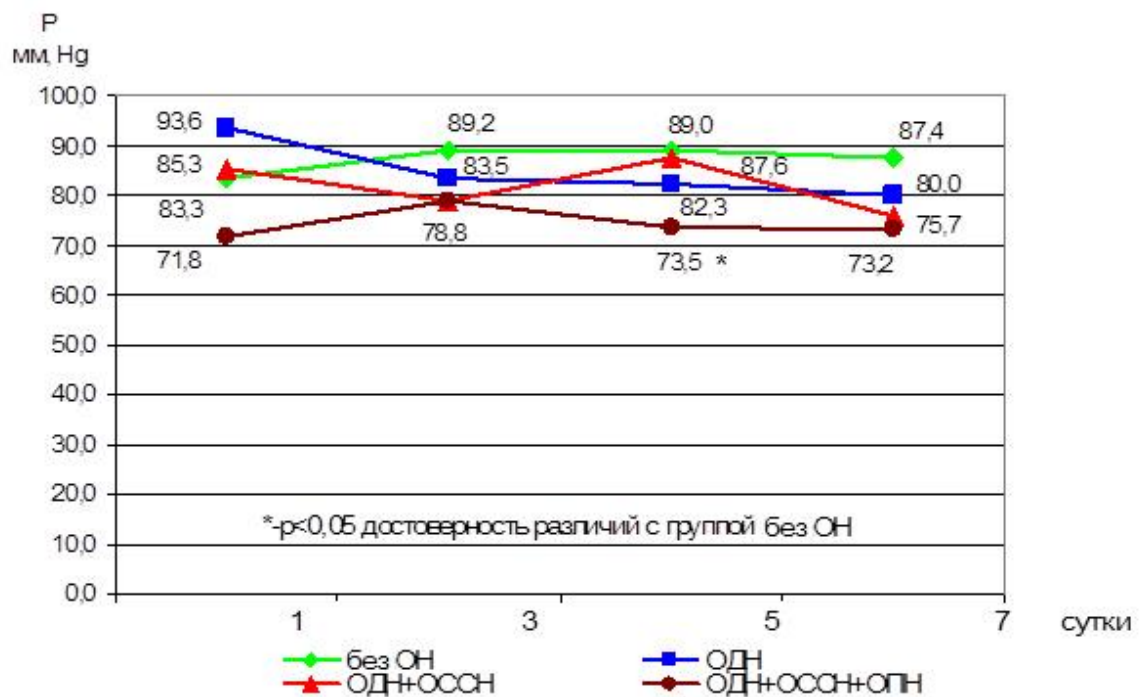


Рисунок 53 – Динамика брюшного перфузионного давления у больных различных групп.

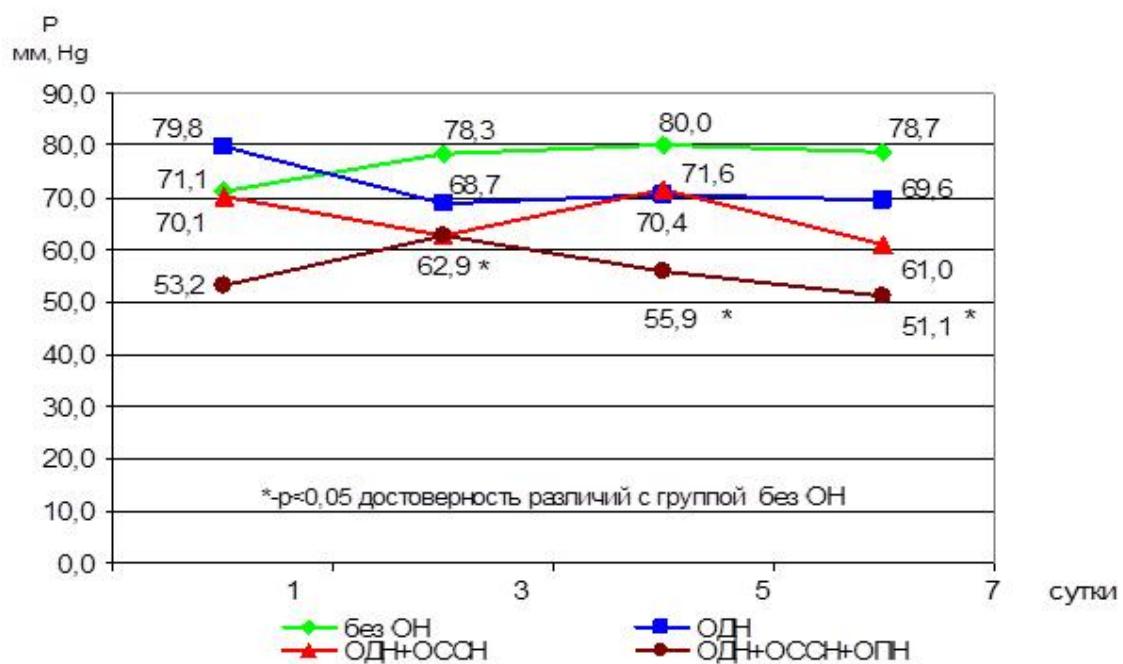


Рисунок 54 – Динамика фильтрационного градиента у больных различных групп.

Мы отметили, что чем больше у пациента органических недостаточностей, тем ниже показатели БПД и ФГ. Достоверные различия ( $p<0,05$ ) по этим показателям появились у пациентов с недостаточностями трех органов в сравнении с пациентами без ОН. При этом, достоверные различия ( $p<0,05$ ) по ФГ у больных с 3-мя ОН наблюдались с 3 суток в сравнении с пациентами без ОН, что еще раз подтверждает значимость этого срока для прогноза течения заболевания у больных с наличием органической недостаточности (Дюжева Т.Г., 2009).

В Таблице 44 представлены данные ВБД, АРАСНЕ II, БПД и ФГ у выживших ( $n=33$ ) и умерших ( $n=30$ ) больных. По показателям БПД и ФГ выявлены достоверные различия ( $p<0,01$ ) на 5-7 сутки заболевания. По показателям ВБД, АРАСНЕ II достоверные различия ( $p<0,01$ ) выявлены с 1 суток между умершими и выжившими пациентами (Таблица 44).

Таблица 44 – Показатели БПД, ФГ, ВБД и АРАСНЕ II у выживших и умерших больных ОП.

сутки		n	ВБД	n	АРАСНЕ II	n	БПД	n	ФГ
1	выжившие	33	$18,1 \pm 1,8$	33	$10,9 \pm 0,8$	33	$86,0 \pm 3,6$	33	$72,7 \pm 3,6$
	умершие	30	$21,8 \pm 1,4^*$	30	$16,7 \pm 1,3^*$	30	$82,2 \pm 4,4$	30	$66,2 \pm 5,0$
3	выжившие	33	$17,8 \pm 1,6$	33	$10,5 \pm 0,7$	33	$85,4 \pm 2,1$	33	$72,3 \pm 2,7$
	умершие	30	$19,6 \pm 1,2$	30	$15,3 \pm 1,1^*$	30	$82,2 \pm 3,6$	30	$67,7 \pm 3,7$
5	выжившие	33	$13,6 \pm 0,8$	33	$9,5 \pm 0,8$	33	$88,2 \pm 2,1$	33	$78,1 \pm 2,1$
	умершие	27	$21,8 \pm 1,9^*$	27	$16,6 \pm 1,3^*$	27	$78,3 \pm 3,6^*$	27	$62,3 \pm 4,3^*$
7	выжившие	33	$12,0 \pm 0,6$	33	$8,9 \pm 1,1$	33	$84,6 \pm 1,6$	33	$75,8 \pm 1,8$
	умершие	25	$25,5 \pm 2,8^*$	25	$18,6 \pm 1,4^*$	25	$71,4 \pm 4,8^*$	25	$52,6 \pm 6,5^*$

\*-  $p<0,01$  при сравнении показателей умерших и выживших пациентов.

## 5.2 Внутрибрюшное давление и парапанкреатит

Парапанкреатические изменения оценены на основе интраоперационных данных и по данным МСКТ. Парапанкреатические изменения оценивались по шкале К. Ishikawa, так как ранее было показано (см. главу 4), что именно эта шкала в отличие от шкалы Balthazar дает детальную оценку распространенности парапанкреатита. КТ- исследования были проведены у 27 больных ОП с мониторингом ВБД. Локальные формы (1-2 ст по шкале К. Ishikawa) поражения забрюшинной клетчатки (ЗК) наблюдались у 10 больных, распространенные (3-5 ст) – у 17 больных. Срок от начала заболевания был сравним при локальных формах поражения ( $23,2 \pm 4,4$  часа) и при распространенном парапанкреатите ( $28,3 \pm 4,1$  часов).

У больных с распространенным парапанкреатитом показатели ВБД и показатели АРАСНЕ II были достоверно выше с 1 по 7 сутки, чем у больных с локальными формами ( $p < 0,01$ ) (Рисунки 55, 56).

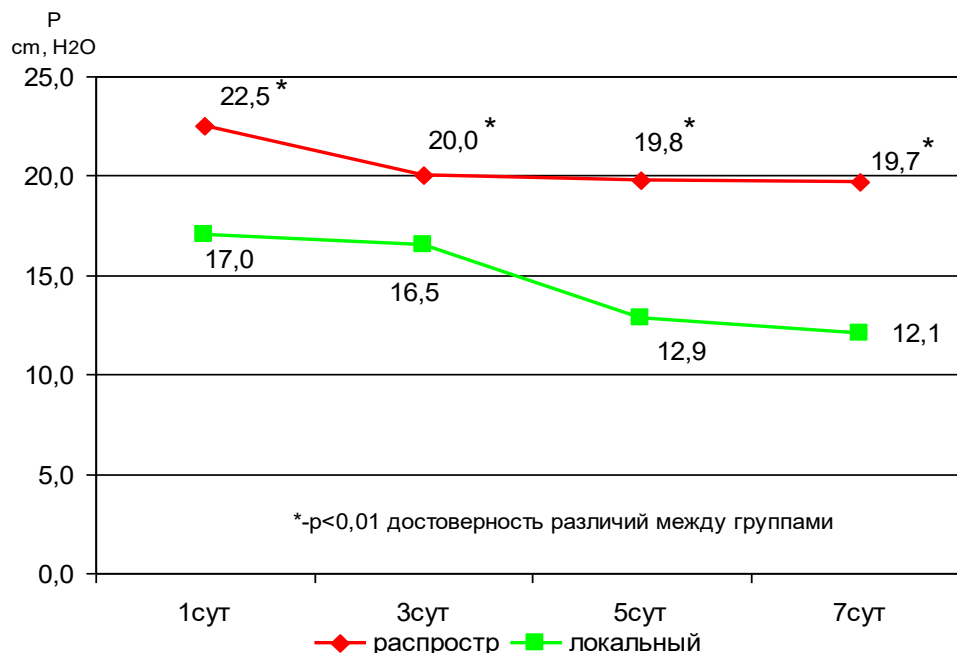


Рисунок 55 – Динамика показателей ВБД в течение 7 дней при локальном и распространенном парапанкреатите.

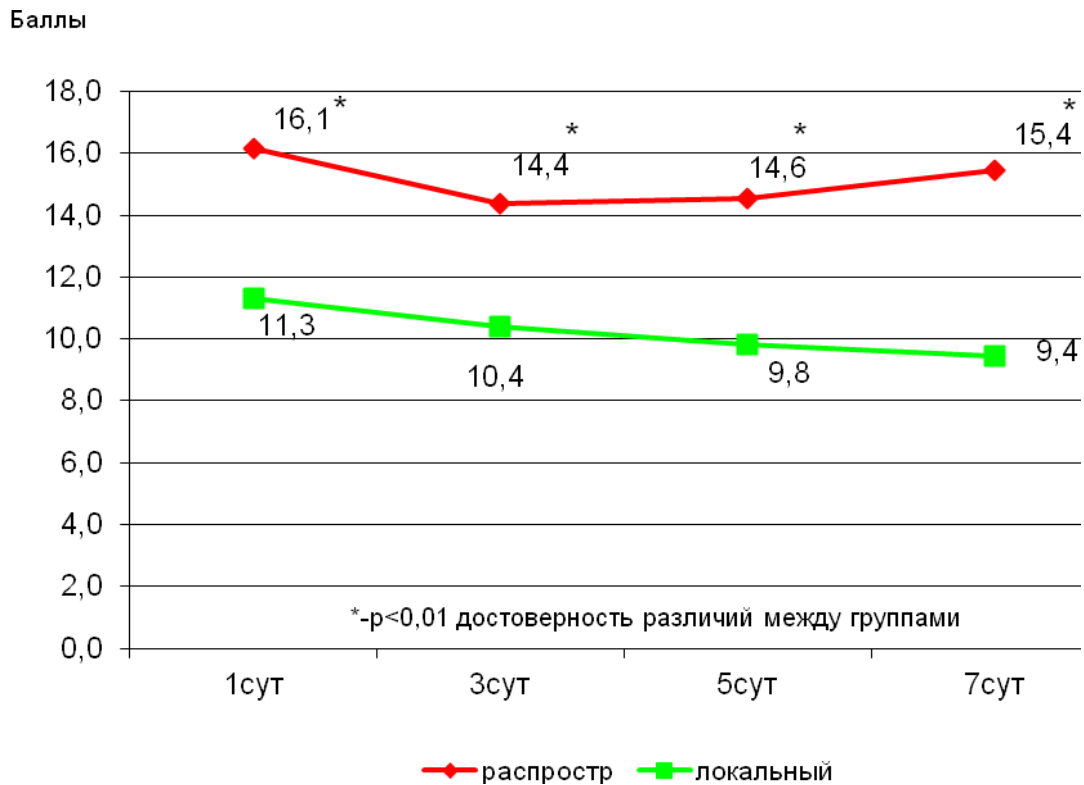


Рисунок 56 – Динамика показателей АРАСНЕ II в течение 7 дней при локальном и распространенном парапанкреатите.

Следует отметить, что при локальном парапанкреатите, начиная с 3 суток, отмечено достоверное снижение ВБД, тогда как при распространенном поражении забрюшинной клетчатки внутрибрюшная гипертензия сохранялась (Дюжева Т.Г., 2014).

Распространенное поражение забрюшинной клетчатки больше, чем наличие выпота в брюшной полости, определяло стойкое повышение внутрибрюшного давления. Об этом свидетельствуют данные, представленные в Таблице 45. Рассмотрены 48 больных с наличием ВБГ 1-4 степени. Санацию и дренирование брюшной полости при ферментативном перитоните производили в 1-3 сутки от момента заболевания. Не отмечено достоверных различий в количестве выпота в брюшной полости между больными с различной степенью ВБГ, выявлена тенденция к повышению жидкости у больных с локальным парапанкреатитом (ЛП). Число больных с распространенным парапанкреатитом (РП) прогрессивно

увеличивалось при повышении степени ВБГ ( $r=0,99$ ), при этом возрастало число больных с недостаточностью нескольких органов ( $r=0,79$ ).

Таблица 45 – Характеристика больных ОП с различной степенью ВБГ по выпоту в брюшной полости, поражению забрюшинной клетчатки и недостаточности органов.

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

\*-  $p<0,05$  в сравнении с группой больных с ВБГ 1 ст.

Из Таблицы 45 видно, что на частоту развития ОН оказывают влияние 2 показателя: распространенный парапанкреатит и степень ВБГ. Причем степень ВБГ может являться прямым следствием РП.

Таким образом, именно распространенное поражение забрюшинной клетчатки может играть ведущую роль в поддержании внутрибрюшной гипертензии после санации и дренирования жидкостных скоплений в брюшной полости (Дюжева Т.Г., 2018).

При наличии 1-2 степени поражения забрюшинной клетчатки (ЗК) по шкале К. Ishikawa в сроки 1, 3, 5 и 7 сутки ВБГ составила  $13 \pm 0,3$ ,  $17 \pm 2$ ,  $16 \pm 4$  и  $12 \pm 2$  см водн.ст. При поражении ЗК 3 степени –  $19 \pm 3$ ,  $17 \pm 2$ ,  $15 \pm 2$  и  $13 \pm 2$  см водн. ст., при 4-5 степени, соответственно,  $22 \pm 3$ ,  $20 \pm 2$ ,  $23 \pm 4$  и  $21 \pm 5$  см водн. ст. (Рисунок 57). Показатели ВБД у больных 4-5 и 1-2 степенью поражения ЗК на 1 и

7 сутки достоверно различны ( $p < 0,05$ ). При парапанкреатите (4-5ст) не отмечено снижения ВБД в течение 7 суток.

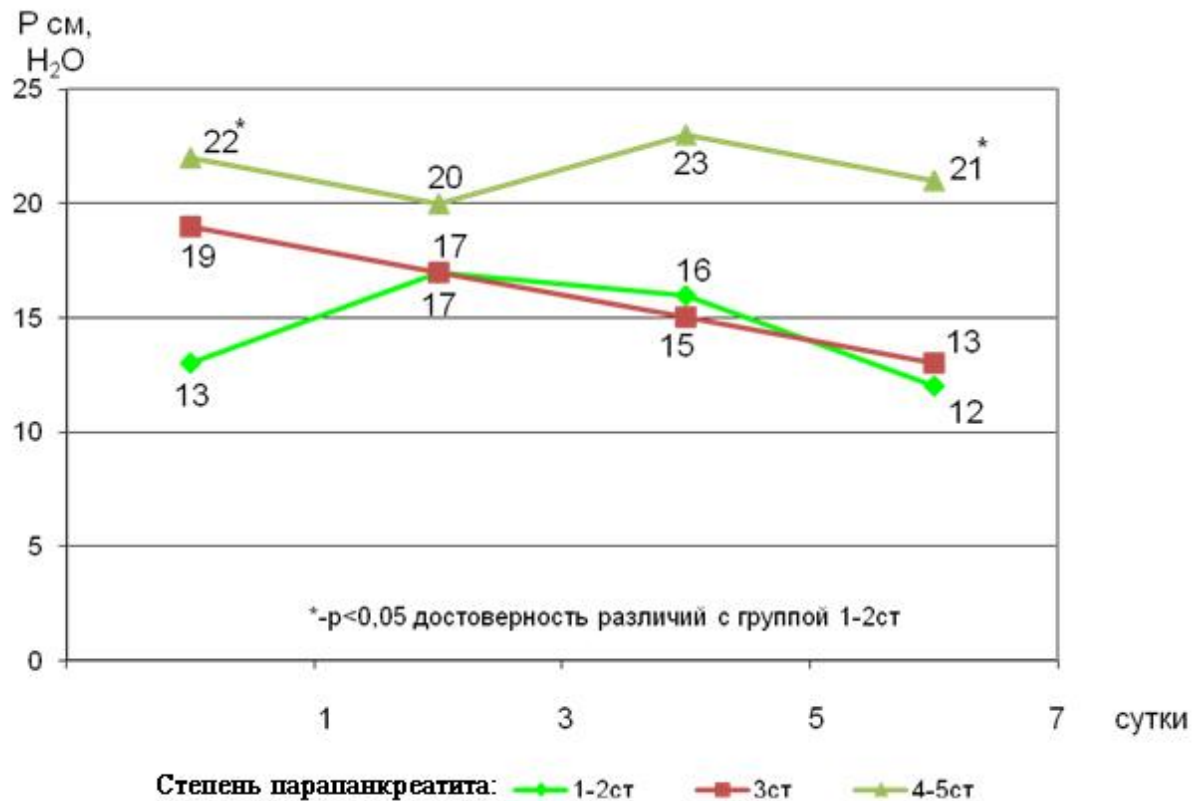


Рисунок 57 – Оценка ВБД в зависимости от распространенности парапанкреатита по шкале К. Ishikawa в течение первой недели заболевания.

Летальность в сроки 14 дней от начала заболевания среди 48 больных с 1-4 степенью ВБГ составила 37,5% (умерли 18 больных): с ВБГ 1 степени – 6,6% (умер 1 больной), с ВБГ 2 степени – 37,5% (умерли 6 больных), с ВБГ 3 степени – 58,3% (умерли 7 больных), с ВБГ 4 степени – 80% (умерли 4 больных). У всех был РП. В последующем гнойные осложнения возникли у 14 (46,6%) из 30 оставшихся в живых. Поздняя летальность составила 18,7% (умерли 9 больных, у 8 из них был РП).

В Таблице 46 представлены данные развития ОН, распространенного парапанкреатита и ранней летальности у больных с различной степенью ВБГ.

Таблица 46 – Органная недостаточность, распространенный парапанкреатит и ранняя летальность у больных ОП с различной степенью ВБГ.

Степень ВБГ	n	Число больных с ОН	Распространенный парапанкреатит	Летальность до 14 суток
0ст	15	3 (20%)	3 (33,3%)	1 (6,6%)
1ст	15	7 (47%)	7 (47%)	1 (6,6%)
2ст	16	14 (87,5%)*	11 (69%)*	6 (37,5%)*
3ст	12	11 (91,7%)*	9 (75%)*	7 (58,3%)*
4ст	5	4 (80%)*	5 (100%)*	4 (80%)*
Всего	63	39 (61,9%)	37(58,7%)	19 (30,1%)

\*-  $p < 0,05$  в сравнении с группой больных без ВБГ.

Данные свидетельствуют, что при увеличении степени ВБГ, увеличивалось число больных с РП и летальными исходами – прямая, очень сильная корреляционная связь  $r=0,99$  и  $r=0,97$  соответственно. Таким образом, внутрибрюшная гипертензия может быть обусловлена распространенным парапанкреатитом и служить критерием тяжести ОП, определяющим развитие органной недостаточности и летальности.

### 5.3 Абдоминальный компартмент синдром

По определению WSACS абдоминальный компартмент синдром – это стойкое повышение внутрибрюшного давления более 20 мм рт.ст. (27 см вод.ст.) (с или без снижения брюшного перфузионного давления ниже 60 мм рт.ст.), которое ассоциируется с новой органной дисфункцией / недостаточностью.

АКС = ВБД > 20 ммНг (27 смН<sub>2</sub>O) + 1 органная недостаточность.

Были выделены больные ТОП имеющие хотя бы одну органную недостаточность со стойким или эпизодическим подъемом внутрибрюшного давления выше 27 см вод.ст.

Таких больных было 14 (22%): у 1 больного отмечена только ОДН, у 5 – сочетание ОДН и ОССН, у 8 пациентов – ОДН+ОССН+ОПП. Динамика показателей ВБД, АРАСНЕ II, БПД и ФГ у пациентов с АКС представлены на Рисунке 58.

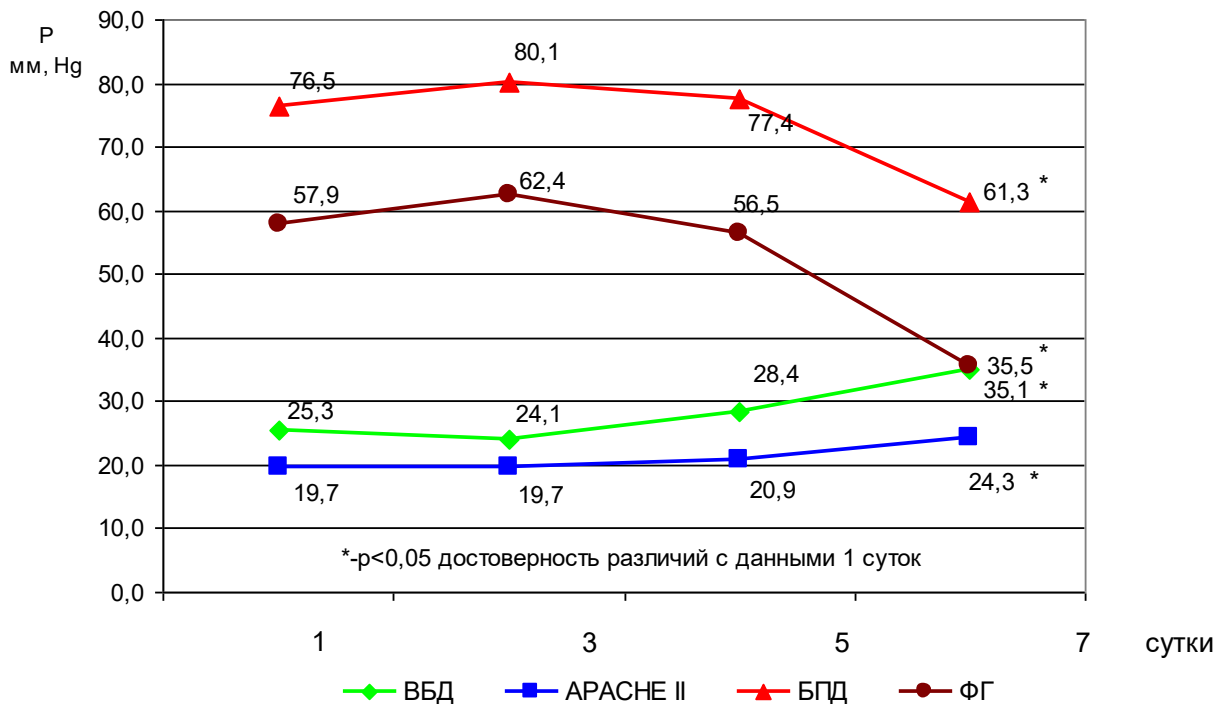


Рисунок 58 – Динамика показателей ВБД, АРАСНЕ II, БПД и ФГ у пациентов с АКС.

Из Рисунка 58 видно, что у больных с АКС наблюдалось достоверное ( $p<0,05$ ) прогрессивное нарастание ВБД и баллов по шкале АРАСНЕ II, в тоже время отмечается достоверное ( $p<0,05$ ) снижение БПД и ФГ к концу 1 недели заболевания.

У 3 пациентов ВБГ 3-4 степени имела транзиторный характер и сохранялась в течение 3 дней – эти пациенты остались живыми. У 11 (16,9%) пациентов ВБГ 3-4 степени имела стойкий характер, все эти больные умерли в сроки от 5 до 19 суток от начала заболевания.



## 5.4 Другие факторы, влияющие на ВБД

### *Баланс жидкости у больных ОП*

Пациенты с тяжелым ОП и ПОН нуждаются в массивной инфузионной терапии. Чем раньше начата инфузионная терапия у больных ОП, тем лучше исход заболевания. Но ее использование у больных с ВБГ должно быть очень осторожное, так как неконтролируемая инфузия (без учета ВБД и суточного баланса жидкости) приводит к секвестрации жидкости в брюшную полость и забрюшинное пространство, что способствует еще большему повышению ВБД и инициирует или усугубляет ПОН. По рекомендациям экспертов WSACS (World Society of the Abdominal Compartment Syndrome) для предупреждения развития ВБГ и АКС необходимо избегать введения более 5 литров инфузионных растворов в сутки и придерживаться по возможности нулевого суточного баланса жидкости. Инфузионная терапия должна проводиться осторожно, с постоянным мониторингом суточного баланса жидкости, чтобы избежать избыточную водную нагрузку у больных с ВБГ/АКС (Kirkpatrick A.W., 2013; Aggarwal A., 2014).

Предпочтение в инфузионной терапии у больных с ОП следует отдавать раствору Рингера с его болюсным введением в первый час 20 мл/кг (1-1,5л), с последующим введением 3 мл/кг/ч в 1-2 сутки, но не более 4 литров в сутки. Критериями успешного проведения инфузионной терапии служат: увеличение диурезу более 0,5 мл/кг/ч, уровень гематокрита 25-35%, снижение мочевины крови. Использование в качестве мониторинга ЦВД - не рекомендуется, вследствие секвестрации жидкости в третье пространство. Использование коллоидов возможно при условии снижения уровня альбумина крови ниже 20 г/л или уровня гематокрита ниже 35%. Продолжительность водной нагрузки должна составлять 1-2 дня, затем необходимо проводить инфузионную терапию в режиме нулевого водного баланса (de-Madaria E., 2011; Wu B.U., 2011; Aggarwal A., 2014; Lipinski M., 2015; Iqbal U., 2018).

Из всех 63 наблюдаемых пациентов была выделена группа (1 группа) больных ( $n=9$ ), у которых суммарный положительный баланс жидкости за первые 7 суток болезни превысил 11 литров (средний показатель  $16286,3 \pm 1997$  мл). Вторую группу составили все остальные пациенты  $n=54$  (средний суммарный положительный баланс жидкости составил  $4523,2 \pm 409$  мл) ( $p<0,001$ ). Средний положительный баланс жидкости в перерасчете на сутки в 1-ой группе составило 2326 мл, во второй – 646 мл.

Ниже сравниваются показатели ВБД, АРАСН II, БПД и ФГ в обеих группах больных (Таблица 47). Имеется достоверное ( $p<0,05$ ) различие показателей по всем параметрам в сравниваемых группах.

Таблица 47 – Показатели ВБД, АРАСН II, БПД и ФГ у больных с положительным водным балансом более и менее 11л за первую неделю заболевания.

Сутки лечения	Группы по сумм-ному «+» балансу жидкости	n	ВБД	n	АРАСН II	n	БПД	n	ФГ
1	более 11 л	9	$23,4 \pm 1,0^*$	9	$16,3 \pm 1,8^*$	9	$74,6 \pm 8,1^*$	9	$57,4 \pm 8,4^*$
	менее 11л	54	$19,0 \pm 1,2$	54	$13,4 \pm 1,0$	54	$86,7 \pm 2,7$	54	$72,7 \pm 3,1$
3	более 11 л	9	$18,3 \pm 1,9$	9	$15,0 \pm 1,4^*$	9	$78,0 \pm 6,7^*$	9	$64,5 \pm 6,0^*$
	менее 11л	54	$18,7 \pm 1,1$	54	$12,4 \pm 0,8$	54	$84,9 \pm 2,1$	54	$71,1 \pm 2,4$
5	более 11 л	7	$22,9 \pm 3,5^*$	7	$15,1 \pm 1,8^*$	7	$84,2 \pm 4,4$	7	$67,4 \pm 5,5^*$
	менее 11л	51	$16,3 \pm 1,1$	51	$12,2 \pm 1,0$	51	$83,9 \pm 2,3$	51	$72,0 \pm 2,7$
7	более 11 л	7	$29,6 \pm 4,8^*$	7	$18,4 \pm 2,4^*$	7	$65,1 \pm 7,6^*$	7	$43,4 \pm 10,6^*$
	менее 11л	48	$15,6 \pm 1,4$	48	$11,9 \pm 1,2$	48	$81,5 \pm 2,3$	48	$70,0 \pm 3,1$

\*-  $p<0,05$  в сравниваемых группах больных.

АКС в 1 группе наблюдался у 4 пациентов (44,4%), а во второй – у 6 (11,1%) ( $p<0,05$ ). Все пациенты 1 группы умерли на  $11,0 \pm 1,8$  сутки от полиорганной недостаточности. Длительный положительный водный баланс более 2 литров в

сутки в течение первой недели заболевания мог явиться важным фактором, способствующим развитию ВБГ и АКС у больных ТОП.

### *Парез кишечника*

В настоящее время в патогенезе ВБГ при ТОП большое внимание уделяется парезу кишечника. Парез кишечника помимо увеличения ВБД способствует транслокации микробных агентов из просвета кишки в пораженные ткани, увеличивая гнойные осложнения.

Для оценки пареза кишечника произведено измерение суммарного отделяемого по назогастральному зонду за 1-ю неделю у изучаемых больных ТОП. Все больные по степени ВБГ были разделены на 5 групп (отсутствие ВБГ, 1-4 степени ВБГ). У больных с нормальным ВБД (n=15) суммарное отделяемое по НГЗ составило  $1186 \pm 333$  мл, у больных с ВБГ 1 степени (n=15) –  $1723 \pm 486$  мл, с ВБГ 2 степени (n=16) –  $1653 \pm 430$  мл, с ВБГ 3 степени (n=12) –  $2282 \pm 571$  мл, с ВБГ 4 степени (n=5) –  $3550 \pm 2290$  мл (Рисунок 59).

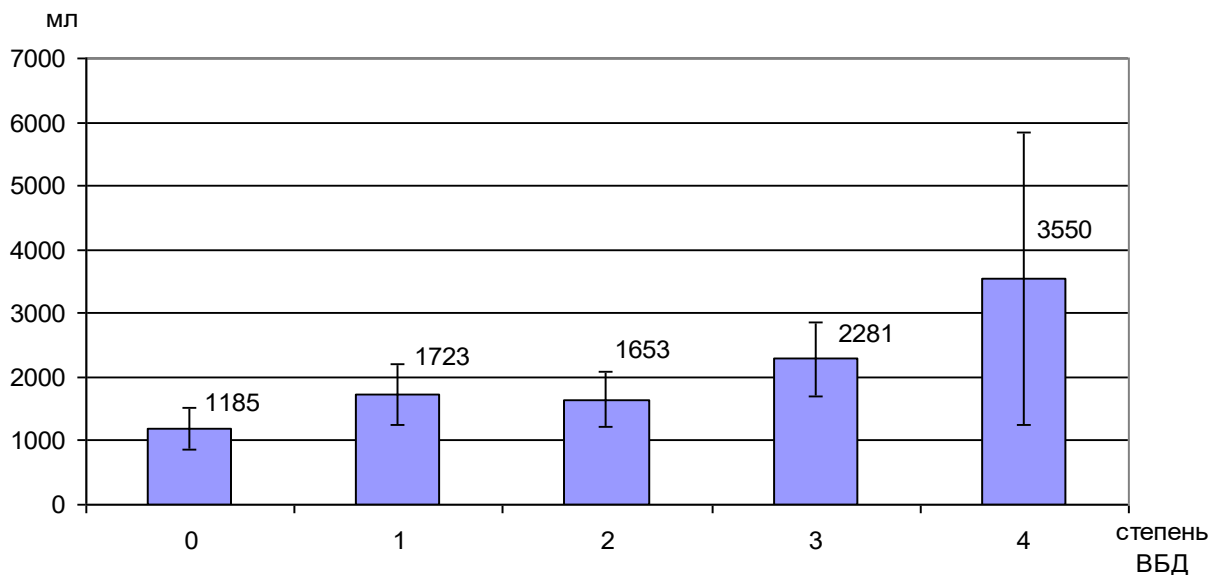


Рисунок 59 – Объем отделяемого по назогастральному зонду у больных с различной степенью внутрибрюшной гипертензии.

Хотя при сравнении с группой больных без ВБГ различия не достоверны, имеется тенденция к зависимости между повышением степени ВБГ и количеством отделяемого по назогастральному зонду.

Для изучения влияния выраженности пареза кишечника на частоту гнойных осложнений при ТОП все больные были разделены на 2 группы: в первую группу (n=24) вошли пациенты без гнойных осложнений, во вторую (n=20) пациенты с развившимися гнойными осложнениями. Пациенты, умершие в первые 14 суток в эту группу не входили. Оценивалось суммарное отделяемое по НГЗ в 1 неделю заболевания. В 1 группе этот показатель составил –  $1317 \pm 340$  мл, во второй –  $1963 \pm 375$  мл ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 60).

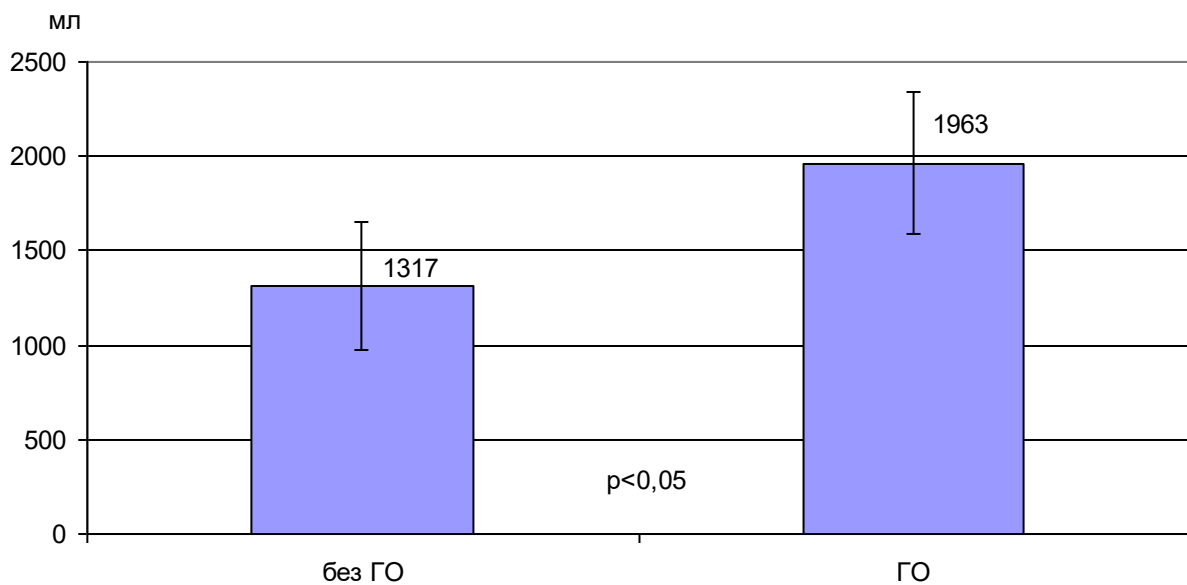


Рисунок 60 – Объем жидкости, отделяемой по назогастральному зонду у больных с последующими гнойными осложнениями и без них.

Таким образом, парез кишечника является одним из факторов развития гнойных осложнений у больных ОП после 2 недели заболевания. Необходимо проводить ранние профилактические мероприятия, направленные на борьбу с парезом кишечника у больных ТОП.

### ***ВБД и дренирование брюшной полости***

При наличии выпота в брюшной полости, жидкостных образований, гематом, абсцессов с целью снижения ВБД необходимо проведение их дренирования (Белоклоков С.В., 2011; Kirkpatrick A.W., 2013).

У больных ТОП при наличии свободной жидкости в брюшной полости необходимо раннее ее отведение. Это способствует снижению энзимной нагрузки на организм, предотвращает инфицирование выпота, способствует разрешению пареза кишечника и уменьшает внутрибрюшное давление.

Для изучения последнего тезиса было обследовано 13 пациентов ТОП с выпотом в брюшной полости. Всем пациентам была выполнена диагностическая лапароскопия с последующим дренирование брюшной полости. Всем были произведены измерения ВБД до и в первые сутки после дренирования брюшной полости (Рисунок 61).

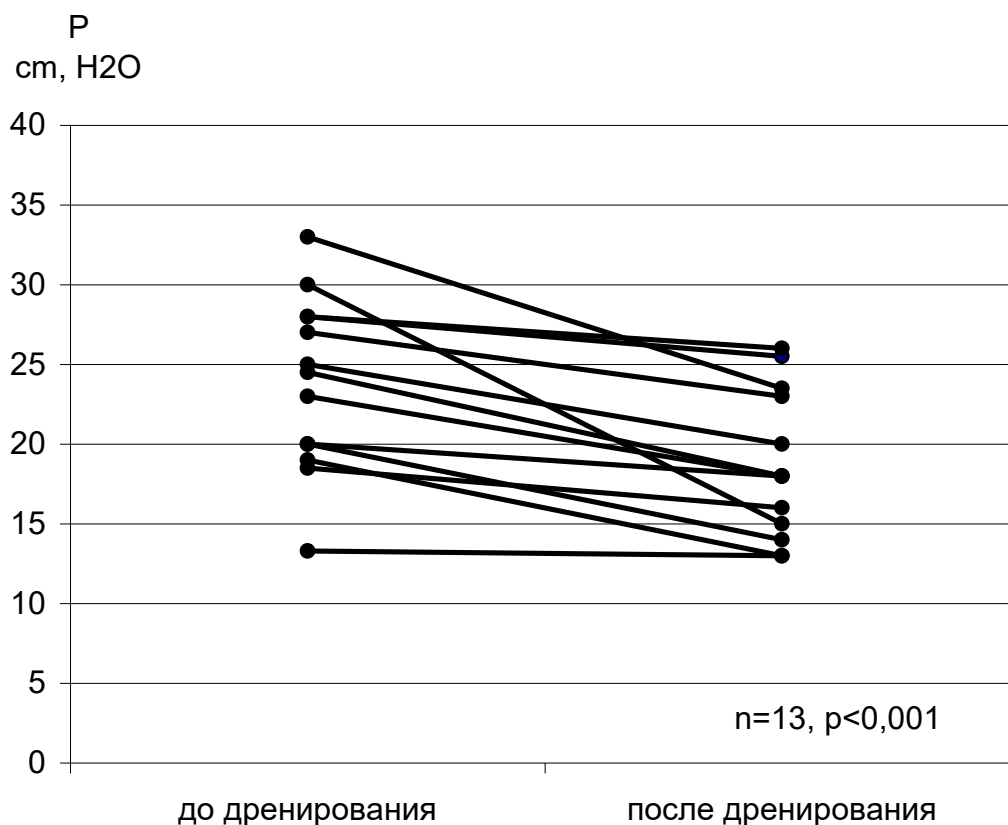


Рисунок 61 – Показатели ВБД до и после дренирования брюшной полости.

Сравнения произведены при помощи парного критерия Стьюдента. Выявлены достоверные различия ( $p < 0,001$ ) в изменении ВБД у больных ТОП до и после дренирования брюшной полости по поводу ферментативного выпота.

### ***Влияние миорелаксации на ВБД***

Краткая, пробная миорелаксация может быть проведена у пациентов с умеренной ВБГ до тех пор, пока не будут выполнены другие мероприятия по снижению ВБД (Kirkpatrick A.W., 2013).

Было проведено исследование по влиянию миорелаксации на внутрибрюшное давление у пациентов ( $n=10$ ) с ТОП. Производилось измерение ВБД до наркоза, во время эндотрахеального наркоза с полной миорелаксацией до хирургического вмешательства и по окончании хирургического вмешательства и миорелаксации. Было показано, что при введении миорелаксантов происходит достоверное ( $p < 0,01$ ) снижение ВБД с последующим возвращением до исходных цифр после восстановления нейромышечной проводимости (Рисунок 62). Максимальное снижение ВБД происходило через 5 минут после введения миорелаксантов. Данные обработаны дисперсионным анализом методом повторных измерений.

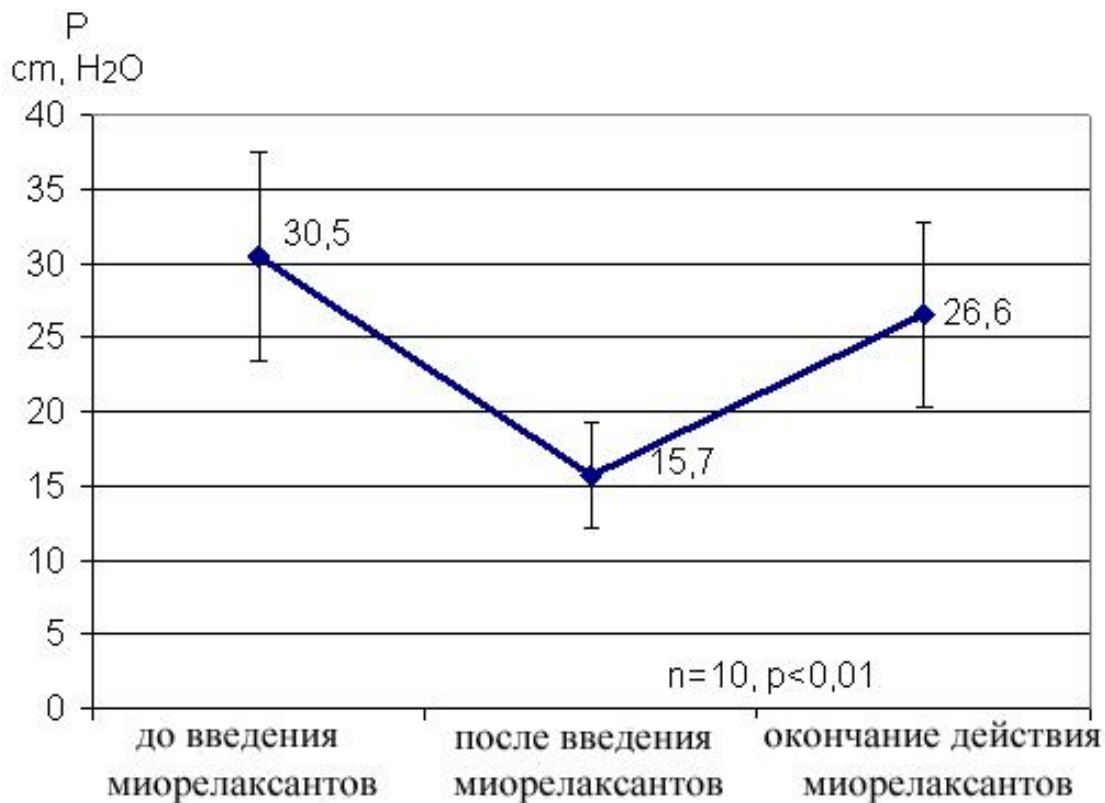


Рисунок 62 – Показатели ВБД до, во время и после действия миорелаксантов у больных ТОП.

Некоторые авторы считают, что существует опасность развития длительной слабости скелетных мышц при применении миорелаксантов у тяжелых больных после отмены препаратов. При необходимости в их использовании длительное, чем первые часы ИВЛ, они должны доставляться постоянной инфузией или периодическими болюсами с мониторингом глубины нервно-мышечной блокады (Dellinger R.P., 2004).

Таким образом, определяющими факторами ТОП на ранней стадии являются наличие органной дисфункции и распространенный парапанкреатит. У больных с ПОН, начиная с 3 суток болезни, отмечаются стойкие, достоверно ( $p<0,05$ ) высокие показатели ВБД, относительно больных без органических нарушений. Показатели ВБД имеют положительную корреляционную связь с показателями АРАСНЕ II. У больных ТОП с развившимся АКС летальность составила 78,6%

(умерло 11 из 14 пациентов). Снижение ВБД у больных с АКС является определяющим фактором выживаемости. Показатель ВБД наряду с АРАСНЕ II является прогностическим критерием течения ОП у больных на ранней стадии заболевания. Показатель ВБД наряду с индексом АРАСНЕ II позволяет на раннем этапе заболевания предположить неблагоприятный исход. Транзиторная ВБГ в течение 3 суток от начала заболевания с последующим снижением ВБД на 5 сутки, характерная для больных с локальным поражением забрюшинной клетчатки, является важным фактором выживаемости. Стойкая ВБГ в течение 1 недели у больных ОП указывает на неблагоприятный исход заболевания (Гальперин Э.И., 2009). Определяющим признаком стойкой ВБГ (повышение ВБД в течение 5-7 дней), сопровождающейся полиорганной недостаточностью и развитием АКС является распространенный парапанкреатит. Важное значение в развитии АКС у больных ТОП имеет бесконтрольная инфузионная терапия. Длительный положительный водный баланс (более 2 литров в сутки) в течение первой недели у больных ОДП способствует развитию стойкой ВБГ и АКС со 100% летальностью. Длительный парез кишечника способствует ВБГ и достоверно увеличивает частоту гнойных осложнений у больных ОП.

АКС сопровождается высокой (78,6%) летальностью. Важно выделить эту группу больных, для этого к 3-5 суткам от начала заболевания необходимо иметь информацию о наличии распространенного парапанкреатита (данные КТ).

Эти данные позволяют определить прогностически неблагоприятные параметры формирования АКС и служить основой разработки тактики более ранних декомпрессивных вмешательств (до повышения ВБД более 20 мм рт ст). О целесообразности более ранних вмешательств (до развития АКС), направленных на снижение ВБД имеются данные и некоторых зарубежных авторов (Mentula P., 2010; Ke L, 2013).



## Глава 6. Результаты лечения больных

Результаты лечения представлены последовательно, начиная с анализа летальности в зависимости от наличия и различных характеристик некроза ПЖ (конфигурация некроза), характера скоплений в забрюшинном пространстве у больных без КТ некроза ПЖ, а также использования различных тактических подходов (только консервативное лечение, только чрескожные пункционно-дренирующие вмешательства, операции, 2-х этапное лечение).

227 больным проведено различное лечение (Таблица 48): 90 - только консервативное, 42 - чрескожные пункции и дренирование скоплений под контролем УЗИ, 66 - операции, 29 – 2-х этапное лечение (чрескожные пункции/дренирование под контролем УЗИ в ранние сроки заболевания и некрсеквестрэктомии на 3-5 неделе).

Таблица 48 – Виды лечения у 227 больных острым панкреатитом. ОПЖС – острое перипанкреатическое жидкостное скопление (интерстициальный панкреатит), ОНС – острое некротическое скопление (некротический панкреатит с локализацией некроза в забрюшинной клетчатке).

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

Из Таблицы 48 следует, что при интерстициальном панкреатите лечение было консервативным у подавляющего числа больных (n=24, 89%), у 3 – ограничились чрескожными пункциями. При 2 типе конфигурации некроза ПЖ у большинства больных (n=22, 73%) также проведено консервативное или малоинвазивное пункционное лечение. У больных с 1 типом конфигурации некроза ПЖ преобладали оперативные вмешательства (n=71, 54%). У больных с ОНС без КТ-некроза ПЖ консервативное лечение проведено у 16 (42%), миниинвазивное с использованием чрескожных пункций и дренирования – у 6 (16%), оперативное – у 16 (42%) больных.

В Таблице 49 представлены общие результаты лечения 227 больных с различной конфигурацией некроза ПЖ, некротическим панкреатитом с локализацией некроза в забрюшинной клетчатке (ОНС) и интерстициальным панкреатитом (ОПЖС). Как уже было изложено ранее (см. главу 3) о некротическом панкреатите без КТ- некроза ПЖ свидетельствовало наличие острых некротических скоплений в забрюшинной клетчатке. Присутствие острых перипанкреатических жидкостных скоплений давало основание сделать заключение об интерстициальном панкреатите.

Таблица 49 – Результаты лечения 227 больных.

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

Из Таблицы 49 следует, что умерли 40 (17,6%) из наблюдаемых 227 больных. Все 40 летальных исходов отмечены у больных с некротическим панкреатитом: у 36 (22%) из 162 больных при локализации КТ некроза в поджелудочной железе (у 35 был 1 тип, у 1 -2 тип конфигурации некроза ПЖ), у 4 (10,5%) из 38 больных – при наличии некротического панкреатита с локализацией некроза в забрюшинной клетчатке. При 2 типе конфигурации некроза поджелудочной железы умер 1(3,3%) больной. При интерстициальном панкреатите (отсутствие КТ-некроза в ПЖ и острых некротических скоплений в забрюшинной клетчатке) все 27 больных были выписаны из клиники.

Важно отметить, что летальность при 1 типе конфигурации некроза значительно превышала наблюдаемую при 2 типе конфигурации некроза ПЖ: 35 (26%) из 132 и 1 (3,3%) из 30 больных, соответственно ( $p<0,01$ ). Летальность при 2 типе конфигурации была ниже, чем при некротическом панкреатите с наличием ОНС в забрюшинной клетчатке, и составила, соответственно, 1 (3,3%) из 30 и 4(10,5%) из 38 больных ( $p=0,26$ ).

Таким образом, 1 тип конфигурации некроза сопровождался высокой летальностью, что еще раз подтверждает важность предложенной концепции оценки конфигурации некроза ПЖ.

Целесообразно детальнее остановиться на анализе лечения больных с 1 типом конфигурации некроза ПЖ. В Таблице 50 представлены результаты лечения 132 больных с 1 типом конфигурации некроза в зависимости от локализации некроза в различных отделах ПЖ.

Таблица 50 – Результаты лечения больных с конфигурацией некроза ПЖ 1 типа.

№ п/п	Локализация некроза в ПЖ (n)	Результат лечения (n,%)	
		Выписаны	Умерли
1	Головка (n= 28)	25	3(11%)
2	Перешеек (n= 49)	29	20(41%)*
3	Тело (n= 17)	14	3(17,6%)
4	Множественные некрозы (n= 38)	29	9(24%)*
Всего (n= 132)		97	35(26%)*

\* $p < 0,01$  в сравнении с летальностью при 2 типе конфигурации.

Из Таблицы 50 следует, что летальность значительно различалась у больных с расположением поперечного некроза в различных отделах ПЖ: наибольшая отмечена у больных с некрозом в области перешейка, наименьшая - в области головки ПЖ. При множественных некрозах, располагающихся в нескольких отделах, одним из которых, как правило (95%), был перешеек, она составила 24%, при локализации в теле – 17,6%. Следует отметить, что несмотря на различие в летальности среди больных 1 типом некроза ПЖ в зависимости от локализации поперечного некроза, показатели летальности в каждом отделе локализации некроза при 1 типе были выше, чем у больных со 2 типом конфигурации некроза (3,3%).

Проведен анализ показателей летальности в зависимости от локализации и глубины поперечного некроза при 1 и 2 типах конфигурации некроза ПЖ (Таблица 51).

Таблица 51 – Показатели летальности у 162 больных 1 и 2 типами конфигурации некроза ПЖ в зависимости от локализации и глубины поперечного некроза.

№ п/п	Тип конфигурации (n)	Глубина поперечного некроза (n)					
		До 50%		Более 50%		100%	
		выпис.	умерли	выпис.	умерли	выпис.	умерли
1	1 тип (n=132)	36	6 (14%)	31	12 (28%)	30	17 (36%)
	головка (n=28)	16	1(6%)	8	2 (20%)	1	-
	перешеек (n=49)	6	4 (40%)	13	6 (32%)	10	10 (50%)
	тело (n=17)	12	1 (8%)	2	1 (33%)	-	1 (100%)
	множеств. (n=38)	2	-	8	3 (27%)	19	6 (24%)
2	2 тип (n=30)	8	-	5	1 (17%)	16	-

Из Таблицы 51 следует, что при 1 типе конфигурации некроза отмечено увеличение летальности при увеличении глубины некроза. При неглубоком некрозе показатель соответствовал 14% (умерли 6 из 42 больных), при глубине некроза более 50%, летальность составила 28% (умерли 12 из 43 больных), при полном поперечном некрозе – 36% (умерли 17 из 47 больных) ( $p=0,01$  при сравнении летальности у пациентов с глубиной некроза менее 50% с пациентами с глубиной некроза 100%). Таким образом, летальность при глубоких некрозах (более 50% и 100%) составила 32% (умерли 29 из 90 больных). Следует отметить, что при локализации поперечного некроза в перешейке ПЖ, даже при неглубоком некрозе, отмечена высокая летальность. При 2 типе конфигурации некроза зависимости летальности от глубины некроза не отмечено, так как неблагоприятный исход наблюдали только у 1 больного. Несмотря на наличие полного поперечного некроза у 16 (53%) из 30 больных, все пациенты были выписаны из клиники.

Таким образом, 1 тип конфигурации некроза ПЖ является фактором, определяющим высокую летальность.

227 больным были проведены различные виды лечения, включающие консервативное ведение, чрескожные пункционно-дренирующие вмешательства, операции. Учитывая раннее развитие и прогрессирование распространенного парапанкреатита у больных 1 типом конфигурации некроза (что было изложено в 3 главе), мы разработали тактику лечения, включающую 2-х этапное лечение: ранние пункционно-дренирующие вмешательства на 1 этапе и проведение операций для удаления секвестрированных тканей в поздние сроки – на 3-5 неделе заболевания.

Для дальнейшего анализа результатов целесообразно оценить каждый вид лечения отдельно.

### 6.1 Результаты консервативного лечения

Консервативное лечение без каких – либо инвазивных вмешательств проведено 90 (40%) из 227 больных (Таблица 52).

Таблица 52 – Характеристика 90 больных, которым проведено только консервативное лечение.

№ п/п	Группы по наличию и типу конфигурации КТ-некроза, общее число больных	Консерват. лечение (число больных, % от общего числа больных в группе)	Умерли (число больных, % от пролеченных консервативно)	Выраженность парапанкреатита (сумма градаций по флангам по K. Ishikawa)	Длительность госпитализации (сутки)
1.	1 тип конфигурации (n=132)	38(29%)	4(10%)	4,7±0,4	20,2±2,0
2.	2 тип конфигурации	12(40%)	-	3,9±0,6	15,8±1,2

	(n=30)				
3.	Без КТ-некроза ПЖ (n= 65)	40 (61%)	1(2%)	2,7±0,28	16,1±0,83
3.1	Некротический панкреатит (n= 38)	16 (42%)	1 (6%)	3,4±0,4	18,4±1,3
3.2	Интерстициальны й панкреатит (n=27)	24 (89%)	-	2,17±0,34	14,3±0,9
p		1-2 0,23	1-2 0,24	1-2 0,27	1-2 0,06
		1-3.1 0,03	1-3.1 0,13	1-3.1 0,025	1-3.1 0,45
		1-3.2 <0,001	1-3.2 0,1	1-3.2 <0,001	1-3.2 0,009
		2-3.1 0,54	2-3.1 0,4	2-3.1 0,49	2-3.1 0,15
		2-3.2 <0,001	2-3.2 -	2-3.2 0,017	2-3.2 0,32

Согласно данным таблицы консервативное лечение было единственным методом лечения у 89% больных с интерстициальным панкреатитом, в равной степени (42% и 40%) проведено при некротическом панкреатите с локализацией некроза в забрюшинной клетчатке вне ПЖ, а также при 2 типе конфигурации некроза ПЖ и только у 29% больных с 1 типом конфигурации некроза ПЖ. Эффективность лечения составила 100% у больных с интерстициальным панкреатитом и при 2 типе конфигурации некроза ПЖ, 94% при некротическом панкреатите с локализацией некроза в забрюшинной клетчатке (умер 1 из 16 больных), 89% больных с 1 типом конфигурации некроза ПЖ (умерли 4 из 38 больных).

Более детальный анализ результатов консервативного лечения у 38 пациентов с 1 типом конфигурации некроза ПЖ свидетельствует о следующем. Консервативное лечение было эффективным у всех 14 больных с локализацией некроза в головке, у 5 из 6 – с локализацией некроза в перешейке, у 8 из 9 – в теле и у 6 из 9 – с множественными некрозами, один из которых был в перешейке. Одной из причин, объясняющих эффективность консервативного лечения, может

быть глубина поперечного некроза: у 21 (62%) из 34 выживших больных отмечены неглубокие некрозы ПЖ и отсутствовал распространенный парапанкреатит. 4 больных умерли при явлениях ранней органной и полиорганной недостаточности на 5, 8, 8 и 10 сутки от начала заболевания, у всех отмечены глубокие поперечные некрозы ПЖ ( $2,25 \pm 0,28$  против  $1,6 \pm 0,1$  у выживших,  $p < 0,05$ ) и распространенный парапанкреатит по К. Ishikawa ( $6,5 \pm 1,8$  против  $4,2 \pm 0,5$  у выживших,  $p = 0,27$ ). У 8 (23%) из 34 больных при выписке по данным УЗИ сохранялись отграниченные жидкостные скопления.

## 6.2 Чрескожные пункции под контролем УЗИ

Метод был предпринят у 79 (35%) из 227 больных: у 53 больных с 1 типом, у 13 – со 2 типом некроза ПЖ и у 13 пациентов без КТ некроза ПЖ. У 42 больных он был окончательным методом лечения, у 37 пациентов в последующем были выполнены операции (данные будут представлены ниже, см. 2 - этапное лечение). Данный метод использовали на фоне консервативной терапии.

В Таблице 53 дана характеристика больных, которым были выполнены только чрескожные пункции под контролем УЗИ.

Таблица 53 – Характеристика 42 больных, которым проведены только чрескожные пункционные вмешательства.

№ п/п	Наличие и тип конфигурации КТ-некроза ПЖ	Число б-х, % от числа больных в группе	Умерли (%)	Выраженность парапанкреатита (сумма градаций по флангам) по К. Ishikawa	Длитель- ность госпитализации (сутки)
1.	1 тип конфигурации (n=132)	23 (17%)	4 (17%)	$5,17 \pm 0,7$	$23,7 \pm 2,6$
2.	2 тип	10 (33%)	-	$5,0 \pm 0,7$	$26,5 \pm 2,8$



	конфигурации (n=30)				
3.	Без КТ-некроза ПЖ (n= 65)	9 (14%)	-	3,6±0,6	22,6±2,4
3.1	Некротический панкреатит (n= 38)	6 (16%)	-	4,17±0,7	24,7±3,0
3.2	Интерстициальный панкреатит (n=27)	3 (11%)	-	2,3±0,3	18,3±3,0
p		1-2 0,05	1-2 0,16	1-2 0,86	1-2 0,47
		1-3.1 0,81	1-3.1 0,27	1-3.1 0,32	1-3.1 0,8
		1-3.2 0,41	1-3.2 0,43	1-3.2 <0,001	1-3.2 0,19
		2-3.1 0,35	2-3.1 -	2-3.1 0,42	2-3.1 0,67
		2-3.2 0,04	2-3.2 -	2-3.2 <0,01	2-3.2 0,07

При сравнении типов конфигурации некроза данный метод наиболее часто использовали при 2 типе конфигурации – он был эффективен у всех 10 больных. Процент использования метода в других группах был ниже, чем при 2 типе конфигурации, составляя от 11 до 17%. Умерли 4 больных с 1 типом конфигурации некроза: 3 – на ранних сроках при явлениях органной и полиорганной недостаточности, 1 больная – на 36 сутки после чрескожного дренирования при явлениях сепсиса, от операции отказывалась.

В Таблице 54 представлены сравнительные данные 29 больных с 1 и 2 типом конфигурации некроза, которые были выписаны из клиники после эффективного использования чрескожных пункций и 33 больных с 1 и 2 типом конфигурации некроза, которые в последующем были оперированы ввиду неэффективности этого метода лечения. Из 33 больных, которые в последующем были оперированы, у 30 (91%) отмечен 1 тип конфигурации некроза ПЖ.

Таблица 54 – Сравнение 62 больных с КТ-некрозом ПЖ различной конфигурации при эффективном и неэффективном пункционном лечении.

№ п/ п	Параметры		Тип конфигурации некроза, число больных, %			
			1 тип		2 тип	
			эффективное лечение	неэффектив ное лечение	эффективное лечение	неэффективн ое лечение
1	Число больных (всего 62)		19 (39%)	30(61%)	10 (77%)	3(23%)
2	Число больных с глубиной некроза менее 50%		7 (37%)	2 (7%)*	1 (10%)	2 (67%)** ^
	Число больных с глубоким некрозом		12 (63%)	28 (93%)*	9 (90%)	1 (33%)** ^
	Степень глубины некроза $M \pm m$		$1,9 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,1^*$	$2,7 \pm 0,2^{\wedge}$	$1,7 \pm 0,8$
3	Число больных с парапанкреат итом по К. Ishikawa	$\leq 4$	14 (74%)	11 (37%)*	7 (70%)	2 (67%)
		$>4$	5 (26%)	19 (63%)*	3 (30%)	1 (33%)

\*-  $p < 0,01$ ; \*\*-  $p < 0,05$  сравнение групп эффективного и неэффективного лечения у больных одним типом конфигурации некроза.

^ -  $p < 0,01$  сравнение между аналогичными группами у больных с разным типом некроза.

Из Таблицы 54 следует, что неэффективность пункционного лечения при 1 типе конфигурации некроза ПЖ была обусловлена присутствием глубоких поперечных некрозов, дистальнее которых находилась жизнеспособная паренхима железы, секретирующая сок в забрюшинное пространство. Подтверждением этого являются данные активности  $\alpha$ -амилазы в жидкости,

полученной при пункции жидкостных скоплений. Исследования проведены у 28 (93%) из 30 больных с 1 типом конфигурации и неэффективным пункционным лечением, активность  $\alpha$ -амилазы была выше 1000 ед/л отмечена у 23 пациентов (82%). При эффективном лечении это исследование проведено у 12 (63%) из 19 больных, наличие панкреатического свища подтверждено только у 3 (25%) ( $p < 0,001$ ).

Подтверждением наличия панкреатического свища при неэффективном лечении является не только высокая активность  $\alpha$ -амилазы в жидкости, но и больший объем полученной при пункции жидкости:  $177 \pm 16$  против  $50 \pm 5$  мл при эффективном лечении ( $p < 0,001$ ). Кроме этого, прогрессирующие скопления при наличии панкреатического свища требовали проведения повторных пункций, число которых в группе неэффективного лечения составило  $2,9 \pm 0,5$  против  $1,8 \pm 0,2$  при эффективном ( $p < 0,05$ ).

Повторные пункции в группе неэффективного лечения проведены у 23 (77%) из 30 больных и у ряда больных были закончены чрескожным дренированием, в группе эффективного лечения повторные пункции выполнялись у 8 (42%) из 19 пациентов ( $p = 0,01$ ). Подтверждением стойкого панкреатического свища в группе неэффективного пункционного лечения явилось достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение объема эвакуированного сока при последующих пункциях с  $99 \pm 31$  до  $276 \pm 52$  мл или сохраняющийся высокий объем удаляемой жидкости (до 250 мл при каждой последующей пункции).

### **6.3 Оперативное лечение без предварительных пункционных вмешательств**

Операции выполнены у 66 больных: у 49 был 1 тип конфигурации некроза ПЖ, у 5 – 2 тип, у 12 больных – некротический панкреатит (острые некротические скопления) без КТ-некроза ПЖ. Проведен анализ результатов лечения по срокам вмешательств от начала заболевания (Таблица 55).

Таблица 55 – Летальность при оперативном лечении больных с разным типом некроза в различные сроки заболевания.

Сроки забол-ния	1 тип		2 тип		Без КТ-некроза		Всего	
	опери- ро ваны	умер ло	опери- ро ваны	умер ло	опери- ро ваны	умер ло	опери- ро ваны	умер ло
1 неделя	19	11 58%	-	-	5	2 40%	24	13 54,2%
2 неделя	12	7 58,3%	4	1 25%	3	1 33,3%	19	9 47,4%
3-4 неделя	18	7 39%	1	-	4	-	23	7 30%
Всего	49	25 51%	5	1 20%	12	3 25%	66	29 44%

**На первой неделе** ( $2,8 \pm 2$  суток) оперированы 24 больных. У 19 был 1 тип конфигурации некроза (головка - 2, перешеек – 13, тело – 1, множественные некрозы – 3). У 5 больных отмечены острые некротические скопления в забрюшинной клетчатке без КТ-некроза ПЖ. Операций у больных со 2 типом конфигурации некроза ПЖ и у больных с интерстициальным панкреатитом на первой неделе не производили.

КТ с болюсным контрастированием выполнена на первой неделе у 20 (83%) из 24 больных, у 13(54%) – в первые 4 суток. У других 4 больных исследование выполнено в поздние сроки: на 10, 11,18 и 24 сутки от начала заболевания. Глубокие поперечные некрозы отмечены у 14(74%) из 19 больных с 1 типом конфигурации некроза. Распространенный парапанкреатит в первые 4 суток по данным КТ был отмечен у 8 (64%) из 13 больных: 5 из 10 больных с 1 типом конфигурации и у 3 из 3 пациентов без КТ-некроза ПЖ, что свидетельствует о возможности значительного поражения забрюшинной клетчатки уже в первые дни заболевания. Средние данные о градации парапанкреатита по К.Ishikawa и соавт. составила  $5,3 \pm 0,6$  (при 1 типе некроза) и  $5 \pm 1$  (без КТ-некроза ПЖ).

*Операции при 1 типе конфигурации некроза ПЖ.* 16 из 19 больных первая операция выполнена лапаротомным доступом (верхнесрединная лапаротомия) с формированием бурсооментостомы (n=8), люмбостомы (n=1), бурсо- и люмбостомы (n=2), только дренированием брюшной полости и забрюшинной клетчатки (n=5). У 2 больных забрюшинные доступы осуществлялись без проведения верхнесрединной лапаротомии трансректальным доступом с последующим формированием бурсооментостомы (БС) у 1 больного произведена лапароскопия, санация и дренирование брюшной полости. Повторные санационные вмешательства (от 1 до 4) выполнены у 8(42%) из 19 больных: у 4 через БС, у 4 – путем релапаротомии. Умерли 11 больных: у 4 больных смерть наступила в течение первых 11 дней при явлениях ранней полиорганной недостаточности (острая дыхательная, острая сердечно-сосудистая недостаточность, острое повреждение почек), у 6 – на 21-58 сутки на фоне сепсиса, у 1 пациента на 42 день от инфаркта миокарда (гнойные очаги в забрюшинном пространстве отсутствовали).

*Операции при наличии острых некротических скоплений без КТ-некроза ПЖ* осуществляли лапаротомным доступом с формированием бурсооментостомы (n=3), лапаростомы (n=1), дренированием забрюшинной клетчатки (n=1). Повторные вмешательства выполнены 1 больному в количестве 4: релапаротомия, бурсостомия на 13 сутки, санации через бурсостому на 19, 21 и 24 сутки. Умерли двое больных с выраженным распространенным парапанкратитом (градация 8 баллов по K. Ischikawa). Смерть наступила на 4 и 8 сутки от начала заболевания при явлениях ранней полиорганной (острая дыхательная, острая сердечно-сосудистая) недостаточности.

Таким образом, из 24 больных, оперированных на 1 неделе заболевания, умерли 13 (54%): у 11 был 1 тип конфигурации некроза ПЖ, у 2 – острые некротические скопления забрюшинного пространства без КТ-некроза ПЖ.

**На второй неделе** заболевания ( $10,2 \pm 0,6$  сутки) оперированы 19 больных: у 12 был 1 тип, у 4 – 2 тип конфигурации некроза, у 3 – острые некротические скопления без КТ-некроза ПЖ. Глубокие поперечные некрозы ПЖ были у 11

(69%) из 16 больных с КТ-некрозами ПЖ. О распространенном парапанкреатите свидетельствовала градация  $6,1 \pm 0,57$  по классификации японских авторов.

КТ с болюсным контрастированием выполнена на первой неделе у 10 (53%) из 19 больных, у 9 (47%) – в первые 4 суток. У других 9 больных исследование выполнено на второй неделе ( $10 \pm 1$  сутки) от начала заболевания. Глубокие поперечные некрозы отмечены у 14 (74%) из 19 больных с 1 типом конфигурации некроза и у всех 4 больных со 2 типом конфигурации некроза ПЖ. Средние данные по градации парапанкреатита по К. Ishikawa составили  $7,2 \pm 0,7$  (1 тип конфигурации),  $3,5 \pm 0,6$  (2 тип конфигурации,  $p < 0,01$ ),  $6,7 \pm 0,9$  (некротический панкреатит без КТ-некроза ПЖ).

*Операции при 1 типе конфигурации некроза ПЖ.* У 8 из 12 больных выполнены лапаротомия с формированием бурсооментостомы ( $n=3$ ), люмбостомы ( $n=1$ ), бурсо- и люмбостом ( $n=3$ ), бурсо-, люмбо-, ретроперитонеостомы в подвздошной области доступом по Пирогову ( $n=1$ ). Еще у 4 больных операция выполнена без верхнесрединной лапаротомии путем трансректального доступа с формированием бурсо- ( $n=3$ ) или люмбостомы ( $n=1$ ). Повторные операции (от 1 до 4) проведены 11 больным: путем релапаротомии ( $n=4$ ) или через сформированные ранее доступы к забрюшинной клетчатке ( $n=7$ ). Умерли 7 больных: 2 на 18 сутки при явлениях продолжающейся полиорганной недостаточности (острая легочная, сердечно-сосудистая, острое повреждение почек), 5 – на 25-78 сутки на фоне сепсиса.

*Операции при 2 типе конфигурации некроза ПЖ.* Оперированы 4 больных, произведены чрескожное дренирование забрюшинной клетчатки ( $n=1$ ), верхнесрединная лапаротомия, дренирование сальниковой сумки ( $n=1$ ) или формирование бурсооментостомы и люмбостомы ( $n=1$ ). Еще 1 больному забрюшинные доступы осуществлены без верхнесрединной лапаротомии. Повторных вмешательств не было. Умер 1 больной на 15 сутки на фоне продолжающейся полиорганной недостаточности (острой легочной, острой сердечно-сосудистой, острого повреждения почек).

*Операции при некротическом панкреатите без КТ- некроза ПЖ* выполнены 3 больным на 8, 9 и 13 день от начала заболевания: лапаротомия с формированием бурсооментостомы (n=2), лапаротомии, бурсо- и люмбостомии (n=1). Повторные санационные вмешательства через забрюшинные доступы выполнены 2 больным. У всех больных был распространенный парапанкреатит. Умер 1 больной на 52 сутки от момента заболевания на фоне сепсиса.

Таким образом, умерли 9(47%) из 19 больных, оперированных на второй неделе заболевания: у 7 был 1 тип, у 1 – 2 тип некроза ПЖ, у 1 – некротический панкреатит без КТ-некроза ПЖ.

**На третьей-четвертой неделе** заболевания ( $26,5 \pm 5$  сутки) были оперированы 23 больных: 18 – с 1 типом, 1 – со 2 типом некроза ПЖ и 4 – с некротическим панкреатитом без КТ – некроза ПЖ. Глубокие некрозы отмечены у 16(70%) из 18 больных с КТ-некрозом ПЖ, грация парапанкреатита составила  $5 \pm 0,5$  баллов.

КТ с болюсным контрастированием выполнена на первой неделе у 9 (39%) из 23 больных, у 6 (26%) – в первые 4 суток. У 7 больных исследование выполнено через 2 недели, у других 7 больных - на третьей-четвертой неделе ( $23 \pm 3$  сутки) от начала заболевания. Средние данные по грации парапанкреатита по Ischikawa составили  $4,6 \pm 0,4$  (1 тип конфигурации), 4 (2 тип конфигурации),  $6,7 \pm 0,7$  (некротический панкреатит без КТ-некроза ПЖ, по сравнению с 1 типом конфигурации  $p < 0,05$ ).

*Операции при 1 типе конфигурации некроза ПЖ.* Всем 18 больным на первой операции произведена верхнесрединная лапаротомия с формированием забрюшинных доступов: бурсооментостома (n=8), бурсо- и люмбостома (n=10). Повторные санационные вмешательства (от 1 до 3) выполнены у 9 больных: у 3 – путем релапаротомии, у 6 – через ранее сформированные забрюшинные доступы. Умерли 7 (39%) больных: на 33 - 52 сутки от начала заболевания.

*При 2 типе конфигурации некроза* выполнена однократная операция – лапаротомия с формированием бурсооментостомы.

*Больным некротическим панкреатитом без КТ-некроза ПЖ* выполнены лапаротомия с бурсооментостомией (n=1), бурсо- и люмбостомией (n=2), дренированием забрюшинной клетчатки (n=1). Повторные санационные вмешательства у 2 больных осуществляли через сформированные ранее забрюшинные доступы.

Таким образом, умерли 3 (20%) из 15 больных, оперированных на 3-4 неделе заболевания, у всех был 1 тип конфигурации некроза ПЖ.

#### **6.4 Двухэтапное лечение (пункционное и оперативное)**

2-этапное лечение (на 1 этапе – чрескожные пункции/дренирование, на 2 этапе – операция) предпринято у 29 больных: у 22 – был 1 тип, у 3 – 2 тип конфигурации некроза ПЖ и у 4 больных - острые некротические скопления в забрюшинной клетчатке без КТ-некроза ПЖ. Оперативное лечение выполняли на 3 неделе заболевания ( $19 \pm 3$  суток).

Был проведен детальный анализ лечения 22 больных с 1 типом конфигурации некроза ПЖ, так как 2-этапное лечение было предложено нами для больных с глубоким поперечным некрозом ПЖ, приводящим к ранней разгерметизации панкреатического протока, уклонением панкреатического сока от жизнеспособной паренхимы железы, расположенной дистальнее некроза, в забрюшинное пространство и формированием распространенного панкреатита. Этим больным было целесообразно рано (до развития инфицирования) эвакуировать сок для предупреждения дальнейшего поражения забрюшинной клетчатки. Одним из необходимых условий для анализа были данные КТ с введением контрастного препарата, так как именно это исследование позволяло выявить конфигурацию некроза ПЖ, в данном анализе – 1 тип конфигурации.

У 20 (93%) из 22 больных был глубокий поперечный некроз ПЖ с локализацией в головке (n=2), перешейке (n=8), теле (n=1), нескольких отделах железы, в том числе перешейке (n=9). У 2 из 22 больных глубина поперечного некроза была менее 50% поперечника железы с локализацией в перешейке (n=1) и



теле ( $n=1$ ). Таким образом, поперечный некроз перешейка отмечен у подавляющего числа больных, которым выполнялось 2-этапное лечение. 20 больных были выписаны из клиники, у 2 отмечен летальный исход.

Характеристика больных по срокам начала 1 этапа лечения от манифестации острого панкреатита представлена в Таблице 56. На первой неделе от начала заболевания чрескожные пункции/дренирование осуществили у 12 больных, на второй – у 10. Наличие 1 типа конфигурации некроза подтверждено данными КТ с болюсным введением контрастного препарата. Из таблицы следует, что не было различий между группами по срокам КТ – исследования, глубине поперечного некроза поджелудочной железы и выраженности поражения забрюшинной клетчатки. Больные 1 и 2 групп не отличались по сроку первого КТ. Группы больных различались по сроку начала 1 этапа лечения, промежутку между проведением КТ и началом лечения (в 1 группе он был наименьшим).

Более детальное рассмотрение каждой группы свидетельствовало о следующем. В первой группе проведено раннее КТ-исследование (у 8 из 12 больных в первые 3 суток от начала заболевания), которое выявило поперечный некроз в перешейке ( $n=5$ ), различных отделах, включая перешеек ( $n=5$ ), а также в теле ( $n=2$ ) ПЖ. В забрюшинной клетчатке выявлены острые некротические скопления, распространенный парапанкреатит (более 4 баллов по К. Ishikawa) отмечен у 8 больных. Как показано в Таблице 56 в среднем через 1-2 суток после получения информации произведены чрескожные пункции, подтвердившие высокую активность  $\alpha$ -амилазы в жидкостном компоненте скопления. Учитывая наличие внутреннего панкреатического свища, для предотвращения дальнейшего распространения парапанкреатита произведены чрескожные пункции (многократные: от 2-3, до 8) или дренирование скоплений с эвакуацией жидкости. Операцию стремились отложить до этапа секвестрирования некротических тканей. Было важно, чтобы у больных, которым выполнялись чрескожные пункции, а не дренирование, промежуток между последней пункцией, обеспечивающей эвакуацию жидкостного компонента скоплений, и операцией на втором этапе не был продолжительным. У этой группы больных он составил в

среднем  $3 \pm 1$  суток. 2 этап выполняли в конце второй или на третьей неделе, в среднем на  $19 \pm 3$  сутки. Однократные санационные операции выполнены у 5 больных, повторные – от 1 до 5 – у 7 пациентов. При однократных операциях у 4 из 5 больных осуществляли трансректальный разрез слева, вскрытие забрюшинного пространства через сальниковую сумку. Производили некрсеквестрэктомию, санацию и дренирование зон поражения с последующим формированием бурсооментостомы. У 1 больного произведена лапаротомия, формирование бурсо- и люмбостомы. Пациентам с повторными вмешательствами ( $n=7$ ) (следует отметить, что выраженность парапанкреатита у этих больных была достоверно ( $p<0,05$ ) выше:  $7,1 \pm 0,79$  против  $3,8 \pm 1$ ) первично были выполнены: лапаротомия, бурсооментостомия, люмбостомия ( $n=5$ ); лапаротомия, бурсооментостомия ( $n=1$ ); бурсооментостомия ( $n=1$ ). Число повторных вмешательств, которые выполнялись «по требованию», варьировало от 1 (1 больной), до 3 (3 больных) и 4 (3 больных), они выполнялись через сформированные на первой операции забрюшинные доступы. У 2 больных во время повторных вмешательств возникла необходимость санации зоны, недостаточно санированной на предыдущих операциях, для этого дополнительно была выполнена люмбостомия. Перед повторными операциями всегда проводили КТ-исследование. Все пациенты были выписаны, летальных исходов не отмечено.

Таблица 56 – Характеристика 30 больных с 1 типом конфигурации некроза ПЖ при 2-этапном лечении в зависимости от сроков начала лечения.

Начало лечения (число больных)	Начало 1 этапа (дни)	Срок КТ (дни)	Глубина	Парапанкреатит по градации K. Ishikawa	Промежуток между (дни)		Начало 2 этапа (дни)	умерли
					КТ- начало 1 этапа	1-2 этап		
На 1 неделе ( $n=12$ )	$5,0 \pm 0,4$	$4,7 \pm 1,0$	$2,3 \pm 0,2$	$5,7 \pm 0,8$	$1,7 \pm 0,5$	$3,0 \pm 1,0$	$19 \pm 3$	-
На 2 неделе ( $n=10$ )	$9,6 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,7$	$2,6 \pm 0,2$	$5,5 \pm 0,5$	$6,0 \pm 0,8$	$3,0 \pm 0,7$	$19,4 \pm 2$	2 (20%)
P	$<0,001$	0,33	0,3	0,83	$<0,001$	NS	0,9	0,1

Во второй группе раннее КТ-исследование в сроки от 2 до 4 суток проведено у 7 из 10 больных, у остальных 3 – в течение первой недели заболевания. У всех был глубокий поперечный некроз ПЖ с локализацией в головке ( $n=2$ ), перешейке ( $n=4$ ) или нескольких отделах ПЖ с захватом перешейка ( $n=4$ ). Распространенный парапанкреатит отмечен у 7 больных. Чрескожные пункции (от 2 до 6) или дренирование забрюшинного пространства выполнены на второй неделе ( $9,6 \pm 0,3$  суток) через  $6 \pm 0,8$  суток после получения данных КТ. Таким образом, начало этапа лечения было достоверно ( $p<0,001$ ) позднее, чем в 1 группе:  $6 \pm 0,8$  против  $1,7 \pm 0,5$ . Промежуток между последней пункцией и операцией составил  $3 \pm 0,7$  суток, также как в 1 группе и 2 этап лечения был выполнен практически в те же сроки, что и у предыдущей группы: на  $19,4 \pm 2$  сутки от момента начала заболевания. Однократные санационные операции выполнены у 5 больных (у 2 лапаротомия, бурсооментостомия, у 2 – бурсооментостомия, у 1 – лапаротомия, бурсооментостомия, люмбостомия). Повторные вмешательства выполнены у 5 больных (от 1 до 5) через сформированные доступы к забрюшинной клетчатке, при этом у 1 больного бурсооментостома была дополнена люмбостомией вследствие необходимости санации новой зоны забрюшинного пространства. Умерли 2 из 10 больных.

Таким образом, раннее проведение КТ- исследования с получением информации о 1 типе конфигурации некроза, глубоком поперечном некрозе, своевременное начало миниинвазивных процедур для перевода внутреннего панкреатического свища в наружный, 2-этапное лечение с началом 1 этапа на первой-начале второй недели и малый промежуток между окончанием 1 этапа и последующей операцией в конце третьей недели от начала заболевания сопровождались невысокой летальностью: умерли 2(9%) из 22 больных.

## **6.5 Результаты раннего дренирования протока поджелудочной железы через зону глубокого поперечного некроза поджелудочной железы**

Эндоскопические вмешательства широко применяют в лечении больных с панкреатическими свищами при хроническом панкреатите, отдаленных последствиях ОП, а также для профилактики ОП после манипуляций на большом сосочке двенадцатиперстной кишки. Есть сообщения о дренировании ППЖ при ОП без учета некроза и его конфигурации (Arvanitakis M., 2007; Lawrence C., 2008; Шаповальянц С.Г. 2012; van Wanrooij R.L.J., 2019).

На основании концепции о конфигурации некроза ПЖ мы предположили, что ранняя реканализация протока поджелудочной железы (ППЖ) через зону глубокого некроза при 1 типе конфигурации путем транспапиллярного дренирования ППЖ в зоне жизнеспособной паренхимы ПЖ, расположенной дистальнее некроза, будет способствовать уменьшению поступления панкреатического сока в забрюшинную клетчатку. Наш первый опыт подобных вмешательств был доложен и опубликован в Материалах Всероссийской конференции с международным участием «4-й Беломорский симпозиум», посвященной 300-летию М. В. Ломоносова (Архангельск, 23-24 июня, 2011).

Было показано, что предпочтительно проводить эндоскопическое вмешательство не позднее 3 суток от начала заболевания. В эти сроки еще нет выраженных изменений в зоне большого сосочка двенадцатиперстной кишки, препятствующих выполнению канюляции устья ППЖ. Многие авторы рекомендуют проведение первого КТ исследования не раньше 3 суток от начала заболевания. Однако, наши исследования показали, что для выявления группы больных с глубокими поперечными некрозами проксимальной части ПЖ и своевременного выполнения эндоскопического дренирования отключенной части ПЖ показано проведение первой КТ с болюсным контрастированием в 1-3 сутки от начала заболевания.

В ряде наблюдений на 1-2 сутки от манифестации острого панкреатита будущие участки некроза еще не утрачивают способность к накоплению

контрастного препарата, но уже в эти сроки имеется значительное (в 2 раза и более по единицам НУ) снижение его накопления. При наличии «подозрительных» участков глубокого некроза ПЖ по данным раннего КТ-исследования мы выполняли срочное эндоскопическое дренирование ППЖ с заведением назопанкреатического дренажа (НПД) за зону формирующегося некроза в жизнеспособную дистальную часть ППЖ. Следует отметить, что при проведении эндоскопической манипуляции во время панкреатикографии использовали минимальное количество контрастного препарата, избегали гиперпрессии для предотвращения раннего инфицирования некротических тканей.

В данной работе представлен ретроспективный анализ реканализация ППЖ через зону поперечного некроза у 18 больных некротическим панкреатитом, у которых по данным КТ был выявлен 1 тип конфигурации ПЖ: у 2 некроз располагался в головке, у 13 – в перешейке (у 2 из них распространяясь на тело железы), у 1 – в теле и у 2- в нескольких отделах железы. КТ проведена на 1 сутки от момента заболевания у 4 пациентов, на 2 сутки - у 10, на 3-4 сутки - у 3 больных. У 1 больного КТ была выполнена уже после стентирования (на 9 сутки от начала заболевания), некроз располагался в зоне головки ПЖ. Реканализацию ППЖ через зону поперечного некроза осуществляли путем установки НПД у 12 больных, стента - у 6 больных.

Умерли 5 из 18 больных: у 4 летальный исход наступил на 6, 7, 8 и 9 сутки от момента заболевания при явлениях ранней ПОН, у 1 больного на 52 сутки при явлениях ТЭЛА. У 2 из 4 больных, умерших в ранние сроки, помимо перешейка или головки, были некрозы в других отделах ПЖ, что могло служить причиной неэффективности такого подхода к лечению. Динамика парапанкреатита по данным КТ прогрессировала, составляя по грациям К. Ischikawa: с 4 (2 сутки) до 6 (5 сутки); с 4 (2 сутки) до 8 (4 сутки). Высокая активность  $\alpha$ -амилазы (8944 и 2748 ед/л) в перипанкреатическом скоплении свидетельствовала о продолжающемся уклонении сока за пределы ПЖ. У 1 больного с некрозом в зоне перешейка отмечено неадекватное расположение дренажа в ППЖ, дренаж был

извлечен. У 1 больной через 4 дня после НПД отмечен прорыв инфицированного скопления из забрюшинного пространства в брюшную полость, была оперирована, произведена лапаротомия, санация и дренирование брюшной полости и забрюшинной клетчатки. На 3 сутки после операции при явлениях ПОН наступила смерть. У 1 из 4 больных после НПД отмечено уменьшение парапанкреатита (с 2 до 1), в дальнейшем на 30 и 39 сутки произведена некрсеквестрэктомия с формированием бурсооментостомы. Больная готовилась к выписке, ТЭЛА наступила на 12 сутки после операции.

13 из 18 больных были выписаны из клиники. Среди этих больных не было пациентов с множественными некрозами поджелудочной железы, у подавляющего числа больных некроз располагался в зоне перешейка (11, у 2 из них переходил на область тела), у 1 больного отмечен некроз в области головки и у 1 - в области тела ПЖ. У 5 больных дополнительных вмешательств, кроме стентирования ППЖ, не было (у 2 из них для коррекции расположения стента произведено рестентирование, у 1 - наряду с НПД выполнена литэкстракция из общего желчного протока), у 3 больных проведены санационные и дренирующие вмешательства под контролем УЗИ по поводу ферментативного перитонита (2) и отграниченного жидкостного коллектора в забрюшинном пространстве (1), у 1 - лапароскопическая холецистэктомия, у 4 - в последующем в связи с инфицированием были проведены некрсеквестрэктомии, санации и дренирования забрюшинного пространства (операции числом 1, 3 или 6 были выполнены на 2-4 и 5 неделях заболевания). Следует отметить, что выраженность парапанкреатита на момент реканализации некроза ПЖ у оперированных впоследствии больных была достоверно выше, чем у неоперированных и составляла, соответственно,  $7,75 \pm 1,11$  ( $n=4$ ) и  $2,89 \pm 0,39$  ( $n=9$ ) ( $p=0,0017$ ). В то же время, увеличения парапанкреатических изменений у пациентов после реканализации ППЖ через зону глубокого некроза, выполненной в 1-3 сутки от момента заболевания, по данным КТ не было отмечено.

Полученные результаты определяют целесообразность дренирования ППЖ для его реканализации в зоне непротяженного глубокого некроза ПЖ (в основном

перешейка). Однако такие процедуры следует применять по четким показаниям и только в специализированных клиниках, специалисты которых обладают большим опытом эндоскопических вмешательств на протоке ПЖ (Гальперин Э.И., 2021).

### **6.6 Анализ результатов лечения у больных некротическим панкреатитом с локализацией некроза в забрюшинной клетчатке**

При отсутствии некроза в ПЖ (65 больных) у 27 больных выявлены гомогенные перипанкреатические жидкостные скопления, что по существующим международным критериям позволяло их отнести к группе интерстициального панкреатита. В то же время у 38 из 65 больных отмечены негомогенные скопления, содержащие жидкий и солидный компоненты, эти больные были отнесены в группу некротического панкреатита с локализацией некроза в забрюшинной клетчатке (перипанкреатический некроз согласно современной классификации некротического панкреатита) (Banks P.A., 2013). Сравнение выраженности парапанкреатита у 65 больных (Таблица 57) свидетельствовало о более выраженных изменениях забрюшинной клетчатки у больных некротическим панкреатитом с локализацией некроза в перипанкреатических тканях, чем у больных интерстициальным панкреатитом.

Таблица 57 – Выраженность парапанкреатита с различным видом жидкостных скоплений у 65 больных без КТ-некроза ПЖ.

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

У 16 из 38 было проведено консервативное лечение (умер 1 больной при явлениях ранней органной недостаточности), 6 больным проведены чрескожные пункции. 16 больных были оперированы, умерли 3 больных: двое на 4 и 8 день после операции при явлениях органной недостаточности, один – на 52 сутки на фоне сепсиса. Таким образом, летальность составила 10,5%. Сравнение этих больных с 27 пациентами с интерсициальным панкреатитом и острыми перипанкреатическими жидкостными скоплениями, у которых консервативное лечение без летальных исходов было достаточным, позволяет сделать важное заключение о неоднородности больных при отсутствии некроза ПЖ и важности выделения некротического панкреатита с локализацией некроза забрюшинной клетчатке (Дюжева Т.Г., 2016).

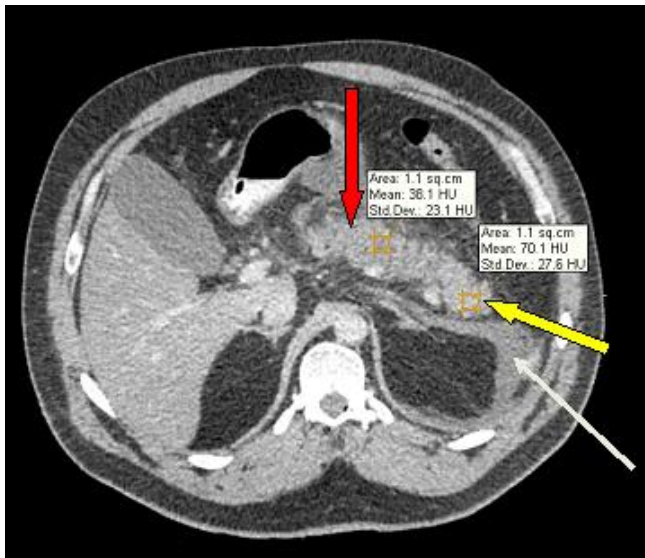


## Клинические примеры

### Клинический пример №1

Пациент Д. 52 лет, поступил в клинику ГКБ им С.С. Юдина 05.10.2015 с клиникой тяжелого острого панкреатита. Заболел за 6 часов до поступления после погрешности в диете. При поступлении жалобы на боли в эпигастральной области опоясывающего характера, тошноту, рвоту. Состояние тяжелое, кожные покровы обычной окраски, частота пульса 88 ударов в мин, ритм правильный, АД 140/90 мм рт ст, частота дыхания – 18. Язык влажный, живот умеренно вздут, мягкий, болезненный в верхних отделах, симптомы раздражения брюшины отсутствуют. Мочи за сутки - 700мл. Нб- 182 г/л, лейкоциты –  $29,6 \times 10^9/\text{л}$ , глюкоза – 8,2 ммоль/л, активность  $\alpha$ -амилазы – 800 ед/л. По данным УЗИ печень увеличена, желчный пузырь – не увеличен, конкрементов не содержит, признаков желчной гипертензии нет. Поджелудочная железа – визуализируется плохо, слева, около хвоста ПЖ определяется прослойка жидкости до 10 мм. Свободная жидкость в брюшной полости не визуализируется. Диагноз при поступлении: Тяжелый острый панкреатит.

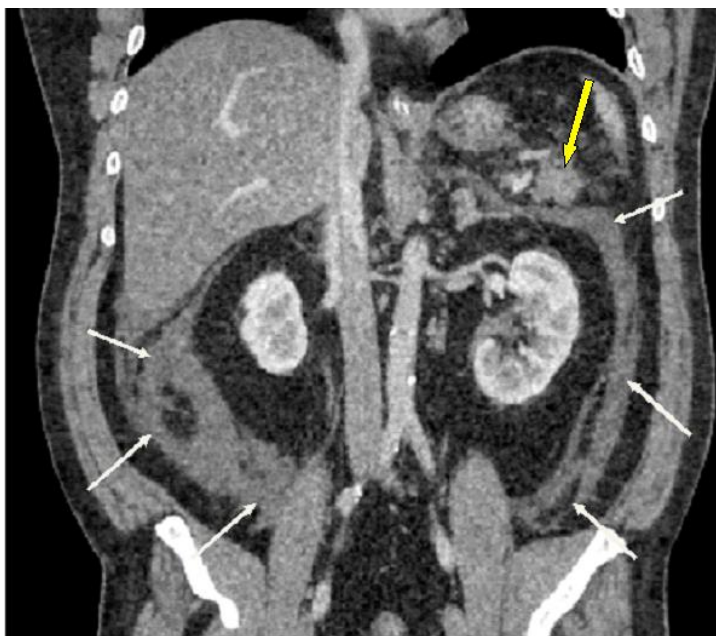
Больной госпитализирован в ОРИТ, где начата интенсивная терапия. Оценка тяжести состояния по APACHE II – 18 баллов, SOFA – 6 баллов. При КТ с болюсным контрастированием на 1 сутки заболевания выявлено снижение перфузии тела и перешейка ПЖ. Инфильтративно-жидкостные изменения ретроперитонеальной клетчатки по левому и правому типу (Рисунок 63).



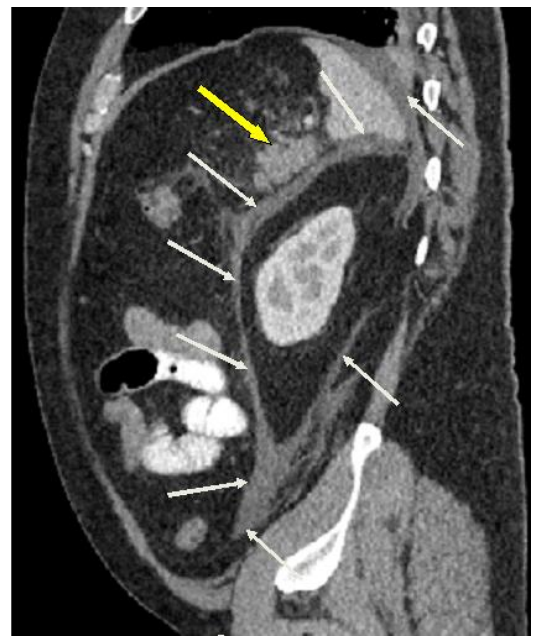
а)



б)



в)



г)

Рисунок 63 – КТ с болюсным контрастированием на 1 сутки от начала заболевания. Венозная фаза. 1 тип конфигурации некроза: жизнеспособная паренхима ПЖ расположена в области хвоста (желтые стрелки), дистальнее полного поперечного некроза перешейка и тела ПЖ (красная стрелка). Горизонтальная плоскость: а) жизнеспособный хвост ПЖ (желтая стрелка), некротизированный перешеек (красная стрелка), распространенный парапанкреатит по левому типу (белая стрелка); б) распространенный парапанкреатит по правому и левому типу (белые стрелки); Фронтальная плоскость: в) жизнеспособный хвост ПЖ (желтая стрелка), распространенный

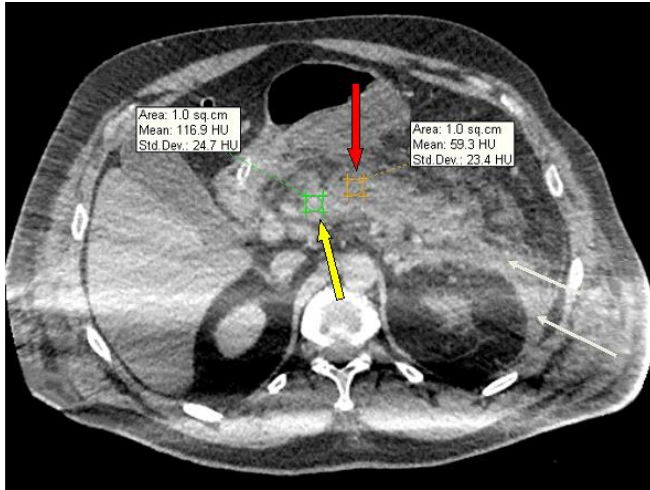
парапанкреатит по правому и левому типу с распространением ниже нижних полюсов почек (белые стрелки). Сагитальная плоскость: г) жизнеспособный хвост ПЖ (желтая стрелка), распространенный парапанкреатита по левому типу с распространением на передний и задний листки фасции Герота ниже нижнего полюса левой почки (белые стрелки). Оценка парапанкреатических изменений по шкале Ishikawa: справа 3 балла, слева – 5 баллов, по шкале Balthazar – 4 балла.

На 2 сутки появились перитонеальные симптомы, при контрольном УЗИ в брюшной полости выявлена свободная жидкость, больному выполнена диагностическая лапароскопия. При лапароскопии выявлено около 400 мл мутного серозно-геморрагического выпота (посев – роста нет, активность  $\alpha$ -амилазы – 1023 ед/л), бляшки стеатонекроза на большом сальнике. Петли кишечника с явлениями пареза. Имеется стекловидный отек в области малого сальника, желудочно-ободочной связки и корня мезоколон. Жидкость удалена. Установлены дренажи в малый таз, подпеченочное пространство и левый латеральный канал. Послеоперационный диагноз: некротический панкреатит, ферментативный перитонит.

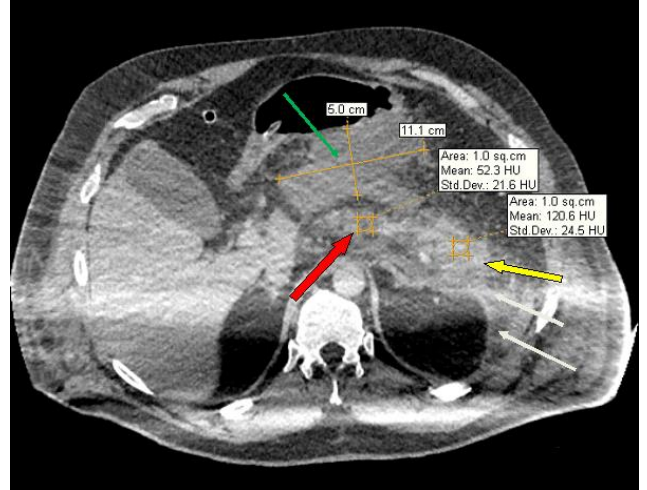
На 6 сутки у больного развилась острая дыхательная недостаточность – переведен на ИВЛ. На 7 сутки у больного присоединились явления ОССН и ОПП (креатинин 262 мкмоль/л, мочевины 16,7 ммоль/л,  $K^+$  5,81) – начата вазопрессорная поддержка и гемодиализ. Внутривентрикулярное давление на первой неделе заболевания изменялось от 12 до 16 мм рт.ст. Проводились сеансы гемодиализа. Явления ОПП купированы на 10 сутки: диурез восстановился, показатели мочевины, креатинина,  $K^+$  пришли к норме. Явления ОССН, с необходимостью инотропной поддержки, имели место с 7 по 10 сутки и купированы вместе с проявлениями ОПП. Однако явления ОДН сохранялись до 22 суток.

Повторное КТ – исследование с болюсным в/в контрастированием на 7 сутки выявило сформировавшийся глубокий поперечный некроз перешейки и тела ПЖ (Рисунок 64). Накопление контрастного препарата в области головки и хвоста ПЖ свидетельствовало об их жизнеспособности. Взаиморасположение глубокого

поперечного некроза ПЖ и жизнеспособной паренхимы свидетельствовало о наличии 1 типа конфигурации некроза. Парапанкреатит прогрессировал, проявлялся наличием неомогенных острых некротических скоплений в забрюшинной клетчатке и сальниковой сумке, объем скопления в последней составил 152 куб. см.



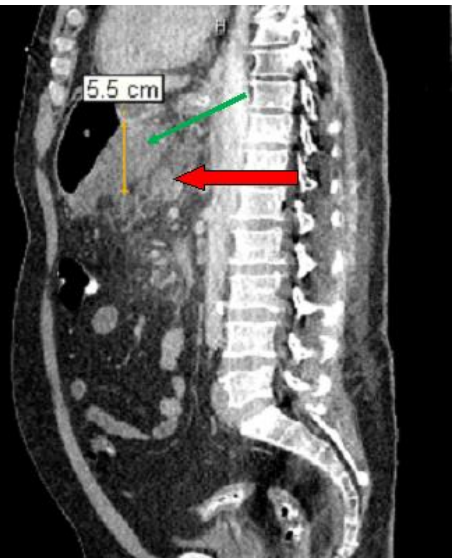
a)



б)

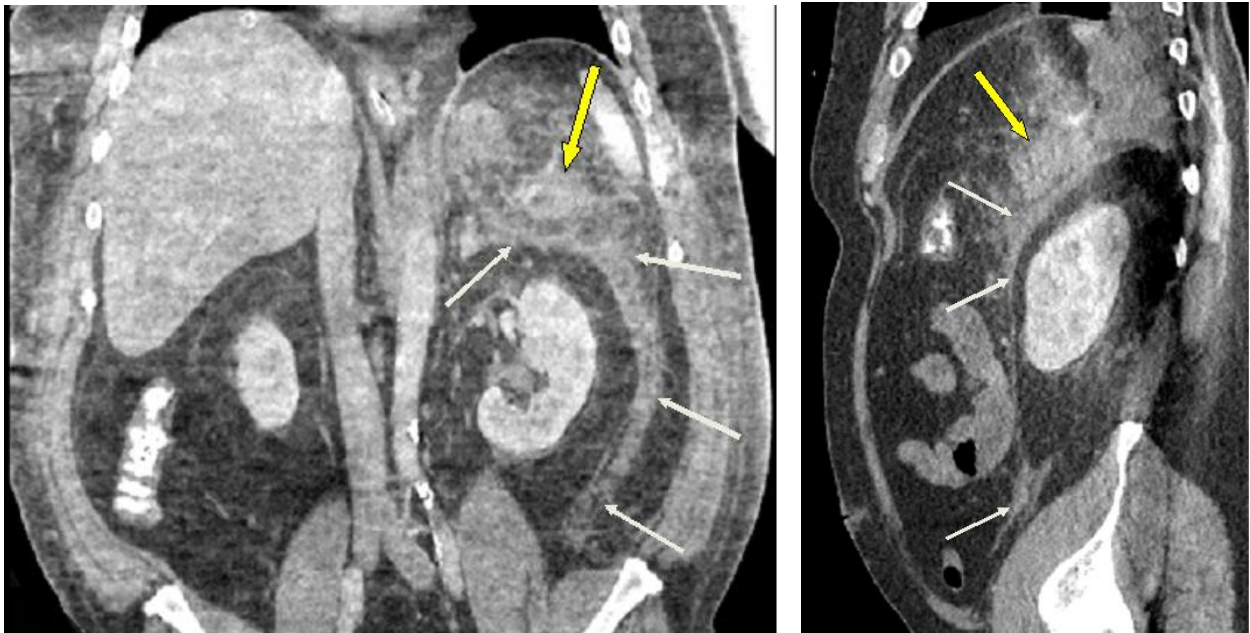


в)



г)





д)

е)

Рисунок 64 – КТ с болюсным контрастированием на 7 сутки от начала заболевания. Венозная фаза. 1 тип конфигурации некроза: жизнеспособная паренхима ПЖ расположена в области хвоста (желтая стрелка), дистальнее полного поперечного некроза перешейка и тела ПЖ (красная стрелка). Горизонтальная плоскость: а) жизнеспособная головка ПЖ (желтая стрелка), некротизированный перешеек (красная стрелка), распространенный парапанкреатит по левому типу (белые стрелки); б) жизнеспособный хвост ПЖ (желтая стрелка), некротизированный перешеек и тело ПЖ (красная стрелка), острое некротическое скопление сальниковой сумки (зеленая стрелка), распространенный парапанкреатит по левому типу (белые стрелки); в) распространенный парапанкреатит по левому типу с распространением на передний и задний листки фасции Герота ниже нижнего полюса левой почки (белые стрелки). Сагитальная плоскость: г) некротизированный перешеек (красная стрелка), острое некротическое скопление сальниковой сумки, прилежащее к зоне некроза перешейка ПЖ (зеленая стрелка). е) жизнеспособный хвост ПЖ (желтая стрелка), распространенный парапанкреатит по левому типу с распространением на передний и задний листки фасции Герота ниже нижнего полюса левой почки (белые стрелки). Фронтальная плоскость: д) жизнеспособный хвост ПЖ (желтая стрелка), распространенный парапанкреатит по левому типу с

распространением ниже нижнего полюса левой почки (белые стрелки). Оценка парапанкреатических изменений по шкале Ishikawa: справа 1 балл, слева – 5 баллов, по шкале Balthazar – 5 баллов.

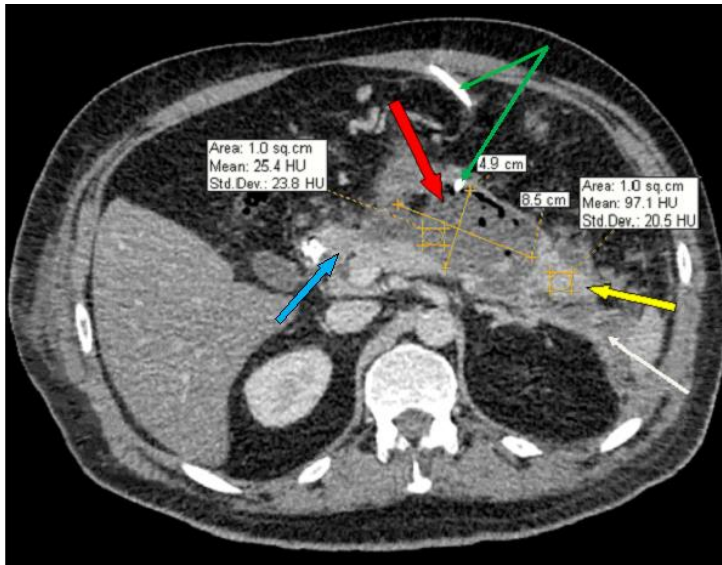
С 7 по 15 день проводились ежедневные чрескожные пункции острого некротического скопления в сальниковой сумке под контролем УЗИ с удалением 100-120 мл бурой жидкости с высокой (3000 ед/л) активностью  $\alpha$ -амилазы. Бактериологическое исследование жидкости инфицирования не выявило.

На 8 сутки отмечено массивное кровотечение из острой язвы ДПК, произведен эффективный эндоскопический гемостаз. На 13 сутки получен положительный бактериологический посев аспирированной при пункции жидкости, чрескожно под контролем УЗИ в скопление установлен дренаж типа Pig-tail 9 Fr. Проводилась терапия антибактериальными препаратами по чувствительности микрофлоры.

По дренажу ежедневно выделялось 100 мл панкреатического сока. Общее состояние больного с положительной динамикой. На 22 сутки купированы явления ОДН, больной переведен на самостоятельное дыхание. На 23 сутки у больного отмечен тромбофилический синдром, манифестирующий тромбозом правой подключичной вены. Профилактические дозы антиагрегантной терапии (Клексан 0,4 х 2 раза п/к) увеличены до лечебных 0,8 х 2 раза п/к.

На 32 сутки больной переведен из ОРИТ в общую палату. На 37 сутки у больного развился илеофemorальный тромбоз справа и тромбоз суральных вен слева, в связи с этим больному выполнена установка кавафилтра.

При КТ, выполненной на 38 сутки заболевания (Рисунок 65), отсутствовало контрастирование тела и перешейка ПЖ, что было выявлено и ранее (Рисунок 64 - КТ на 7 сутки) с хорошей демаркацией, виден дренаж, ранее установленный в острое некротическое скопление. Жидкостного компонента в указанном скоплении не выявлено. Отмечено уменьшение проявлений парапанкреатита.



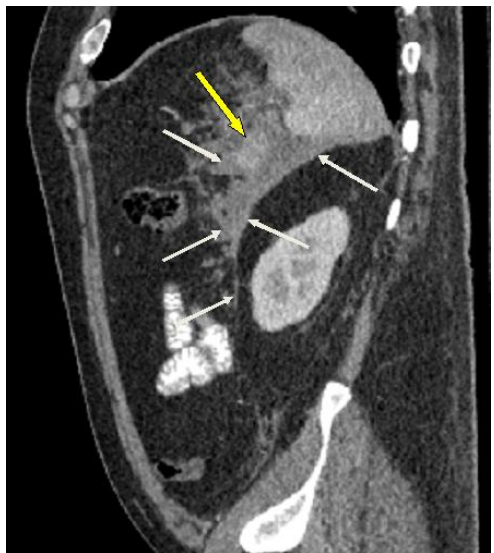
a)



б)



в)



г)



д)

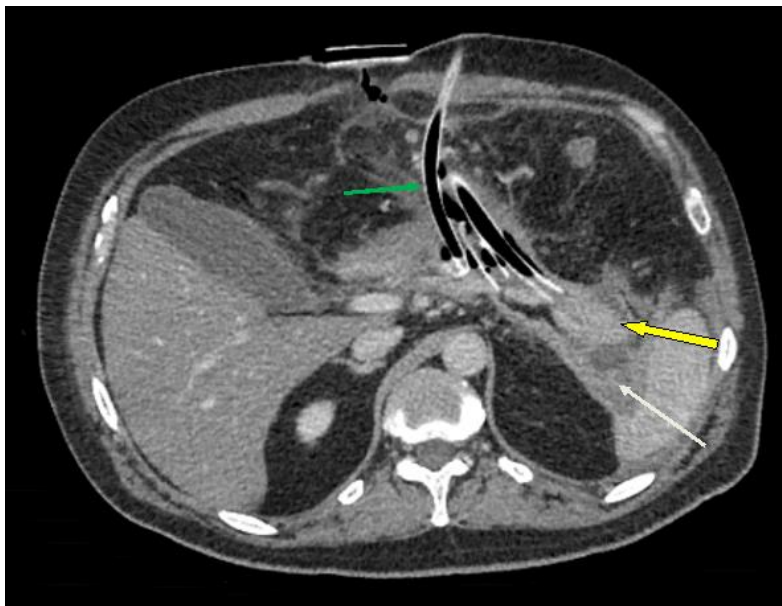
Рисунок 65 – КТ с болюсным контрастированием на 38 сутки от начала заболевания, венозная фаза. 1 тип конфигурации некроза. Горизонтальная плоскость: а), в) жизнеспособная паренхима ПЖ расположена в области хвоста (желтая стрелка), накопление контрастного препарата в области головки ПЖ сохранено (синяя стрелка). Дренаж (зеленые острелки), установленный в острое некротическое скопление, в котором определяются пузырьки газа. Уменьшение распространенности парапанкреатита (белые стрелки). Сагиттальная плоскость: б) некротизированный перешеек и тело ПЖ (красная стрелка), дренаж (зеленая острелка), установленный в острое некротическое скопление, в котором определяются пузырьки газа. г) жизнеспособный хвост ПЖ (желтая стрелка), уменьшение явлений парапанкреатита по левому типу - принимает локальный характер (белые стрелки). Фронтальная плоскость: д) жизнеспособный хвост ПЖ (желтая стрелка), парапанкреатит по левому типу (белые стрелки). Оценка парапанкреатических изменений по шкале Ishikawa: справа 0 баллов, слева – 2 балла, по шкале Balthazar – 4 балла.

У больного сохранялась лихорадка до 38,6 С на протяжении недели после установки каво-фильтра, обусловленная гнойными осложнениями некротического панкреатита. По дренажу отделялось 200 мл мутного сока ПЖ (рост *Klebsiella pneumoniae*). На 46 сутки от начала заболевания выполнена операция: верхне-срединная лапаротомия (10 см), удалены секвестрированная некротически

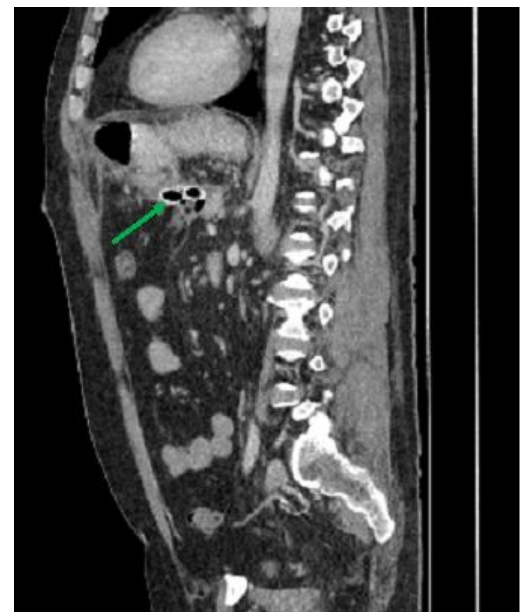


измененная паренхима перешейка и тела ПЖ, санация и дренирование сальниковой сумки и забрюшинного пространства, формирование бурсооментостомы. Ранее установленный чрескожным доступом дренаж удален. В послеоперационном периоде отмечено нагноение операционной раны, которая зажила вторичным натяжением. Симптомы интоксикации купировались на 7 сутки после операции.

КТ-исследование, проведенное на 7 сутки после операции (53 сутки от начала заболевания) (Рисунок 66), свидетельствовало об отсутствии секвестрированных тканей и недренируемых жидкостных скоплений.



а)



б)



в)



г)



д)

Рисунок 66 – КТ с болюсным контрастированием на 7 сутки после операции (53 сутки от начала заболевания), венозная фаза. 1 тип некроза. Горизонтальная плоскость а), в) жизнеспособная паренхима ПЖ, накапливающая контрастный препарат, в области хвоста ПЖ (желтая стрелка). Дренажи, установленные в сальниковую сумку (зеленые стрелки) и забрюшинное пространство, выведены через бурсооментостому. Локальный парапанкреатит (белые стрелки). Сагиттальная плоскость б) дренажи, установленные в сальниковую сумку (зеленые стрелки) и забрюшинное пространство, выведены через бурсооментостому. г) жизнеспособный хвост ПЖ (желтая стрелка), парапанкреатит принимает локальный характер (белые стрелки). Фронтальная плоскость: д) жизнеспособный хвост ПЖ (желтая стрелка), локальный парапанкреатит (белые стрелки), кавафилتر в НПВ (зеленые стрелки). Оценка парапанкреатических изменений по шкале Ishikawa: справа 0 баллов, слева – 2 балла. Balthazar – 4 балла.

Дренажи поэтапно удалены с оставлением одного, по которому выделялось 100-150 мл панкреатического секрета в сутки. Сформировался наружный панкреатический свищ. В удовлетворительном состоянии выписан из клиники на 67 сутки от момента поступления (Шефер А.В., 2021).

Осмотрен через 3 месяца после выписки. Состояние удовлетворительное. Жалоб не предъявляет. По дренажу выделяется 100 мл панкреатического сока в сутки (Рисунок 67). Получает заместительную ферментную терапию. При УЗИ сосудов отмечена реканализация подключичной вены справа и вен илеофemorального сегмента.



Рисунок 67 – Фото передней брюшной стенки через 3 мес после операции. Пояснение в тексте.

### **Клинический пример №2**

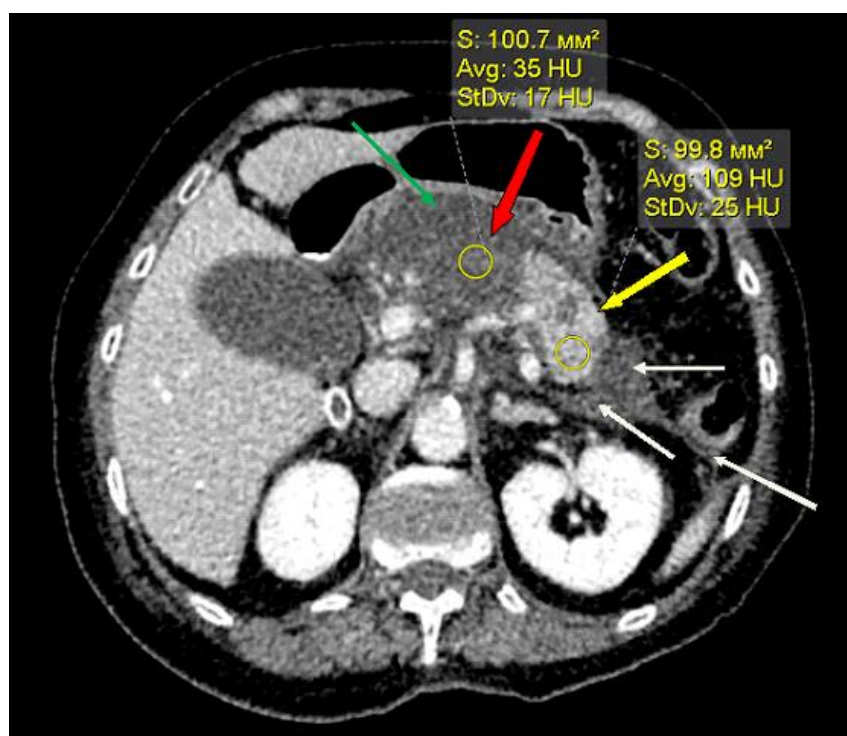
Больная К. 67 лет поступила в ГКБ им С.С. Юдина 16.10.13 с клиникой острого панкреатита через 1 сутки от начала заболевания с жалобами на боли в верхних отделах живота, тошноту, однократную рвоту, общую слабость. Общее состояние средней тяжести. В сознании. Пульс 83 уд в мин, АД 130/80 мм РТ ст. ЧДД 18 в мин. Живот мягкий, болезненный в эпигастрии и правом подреберье. Перитонеальных симптомов нет. При УЗИ печень не увеличена, желчных пузырей не увеличен, содержит конкременты до 3 мм, общий желчный проток диаметром 4 мм. Поджелудочная железа визуализируется фрагментарно, головка размерами 30 мм, тело - 22 мм, эхоструктура неоднородная. Жидкость в брюшной полости в незначительном количестве, в плевральных полостях жидкость отсутствует. Мочи

за последние сутки - 1200мл. Нв- 118 г/л, лейкоциты –  $13,8 \times 10^9/\text{л}$ , глюкоза – 6,2 ммоль/л, активность  $\alpha$ -амилазы – 1125 ед/л. Общий билирубин – 17,8 мкмоль/л.

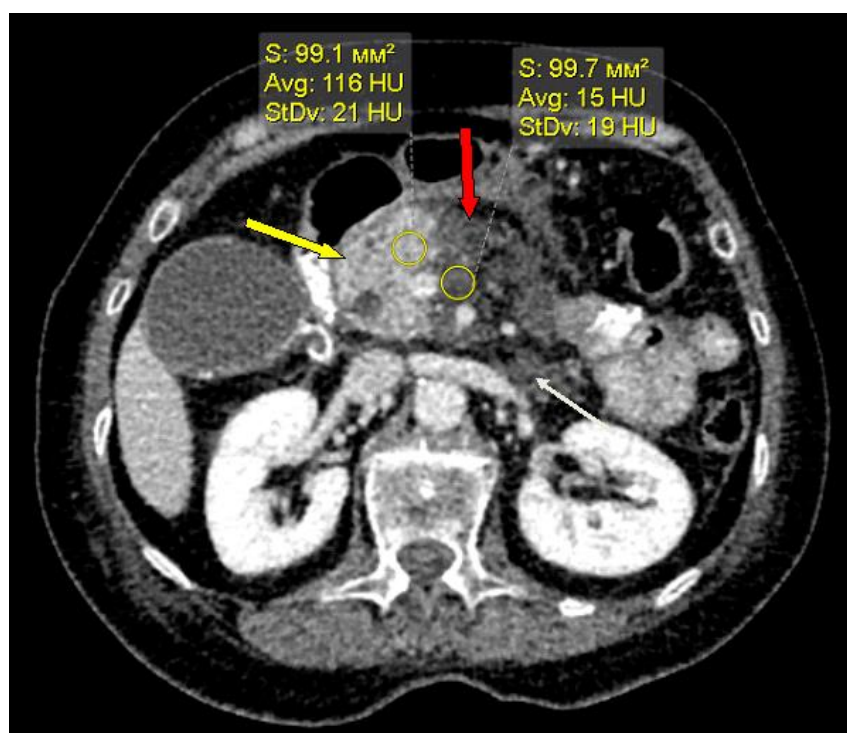
Госпитализирована в хирургическое отделение, где в течение суток проводилась консервативная терапия. Выполнена эзофагогастродуоденоскопия с установкой назоинтестинального зонда, в который струйно вводили 1,5 литра холодного физиологического раствора. Несмотря на проводимую терапию, болевой синдром сохранялся.

Для исключения острой хирургической патологии выполнена диагностическая лапароскопия, при которой в брюшной полости выявлен серозно-геморрагический выпот до 200 мл, множественные бляшки стеатонекроза по большому сальнику и брюшине. В области желудочно-ободочной связки, малого сальника, двенадцатиперстной кишки и корня мезоколон – стекловидный отек с геморрагическим пропитыванием. Брюшная полость санирована, установлены дренажи в подпеченочное пространство и малый таз. После операции больная госпитализирована в ОРИТ, где продолжена инфузионная, спазмолитическая терапия и эпидуральная анальгезия. Энтеральное питание осуществляли через назоинтестинальный зонд. Оценка по APACHE II составила 13 баллов, SOFA-1 балл. Внутрибрюшное давление - 11 мм рт.ст. На 2 сутки больная переведена в хирургическое отделение, где продолжено комплексное лечение.

На 3 сутки от начала заболевания больной выполнена КТ брюшной полости с в/в болюсным контрастированием (Рисунок 68). Выявлены изменения, характерные для 1 типа конфигурации некроза ПЖ. Оценка парапанкреатических изменений по шкале Ishikawa справа 1 балл, слева – 2 балла, по шкале Balthazar-5 баллов. Острое жидкостное скопление в сальниковой сумке имело объем 20 см<sup>3</sup>.



a)

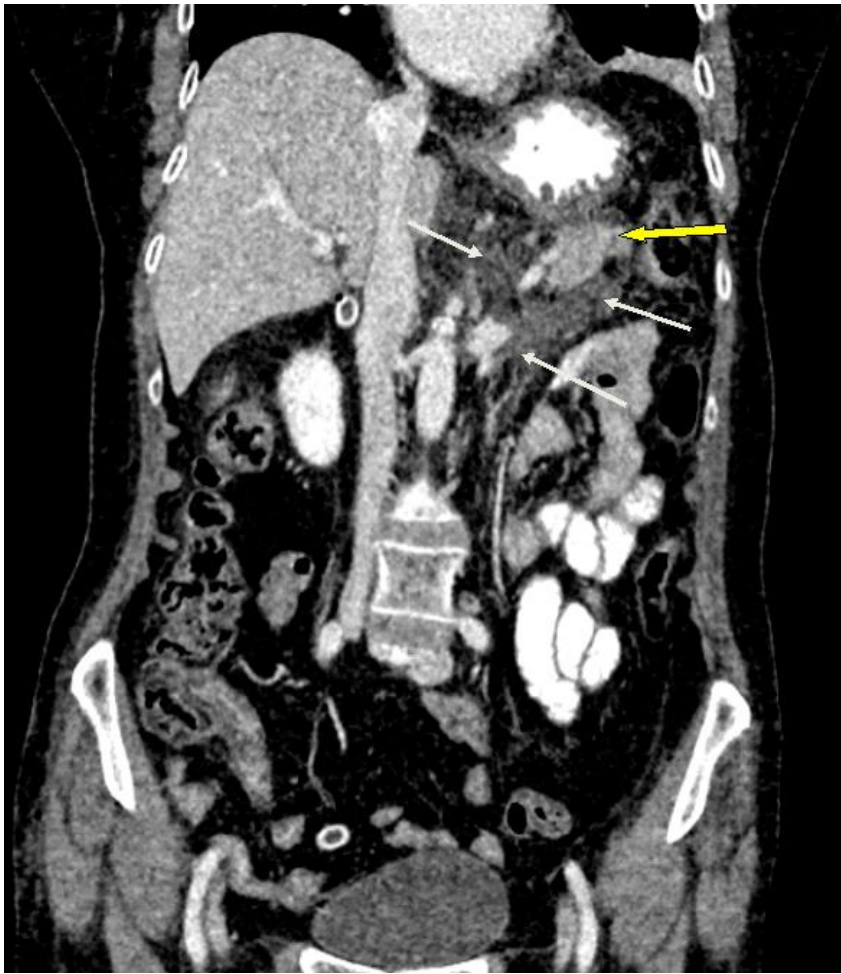


b)





B)

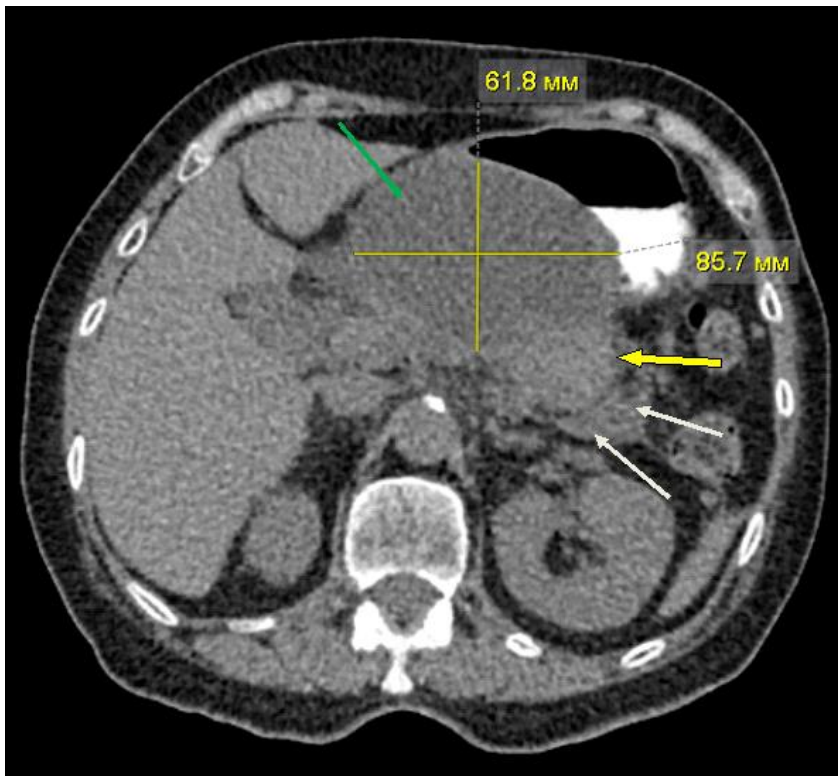


г)

Рисунок 68 – КТ с болюсным контрастированием, венозная фаза на 3 сутки от начала заболевания. а), б)-горизонтальная плоскость. в), г) - фронтальная плоскость. Признаки гипоперфузии перешейка и тела ПЖ (красная стрелка) с сохранением накопления контрастного препарата в области хвоста и головки ПЖ (желтые стрелки), что позволяет предположить 1 тип конфигурации некроза ПЖ. Признаки локального парапанкреатита по левому типу с распространением на передний листок фасции Герота (белые стрелки). Острое жидкостное скопление сальниковой сумки (зеленая стрелка).

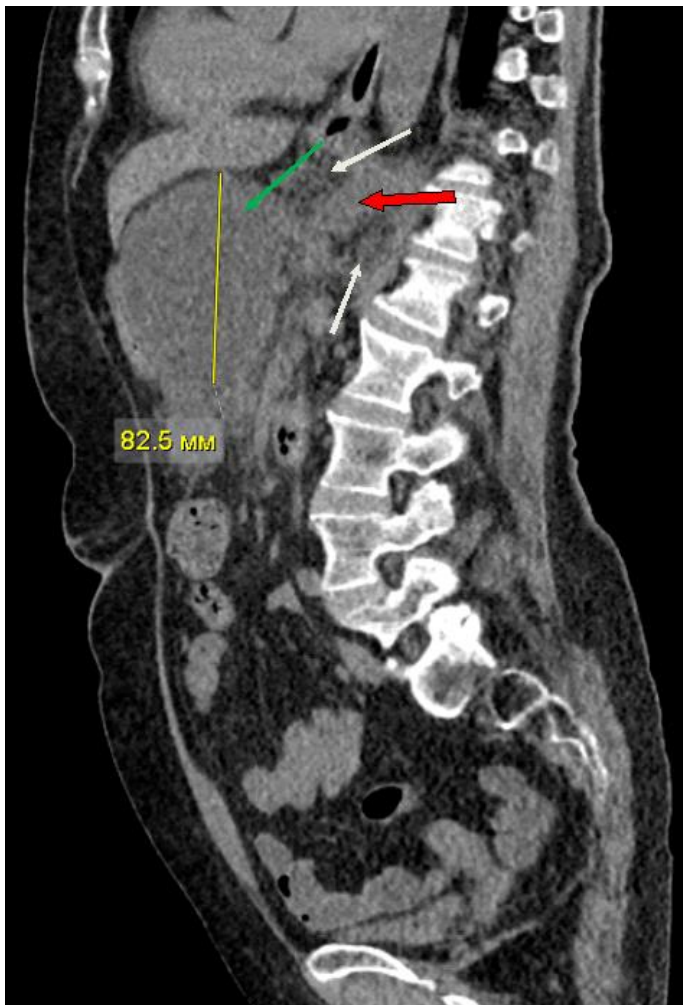
На 13 сутки в связи с данными УЗИ - нарастанием острого скопления жидкости в сальниковой сумке - выполнена пункция последнего под контролем УЗИ, удалено 180 мл бурой жидкости (посев - отрицательный, активность  $\alpha$ -амилазы 3125 ед/л).

На 14 сутки заболевания выполнено повторное КТ исследование (Рисунок 69). В связи с тем, что на первом КТ-исследовании тип конфигурации некроза ПЖ был определен, решено произвести только нативную фазу без введения контрастного препарата. Целью повторного исследования была динамика жидкостного компонента в структуре парапанкреатита. Отмечено нарастание объема жидкостного скопления сальниковой сумки до 1220 см<sup>3</sup>. Оценка парапанкреатических изменений по шкале Ishikawa составила справа 1 балл, слева – 2 балла. Balthazar – 5 баллов.



a)





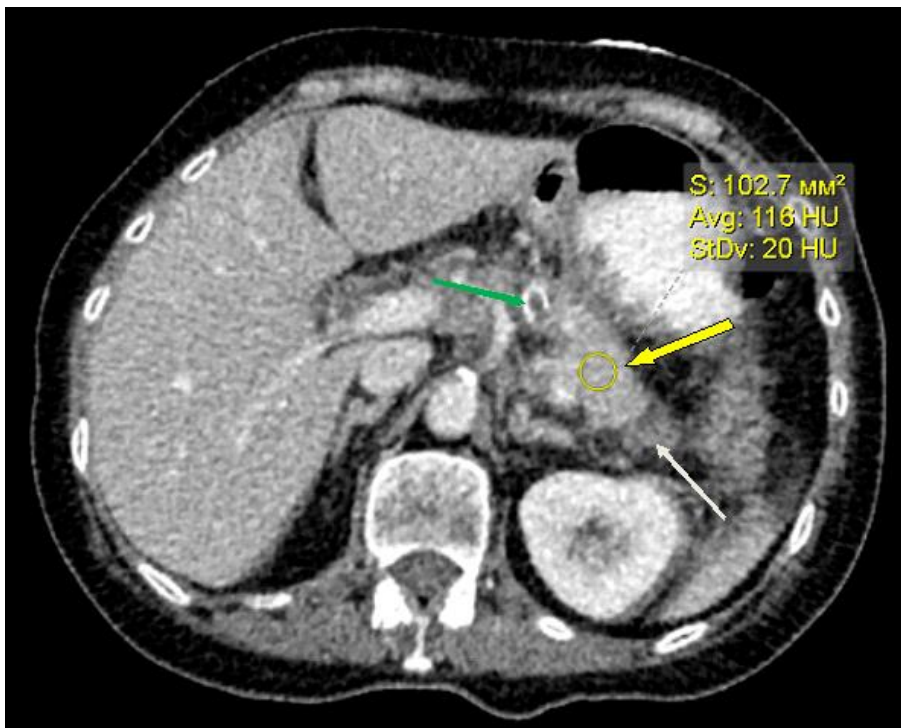
б)

Рисунок 69 – КТ на 14 сутки от начала заболевания. Нативное исследование. 1 тип конфигурации некроза: жизнеспособная паренхима ПЖ расположена в области хвоста (желтая стрелка), дистальнее полного поперечного некроза перешейка и тела ПЖ (красная стрелка). Горизонтальная плоскость: а) жизнеспособный хвост ПЖ (желтая стрелка), локальный парапанкреатит по левому типу (белые стрелки), острое некротическое скопление сальниковой сумки, прилежащее к зоне некроза перешейка ПЖ (зеленая стрелка). Сагитальная плоскость: б) некротизированный перешеек (красная стрелка), локальный парапанкреатит по левому типу (белые стрелки), острое некротическое скопление сальниковой сумки, прилежащее к зоне некроза перешейка ПЖ (зеленая стрелка).

На 14 сутки выполнено оперативное пособие – минилапаротомия левым трансректальным доступом, вскрытие острого жидкостного скопления сальниковой сумки, некрсеквестрэктомия из области перешейка и тела ПЖ.

Дренирование сальниковой сумки и забрюшинного пространства, формирование бурсооментостомы.

Послеоперационный период без осложнений. КТ (Рисунок 70) на 23 сутки заболевания (9 сутки после операции) Отмечено уменьшение проявлений парапанкреатита: по шкале Ishikawa до 0 справа и до 1 балла слева, по шкале Balthazar до 3 баллов. Сформировался наружный панкреатический свищ с дебитом панкреатического сока 200 мл в сутки. Больная выписана на 36 сутки от начала заболевания (на 22 сутки после операции) со сформированным наружным панкреатическим свищем.



a)

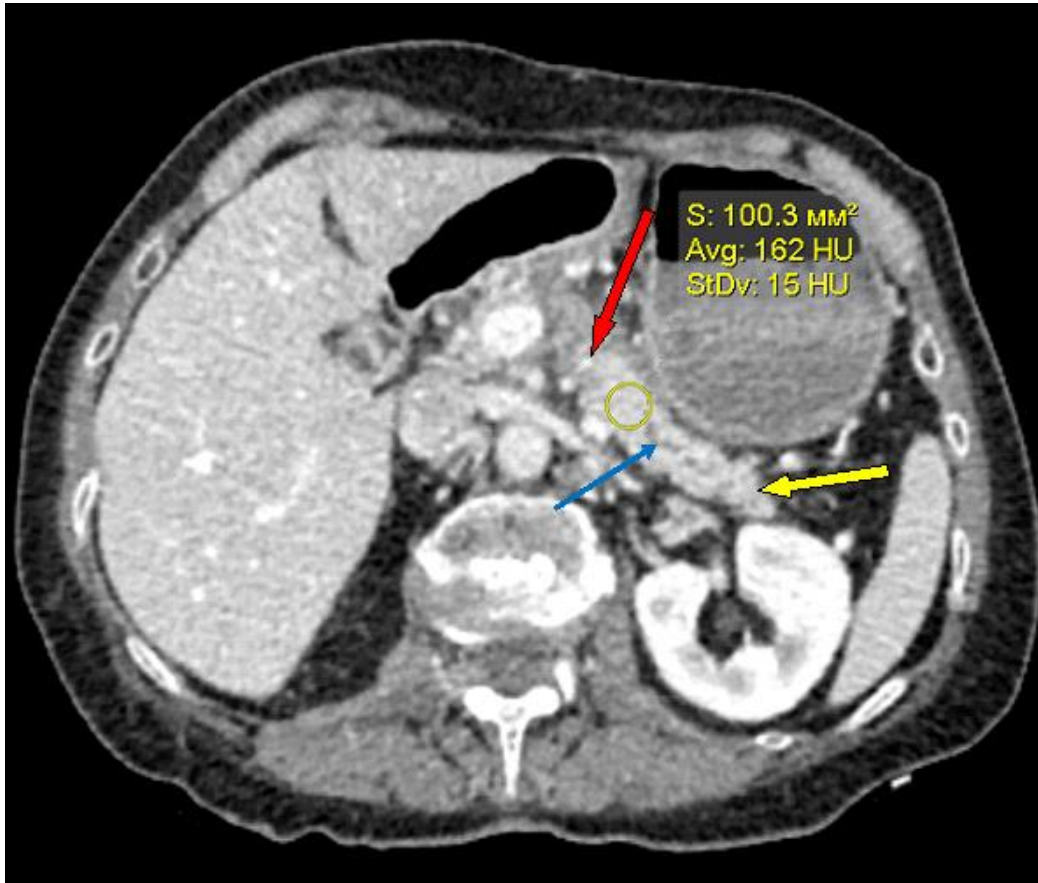


б)

Рисунок 70 – КТ с болюсным контрастированием на 23 сутки от начала заболевания, венозная фаза.: а) - горизонтальная плоскость, б) - сагиттальная плоскость. 1 тип конфигурации некроза: жизнеспособная паренхима ПЖ расположена в области хвоста (желтая стрелка). Дренаж (зеленые острелки), установленный в острое жидкостное скопление сальниковой сумки. Уменьшение распространенности парапанкреатита (белые стрелки).

Повторно госпитализирована через 4,5 мес. Состояние удовлетворительное. У больной сохранялся панкреатический свищ с дебитом сока ПЖ 200 мл в сутки. Выполнена фистулография, выявлено заполнение извитого Вирсунгова протока тела и хвоста ПЖ. При КТ (Рисунок 71) выявлена неизменная головка ПЖ, а также тело-хвост ПЖ с расширенным ППЖ, сообщающимся с дренажной

трубкой, ранее установленной на уровне удаленного некротизированного перешейка ПЖ. Панкреатический сок от тела - хвоста ПЖ в 12 перстную кишку не поступает вследствие обрыва ППЖ на уровне перешейка ПЖ. Парапанкреатита нет.



a)



б)

Рисунок 71 – КТ с болюсным контрастированием на 66 сутки от начала заболевания, венозная фаза.: а) - горизонтальная плоскость. Расширенный вирсунгов проток в области тела-хвоста ПЖ (синяя стрелка), жизнеспособный участок тела-хвоста ПЖ (желтая стрелка), обрыв железы на уровне ранудаленного некротизированного перешейка ПЖ (красная стрелка); б) - сагиттальная плоскость: жизнеспособная паренхима ПЖ расположена в области хвоста (желтая стрелка). Дренаж (зеленая стрелка), установленный к вирсунгову протоку тела-хвоста ПЖ на уровне ее обрыва (перешеек ПЖ).

Больной выполнена операция. Произведена холецистэктомия (по поводу калькулезного холецистита), панкреатоеюностомия на отключенной по Ру петле тонкой кишки. Послеоперационный период без осложнений. Рана зажила

первичным натяжением. Дренажи удалены на 5 сутки. Выписана на 10 сутки после операции.

### **Клинический пример №3**

Пациент А. 32 лет, поступил в клинику ГKB им С.С., Юдина 31.08.2009 с клиникой ОП.

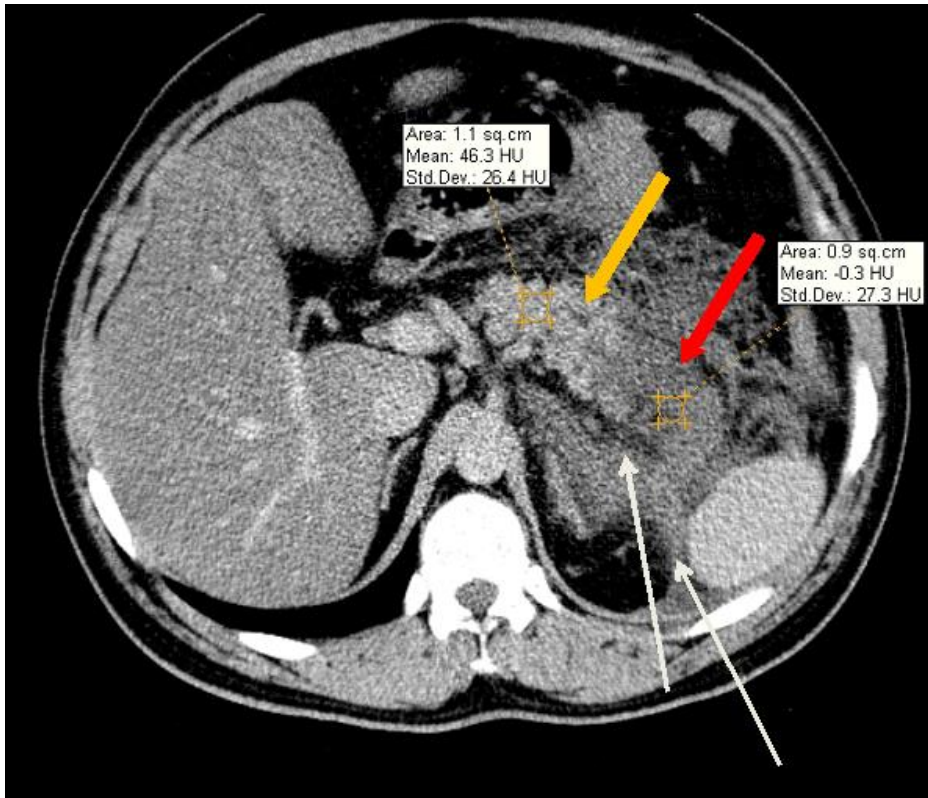
Заболел за 72 часа до поступления после погрешности злоупотребления алкоголем. При поступлении жалобы на боли в эпигастральной области опоясывающего характера, тошноту, рвоту. Состояние тяжелое, кожные покровы обычной окраски, частота пульса 90 ударов в мин, ритм правильный, АД 130\80 мм рт ст, частота дыхания – 18. Язык влажный, живот умеренно вздут, мягкий, болезненный в верхних отделах, симптомы раздражения брюшины отсутствуют. Мочи за сутки- 1200мл. Нб- 164 г/л, лейкоциты – 18,2, глюкоза – 6,2 ммоль/л, активность  $\alpha$ -амилазы – 640 ЕД. По данным УЗИ печень увеличена, желчный пузырь – не увеличен, конкрементов не содержит, признаков желчной гипертензии нет. Поджелудочная железа – увеличена, диффузно неоднородная, в области хвоста ПЖ и впереди левой почки определяется прослойка жидкости до 12 мм. Свободная жидкость в брюшной полости не визуализируется. Диагноз при поступлении: Острый панкреатит.

Выполнена ФЭГДС с установкой назоинтестинального зонда.

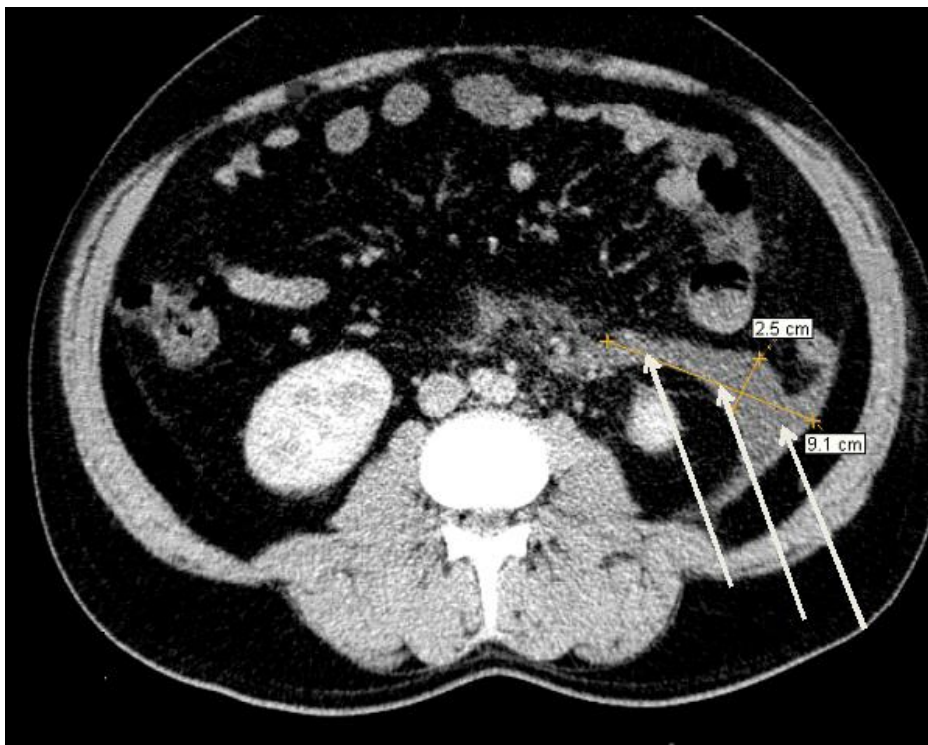
Больной госпитализирован в хирургическое отделение, где начата интенсивная терапия. Оценка тяжести состояния по APACHE II –12 баллов, SOFA –0, Баллов, ВБД – 12 мм рт ст.

При КТ с болюсным контрастированием на 7 сутки заболевания выявлено снижение перфузии хвоста ПЖ. Инфильтративно-жидкостные изменения ретроперитонеальной клетчатки по левому типу (Рисунок 72).





a)



b)

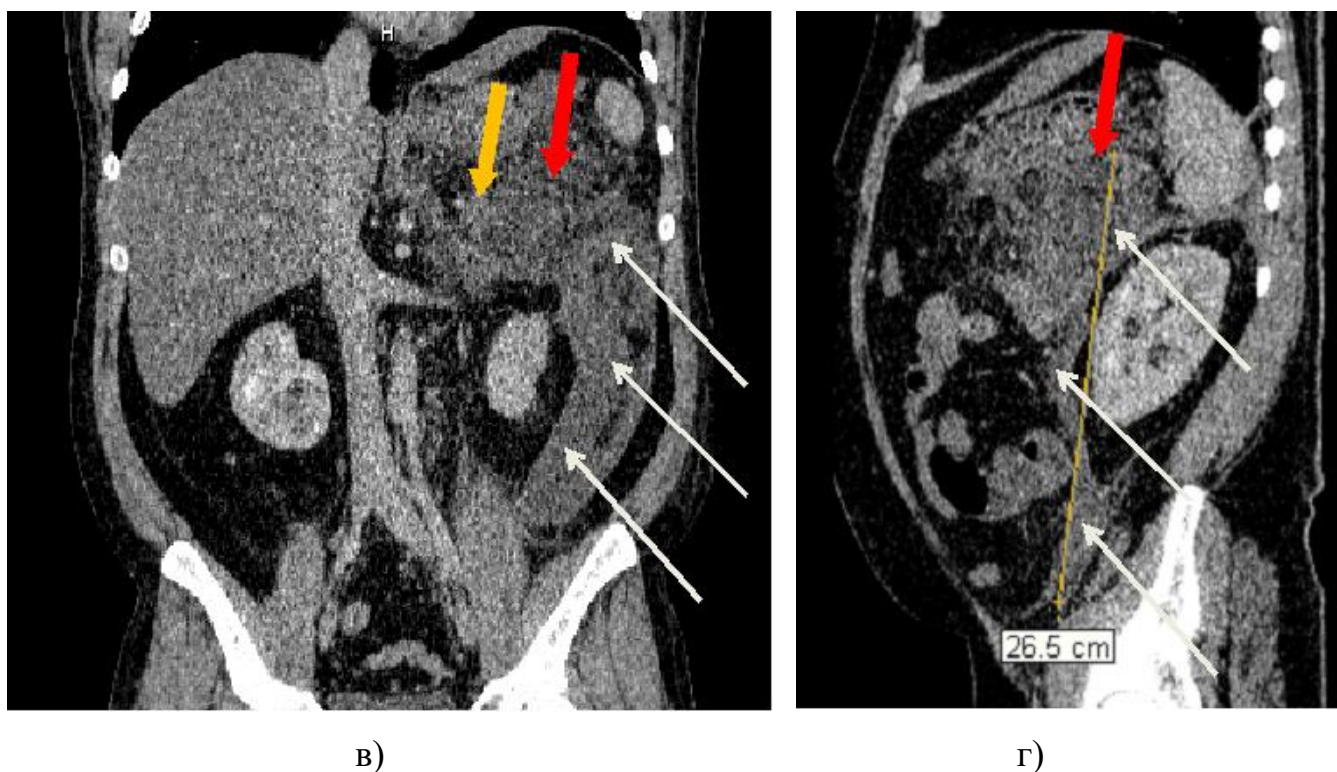


Рисунок 72 – КТ с болюсным контрастированием на 7 сутки от начала заболевания, венозная фаза. Признаки гипоперфузии хвоста ПЖ (красная стрелка) с сохранением накопления контрастного препарата в области тела, хвоста и головки ПЖ (желтая стрелка), что позволяет предположить 2 тип конфигурации некроза ПЖ. Признаки распространенного парапанкреатита по левому типу с распространением на передний и задний листки фасции Герота ниже нижних полюсов почек (белые стрелки). Оценка парапанкреатических изменений по шкале Ishikawa: справа 0 балла, слева – 3 балла. Balthazar – 6 балла.

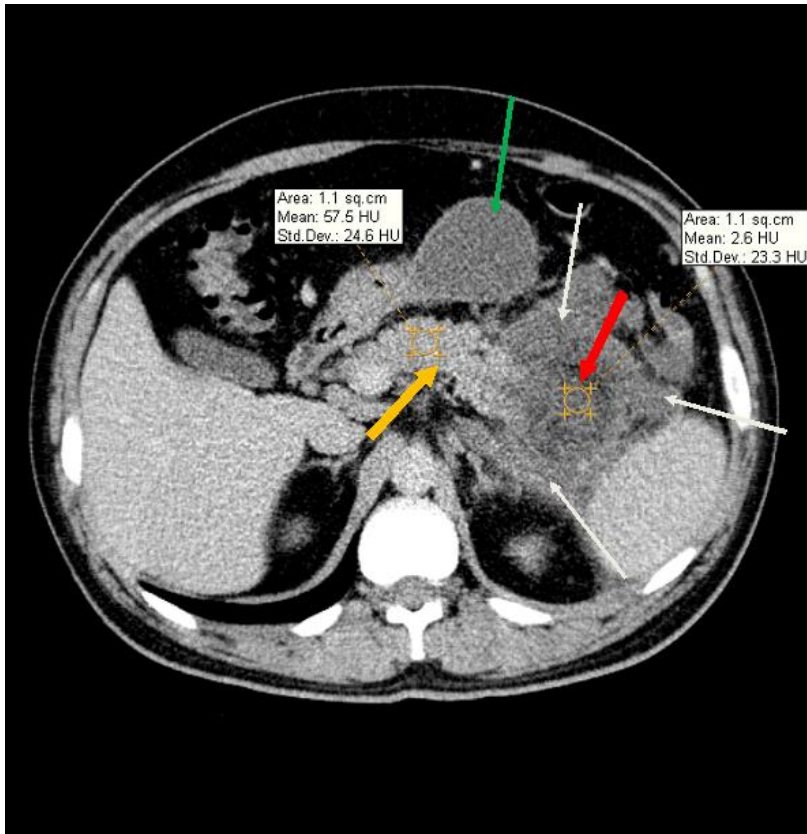
Объем жидкостного компонента по данным КТ составил 301 мл.

На 7 сутки пункция – удалено 300 мл бурой жидкости (посев отриц,  $\alpha$ -амилаза 25Ед).

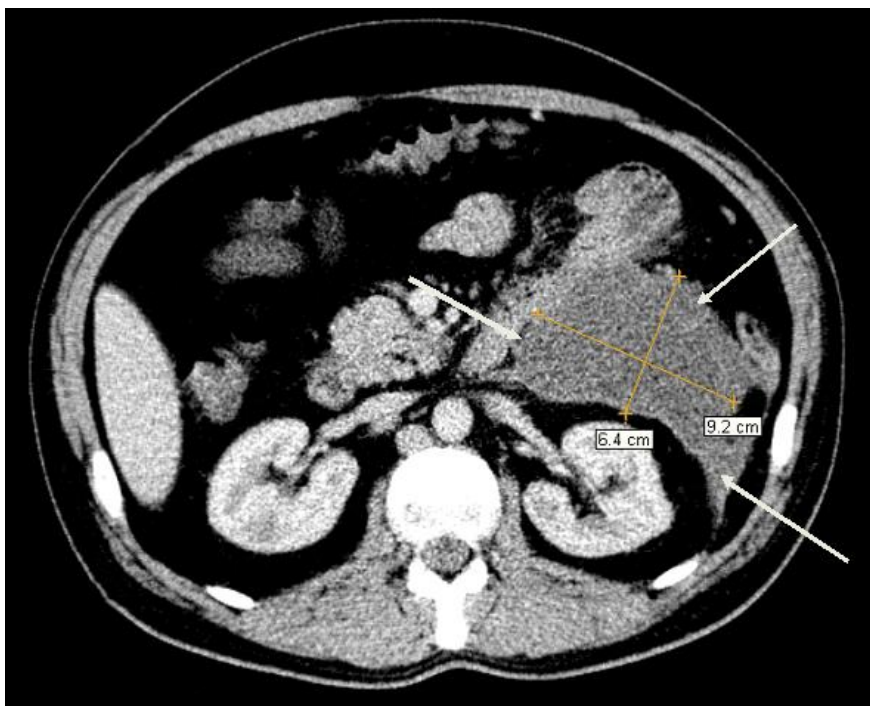
На 10 сутки пункция – удалено 30 мл бурой жидкости (посев отриц,  $\alpha$ -амилаза 17Ед).

На 18 сутки пункция – удалено 150 мл бурой жидкости (посев отриц,  $\alpha$ -амилаза 3,8Ед).





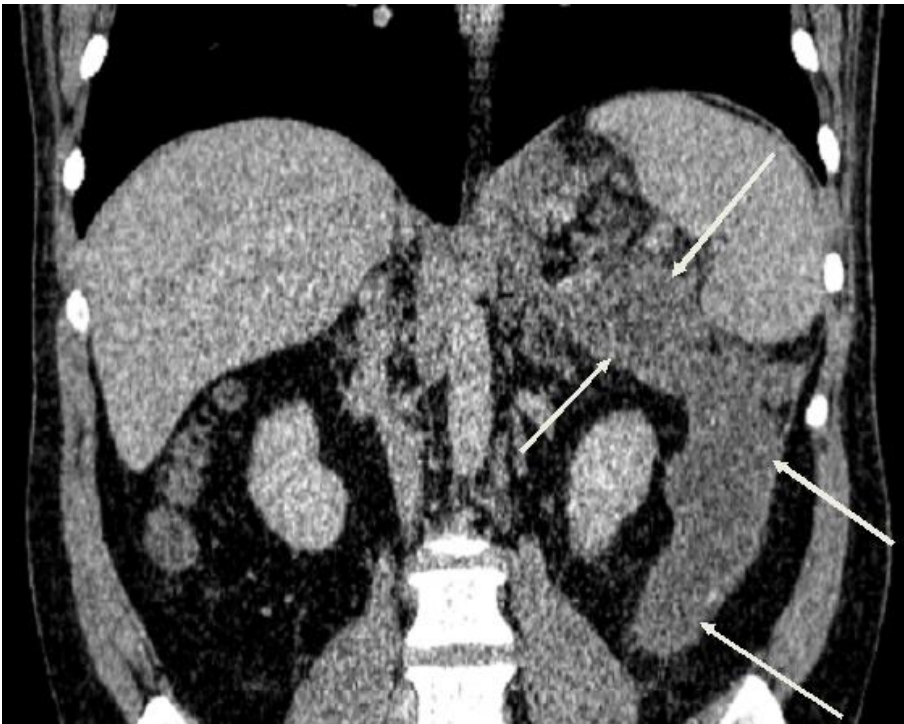
a)



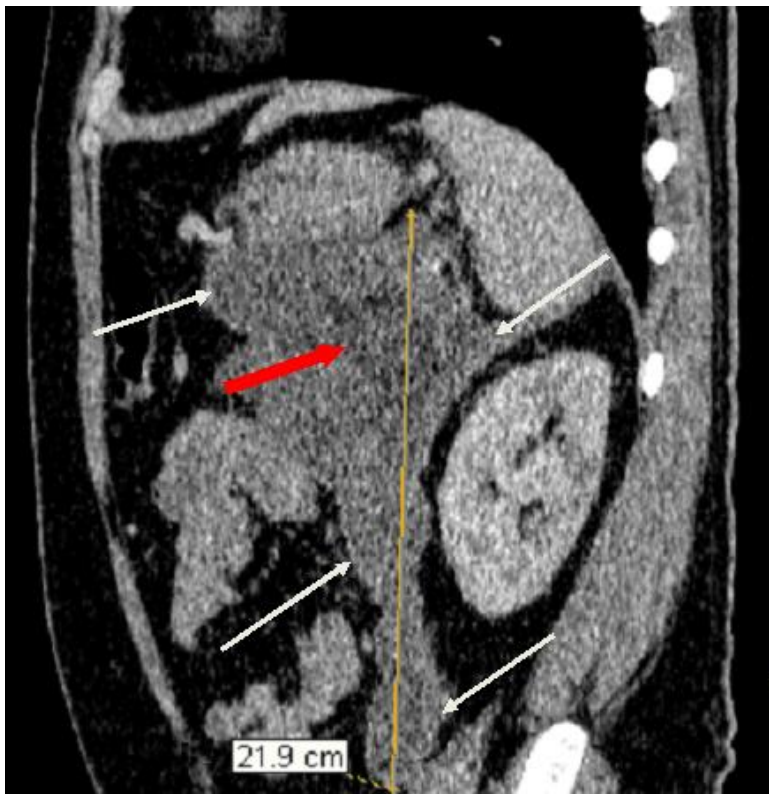
b)



B)



Г)



д)

Рисунок 73 – КТ с болюсным контрастированием на 24 сутки от начала заболевания. Венозная фаза. 2 тип конфигурации некроза: жизнеспособная паренхима ПЖ расположена в области головки, перешейка и тела (желтая стрелка), полный поперечного некроз хвоста ПЖ (красная стрелка). Горизонтальная плоскость: а) жизнеспособная головка, перешеек, тело ПЖ (желтая стрелка), некротизированный хвост ПЖ (красная стрелка), распространенный парапанкреатит по левому типу (белые стрелки), острое жидкостное скопление сальниковой сумки (зеленая стрелка); б) в) распространенный парапанкреатит по левому типу с распространением на передний и задний листки фасции Герота ниже нижнего полюса почки (белые стрелки). Фронтальная плоскость: г) распространенный парапанкреатит по левому типу с распространением ниже нижнего полюса почки (белые стрелки). Сагитальная плоскость: д) некротизированный хвост (красная стрелка), распространенный парапанкреатит по левому типу с распространением ниже нижнего полюса почки (белые стрелки). Оценка парапанкреатических изменений по шкале Ishikawa: справа 0 балл, слева – 3 баллов. Balthazar-6 баллов.

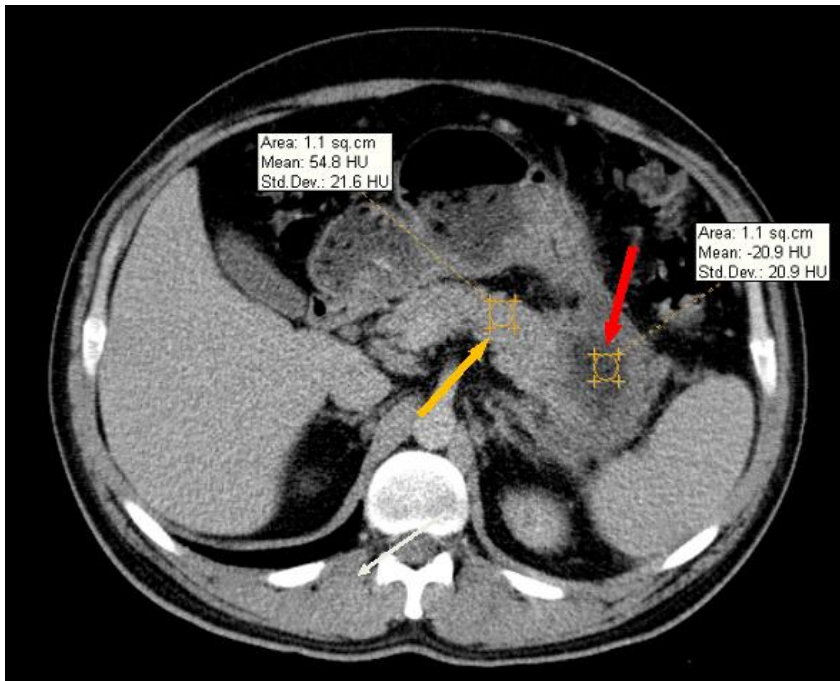
Объем жидкостного компонента по данным КТ 645 мл.

На 24 сутки пункция – удалено 50 мл бурой жидкости (посев отриц,  $\alpha$ -амилаза 5,4Ед).

На 25 сутки пункция – удалено 20 мл бурой жидкости (посев отриц,  $\alpha$ -амилаза 111Ед).

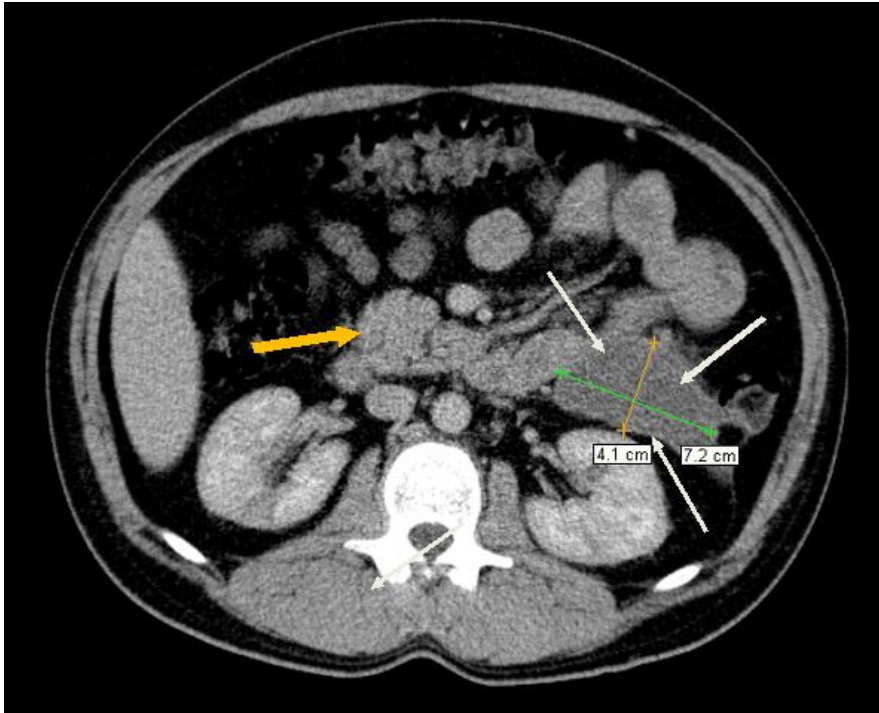
Больной выписан в удовлетворительном состоянии на 29 сутки от начала заболевания.

При повторной госпитализации через 2 мес от начала заболевания состояние удовлетворительное, температура весь период между госпитализациями нормальная, Нв – 124 г/л, лейкоциты – 8,7, глюкоза – 5,1 ммоль/л, активность  $\alpha$ -амилазы – 45 ЕД. Пациенту выполнена контрольная КТ (Рисунок 74).

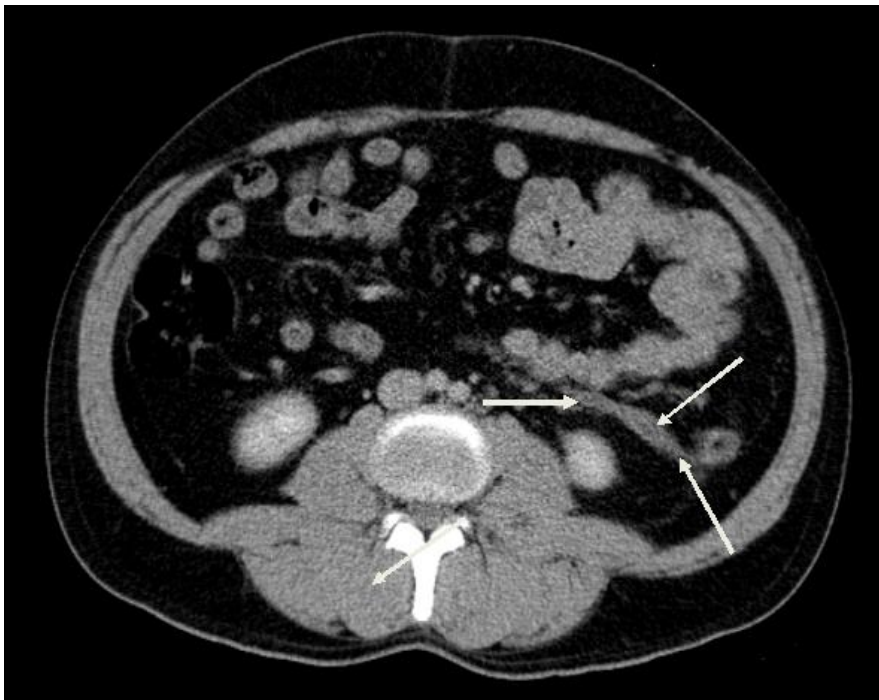


a)

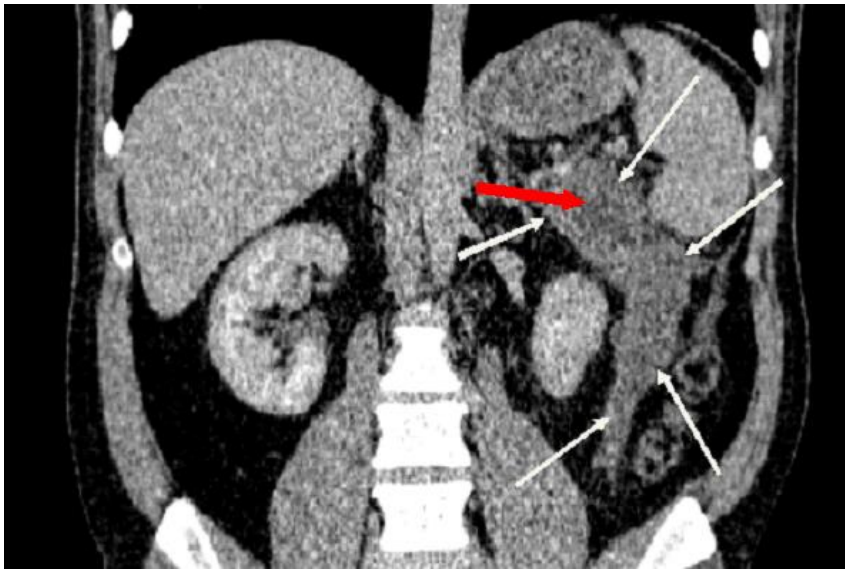




6)



B)



г)



д)

Рисунок 74 – КТ с болюсным контрастированием на 66 сутки от начала заболевания, венозная фаза. 2 тип конфигурации некроза. Горизонтальная плоскость: а) жизнеспособная паренхима ПЖ расположена в области головки, перешейка и тела (желтая стрелка), полный поперечного некроз хвоста ПЖ с формированием отграниченного некротического скопления (красная стрелка), б)

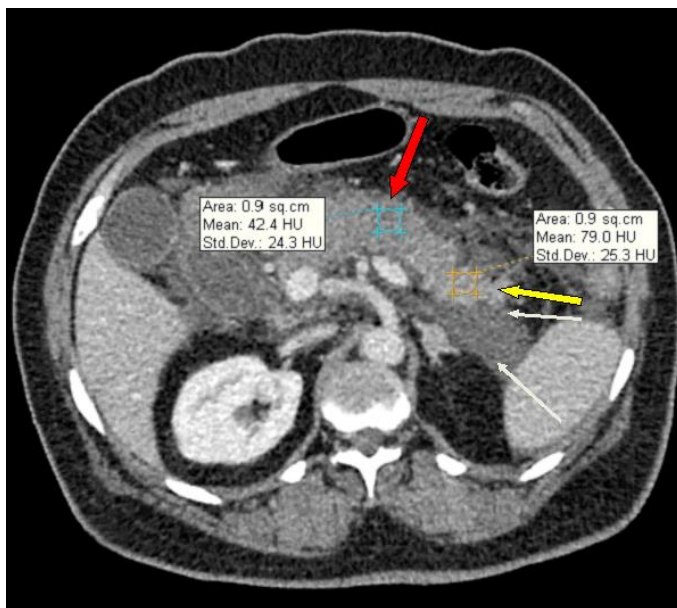
жизнеспособная головка ПЖ (желтая стрелка), парапанкреатит по левому типу (белые стрелки), в) парапанкреатит по левому типу (белые стрелки). Фронтальная плоскость: г) некротизированный хвост (красная стрелка), парапанкреатит по левому типу (белые стрелки). Сагиттальная плоскость: д) некроз хвоста ПЖ (красная стрелка), парапанкреатит по левому типу (белые стрелки). Уменьшение распространенности парапанкреатита (белые стрелки). Оценка парапанкреатических изменений по шкале Ishikawa: справа 0 баллов, слева – 1 балла. Balthazar – 4 балла.

Объем инфильтративного компонента по данным КТ 220 мл. Проведена консервативная терапия. Больной выписан в удовлетворительном состоянии для динамического наблюдения.

#### **Клинический пример №4**

1. Больная Т., 63 лет, поступила в ГКБ им С.С. Юдина 12.11.2015 с клиникой тяжелого острого панкреатита. Заболела за 6 часов до поступления после погрешности в диете. При поступлении жалобы на боли в эпигастральной области опоясывающего характера, тошноту, многократную рвоту, холодный пот. Состояние тяжелое, кожные покровы обычной окраски, частота пульса 90 ударов в мин, ритм правильный, АД 120/70 мм рт ст, частота дыхания – 18 в мин. Язык влажный, живот не вздут, мягкий, болезненный в правом подреберье и эпигастральной области, симптомы раздражения брюшины отсутствуют. Мочи за последние сутки – 1000мл. Анализ крови: Нв – 118 г/л, лейкоциты –  $23,8 \times 10^9/\text{л}$ , глюкоза – 6,4 ммоль/л, активность  $\alpha$ -амилазы – 1595 ед/л. Общий билирубин – 21,9 мкмоль/л. По данным УЗИ печень не увеличена, эхогенность повышена, желчный пузырь – не увеличен (88х32мм), в просвете конкременты до 10 мм, гепатикохоледох – 9 мм. Поджелудочная железа: головка 37 мм, тело 25, хвост 28 мм, контур ровный, нечеткий, диффузно неоднородная. Вирсунгов проток не визуализируется. Свободная жидкость в брюшной полости не выявлена. Диагноз при поступлении: Тяжелый острый панкреатит. Желчнокаменная болезнь, калькулезный холецистит, холедохолитиаз?

Больная госпитализирована в ОРИТ, произведена катетеризация центральной вены, проведение массивной инфузионной терапии, эпидуральная анестезия. Оценка тяжести состояния по APACHE II составила 14 баллов, SOFA – 1 балла. Внутривенное давление – 11 мм рт.ст. При МСКТ на первые сутки от начала заболевания (Рисунок 75) отмечено снижение накопления контрастного препарата в венозной фазе в проекции перешейка и тела ПЖ до 42 НУ в отличие от хвоста ПЖ – 79,0 НУ. Общий желчный проток – 9 мм, Вирсунгов проток – 4 мм. Распространенный парапанкреатит по левому типу.

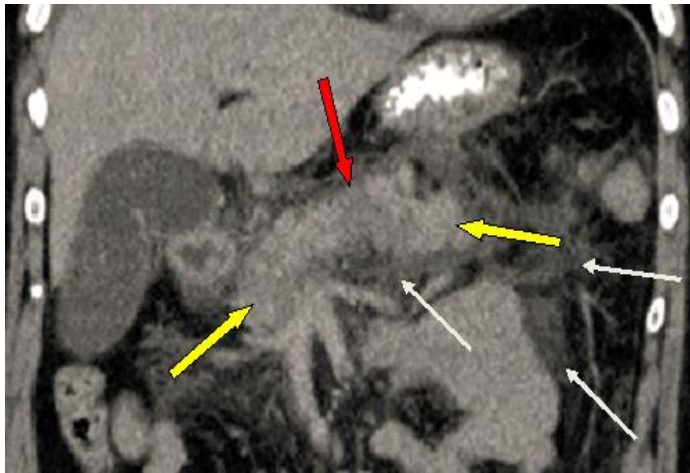


а)

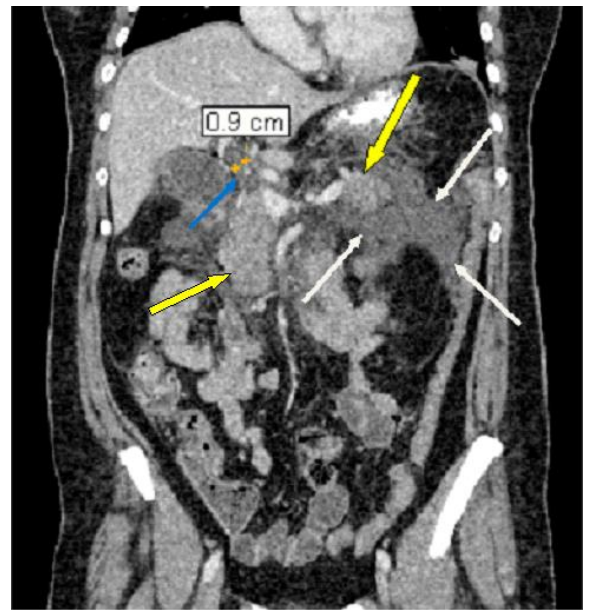


б)

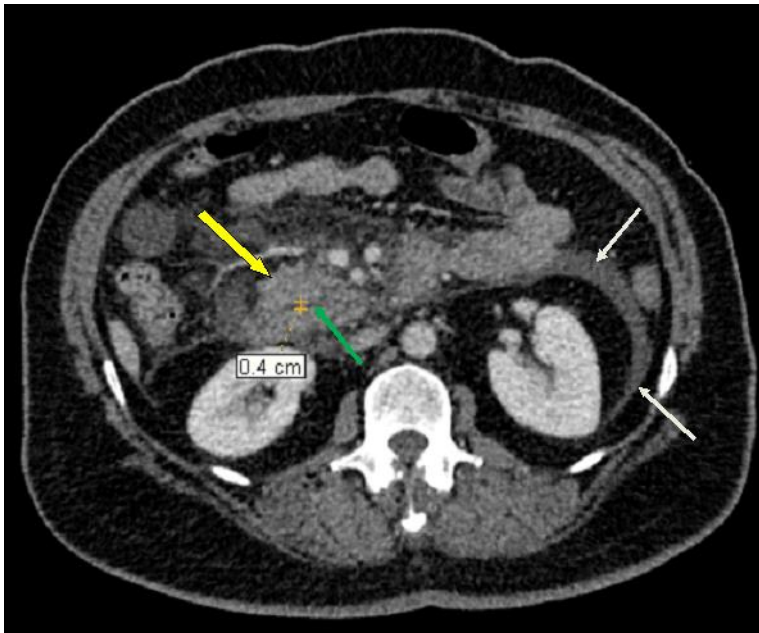




в)



г)



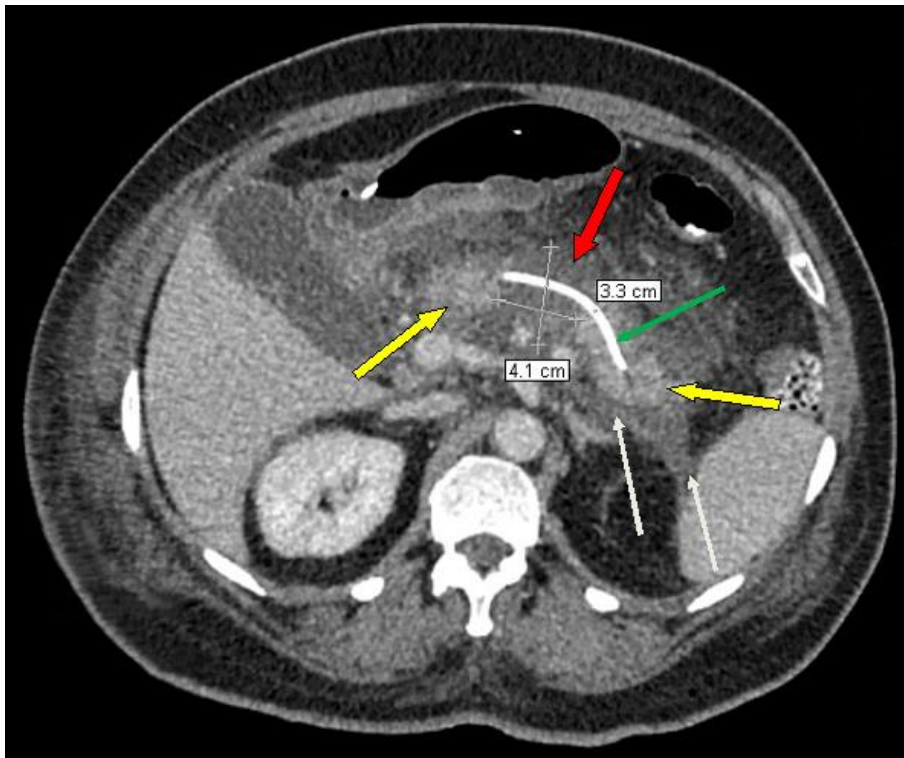
д)

Рисунок 75 – КТ с болюсным контрастированием на 1 сутки от начала заболевания, венозная фаза: а), д) - горизонтальная плоскость; б) - сагиттальная плоскость; в), г) - фронтальная плоскость. Различное накопление контрастного препарата в отделах ПЖ: зона гипоперфузии в области перешейка и тела (красная стрелка) по сравнению с хвостом и головкой (желтые стрелки). Вирсунгов проток в проекции головки ПЖ - 5 мм (зеленая стрелка), увеличение диаметра общего желчного протока до 9 мм (синяя стрелка). Парапанкреатит по левому типу с распространением на передний листок фасции Герота (белые стрелки). Оценка

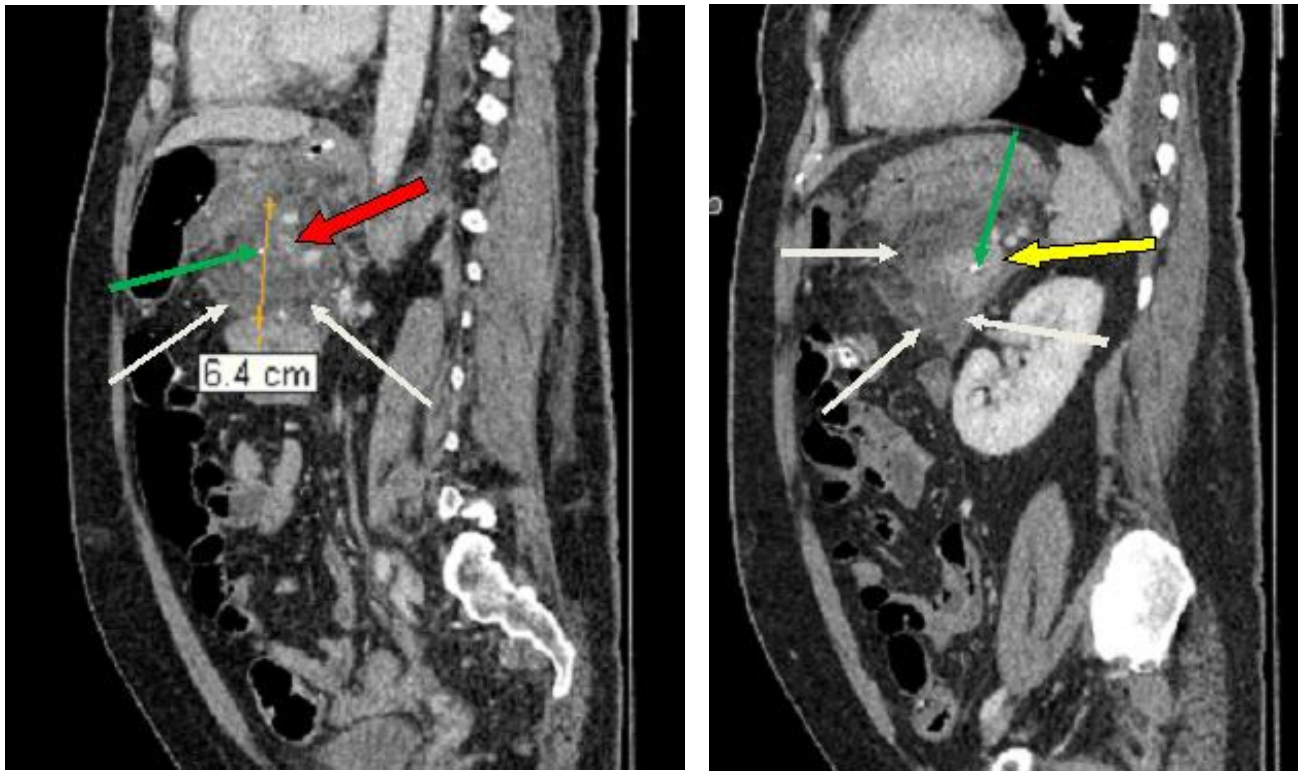
парапанкреатических изменений по шкале Ishikawa: справа - 0 баллов, слева - 4 балла.

Учитывая развитие острого панкреатита на фоне желчнокаменной болезни, наличие признаков желчной гипертензии и высокий лейкоцитоз, нельзя было исключить холедохолитиаз с проявлениями холангита и билиарную природу острого панкреатита. Значительное снижение перфузии паренхимы (42,4 HU) в области перешейка и тела позволяло предполагать формирование некроза 1 типа конфигурации в этой зоне. По срочным показаниям выполнено эндоскопическое исследование, папиллосфинктеротомия. При ревизии желчного протока выявлен холедохолитиаз, произведена литэкстракция (удалено два камня: 6 и 4 мм), через зону протока поджелудочной железы, находящуюся в области гипоперфузии ПЖ, в зону хвоста ПЖ транспапиллярно установлен назопанкреатический дренаж.

На 6 сутки (Рисунок 76) сформировалась зона глубокого некроза (17,1 HU), через нее проходит установленный ранее назопанкреатический дренаж по которому отделяется 300 мл панкреатического сока в сутки. Парапанкреатит не прогрессирует, его проявления уменьшились (2 балла по К.Ishikawa).



a)



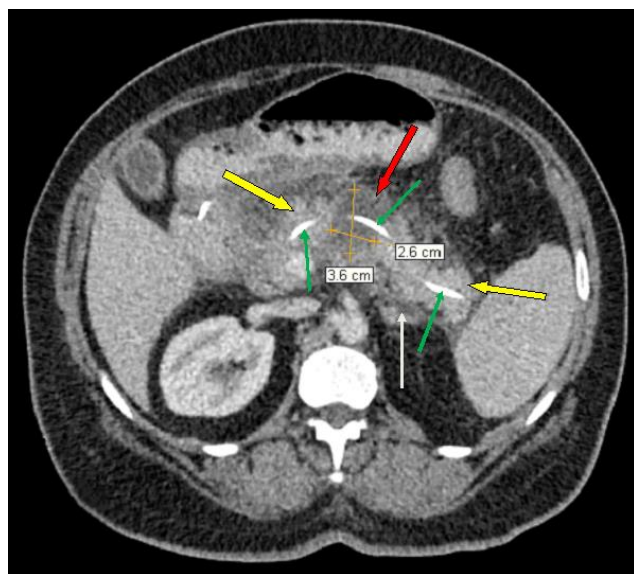
б)

в)

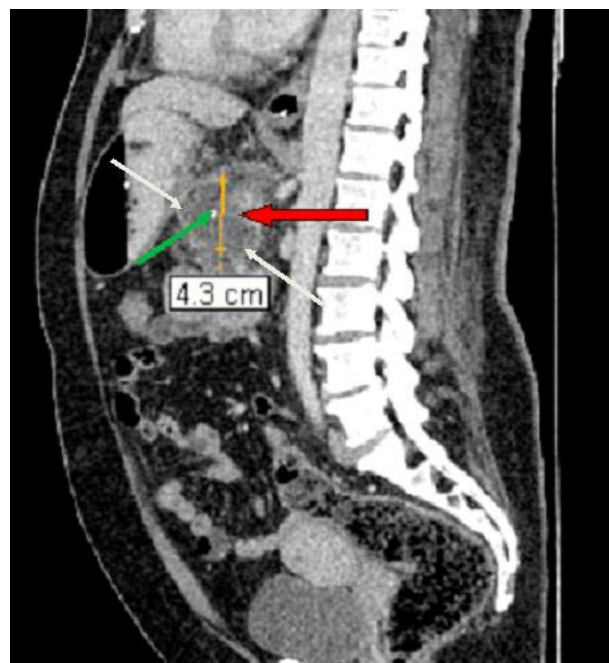
Рисунок 76 – КТ с болюсным контрастированием на 6 сутки от начала заболевания. Венозная фаза: а) - горизонтальная плоскость; б), в) - сагиттальная плоскость. 1 тип конфигурации некроза: жизнеспособная паренхима ПЖ расположена в области хвоста и головки (желтая стрелка), некроз перешейка и тела ПЖ с формированием острого некротического скопления (красная стрелка), парапанкреатит по левому типу (белые стрелки). Назопанкреатический дренаж расположен адекватно в протоке поджелудочной железы хвоста ПЖ (зеленая стрелка). Оценка парапанкреатических изменений по шкале K.Ishikawa: справа 0 - баллов, слева - 2 балла.

На 8 сутки пациентка переведена из ОРИТ в хирургическое отделение. При контрольной МСКТ на 16 сутки (Рисунок 77) дальнейшего распространения парапанкреатита нет.





а)



б)

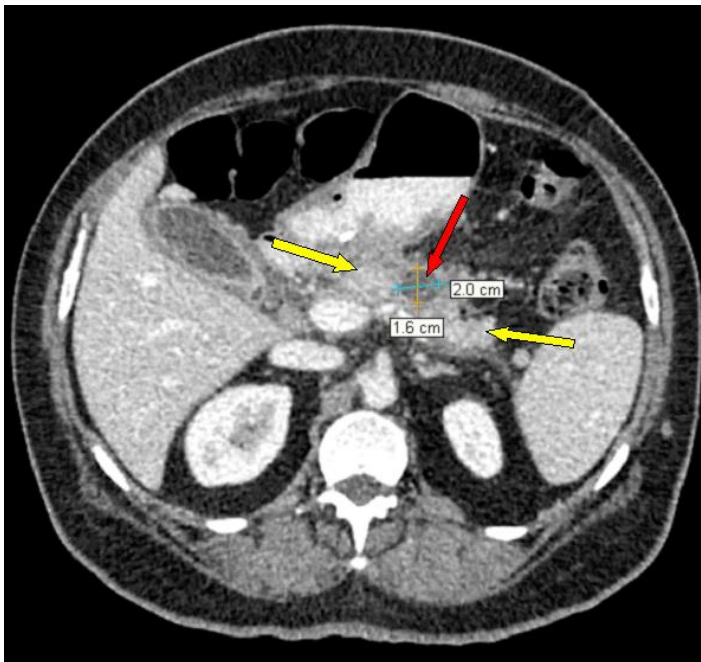


в)

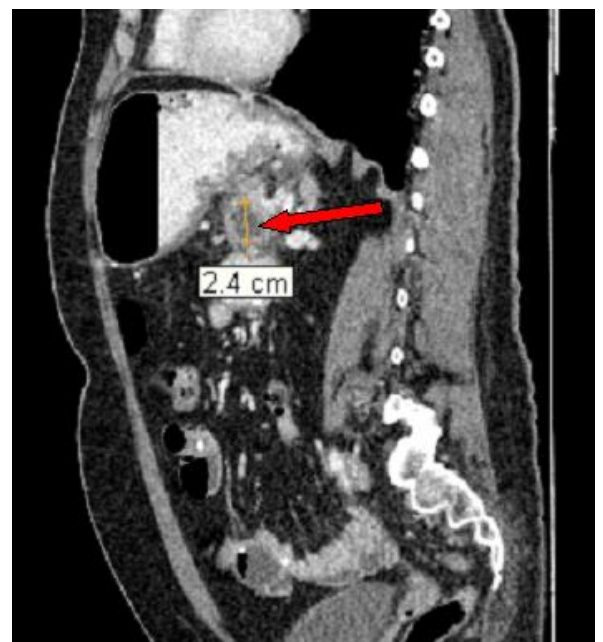
Рисунок 77 – КТ с болюсным контрастированием на 16 сутки от начала заболевания. Венозная фаза: а) - горизонтальная плоскость; б), в) - сагиттальная плоскость. 1 тип конфигурации некроза: жизнеспособная паренхима ПЖ расположена в области хвоста (желтая стрелка), дистальное полное поперечного некроза перешейка и тела ПЖ (красная стрелка), острое некротическое скопление

в проекции перешейка и тела ПЖ и локальный парапанкреатит (белые стрелки). Назопанкреатический дренаж (зеленая стрелка). Оценка парапанкреатических изменений по шкале K. Ishikawa: справа - 0 баллов, слева - 1 балл.

По назопанкреатическому зонду выделялось около 300 мл панкреатического сока в сутки. Данных за развитие гнойных осложнений не выявлено. Выписана на 22 день от начала заболевания с назопанкреатическим зондом. На 53 сутки назопанкреатический дренаж самостоятельно мигрировал, состояние пациентки удовлетворительное. При МСКТ на 55 сутки от начала заболевания выявлена псевдокиста тела ПЖ до 2 см в диаметре, признаков парапанкреатита нет (Рисунок 78).



а)

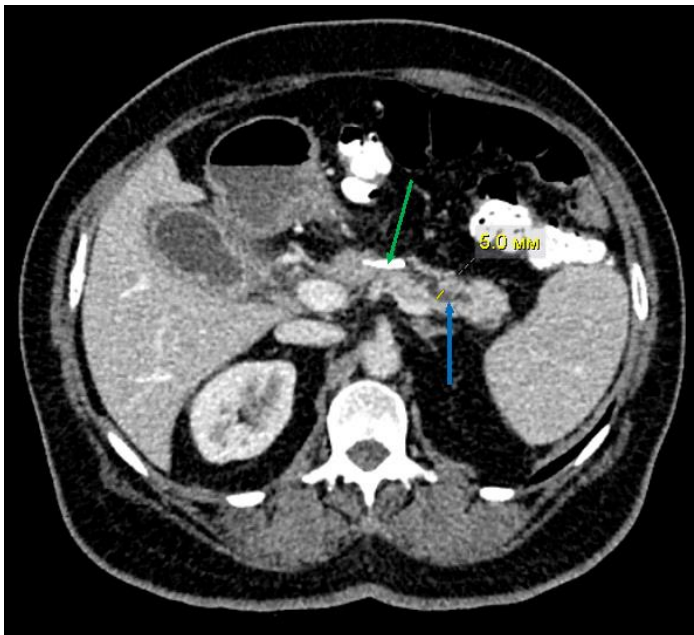


б)

Рисунок 78 – МСКТ с болюсным контрастированием на 55 сутки от начала заболевания. Венозная фаза: а) - горизонтальная плоскость, б) - фронтальная плоскость. 1 тип конфигурации некроза: жизнеспособная ткань в области головки и хвоста ПЖ (желтые стрелки), псевдокиста в области зон некроза ПЖ (красная стрелка). Оценка парапанкреатических изменений по шкале K.Ishikawa: справа - 0 баллов, слева - 0 баллов.

На 3 мес от начала заболевания выполнена эндоскопическая панкреатикография, при которой выявлено сообщение протока поджелудочной железы с псевдокистой тела ПЖ. Выполнено стентирование протока поджелудочной железы стентом 7 Fr, длиной 7 см до уровня псевдокисты тела ПЖ,

Через 6 мес после начала заболевания плановая госпитализация. При контрольной МСКТ (Рисунок 79) имеется расширение протока поджелудочной железы до 5 мм в проекции хвоста ПЖ, псевдокисты тела ПЖ не выявлено, стент в протоке поджелудочной железы стоит хорошо, парапанкреатита нет.



а)



б)

Рисунок 79 – МСКТ с болюсным контрастированием через 6 мес от начала заболевания. Венозная фаза: а) - горизонтальная плоскость, б) - фронтальная плоскость. Панкреатикодуоденальный стент в протоке поджелудочной железы (зеленая стрелка), расширенный проток поджелудочной железы в проекции хвоста ПЖ (синяя стрелка)

Пациентке выполнена замена панкреатического стента, на 3 сутки после этого была произведена плановая лапароскопическая холецистэктомия по поводу калькулезного холецистита. Послеоперационный период без осложнений, больная выписана на 7 сутки после операции в удовлетворительном состоянии. Через 11

месяцев больной выполнена контрольная эндоскопическая панкреатикография, при которой стриктур ППЖ и псевдокист ПЖ выявлено не было. Вирсунгов проток до 4 мм. Стент из панкреатического протока удален.

Клинический пример демонстрирует эффективность раннего эндоскопического вмешательства у больной с желчнокаменной болезнью, калькулезным холециститом, холедохолитиазом: одновременно с папиллосфинктеротомией и литэкстракцией выполнено назобилиарное дренирование протока поджелудочной железы. Показанием к последнему вмешательству были данные МСКТ, свидетельствующие о гипоперфузии ПЖ в области перешейка и тела с глубоким поперечным поражением паренхимы, которые в дальнейшем реализовались в 1 тип конфигурации некроза ПЖ. Ранняя реканализация ППЖ через зону глубокого поперечного некроза в указанной зоне предотвратила развитие распространенного парапанкреатита, о чем свидетельствуют данные МСКТ на 6 и 16 сутки после манифестации заболевания.

### **Клинический пример №5**

Больной П., 60 лет, поступил в ГКБ им С.С. Юдина 03.08.2018 с клиникой тяжелого острого панкреатита. Заболел за 10 часов до поступления после погрешности в диете. При поступлении жалобы на боли в эпигастральной области опоясывающего характера, тошноту, многократную рвоту. Состояние тяжелое, кожные покровы обычной окраски, частота пульса 92 ударов в мин, ритм правильный, АД 165/80 мм рт ст, частота дыхания – 18 в мин. Язык влажный, живот умеренно вздут, мягкий, болезненный в эпигастральной области, симптомы раздражения брюшины отсутствуют. Мочи за последние сутки – 1100мл. Анализ крови: Нв - 180 г/л, лейкоциты –  $19,9 \times 10^9$ /л, глюкоза – 9,7 ммоль/л, активность  $\alpha$ -амилазы – 140 ед/л. Общий билирубин – 13,4 мкмоль/л. По данным УЗИ печень не увеличена, эхогенность повышена, желчный пузырь не увеличен (65x32мм), содержимое анэхогенное. Признаков желчной гипертензии нет, диаметр гепатикохоледоха 5 мм. Поджелудочная железа: головка 32 мм, контур ровный, нечеткий, диффузно неоднородная, тело и хвост визуализируются плохо.

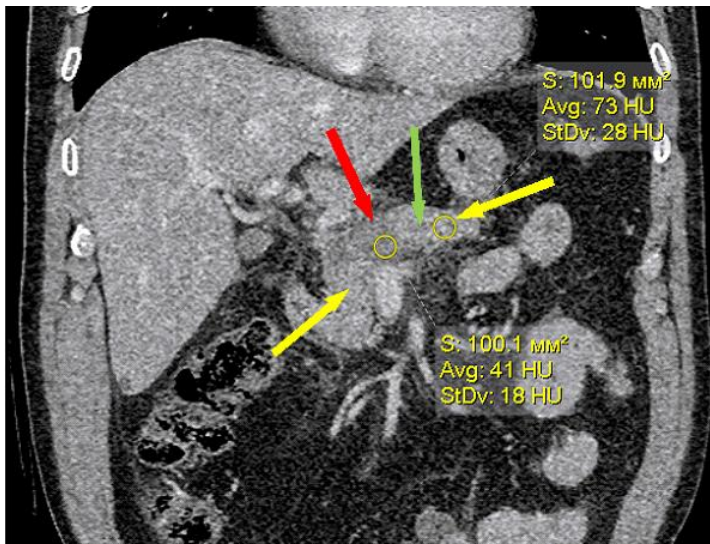


Вирсунгов проток не расширен. Свободная жидкость в брюшной полости не визуализируется. Диагноз при поступлении: Тяжелый острый панкреатит.

Больной госпитализирован в ОРИТ, произведена катетеризация центральной вены, проводилась инфузионная терапия, эпидуральная анестезия. Оценка тяжести состояния по APACHE II составила 9 баллов, SOFA – 3 балла. Внутривнутрибрюшное давление (ВБД) - 9 мм рт ст.

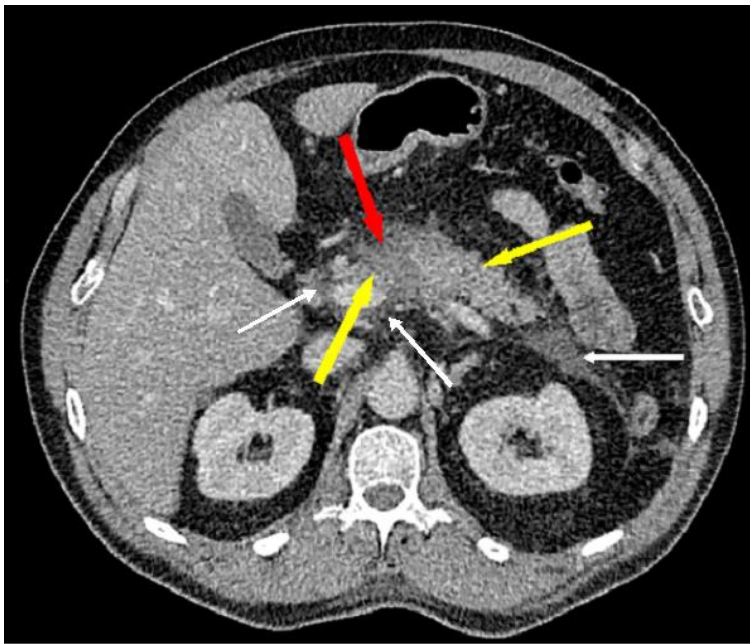
При МСКТ на первые сутки от начала заболевания (Рисунок 80) отмечено снижение накопления контрастного препарата в венозной фазе в проекции перешейка ПЖ до 41 ед. НУ, по сравнению с телом и хвостом – 73 ед. НУ.

Объем зоны гипоперфузии составил менее 30%, глубина – 100%. Парапанкреатит по шкале K.Ishikava справа - 1 балл, слева - 2 балла.

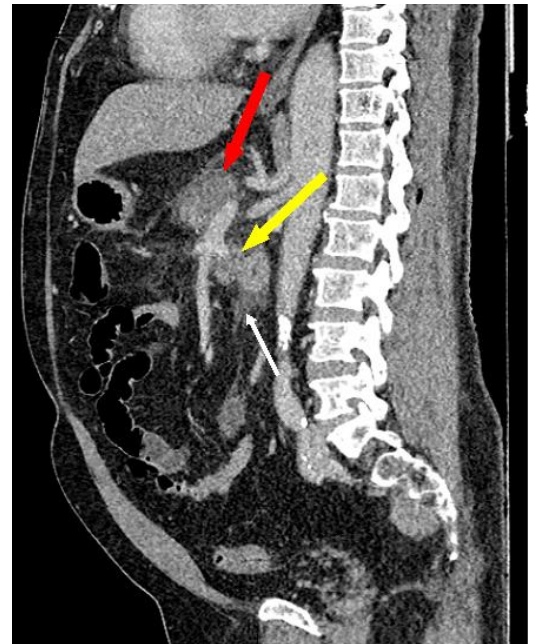


a)





б)

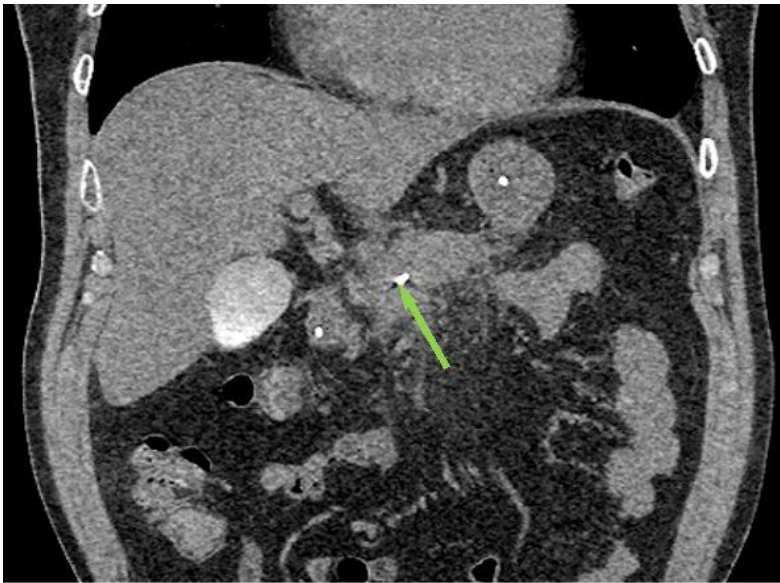


в)

Рисунок 80 – КТ с болюсным контрастированием на 1 сутки от начала заболевания. Венозная фаза: а - фронтальная плоскость, б - горизонтальная плоскость, в - сагиттальная плоскость. Паренхима в области перешейка ПЖ плохо накапливает контрастный препарат (красная стрелка) в области головки, тела и хвоста накопление препарата достаточное (желтые стрелки). Проток ПЖ (зеленая стрелка). Локальный парапанкреатит по левому типу с распространением на передний листок фасции Герота и по правому типу с распространением на перидуоденальную зону (белые стрелки). Оценка парапанкреатических изменений по шкале K.Ishikawa: справа - 1 балл, слева - 2 балла.

Признаки выраженной гипоперфузии паренхимы в области перешейка ПЖ на 1 сутки заболевания могли быть предпосылкой формирования некроза, а наличие нормального накопления контрастного препарата дистальнее некроза в области тела и хвоста ПЖ позволили предположить, что некроз будет соответствовать конфигурации 1 типа. С целью реканализации протока поджелудочной железы через зону некроза в проток жизнеспособных отделов железы транспапиллярно установлен стент (длина стента 7 см, диаметр 7 Fr).

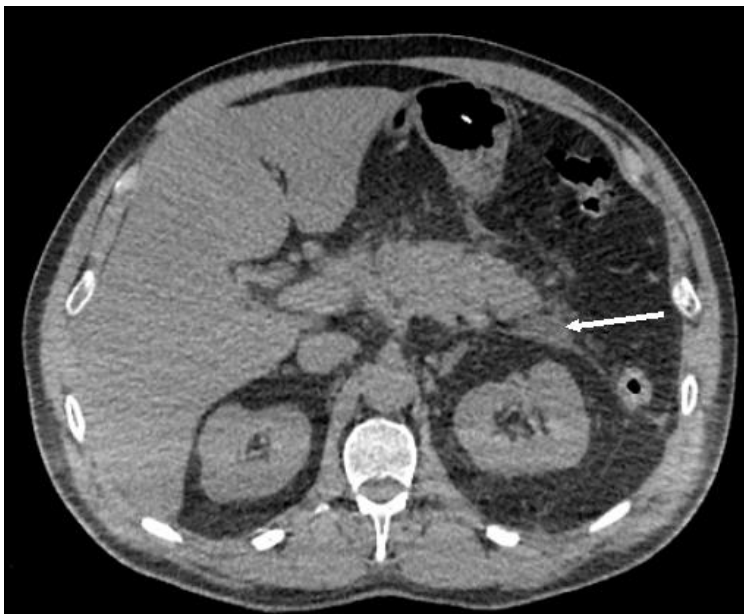
При контрольной МСКТ без введения контрастного препарата на 2 сутки было выявлено, что стент установлен корректно, дистальный конец расположен в ППЖ жизнеспособного тела ПЖ (Рисунок 81).



а)



б)

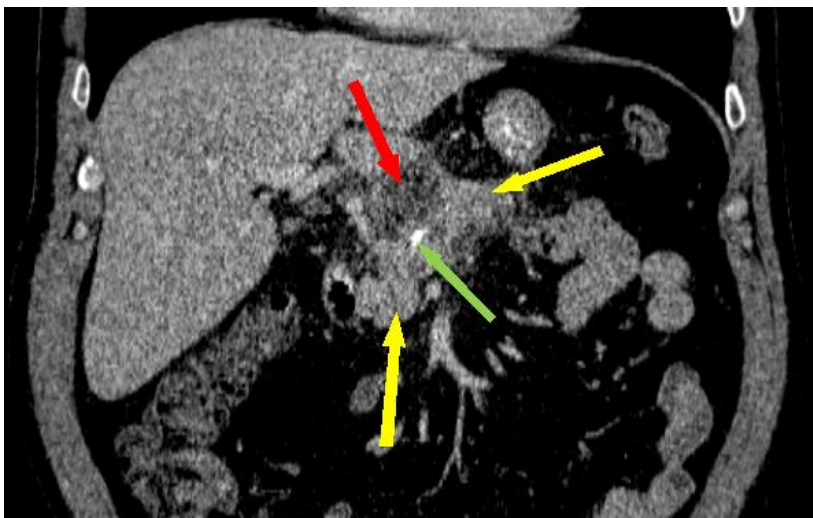


в)

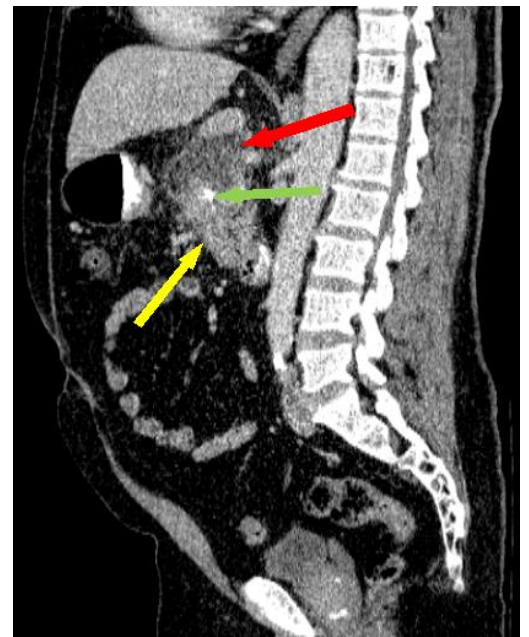
Рисунок 81 – КТ на 2 сутки от начала заболевания. Нативная фаза: а - фронтальная плоскость, б - сагиттальная плоскость, в - горизонтальная плоскость. Стент в протоке поджелудочной железы (зеленая стрелка), парапанкреатит по

левому типу (белые стрелки). Оценка парапанкреатических изменений по шкале K.Ishikawa: справа - 0 баллов, слева - 2 балла.

Больной получал комплексную терапию в условиях ОРИТ. На 4 сутки переведен в хирургическое отделение. На 13 сутки выполнена контрольная МСКТ брюшной полости (Рисунок 82), стент в ППЖ стоит корректно. Парапанкреатит по шкале K.Ishikawa справа - 0 баллов, слева - 1 балл.

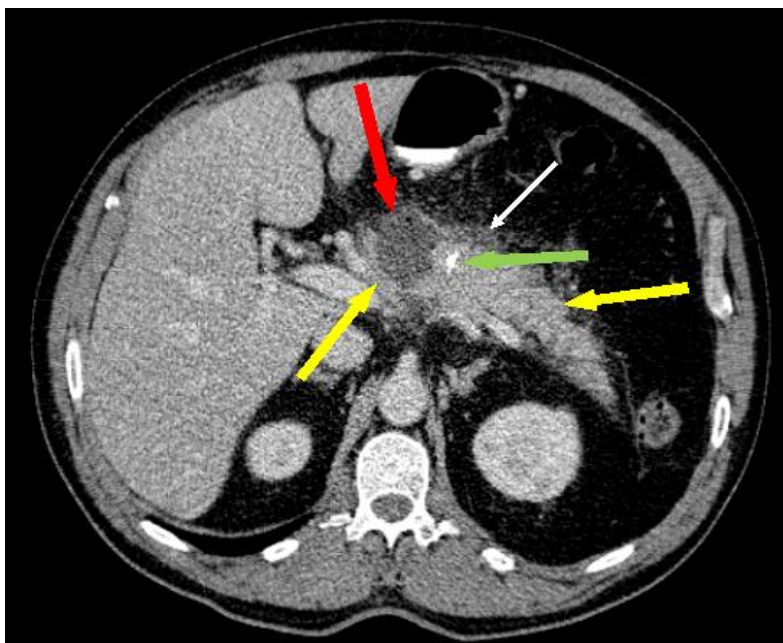


а)



б)





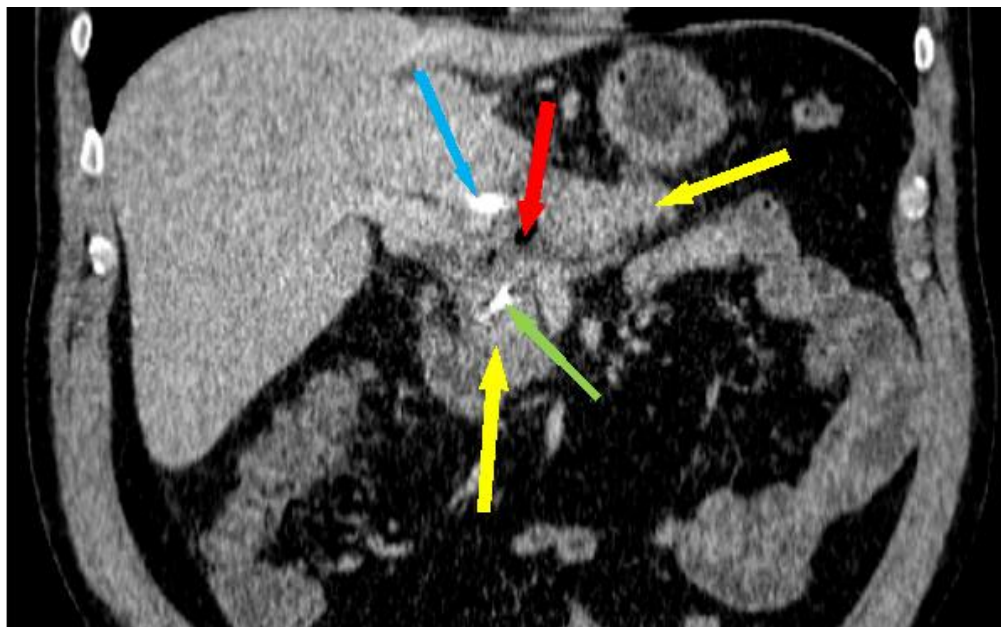
в)

Рисунок 82 – КТ с болюсным контрастированием на 13 сутки от начала заболевания. Венозная фаза: а - фронтальная плоскость, б - сагиттальная плоскость, в - горизонтальная плоскость. 1 тип конфигурации некроза: жизнеспособная паренхима ПЖ расположена в области хвоста, тела (желтая стрелка), дистальнее полного поперечного некроза перешейка ПЖ (красная стрелка). Жизнеспособная головка ПЖ (желтая стрелка). Стент в ППЖ за зоной глубокого поперечного некроза перешейка (зеленые стрелки). Локальный парапанкреатит слева (белая стрелка). Оценка парапанкреатических изменений по шкале K.Ishikawa: справа - 0 баллов, слева - 1 балл.

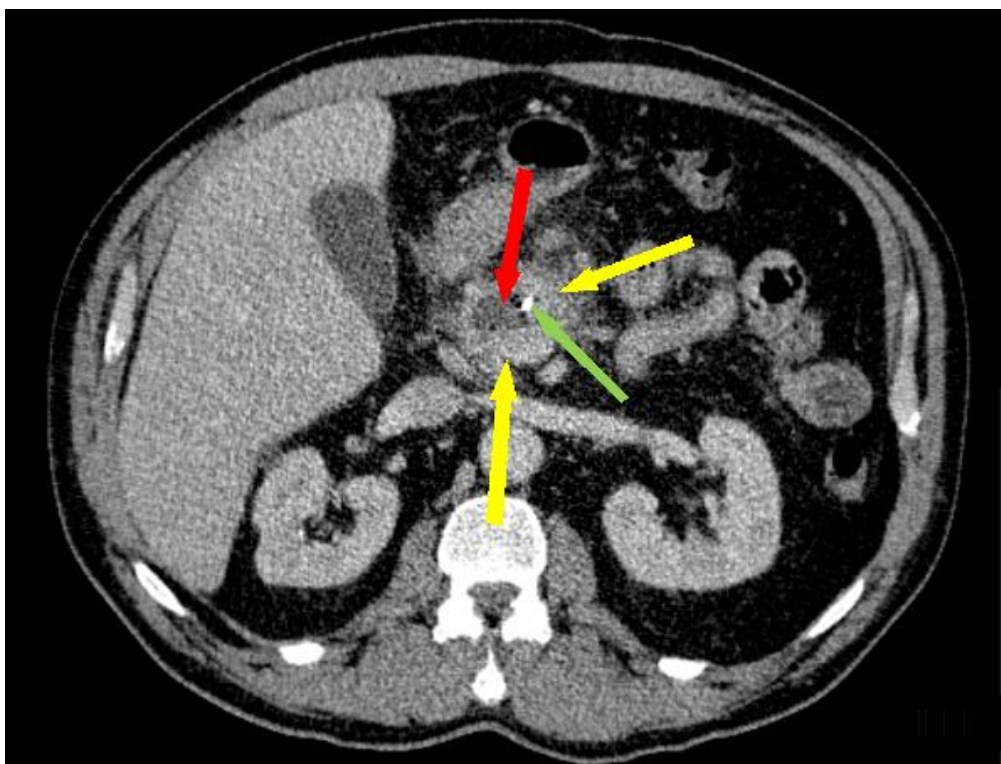
На 18 сутки состояние средней тяжести, отмечено повышение температуры до 37,5 градусов, при контрольном УЗИ выявлено жидкостное скопление в сальниковой сумке в области перешейка поджелудочной железы объемом до 57 мл. Выполнено его пункционное дренирование под контролем УЗИ дренажем «Pig-tail» 14 Fr. (получено 50 мл мутной жидкости, активность  $\alpha$ -амилазы - 8100 ед/л, при микробиологическом исследовании выявлен рост - *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*). В дальнейшем по дренажу поступало до 300 мл панкреатического отделяемого в сутки (активность  $\alpha$ -амилазы - более 8000 ед/л)

На 26 сутки состояние больного удовлетворительное, выполнена контрольная МСКТ (Рисунок 83). Стент в ППЖ расположен адекватно,

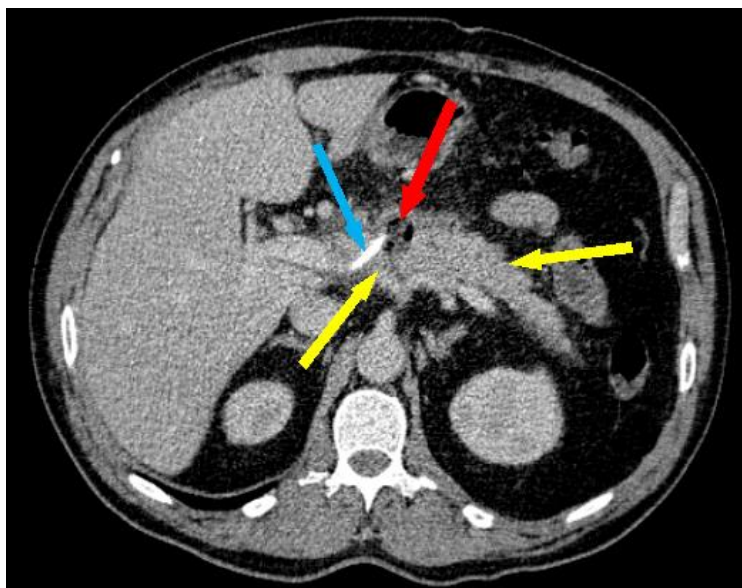
жидкостное скопление в области перешейка ПЖ уменьшилось в объеме до 5 мл, в его центре определяется завиток дренажа, установленного чрескожно под контролем УЗИ. Парапанкреатит по шкале K.Ishikawa составил справа - 1 балл, слева - 0 баллов.



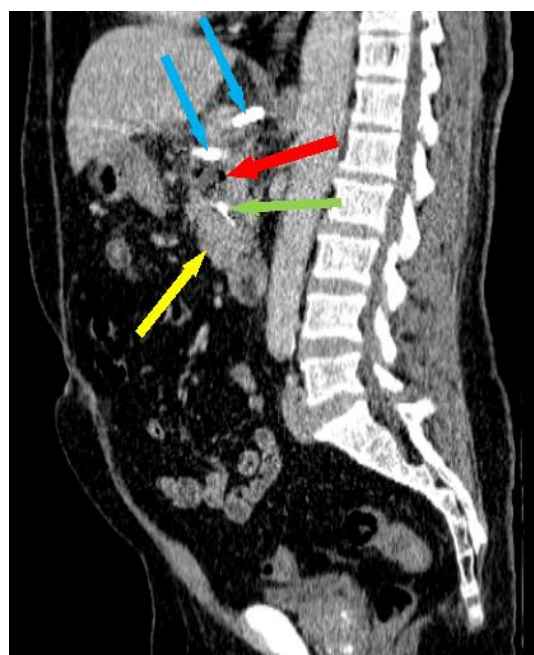
а)



б)



в)



г)

Рисунок 83 – КТ с болюсным контрастированием на 26 сутки от начала заболевания. Венозная фаза: а - фронтальная плоскость, б и в - горизонтальная плоскость, г - сагиттальная плоскость. 1 тип конфигурации некроза: жизнеспособная паренхима ПЖ расположена в области хвоста, тела (желтая стрелка), дистальнее полного поперечного некроза перешейка ПЖ (красная стрелка), стент ППЖ (зеленые стрелки), дренаж в остром некротическом скоплении (синие стрелки). Оценка парапанкреатических изменений по шкале K.Ishikawa: справа - 0 баллов, слева - 0 баллов.

На 28 сутки выполнена контрольная дуоденоскопия: из стента протока поджелудочной железы поступает мутный панкреатический сок. Стент удален. Пациент выписан на 29 сутки с дренажем, установленным под контролем УЗИ в забрюшинном пространстве выше перешейка ПЖ, по которому поступало 150-200 мл панкреатического сока в сутки. Через 1 мес после выписки отделяемое по дренажу прекратилось, дренаж был удален через 1,5 мес после УЗИ. При контрольном УЗИ через 3 мес жидкостных скоплений в области поджелудочной железы не выявлено.

Клинический пример демонстрирует эффективность миниинвазивных вмешательств при 1 типе конфигурации некроза ПЖ: раннего (1 сутки)

эндоскопического транспапиллярного вмешательства с проведением стента за зону глубокого поперечного некроза перешейка в панкреатический проток жизнеспособных отделов ПЖ и чрескожного дренирования жидкостного коллектора в области перешейка ПЖ на 13 сутки от начала заболевания.

## Заключение

Данная работа посвящена изучению механизмов развития парапанкреатита при различных характеристиках некроза ПЖ и разработке дифференцированного подхода к лечению больных на разных фазах заболевания.

Согласно современным представлениям о развитии острого панкреатита заболевание протекает двухфазно (Werner J., 2005; Bollen T., 2008). В течение первой недели манифестируют системные осложнения (ранняя фаза), масштаб которых зависит от выраженности активации цитокинового каскада из-за воспаления в ПЖ, манифестации полиорганной недостаточности, приводящей к высокой ранней летальности. В конце первой недели начинают формироваться местные осложнения (поздняя фаза), от выраженности которых зависит ее продолжительность и исход заболевания. Одной из главных причин тяжести заболевания во второй фазе ОП является развитие гнойных осложнений за счет транслокации микробов через кишечную стенку в забрюшинную клетчатку и снижение иммунитета, что приводит к поздней органной недостаточности и определяет позднюю летальность.

Общепризнано, что стандартом диагностики некроза ПЖ является компьютерная томография с болюсным контрастированием, которую рекомендуют производить не ранее 72 часов от начала заболевания, мотивируя это тем, что именно к этому сроку формируется некроз ПЖ и более раннее исследование нецелесообразно (Freeny P.C., 2008; Bollen T., 2008). Классификационные критерии тяжести повреждения ПЖ и окружающих тканей определены работами Balthazar E.J., (1990) и Morteale K.J., (2004) и долгое время использовались для оценки тяжести ОП, так как коррелировали с данными оценочных шкал тяжести ОП. Согласно этим классификационным критериям оценка тяжести некроза ПЖ определяется объемом некроза, а парапанкреатического повреждения – числом жидкостных скоплений. Сумма баллов, отражающих выраженность некроза железы и воспалительных изменений, была предложена Balthazar в качестве КТ-индекса тяжести острого панкреатита.



Однако, в последние годы в рекомендациях Международной панкреатической ассоциации (IAP/APA, 2013) сделано заключение об отсутствии доказательств, что раннее КТ улучшает результаты лечения, клиническая картина является приоритетной, данные МСКТ лишь дополняют картину, а точность предсказания тяжести течения заболевания менее 70%.

В нашей клинике был предложен (Т.Г. Дюжева, 2009) новый классификационный критерий тяжести повреждения поджелудочной железы при остром некротическом панкреатите – конфигурация некроза ПЖ. Согласно толковым словарям под конфигурацией понимают очертание, взаимное расположение, соотношение предметов или их частей. Под конфигурацией некроза ПЖ мы понимаем **глубину** проникновения некроза в толщу железы (поперечный некроз) и **соотношение некроза с жизнеспособной паренхимой ПЖ** (определяется локализацией некроза в отделах ПЖ: головке, перешейке, теле и хвосте). Мы предполагали, что глубина поперечного некроза более 50% увеличивает вероятность включения в зону некроза протока поджелудочной железы и нарушения его целостности с поступлением панкреатического сока в забрюшинную клетчатку, что способствует развитию парапанкреатита. При наличии жизнеспособной, сохранной паренхимы ПЖ, расположенной дистальнее некроза, будет формироваться внутренний панкреатический свищ (1 тип конфигурации некроза) и прогрессировать парапанкреатит. Дебит отделяемого секрета будет зависеть от объема жизнеспособной паренхимы ПЖ, расположенной дистальнее глубокого некроза. 1 тип конфигурации некроза наблюдается при локализации некроза изолированно в голове, перешейке, теле и начальном отделе хвоста ПЖ или одновременно в нескольких отделах ПЖ, при этом всегда за поперечным некрозом будет находиться жизнеспособная паренхима ПЖ. При 2 типе конфигурации некроза (некроз хвоста, некроз тела и хвоста) жизнеспособной паренхимы дистальнее некроза не будет, источника отделяемого панкреатического сока в окружающие ткани нет так как функционирующая паренхима расположена до некроза, панкреатический сок от нее поступает естественным путем по протоку поджелудочной железы в

двенадцатиперстную кишку. Вероятность формирования внутреннего панкреатического свища в такой ситуации минимальная, условия для развития распространенного парапанкреатита меньше, чем при 1 типе конфигурации некроза.

Основные положения лечебной тактики, изложенные в международном Консенсусе 2012 г. (Freeman M.L., 2012), констатируют, что лечение асептического ОП должно быть консервативным. Стерильные ЖС в ранние сроки не требуют вмешательства (за исключением компартмент-синдрома), в поздние (через несколько недель) - только при наличии боли, непроходимости ДПК и желчных протоков. Используют повторные чрескожные пункции и дренирование. Лечение инфицированного панкреонекроза рекомендуют производить по принципу «step up approach», операцию производить не ранее 4-6 недели заболевания, когда наступает секвестрация некротических тканей.

В то же время эволюция лечебной тактики в стерильную фазу заболевания в последние годы претерпевает изменения и согласно международным рекомендациям сводится к следующему. Важным критерием считают разобщение протоковой системы поджелудочной железы, однако отсутствуют четкие показания к вмешательству, имеется только предположение «если нельзя отсрочить» (IAP/APA, 2013). Вновь возникает вопрос о ранних вмешательствах при остром панкреатите (van Grinsven J., 2019), пока без четких ориентиров, кому, когда и что предпринять.

Новый критерий конфигурации некроза ПЖ, разработанный и проанализированный нами, предполагалось, даст возможность использования МСКТ с целью раннего выделения «угрожаемой» группы больных, имеющих предикторы разобщения панкреатического протока, развития внутреннего панкреатического свища. Это определит показания к ранним вмешательствам с целью перевода внутреннего панкреатического свища в наружный, профилактики распространенного парапанкреатита. Таким образом, 1 тип конфигурации некроза, когда за глубоким поперечным некрозом располагается жизнеспособная паренхима ПЖ, и может дать ответ на вопрос «когда нельзя отсрочить».

Таким образом, **целью работы** явилось улучшение результатов лечения больных тяжелым острым панкреатитом путем изучения особенностей развития парапанкреатита при различных характеристиках некроза поджелудочной железы и обоснования дифференцированного подхода к лечению.

Для достижения цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Провести КТ с болюсным введением контрастного препарата по разработанному протоколу, определить наличие некроза паренхимы ПЖ, тип его конфигурации и характер перипанкреатических скоплений (острое перипанкреатическое жидкостное скопление, острое некротическое скопление) у больных ОП.

2. Определить факторы риска некротического повреждения протока поджелудочной железы и формирования внутреннего панкреатического свища по данным КТ и активности  $\alpha$ -амилазы в жидкости перипанкреатических скоплений. Изучить сроки формирования парапанкреатита и его динамику при различной конфигурации некроза ПЖ.

3. Изучить тяжесть системных осложнений в раннюю фазу ОП, оценить роль внутрибрюшной гипертензии, парапанкреатита и конфигурации некроза ПЖ в формировании абдоминального компартмент-синдрома.

4. Провести анализ результатов лечения больных интерстициальным и некротическим панкреатитом.

5. На основании особенностей развития парапанкреатита у больных 1 типом конфигурации некроза ПЖ (внутренний панкреатический свищ) разработать тактику этапного лечения и оценить ее эффективность.

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

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

Для решения 1 и 2 задачи по разработанному протоколу были проведены МСКТ - исследования с внутривенным болюсным введением контрастного препарата и изучением данных в нативной, артериальной и венозной фазах исследования у 227 больных острым панкреатитом. Некротические изменения ПЖ оценивали по зонам, в которых отсутствовало накопление контрастного препарата по общепринятым единицам плотности, выраженным в ед УН (Хаунсфилда), более подробно изложено в главе «Клиническая характеристика больных и методы исследования». Некроз ПЖ оценивали по локализации в различных отделах железы (головка, перешеек, тело, хвост), его объему (градации по Balthazar), глубине в сагиттальной плоскости (до 50%, более 50%, 100%) и наличию жизнеспособной паренхимы железы, расположенной дистально по отношению к некрозу. Поперечный некроз (до 50% поперечного сечения паренхимы) принимали за неглубокий, предполагая, что вероятность повреждения панкреатического протока и формирование внутреннего панкреатического свища при этом будет меньше, чем при глубоком некрозе (более 50% и 100%). Парапанкреатит оценивали по классификации, предложенной Kazuo Ishikawa и соавт. (2006). За распространенный парапанкреатит (РП) принимали изменения, соответствующие III – V степени поражения по указанной классификации. Наличие изменений I – II степени свидетельствовало о локальном поражении (ЛП). О типе перипанкреатических скоплений (острое перипанкреатическое жидкостное скопление или острое некротическое скопление) судили по критериям, предложенным международным консенсусом - Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Проводили сравнительный анализ между различными характеристиками некроза ПЖ и выраженностью поражения забрюшинной клетчатки.

Особое внимание обращали на соотношение некроза ПЖ и расположенной дистальнее жизнеспособной паренхимы ПЖ (1 тип конфигурации некроза), так как предполагали, что глубокие некрозы ПЖ (возможность повреждения протока ПЖ) с расположенной за ними жизнеспособной паренхимой ПЖ являются

предикторами формирования внутреннего панкреатического свища и распространенного парапанкреатита.

Анализ полученных данных показал, что у 162(71%) из 227 больных отмечен некроз ПЖ, при этом 1 тип конфигурации некроза выявлен у 132(81%), 2 тип – у 30(19%) больных. Еще у 38(16,7%) из 227 больных отмечен парапанкреатический некроз (острые некротические скопления в забрюшинной клетчатке) без присутствия КТ - некроза ПЖ. Последнее согласуется с данными литературы о наличии некротического панкреатита с локализацией только в перипанкреатических тканях у 20% больных (Thoeni R.F., 2012). У 27 больных КТ-признаков некроза ПЖ и острых некротических скоплений в забрюшинной клетчатке не было выявлено, что свидетельствовало о наличии интерстициального панкреатита.

Глубокий (более 50%) поперечный некроз ПЖ выявлен у 90(68%) из 132 больных 1 типом конфигурации некроза и у 22(73%) из 30 больных с 2 типом конфигурации. Несмотря на одинаковое число больных с глубоким некрозом при 1 и 2 типах конфигурации, у больных 1 типом конфигурации некроза ПЖ распространенность парапанкреатита ( $5,28 \pm 0,25$ ) была достоверно ( $p < 0,05$ ) больше, чем у больных 2 типом конфигурации ( $4,27 \pm 0,43$ ) и пациентов без КТ-некроза ПЖ ( $3,49 \pm 0,27$ ). Это происходило за счет распространения поражения забрюшинной клетчатки по правому типу и сочетанного поражения правого и левого забрюшинных клетчаточных пространств (Таблица 16). При этом с увеличением глубины некроза, а особенно при полном поперечном некрозе (100%), происходило увеличение левостороннего распространения (Таблица 17). Достоверного увеличения левостороннего распространения при глубоких поперечных некрозах у больных 2 типом конфигурации, как это наблюдалось при 1 типе конфигурации некроза, не было.

Важно отметить, что различия между 1 и 2 типом конфигурации некроза касались не только выраженности парапанкреатита, но и характера скоплений: при 1 типе в структуре преобладал жидкостный компонент с высокой активностью  $\alpha$ -амилазы (более 1000 е/л), тогда, как при 2 типе –

инфильтративный, а при наличии жидкости, активность  $\alpha$  - амилазы была низкой. При этом объем скоплений до каких-либо вмешательств при 1 типе конфигурации некроза был достоверно выше, чем при 2 типе:  $278,14 \pm 34,05$ , против  $166,3 \pm 45,6$  ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, наличие жизнеспособной паренхимы за глубоким некрозом (что отличает 1 тип конфигурации некроза от 2 типа) можно рассматривать в качестве прогностического признака развития распространенного парапанкреатита, причиной которого, как показали данные по активности  $\alpha$ -амилазы, является повреждение протоковой системы ПЖ и формирование внутреннего свища в забрюшинную клетчатку.

Динамика парапанкреатита при повторных КТ-исследованиях (до проведения каких-либо вмешательств) свидетельствовала о прогрессировании парапанкреатита при глубоком некрозе ПЖ у больных с 1 типом конфигурации. При первом исследовании (на 4,5 сут) достоверных различий распространенности парапанкреатита в зависимости от глубины некроза выявлено не было. У тех же больных при повторном исследовании (на 19 сут) отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение распространенности парапанкреатита (Таблица 18) при глубине некроза ПЖ более 50% (при общей оценке распространенности) и 100% глубине (при левом распространении). У больных со 2 типом конфигурации некроза (Таблица 19) не отмечено значительных изменений в парапанкреатической клетчатке при повторных КТ исследованиях.

Был проведен сравнительный анализ влияния глубины некроза и его объема на прогрессирование парапанкреатита. Многофакторный дисперсионный и регрессионный анализы (Таблицы 21-24) показали, что распространенность парапанкреатических изменений в забрюшинной клетчатке зависит прежде всего от глубины некроза ПЖ, а не от его объема. Причем эта зависимость была выражена и прослеживалась в динамике в значительной степени у больных с 1 типом конфигурации некроза, при котором дистальнее поперечного некроза была расположена жизнеспособная паренхима ПЖ, секретирующая сок, который в

связи с утерей связи с протоком поджелудочной железы, автономно поступал в забрюшинную клетчатку, формируя распространенный парапанкреатит.

О сроках формирования парапанкреатита. При проведении МСКТ в первые 2 дня от начала заболевания у 23(82%) из 28 больных был выявлен распространенный парапанкреатит. Это позволило нам сделать заключение, что местные осложнения ОП формируются не в конце первой недели, как свидетельствуют литературные источники (Beger H.G., 2007; Ocampo C., 2009), а уже в первые дни заболевания. Значит, возможно было предположить, что не только некроз ПЖ, но и парапанкреатит вносит определенную лепту в развитие системных осложнений и выраженность органной и полиорганной недостаточности.

Для ответа на этот вопрос и решения 3 задачи диссертационной работы проведен анализ состояния 61 больного, у которых по общепринятым критериям была выявлена ранняя (первые 7 дней от начала заболевания) органная недостаточность. Основывались на общепризнанных международным профессиональным сообществом стандартах оценки тяжести клинического течения (шкалы Apache II, MODS II).

По количеству систем органов с явлениями функциональной недостаточности, развившимися в первую неделю заболевания, все больные были разделены на 3 группы: 1 группа – пациенты с недостаточностью 1 органа (n=15), 2 группа – с недостаточностью 2 органов (n=14), 3 группа – с недостаточностью 3 органов (n=32).

Транзиторная (купировавшаяся в первые 48 часов) ранняя органная недостаточность наблюдалась у 5 (8,2%) из 61 пациентов и была представлена исключительно острой дыхательной недостаточностью (ОДН). У остальных 56 (91,8%) больных отмечена постоянная ОН, летальность составила 66%. С первых суток заболевания были выявлены достоверные ( $p<0,05$ ) различия в показателях APACHE II и MODS II между больными с транзиторной и постоянной ОН (см Рисунки 48, 49).

Было показано, что ранняя (до 14 дней) летальность напрямую зависела от количества недостаточностей систем органов и была достоверно выше ( $p < 0,05$ ) у больных с ранней полиорганной недостаточностью (ПОН) с вовлечением 3 систем органов (Таблица 30). Ранняя летальность не встречалась у больных без ранней ОН, что доказывает ведущую роль ранней ОН в ранней смерти пациентов тяжелым ОП. Кроме того, поздняя летальность у больных с ранней ОН была достоверно выше ( $p < 0,001$ ), чем у больных без ранней ОН, что указывает на значительный вклад ранней ОН в летальность на сроках после 14 суток. Таким образом, можно сделать следующее заключение. Ранняя органная недостаточность, а точнее полиорганная недостаточность определяла тяжесть течения ОП в первые недели заболевания. ОДН наблюдалась практически у всех больных, развивалась раньше острой сердечнососудистой недостаточности (ОССН) и острого повреждения почек (ОПП). Комбинация ОДН и ОССН встречалась чаще, чем ОДН и ОПП. Транзиторная (не превышающая по длительности 48 часов) органная недостаточность наблюдалась только при ОДН. Прогноз летального исхода повышался при наличии постоянной (более 48 часов) полиорганной недостаточности и приближался к 100% при комбинации ОДН, ОССН и ОПП.

МСКТ с болюсным введением контрастного препарата выполнено у 26 больных с ранней органной недостаточностью, у 17 (65,4%) наблюдался 1 тип конфигурации некроза ПЖ, у 5 (19,2%) – 2 тип конфигурации и у 4 (15,4%) – КТ - некрозов в ПЖ не было выявлено. Таким образом, развитие ранней органной недостаточности зависело от типа конфигурации некроза. Причем, при недостаточности 1 органа (острой дыхательной недостаточности) 1 тип конфигурации некроза отмечен у 44% больных, при недостаточности 2 органов (острой дыхательной и острой сердечно-сосудистой недостаточности) – у 60% больных, при сочетании острой дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности и острого повреждения почек – у 83% больных. Влияния 2 типа конфигурации некроза на развитие органной недостаточности не отмечено: она присутствовала у 34% больных с недостаточностью 1 органа, у 20% больных с



недостаточностью двух и только у 8,5% - с недостаточностью 3 органов (Таблица 36).

У пациентов с сочетанием недостаточности 3 органов были достоверно выше показатели распространенности парапанкреатита относительно больных с наличием недостаточности 2 органов, а также в сравнении с больными с недостаточностью одного органа при правосторонней локализации поражения забрюшинной клетчатки. При всех видах расположения парапанкреатита (правостороннем, левостороннем и сочетании правостороннего и левостороннего) при оценке по шкале K. Ishiakaawa у больных с ранней ОН отмечены достоверно более высокие показатели, чем у больных без ранней ОН, соответственно,  $5,8 \pm 0,53$  и  $4,3 \pm 0,19$  ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, 1 тип конфигурации некроза и распространенный парапанкреатит характеризуют тяжесть больных с ранней органной недостаточностью. При этом критерии объема некроза и индекс тяжести (CTSI) по Бальтазару не являлись определяющими показателями тяжести органной недостаточности (Таблица 37).

Известно, что большую роль в развитии острой дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности и острого повреждения почек играет внутрибрюшная гипертензия (Kashtan J., 1981; Richards W.O., 1983; Barnes G.E., 1985; Caldwell C.B., 1987; Baxter J.N., 1995; MacDonnell S.P., 1996; Tan I.K., 1998; Malbrain M.L.N.G., 2002; Pelosi P., 2003; Hunter J.D., 2004). Для решения 4 задачи были изучены изменения показателей внутрибрюшного давления у 63 больных, 39 (62%) из них с органной и полиорганной недостаточностью, поступивших в 1-4 сутки ( $26,4 \pm 3$  часа) от начала заболевания, которым ежедневно производилось измерение внутрибрюшного давления (ВБД) в первую неделю заболевания по методу I.L. Kron (1984). Внутрибрюшная гипертензия (ВБГ) 1 ст выявлена у 15 (23,8%) пациентов, 2ст - у 16 (25,4%), 3ст – у 12 (19%), 4ст – у 5 (8%). Нормальное ВБД наблюдалось у 15 больных (23,8%) (Таблица 41).

Наибольшие значения внутрибрюшного давления были характерны (Рисунок 51) для больных с полиорганной недостаточностью (сочетанием острой

дыхательной и сердечно-сосудистой или острой дыхательной, острой сердечно-сосудистой и острым повреждением почек), при этом внутрибрюшная гипертензия у них была постоянной, сохранялась на протяжении 7 суток исследования. У больных с недостаточностью одного органа и у больных без органной недостаточности внутрибрюшная гипертензия была транзиторной, внутрибрюшное давление снижалось после 3 дней консервативной терапии. Отмечена достоверная ( $p < 0,01$ ) средняя прямая корреляционная связь ( $r = 0,57$ ) между показателями внутрибрюшного давления и показателями APACHE II и достоверная ( $p < 0,01$ ) умеренная прямая корреляционная связь ( $r = 0,31$ ) между показателями внутрибрюшного давления и показателями MODS II (Рисунки 51, 52). Было показано, что определяющим фактором развития полиорганной недостаточности является снижение брюшного перфузионного давления и фильтрационного градиента в почках.

Парапанкреатические изменения у больных были оценены на основе интраоперационных данных и по данным МСКТ. Было показано (Рисунки 55, 56), что при локальных формах парапанкреатита показатели внутрибрюшного давления были достоверно меньше ( $p < 0,01$ ) в течение 7 дней, чем при распространенном парапанкреатите. Это относилось и к показателям шкалы Apache II. Следует отметить, что при локальном парапанкреатите, начиная с 3 суток, отмечено достоверное снижение этого показателя, тогда как при распространенном поражении забрюшинной клетчатки внутрибрюшная гипертензия сохранялась.

Проведено сравнение по влиянию количества жидкости в брюшной полости и выраженности парапанкреатита на внутрибрюшную гипертензию. Было показано, что объем жидкости, удаленный во время лапароскопической санации, достоверно не отличался у больных с различной степенью внутрибрюшной гипертензии. В то же время число больных с распространенным парапанкреатитом прогрессивно увеличивалось от 47% при 1 степени до 100% при 4 степени внутрибрюшной гипертензии (Таблица 45). Таким образом, распространенное поражение забрюшинной клетчатки больше, чем наличие

выпота в брюшной полости, определяло стойкое повышение внутрибрюшного давления. Показатель ВБД может служить мерой распространенности парапанкреатита у больных ОП. Степень ВБГ и частота развития ранней ОН находятся в прямой зависимости с распространенностью поражения забрюшинной клетчатки у больных тяжелым ОП ( $r=0,96$  и  $r=0,79$  соответственно).

Ранняя летальность в сроки 14 дней от начала заболевания среди 48 больных с 1-4 степенью ВБГ составила 37,5% (умерли 18 больных): с ВБГ 1 степени – 6,6% (умер 1 больной), с ВБГ 2 степени – 37,5% (умерли 6 больных), с ВБГ 3 степени – 58,3% (умерли 7 больных), с ВБГ 4 степени – 80% (умерли 4 больных). У всех был распространенный парапанкреатит. В последующем гнойные осложнения возникли у 14 (46,6%) из 30 оставшихся в живых. Поздняя летальность составила 18,7% (умерли 9 больных, у 8 из них был распространенный парапанкреатит).

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

Таким образом, определяющими факторами тяжелого острого панкреатита на ранней стадии является наличие органной дисфункции и распространенный парапанкреатит. У больных с ПОН, начиная с 3 суток болезни, отмечаются стойкие, достоверно ( $p<0,05$ ) более высокие показатели ВБД, относительно больных без органных нарушений. Показатели ВБД имеют положительную корреляционную связь с показателями APACHE II ( $r=0,57$ ) и MODS II ( $r=0,31$ ). У больных тяжелым острым панкреатитом с развившимся АКС летальность составила 78,6% (умерло 11 из 14 пациентов). Снижение ВБД у больных с АКС является определяющим фактором выживаемости. Показатель ВБД наряду с индексами APACHE II MODS II является прогностическим критерием тяжести течения ОП у больных на ранней стадии заболевания. Показатель ВБД наряду с индексами APACHE II и MODS II позволяет на раннем этапе заболевания

предположить неблагоприятный исход. Транзиторная ВБГ в течение 3 суток от начала заболевания с последующим снижением ВБД на 5 сутки, характерная для больных с локальным поражением забрюшинной клетчатки, является важным фактором выживаемости. Стойкая ВБГ в течение 1 недели у больных ОП указывает на неблагоприятный исход заболевания. Определяющим признаком стойкой ВБГ (повышение ВБД в течение 5-7 дней), сопровождающейся полиорганной недостаточностью и развитием АКС является распространенный парапанкреатит. Важно выделить эту группу больных в ранние сроки заболевания, для этого к 3-5 суткам от начала заболевания необходимо иметь информацию о наличии распространенного парапанкреатита (данные КТ).

Эти данные позволяют определить прогностически неблагоприятные параметры формирования АКС и служить основой разработки тактики более ранних декомпрессионных вмешательств (до повышения ВБД более 20 мм рт ст). О целесообразности более ранних вмешательств (до развития АКС), направленных на снижение ВБД имеются данные и некоторых зарубежных авторов (Mentula P., 2010; Ke L., 2013).

Полученные нами данные позволяют дискутировать на тему, что нет доказательств, что клиническая картина приоритетна, а данные МСКТ лишь дополняют картину (Banks P.A., 2006) и раннее МСКТ не улучшает результаты лечения.

Приняв за основу предложенный критерий конфигурации некроза ПЖ, мы можем с уверенностью сказать, что раннее МСКТ позволяет выявить предикторы распространенного парапанкреатита, связанные с формированием внутреннего панкреатического свища (глубокий поперечный некроз с расположенной дистальнее некроза жизнеспособной паренхимы ПЖ), выявить рано «угрожаемую» группу больных, на которую приходится основной процент системных осложнений в первую неделю заболевания и осложнений второй фазы ОП.

Эти данные явились основанием для разработки тактики дифференцированного подхода к лечению больных с различными типами

конфигурации некроза ПЖ. Для решения 4 и 5 задач проведен анализ лечения 227 больных, которым проведена МСКТ с болюсным введением контрастного препарата.

227 больным проведено различное лечение (Таблица 48): 90 – только консервативное, 42 – чрескожные пункции и дренирование скоплений под контролем УЗИ, 66 – операции, 29 – 2-х этапное лечение (чрескожные пункции/дренирование под контролем УЗИ в ранние сроки заболевания и некрсеквестрэктомии на 3-5 неделе).

При интерстициальном панкреатите лечение было консервативным у подавляющего числа больных ( $n=24$ , 89%), у 3 – ограничились чрескожными пункциями. При 2 типе конфигурации некроза ПЖ у большинства больных ( $n=22$ , 73%) также проведено консервативное или миниинвазивное пункционное лечение. У больных с 1 типом конфигурации некроза ПЖ преобладали оперативные вмешательства ( $n=71$ , 54%). У больных с ОНС без КТ-некроза ПЖ консервативное лечение проведено у 16 (42%), чрескожные пункции и дренирование – у 6 (16%), оперативное – у 16 (42%) больных.

Умерли 40 (17,6%) из наблюдаемых 227 больных. Все 40 летальных исходов отмечены у больных с некротическим панкреатитом: у 36 (22%) из 162 больных при локализации КТ некроза в поджелудочной железе, у 4 (10,5%) из 38 больных – при наличии некротического панкреатита с локализацией некроза в забрюшинной клетчатке. При интерстициальном панкреатите (отсутствие КТ-некроза в ПЖ и острых некротических скоплений в забрюшинной клетчатке) все 27 больных были выписаны из клиники.

Важно отметить, что летальность при 1 типе конфигурации некроза значительно превышала наблюдаемую при 2 типе конфигурации некроза ПЖ: 35 (26%) из 132 и 1 (3,3%) из 30 больных, соответственно ( $p<0,01$ ). Это еще раз подтверждает важность предложенной концепции оценки конфигурации некроза ПЖ.

Анализ результатов лечения больных с 1 типом конфигурации некроза ПЖ в зависимости от локализации некроза в различных отделах ПЖ показал следующее

(Таблица 50). Наибольшая летальность отмечена у больных с некрозом в области перешейка (умерли 20 из 49 больных, 41%), наименьшая – в области головки ПЖ (умерли 3 из 28 больных, 11%). При множественных некрозах, располагающихся в нескольких отделах, одним из которых, как правило (95%) был перешеек, летальность составила 24%, при локализации в теле – 17,6%. Несмотря на различие в летальности среди больных 1 типом некроза ПЖ в зависимости от локализации поперечного некроза, показатели летальности у всех больных при 1 типе были достоверно ( $p < 0,01$ ) выше (26%), чем у больных со 2 типом конфигурации некроза (3,3%).

Отмечено увеличение летальности у больных 1 типом при увеличении глубины поперечного некроза. При неглубоком некрозе показатель соответствовал 14% (умерли 6 из 42 больных), при глубине некроза более 50%, летальность составила 28% (умерли 12 из 43 больных), при полном поперечном некрозе – 36% (умерли 17 из 47 больных). Таким образом, летальность при глубоких некрозах (более 50% и 100%) составила 32% (умерли 29 из 90 больных). При 2 типе конфигурации некроза зависимости летальности от глубины некроза не отмечено, несмотря на наличие полного поперечного некроза у 16 (53%) из 30 больных, все пациенты были выписаны из клиники.

Таким образом, 1 тип конфигурации некроза ПЖ является фактором, определяющим высокую летальность. Проведен детальный анализ эффективности лечения пациентов с 1 типом конфигурации некроза ПЖ при различных подходах: только консервативное лечение, пункции/дренирование под контролем УЗИ, оперативное и 2-этапное лечение (ранние пункционно-дренирующие вмешательства на 1 этапе и проведение операций для удаления секвестрированных тканей в поздние сроки – на 3-5 неделе заболевания). Последний подход предложен нами для больных 1 типом конфигурации некроза ПЖ, учитывая раннее развитие и прогрессирование распространенного парапанкреатита вследствие наличия условий для формирования внутреннего панкреатического свища.

У 132 больных с 1 типом конфигурации некроза ПЖ использованы следующие виды лечения: у 38 больных проведено только консервативное лечение (умерли 4 (10,5%) на первой неделе заболевания при явлениях органной и полиорганной недостаточности); у 23 – только миниинвазивные пункции под контролем УЗИ (умерли 4 (17,4%) больных: 3 в ранние сроки от ПОН, 1 больная на 36 день после чрескожного дренирования, от операции отказалась); у 49 – операции (умерли 21 (43%)); у 22 больных – 2-этапное лечение (умерли 2 (9%) больных).

У подавляющего числа больных, у которых было эффективным консервативное лечение и чрескожные пункции, при КТ выявлены неглубокие поперечные некрозы ПЖ и при пункции скоплений не было высокой активности  $\alpha$ -амилазы в жидкости, что позволило говорить об отсутствии разобщения протока поджелудочной железы (Таблицы 52, 53). Причиной неэффективного пункционного лечения явилось разобщение протока поджелудочной железы в зоне глубокого некроза, формирование внутреннего панкреатического свища (высокая активность  $\alpha$ -амилазы в жидкости), распространенный парапанкреатит (Таблица 54).

Оперативное лечение без предварительных чрескожных вмешательств (49 больной) было предпринято у пациентов с глубоким поперечным некрозом и распространенным парапанкреатитом (Таблица 55). Первая операция у 19 больных выполнена на первой неделе заболевания ( $2,8 \pm 2$  дня), у 12 больных – на второй ( $10,2 \pm 0,6$  дня) и у 18 – на третьей-четвертой неделе ( $26,5 \pm 5$  дней). У подавляющего числа больных на первой операции произведена лапаротомия с формированием забрюшинных доступов. Повторные неоднократные вмешательства выполнены у 26 больных: у 15 через забрюшинные доступы, у 11 – путем релапаротомии. Высокие цифры летальности отмечены как у оперированных на 1 неделе (58%, умерли 11 из 19 больных), так и на 2 неделе (58%, умерли 7 из 12), и 3-4 неделях (39%, умерли 7 из 18). Смерть у 4 больных наступила в течение первых 11 дней, у 2 – на 18 сутки (у всех не купирована полиорганная недостаточность), у 18 больных в сроки 21-78 дней от начала

заболевания от гнойно-септических осложнений, у 1 больного - на 42 день от острого инфаркта миокарда при отсутствии гнойных проявлений. Следует отметить, что у пациентов, которым операция проведена на третьей-четвертой неделе заболевания, выраженность парапанкреатита была меньше ( $4,6 \pm 0,4$  балла по Ishikawa), чем у пациентов, оперированных на первой и второй неделе заболевания, соответственно:  $5,3 \pm 0,6$  и  $7,2 \pm 0,7$  балла.

Таким образом, 1 тип конфигурации некроза ПЖ сопровождается разобщением панкреатического протока и ранним формированием распространенного парапанкреатита. Ранние операции с целью дренирования забрюшинной клетчатки не могут быть рекомендованы вследствие высокой летальности. К тому же только у 54% больных, оперированных в сроки 2-4 дня от начала заболевания, имелись данные о локализации зон повреждения протока поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки, так как к этому времени у 46% оперированных больных не было проведено КТ-исследование. Высокая летальность при поздних операциях также свидетельствует о том, что желаемый результат не достигнут.

Именно поэтому мы являемся сторонниками раннего проведения КТ-исследования с болюсным контрастированием на 2-3 сутки от начала заболевания у больных тяжелым острым панкреатитом и оценки конфигурации некроза ПЖ. Получив информацию о наличии конфигурации некроза 1 типа с целью перевода внутреннего свища в наружный проводили на 1 этапе чрескожные пункции/дренирование жидкостных коллекторов с определением активности  $\alpha$ -амилазы в жидкости и наличия инфицирования. В данном исследовании для предупреждения инфицирования стерильных скоплений предпочтение отдавали многократным чрескожным пункциям, а не дренированию. На втором этапе на 3-5 неделе от начала заболевания производили секвестрэктомии.

Детальный анализ 2-этапного лечения 22 больных с 1 типом конфигурации некроза ПЖ, одним из необходимых условий которого были данные КТ с введением контрастного препарата, показал следующее. У 20 (91%) из 22 больных был глубокий поперечный некроз ПЖ с локализацией в головке ( $n=2$ ), перешейке



(n=8), теле (n=1), нескольких отделах железы, в том числе перешейке (n=9). У 2 из 22 больных глубина поперечного некроза была менее 50% поперечника железы с локализацией в перешейке (n=1) и теле (n=1). Проанализированы две группы больных по срокам начала 1 этапа от начала заболевания: у 12 – на первой неделе, у 10 – на второй неделе. У всех 22 больных был глубокий поперечный некроз и распространенный парапанкреатит, они были сравнимы по этим показателям. 20 больных были выписаны из клиники, у 2 отмечен летальный исход.

Характеристика больных, которым проведено 2-этапное лечение с указанием сроков проведения МСКТ, начала 1 и 2 этапов лечения, глубины некроза ПЖ и выраженности парапанкреатита, а также показателей летальности представлена в Таблице 56 главы 6. У 12 больных 1 этап начат на 4-5 день от начала заболевания, практически сразу (через 1-2 дня) после получения данных МСКТ, 2 этап – в конце третьей - начале четвертой недели от начала заболевания. Промежуток после последней чрескожной пункции и операцией составил  $3 \pm 1$  день. Все больные были выписаны из клиники. Еще у 10 больных 1 этап начат позднее, чем в предыдущей группе – на 9-10 день от начала заболевания, через 5-7 дней от получения данных МСКТ. 2 этап, так же, как в предыдущей группе выполнен в конце третьей - начале четвертой недели от начала заболевания. Летальный исход отмечен у 2 из 10 больных.

У 10 из 22 больных на втором этапе проведены однократные вмешательства: у 6 трансректальным доступом с формированием бурсостомы, у 4- лапаротомным доступом с формированием бурсостомы (2), бурсо- и люмбостом (2). У 12 больных проведены повторные операции (от 1 до 5) через сформированные доступы к забрюшинной клетчатке, при этом у 1 больного бурсооментостома была дополнена люмбостомией вследствие необходимости санации новой зоны забрюшинного пространства. Умерли 2 из 22 больных (9,1%).

Таким образом, разработанная нами тактика 2-этапного лечения у больных 1 типом конфигурации некроза ПЖ позволила значительно улучшить результаты лечения больных. 2-этапное лечение включает: 1 – раннее (2-4 день) проведение МСКТ с получением информации о 1 типе конфигурации некроза ПЖ, глубоком

поперечном некрозе; 2 – проведение миниинвазивных процедур для перевода внутреннего панкреатического свища в наружный (либо многократные чрескожные пункции, либо дренирование жидкостных коллекторов под контролем УЗИ) в течение первой-начале второй недели заболевания; 3 – малый промежуток времени между окончанием 1 этапа (если проводятся пункции) и последующей операцией, осуществляемой в конце третьей-начале четвертой недели от начала заболевания, 4 – осуществление повторных вмешательств по показаниям через забрюшинные доступы, сформированные при первой операции. Именно эти условия позволили значительно сократить летальность при 1 типе конфигурации некроза ПЖ: умерли 2 (9,1%) из 22 больных.

С помощью ранних КТ-исследований мы показали, что местные проявления острого некротического панкреатита (парапанкреатит) при 1 типе конфигурации некроза ПЖ были зафиксированы уже в первые три дня от клинической манифестации заболевания. Наиболее тяжелые поражения забрюшинной клетчатки были выявлены при глубоком некрозе перешейка ПЖ (подробно изложено в главе 3). Важным фактором, определяющим эту ситуацию, является большой объем жизнеспособной паренхимы тела и хвоста железы, расположенных дистальнее глубокого поперечного некроза перешейка. Мы предположили, что в зоне формирующегося некроза нарушается проходимость протока поджелудочной железы, внутрипротоковая гипертензия способствует разрыву более мелких протоков, находящихся в поверхностных зонах жизнеспособной части ПЖ и поступлению панкреатического сока в забрюшинное пространство. В дальнейшем, вследствие некротического повреждения стенки протока поджелудочной железы, наступает его разобщение и прогрессирует парапанкреатит. Для восстановления проходимости протока поджелудочной железы в зоне глубокого некроза мы предложили новый подход к лечению, включающий раннюю (в течение первых 3 дней от начала заболевания) эндоскопическую транспапиллярную установку дренажа/стента, конец которого должен располагаться в протоке поджелудочной железы жизнеспособной паренхимы за зоной поперечного некроза.

Для решения 6 задачи (определение целесообразности транспапиллярных дренирующих вмешательств с целью реканализации протока поджелудочной железы через зону глубокого некроза на ранних сроках заболевания) был проведен ретроспективный анализ лечения 18 больных некротическим панкреатитом, у которых по данным КТ был выявлен 1 тип конфигурации ПЖ. КТ проведена на 1 сутки от момента заболевания у 4 пациентов, на 2 сутки – у 10, на 3-4 сутки – у 3 больных. У 1 больного КТ была выполнена уже после стентирования, на 9 сутки от начала заболевания. Глубокий поперечный некроз располагался в головке (2), перешейке (13), теле (1), в нескольких отделах, включая перешеек (2). Реканализацию протока поджелудочной железы через зону поперечного некроза осуществляли путем установки назопанкреатического дренажа (12) или стента (6).

Умерли 5 из 18 больных (28%): 4 при явлениях ПОН на 6, 7, 8 и 9 сутки от начала заболевания и 1 пациентка на 52 сутки от ТЭЛА (на 4 и 5 неделе заболевания она была дважды оперирована, произведена некрсеквестрэктомия, в удовлетворительном состоянии на 12 день после операции готовилась к выписке).

Анализ неудовлетворительных результатов 4 больных показал следующее. У 2 пациентов были множественные некрозы ПЖ, что могло служить причиной неэффективности такого подхода к лечению. Пункции жидкостных парапанкреатических скоплений и жидкости в брюшной полости с исследованием последней на активность  $\alpha$ -амилазы (8944 и 2748 ед/л) свидетельствовали о продолжающемся уклонении сока за пределы ПЖ. Подтверждением этому явились также данные динамического КТ-исследования, свидетельствующие о дальнейшем распространении парапанкреатита через 3 дня после эндоскопического вмешательства. Динамика парапанкреатита по данным КТ прогрессировала, составляя по грациям K.Ischikawa: с 4(2 сутки) до 6(5 сутки); с 4(2 сутки) до 8(4 сутки). У 1 больного с некрозом перешейка выраженность парапанкреатита уже на 3 сутки от начала заболевания соответствовала градации в 10 баллов. На 4 сутки ему произведена установка НПД. При фистулографии на 2 сутки после дренирования отмечено неадекватное расположение НПД в ППЖ,

дренаж был извлечен. Еще у 1 больной с глубоким некрозом в области головки ПЖ через 4 дня после установки НПД была оперирована по поводу перитонита, вызванного прорывом гнойника из забрюшинного пространства в брюшную полость, умерла на третий день при явлениях ПОН.

Анализ течения заболевания у выписанных 13 больных также позволяет сделать определенные выводы. Среди этих больных не было пациентов с множественными некрозами поджелудочной железы, у подавляющего числа больных некроз располагался в зоне перешейка (11, у 1 из них переходил на область тела), у 1 больного отмечен некроз в области головки и у 1 – в области тела ПЖ.

У 5 из 13 больных дополнительных вмешательств, кроме стентирования ППЖ, не было (у 2 из них для коррекции расположения стента произведено рестентирование, у 1 – наряду с НПД выполнена литэкстракция из общего желчного протока). У 3 пациентов проведены санационные и дренирующие вмешательства под контролем УЗИ по поводу ферментативного перитонита (2), отграниченного жидкостного коллектора в забрюшинном пространстве (1). У 1 больного на 12 сутки после стентирования выполнена лапароскопическая холецистэктомия по поводу калькулезного холецистита.

На втором этапе 4 больным в связи с инфицированием были проведены некрсеквестрэктомии, санации и дренирование забрюшинного пространства (операции числом 1, 3 или 6 были выполнены на 2-4 и 5 неделях заболевания). У оперированных больных на момент эндоскопического вмешательства выраженность парапанкреатита была достоверно больше, чем у неоперированных:  $7,7 \pm 1$  балла ( $n=4$ ) против  $2,9 \pm 0,4$  баллов ( $n=9$ ) ( $p=0,0017$ ). В то же время, прогрессирования парапанкреатита после реканализации ППЖ через зону глубокого некроза, выполненной в 1-3 сутки от момента заболевания, по данным КТ не было отмечено. Эти данные позволяют уточнить показания к ранним эндоскопическим вмешательствам с целью реканализации протока ПЖ через зону глубокого поперечного некроза, метод целесообразно использовать

при непротяженных некрозах перешейка и рассматривать его в качестве первого этапа лечения больных с 1 типом конфигурации некроза ПЖ.

У 65 из 227 больных при проведении МСКТ некроза в ПЖ не было выявлено, однако характер перипанкреатических скоплений отличался. У 27 были выявлены гомогенные острые перипанкреатические скопления, содержащие жидкость, что характерно для интерстициального панкреатита, у 38 – негомогенные скопления, содержащие не только жидкую часть, но и солидный компонент некротических тканей, что свидетельствовало о наличии некротического панкреатита с локализацией вне ткани ПЖ. Для решения 7 задачи был проведен сравнительный анализ различных перипанкреатических скоплений у больных без некроза ткани ПЖ и их влияние на результаты лечения больных.

Сравнение выраженности парапанкреатита у 65 больных (Таблица 57) свидетельствовало о более выраженных изменениях забрюшинной клетчатки у больных некротическим панкреатитом с локализацией некроза в перипанкреатических тканях, чем у больных интерстициальным панкреатитом: суммарно по флангам градация по К. Ishikawa составила 4,26 против 2,3 ( $p < 0,01$ ), отмечали также достоверно большее распространение парапанкреатита по правому и левому флангам. У 16 из 38 было проведено консервативное лечение (умер 1 больной при явлениях ранней органной недостаточности), 6 больным проведены чрескожные пункции. 16 больных были оперированы, умерли 3 больных: двое на 4 и 8 день после операции при явлениях органной недостаточности, один – на 52 сутки на фоне сепсиса. Таким образом, летальность составила 10,5%. Сравнение этих больных с 27 пациентами с интерстициальным панкреатитом и острыми перипанкреатическими жидкостными скоплениями, у которых консервативное лечение без летальных исходов было достаточным, позволяет сделать важное заключение о неоднородности больных при отсутствии некроза ПЖ и важности выделения некротического панкреатита с локализацией некроза в забрюшинной клетчатке.

В результате выполненной работы на основе критерия конфигурации некроза ПЖ получены новые данные о патогенезе тяжелого острого панкреатита,

определены диагностические критерии повреждения протока поджелудочной железы и распространенного парапанкреатита, разработан дифференцированный подход к лечению больных и доказана его эффективность.

## Выводы

1. КТ с болюсным контрастированием проведена 227 больным, у 67 – на 2-3 день заболевания. Некротический панкреатит выявлен у 200 больных: у 132 был 1 тип, у 30 – 2 тип конфигурации некроза, у 38 – некротический панкреатит с локализацией острых некротических скоплений только в забрюшинной клетчатке. У 27 больных некроза паренхимы не выявлено, парапанкреатит был представлен острыми перипанкреатическими жидкостными скоплениями, что свидетельствовало об интерстициальном панкреатите.

2. Глубокий поперечный некроз у больных с 1 типом конфигурации и высокая активность  $\alpha$ -амилазы в перипанкреатических скоплениях являются факторами риска повреждения протока поджелудочной железы и ранними признаками развития внутреннего панкреатического свища. Распространенный парапанкреатит у 80% больных был выявлен в первые дни заболевания и более выражен при 1 типе по сравнению со 2 типом конфигурации некроза по критериям K.Ishikawa ( $5,28 \pm 0,25$  и  $4,27 \pm 0,43$ ) ( $p < 0,05$ ), объему скоплений ( $278$  и  $166 \text{ см}^3$ ) ( $p < 0,05$ ), активности  $\alpha$ -амилазы в жидкости  $>1000$  ед/л. Глубина некроза и 1 тип конфигурации больше, чем его объем, определяла выраженность парапанкреатита при первой и повторной КТ. Частота распространенного парапанкреатита возрастала по мере увеличения объема жизнеспособной паренхимы дистальнее некроза.

3. Ранняя органная недостаточность отмечена у 61 (22,6%) из 270 больных ОП. У 56 (92%) она была постоянной (длительность более 48 час согласно международным консенсусам) и сопровождалась высокой летальностью (66%). У 5(8%) имела характер транзиторной (купировалась в первые 48 час), умер 1 больной. КТ проведена у 26 больных с ранней ОН, у 17 (65,4%) – был 1 тип ( $p < 0,01$ ), у 5 (19,2%) – 2 тип конфигурации некроза ПЖ, у 4 (15,4%) –

некротический панкреатит с локализацией острых некротических скоплений в забрюшинной клетчатке.

4. Степень внутрибрюшной гипертензии наряду с индексом APACHE II и MODS II позволяет на раннем этапе заболевания предположить неблагоприятный исход. Транзиторная внутрибрюшная гипертензия в течение 3 суток заболевания с последующим снижением внутрибрюшного давления была характерна для больных с локальным поражением забрюшинной клетчатки. Определяющим фактором стойкой внутрибрюшной гипертензии (повышение ВБД в течение 5-7 дней), сопровождающейся полиорганной недостаточностью и развитием абдоминального компартмент синдрома, являлся распространенный парапанкреатит. Большую роль в развитии абдоминального компартмент синдрома играла бесконтрольная инфузионная терапия.

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

6. Показанием к ранним вмешательствам до развития инфицирования является высокая активность  $\alpha$ -амилазы в жидкостных скоплениях при 1 типе конфигурации некроза. Ранние вмешательства должны носить миниинвазивный характер и быть направлены на перевод внутреннего свища в наружный. Это предотвращает прогрессирование парапанкреатита, способствует ограничению



некроза и позволяет выполнить 2 этап (секвестрэктомию) в поздние сроки. Двухэтапное лечение значительно снижает летальность (9%) по сравнению с ранними (58%) и поздними (39%) операциями. При 2 типе конфигурации некроза ввиду отсутствия внутреннего панкреатического свища тактика до развития инфицирования должна быть выжидательной.

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

8. Отсутствие некроза паренхимы ПЖ при проведении КТ не всегда свидетельствовало об интерстициальном панкреатите. Важно учитывать характер перипанкреатических скоплений: острые перипанкреатические жидкостные скопления или некротические скопления. Присутствие острых некротических скоплений в забрюшинной клетчатке наблюдалось у 38(58%) из 65 больных, выраженность парапанкреатита по сравнению с острыми перипанкреатическими жидкостными скоплениями, была больше ( $4,26 \pm 0,3$  против  $2,3 \pm 0,3$ ) ( $p < 0,01$ ), 42% больных проведены операции, летальность составила 10,5%.

## Практические рекомендации

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

установке дренажа в панкреатический проток, а проведением его через зону некроза в проток жизнеспособной ткани ПЖ. Такая реканализация панкреатического протока в зоне некроза будет обеспечивать отток панкреатического сока от функционирующей паренхимы в двенадцатиперстную кишку. В связи с тем, что данная манипуляция может быть связана с инфицированием, использование контрастного препарата при ее проведении должно быть исключено или быть минимальным. Обязательным условием является наличие опытного врача-эндоскописта и показаний к проведению дренирования по данным МСКТ.

4. Больным с 1 типом конфигурации некроза необходим ежедневный контроль за развитием местных осложнений, который может осуществляться ежедневным УЗ-контролем для выявления жидкостных скоплений и их динамики. При увеличении их размеров для подтверждения внутреннего панкреатического свища следует произвести их пункцию с определением активности  $\alpha$ -амилазы жидкости и микробиологического исследования. Быстрый темп накопления жидкости, высокая активность  $\alpha$ -амилазы жидкости после повторных пункций подтверждает наличие панкреатического свища и служит показанием к дренированию жидкостных скоплений.
5. При неэффективности чрескожного дренирования стерильных жидкостных скоплений ввиду малого диаметра дренажа, целесообразно провести дренирование более широким дренажом, установленным через минидоступ. При получении данных за инфицирование для выбора метода санации следует учитывать сроки заболевания. Известно, что секвестрация некротических зон происходит через 3-4 недели от начала заболевания. Доступ для удаления секвестров должен определяться с учетом распространения парапанкреатита по данным МСКТ, целесообразно использовать забрюшинные доступы. При распространении инфицированных зон в корне брыжейки тонкой кишки, распространенном двухстороннем поражении, соответствующем 4-5 степени по K.Ishicawa, невозможности адекватной санации с помощью минидоступов целесообразно произвести лапаротомию, секвестрэктомию и формирование

забрюшинных доступов, через которые при необходимости в последующем проводить санации «по требованию» или программные санации.

6. При 2 типе конфигурации некроза ввиду отсутствия субстрата для внутреннего панкреатического свища тактика ведения больных с жидкостными скоплениями должна быть выжидательной. Как правило, жидкостные скопления содержат воспалительный экссудат, не прогрессируют и подвержены резорбции. При появлении клиники инфицирования целесообразно произвести их пункцию. При подтверждении инфицирования дренирование предпочтительнее производить миниинвазивными методами.
7. В связи с тем, что отсутствие КТ-некроза ПЖ не всегда соответствует интерстициальному панкреатиту, а может быть вариантом течения некротического панкреатита с локализацией в забрюшинной клетчатке, целесообразно оценить морфологические характеристики жидкостных коллекторов, полученные при МСКТ. При получении данных за гомогенное жидкостное скопление следует думать об интерстициальном панкреатите, при наличии негомогенных скоплений, содержащих солидный компонент – об острых некротических скоплениях. При интерстициальном панкреатите течение благоприятное. При некротическом панкреатите с локализацией процесса в забрюшинной клетчатке может наступить инфицирование, что по нашему опыту наблюдалось у 50% больных и явилось показанием к выполнению вмешательств, как миниинвазивных, так и посредством лапаротомий.

## Список сокращений и условных обозначений

АД	– артериальное давление
АКС	– абдоминальный компартмент-синдром
БПД	– брюшное перфузионное давление
БС	– бурсооментостома
БСДПК	– большой сосочек двенадцатиперстной кишки
ВБГ	– внутрибрюшная гипертензия
ВБД	– внутрибрюшное давление
ВПВ	– верхняя полая вена
ГО	– гнойные осложнения
ГФД	– гломерулярное фильтрационное давление
ДПК	– двенадцатиперстная кишка
ЖКБ	– желчнокаменная болезнь
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЖС	– жидкостное скопление
КТ	– компьютерная томография
ЛП	– локальный парапанкреатит
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
НП	– некротический панкреатит
ОЖС	– острое жидкостное скопление
ОН	– органная недостаточность
ОП	– острый панкреатит
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ПЖ	– поджелудочная железа
ПОН	– полиорганная недостаточность
ППЖ	– проток поджелудочной железы
РП	– распространенный парапанкреатит
ССВР	– синдром системной воспалительной реакции
ТОП	– тяжелый острый панкреатит

- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФГ – фильтрационный градиент
- ЦНС – центральная нервная система
- ЭГДС– эзофагогастродуоденоскопия
- ЭПСТ– эндоскопическая папиллосфинктеротомия
- ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатикография
- ANC – Acute Necrotic Collection – острое некротическое скопление (ОНС)
- APFC – Acute Peripancreatic Fluid Collection – острое перипанкреатическое жидкостное скопление (ОПЖС)
- CTSI – Computed Tomography severity index – индекс тяжести компьютерной томографии
- DEN – Direct endoscopic necrosectomy – прямая эндоскопическая некрэктомия
- DPDS – Disconnected pancreatic duct syndrome – синдром нарушения целостности панкреатического протока
- MRSI – Magnetic Resonance severity index – индекс тяжести магнитно-резонансной томографии
- PCD – Percutaneous catheter drainage – чрескожный катетерный дренаж
- STE – Sinus tract endoscopy – эндоскопический забрюшинный доступ.
- VARD – Video-assisted Retroperitoneal Debridement – видеоассистированная ретроперитонеальная санация.
- WON – walled-of-necrosis – ограниченный некроз (некроз со стенками)

## Список литературы

1. Авдеев СН, Чучалин АГ. Применение шкал оценки тяжести в интенсивной терапии и пульмонологии. Пульмонология. 2001;1:77-86.
2. Багненко СФ, Благовестнов ДА, Гальперин ЭИ, Дюжева ТГ, Дибиров МД, Прудков МИ, Филимонов МИ, Чжао АВ. Острый панкреатит (протоколы, диагностика и лечение) [Электронный ресурс] - М. - 2014.(<http://pancreonecrosis.ru/ostryi-pankreatit-protokoli-diag/>)
3. Багненко СФ, Гольцов ВР, Андреев МИ, Лапшин ВН, Афончиков ВС, Палей ДА, Реутская ИА. Полиорганный недостаточность при остром деструктивном панкреатите: пособие для врачей. -СПб. -2009. -30 с.
4. Багненко СФ, Рухляда НВ, Гольцов ВР. Диагностика тяжести острого панкреатита в ферментативное фазе заболевания. Клинико-лабораторный консилиум. 2005;7:18.
5. Багненко СФ, Толстой АД, Красногоров ВБ, Курыгин АА, Гринев МВ, Лапшин ВН, Гольцов ВР. Острый панкреатит (Протоколы диагностики и лечения). Анналы хирургической гепатологии. 2006; 1:60-66.
6. Белоклоков СВ, Тарасенко ВС, Ивлев ВВ, Шефер АВ. Внутривнутрибрюшное давление как предиктор возникновения грыж у больных на перитонеальном диализе. Хирург. 2011;2:4-11.
7. Вашетко РВ, Толстой АД, Курыгин АА, Стойко ЮМ, Красногоров ВБ. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы. -СПб. -2000, -320 с.
8. Владимиров ВГ, Сергиенко ВИ. Острый панкреатит (экспериментально-клиническое исследование) - М.: Медицина. -1986. -240 с.
9. Власенко АВ, Гаврилин СВ, Гельфанд БР, Еременко АА, Заболотских ИБ. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторно дистресс-синдрома. Клинические рекомендации. -2015. -38с.
10. Воробей АВ., Литвин АА, Хоха ВМ. Международная классификация острого панкреатита (Атланта, 1992) — современные тенденции в пересмотре. Новости хирургии. 2010;18(10):149-160.

11. Гальперин ЭИ, Дюжева ТГ, Ахаладзе ГГ, Чевокин АЮ, Абдель-Галил Р. Дифференцированный подход к лечению острых жидкостных скоплений при панкреонекрозе. *Анналы хирургической гепатологии*. 2004;9(2):255.
12. Гальперин ЭИ, Дюжева ТГ, Ахаладзе ГГ, Чевокин АЮ, Шрамко АЛ, Шефер АВ. «Решенные» и «нерешенные» вопросы лечения тяжелого острого панкреатита. *Анналы хирургической гепатологии*. 2007;12(3):173-4.
13. Гальперин ЭИ, Дюжева ТГ, Шефер АВ, Котовский АЕ, Семенов ИА, Мудряк ДЛ. Ранние вмешательства при синдроме повреждения протока поджелудочной железы у больных острым панкреатитом. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021;26(2):25-31.
14. Гальперин ЭИ, Дюжева ТГ, Шефер АВ. Актуальные вопросы лечения панкреонекроза. *Антибиотики и химиотерапия*. 2009;54(3-4):94-5.
15. Дюжева ТГ, Ахаладзе ГГ, Чевокин АЮ, Шрамко АЛ. Дифференцированный подход к диагностике и лечению острых жидкостных скоплений при панкреонекрозе. *Анналы хирургической гепатологии*. 2005;10(3):89-94.
16. Дюжева ТГ, Гусейнов ЭК, Семенов ИА, Шефер АВ, Платонова ЛВ. Эндоваскулярное лечение гигантской псевдоаневризмы гастродуоденальной артерии при хроническом панкреатите. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2018;177(2):78-80.
17. Дюжева ТГ, Джус ЕВ, Рамишвили ВШ, Шефер АВ, Платонова ЛВ, Гальперин ЭИ. Ранние КТ-признаки прогнозирования различных форм парапанкреонекроза. *Анналы хирургической гепатологии*. 2009;14(4):54-63.
18. Дюжева ТГ, Джус ЕВ, Шефер АВ, Ахаладзе ГГ, Чевокин АЮ, Котовский АЕ, Платонова ЛВ, Шоно НИ, Гальперин ЭИ. Конфигурация некроза поджелудочной железы и дифференцированное лечение острого панкреатита. *Анналы хирургической гепатологии*. 2013;18(1):92-102.
19. Дюжева ТГ, Джус ЕВ, Шефер АВ, Семенов ИА, Платонова ЛВ, Гальперин ЭИ. Парапанкреатит без КТ - признаков некроза поджелудочной железы у



- больных острым панкреатитом. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016;21(2):68-72.
20. Дюжева ТГ, Терновой СК, Джус ЕВ, Шефер АВ, Гальперин ЭИ. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике острого панкреатита и локальных парапанкреатических осложнений. *Медицинская визуализация*. 2011;4:137-9.
  21. Дюжева ТГ, Шефер АВ, Джус ЕВ, Токарев МВ, Степанченко АП, Гальперин ЭИ. Диагностика повреждения протока поджелудочной железы при остром панкреатите. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021;26(2):15-24.
  22. Дюжева ТГ, Шефер АВ, Семенов ИА, Шмушкович ТБ. Распространенный парапанкреатит определяет тяжесть больных острым панкреатитом в первую неделю заболевания. *Московский хирургический журнал*. 2018;61(3):7-8.
  23. Дюжева ТГ, Шефер АВ. Внутривисцеральная гипертензия у больных тяжелым острым панкреатитом. *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова*. 2014;1:21-29.
  24. Дюжева ТГ, Шефер АВ. Роль повышения внутривисцерального давления в развитии полиорганной недостаточности при тяжелом остром панкреатите. *Анналы хирургической гепатологии*. 2009;14(1):11-7.
  25. Ермолов АС, Иванов ПА, Благовестнов ДА, Гришин АВ, Андреев ВГ. Диагностика и лечение острого панкреатита. –М.: Изд. Дом Видар. -2013. - 384 с.
  26. Ермолов АС, Шляховский ИА, Храменков МГ. О состоянии экстренной хирургической помощи при острых заболеваниях органов брюшной полости в Москве за 2008- 2012 гг. Отчет главного хирурга г. Москвы. -2013.
  27. Затевахин ИИ, Цициашвили МШ, Будурова МД, Алтунин АИ. Панкреонекроз. - М. -2007. - 224с.
  28. Иванов ПА, Гришин АВ, Щербюк АН. Выбор рациональной тактики лечения острого панкреатита. *Хирургия*. 1998;9:50-53.
  29. Иванов ЮВ, Алехнович АВ. Современные аспекты диагностики и лечения панкреонекроза. *Анналы хирургии*. 2004;2:48-52.

30. Каннер ДЮ. Роль малоинвазивных вмешательств в лечении гнойных поражений при остром панкреатите: автореф. дис. . канд.мед.наук. ММА им. И.М.Сеченова.- М. -2008. - 23с.
31. Кармазановский ГГ, Федоров ВД. Компьютерная томография поджелудочной железы и органов забрюшинного пространства. -М.: «Паганель». -2000. -309с.
32. Кассиль ВЛ, Выжигина МА, Лескин ГС. Искусственная и вспомогательная вентиляция легких. -СПб: «Медицина». -2004. -480с.
33. Красильников ДМ, Абдульянов АВ, Бородин МА. Альманах института Хирургии имени А.В.Вишневского. 2008;3(3):113-123.
34. Криворучко ИА, Бойко ВВ, Иванова ЮВ, Повеличенко МС. Хирургическое лечение панкреонекроза. Актуальные проблемы хирургической гепатологии: Материалы XX междунар. конгресса Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ. Донецк. 18-20 сент. 2013:189-190.
35. Кубышкин ВА, Мороз ОВ, Степанова ЮА, Кармазановский ГГ, Кулезнева ЮВ. Вопросы классификации острого панкреатита. Анналы хирургической гепатологии. 2012;17(2):86-94.
36. Кубышкин ВА, Совпов СЛ. Новая классификация острого панкреатита. Мат-лы 9-го Всероссийского съезда хирургов. Волгоград. 2000:39-40.
37. Кузнецов НА, Аронов ЛС, Харитонов СВ. Бронтвейн АТ, Зинякова МВ, Титкова ИМ, Плоткин ДВ. Возможности первичного экстренного ультразвукового исследования в диагностике и определении тактики лечения больных острым панкреатитом. Анналы хирургии. 2004;2:52-58.
38. Мамчич ВИ, Паламарчук ВИ, Тарахонич АИ. Взгляд на классификацию острого панкреатита. Анналы хирургической гепатологии. 1998;3(3):332-337.
39. Нестеренко ЮА, Лаптев ВВ, Михайлузов СВ. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита. - М.: БИНОМ-Пресс. -2004. -304с.
40. Нестеренко ЮА, Михайлузов СВ, Лаптев ВВ, Тронин ВЮ, Бурова ВА. Дуоденоскопические вмешательства в лечении токсической фазы панкреонекроза. Анналы хирургической гепатологии. 2005;10(3):95-100.

41. Пермяков НК, Подольский АЕ, Титова ГП. Патогенез, классификация, осложнения и теоретические основы патогенетической терапии панкреонекроза. Диагностика и лечение осложненных форм острого холецистита и панкреатита: Респ. сб. науч. тр. - М. 1985:107-118.
42. Погонин АВ, Туринский ГА, Плавунцов НФ. Правительство Москвы. Департамент здравоохранения. Управление Роспотребнадзора по городу Москве. Доклад о состоянии здоровья населения Москвы в 2009 году. (<https://medznate.ru/docs/index-2927.html>). -2010.
43. Понасенко АВ, Синицкий МЮ, Хуторная МВ, Барбараш ОЛ. Генетические маркеры системной воспалительной реакции в кардиохирургии. General Reanimatology. 2017;13(6):48-59. DOI:10.15360/1813-9779-2017-6-48-59
44. Попова ЕЮ. Прогнозирование путей распространения патологического процесса в забрюшинном пространстве у больных панкреонекрозом (экспериментально-клиническое исследование). ГОУВПО "Российский государственный медицинский университет". Дисс кандидата мед наук. -М. - 2004. -119с.
45. Прокоп М, Галански М. Спиральная и многослойная компьютерная томография (том2). -М.: «Медпрес-информ». -2009. -712с.
46. Прудков МИ, Шулутоко АМ, Галимзянов ФВ. Минимально инвазивная хирургия некротизирующего панкреатита: пособие для врачей.- Екатеринбург: Изд-во ЭКС Пресс. -2001. -35с.
47. Прудков МИ. Неотложная хирургия. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи населению Уральского Федерального округа. - Екатеринбург. -2013. -88с.
48. Пугаев АВ, Ачкасов ЕЕ, Калачев СВ. Угнетение секреции поджелудочной железы в лечении больных острым панкреатитом. Анналы хирургической гепатологии. 2006;11(4):15-22.
49. Пугаев АВ, Ачкасов ЕЕ. Острый панкреатит. - М.: ПРОФИЛЬ. -2007. -336с.

- 50.** Пыхтин ЕВ. Комбинированное применение малоинвазивных методик в диагностике и комплексном лечении панкреонекроза: дис... канд. мед. наук. - М. -2003. -143с.
- 51.** Савельев ВС, Буянов ВМ, Огнев ВЮ. Острый панкреатит. -М.: Медицина. - 1983. -240с.
- 52.** Савельев ВС, Гельфанд БР, Гологорский ВА. Системная воспалительная реакция и сепсис при панкреонекрозе. Анестезиология и реаниматология. 1999;6:28-33.
- 53.** Савельев ВС, Филимонов МИ, Бурневич СЗ. Панкреонекрозы. - М.: МИА. - 2008. -264с.
- 54.** Савельев ВС, Гельфанд БР, Гологорский ВА, Филимонов МИ, Бурневич СЗ. Деструктивный панкреатит в свете современных представлений о сепсисе. Анналы хирургии. 1999;5(1):26-35.
- 55.** Савельев ВС, Филимонов МИ, Гельфанд БР, Бурневич СЗ, Орлов ББ, Цыденжапов ЕЦ. Острый панкреатит как проблема urgentной хирургии и интенсивной терапии. Консилиум. 2000;2(9):367-373.
- 56.** Савельев ВС, Филимонов МИ, Гельфанд БР, Бурневич СЗ, Орлов ББ. Острый панкреатит как проблема urgentной хирургии и интенсивной терапии. Интенсивная терапия в хирургии. 2000;2(9):26-31.
- 57.** Савельев ВС, Филимонов МИ, Гельфанд БР, Бурневич СЗ, Цыденжапов ЕЦ, Орлов ББ. Панкреонекроз: актуальные вопросы классификации, диагностики и лечения (результаты анкетирования хирургических клиник Российской Федерации). Consilium medicum. 2000;2(7):293-299.
- 58.** Савельев ВС, Филимонов МИ, Гельфанд БР, Бурневич СЗ. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения (проект). Consilium medicum. 2001;3(6):273-279.
- 59.** Сажин ВП, Авдовенко А, Юрищев ВА. Принципы дифференцированного лечения острого панкреатита. Вестн. хирургии им. И.И.Грекова. 2004;1:56-59.

60. Салиенко СВ, Маркелова ЕВ, Сотниченко БА. Иммунологические аспекты патогенеза острого деструктивного панкреатита и коррекция нарушений рекомбинантным IL-2. Цитокины и воспаление. 2006;5(4):46-50.
61. Свиридов СВ. Волемические расстройства при панкреонекрозе. РМЖ. 2005;13(25):1650-1652.
62. Токин АН, Яхьяев ВД, Чистяков АА. Лечение панкреонекроза. Анналы хирургической гепатологии. 2002;7(1):228-229.
63. Толстой АД, Сопия РА, Красногоров ВБ, Вашетко РВ, Гольцов ВР, Андреев МИ. Деструктивный панкреатит и парапанкреатит. -С-Пб.: "Гиппократ". -1999. -128с.
64. Филин ВИ. О фазах развития и клинических формах острого панкреатита. Вестник хирургии. 1982;6:20-25.
65. Хрячков ВВ, Алферов ВА. Хирургическое лечение острого панкреатита. Первый московский международный конгресс хирургов. Тез. докл. -М. 1995:184-6.
66. Черных ЕР, Леплина ОЮ, Тихонова МА, Пальцев АВ, Останин АА. Цитокиновый баланс в патогенезе системного воспалительного ответа: новая мишень иммунотерапевтических воздействий при лечении сепсиса. Медицинская иммунология. 2001;3(3): 415-29.
67. Шабунин АВ, Бедин ВВ, Шиков ДВ, Лукин АЮ, Тавобилов ММ, Греков ДН. Роль компьютерной и магнитно-резонансной томографии в диагностике и лечении больных панкреонекрозом. Анналы хирургической гепатологии. 2009;14(1):34-40.
68. Шабунин АВ, Коржева ИЮ, Бедин ВВ, Лукин АЮ, Тавобилов ММ, Комиссаров ДЮ, Колотильщиков АА. Опыт применения транслюминальной секвестрэктомии в лечении больных панкреонекрозом в стадии секвестрации. Московский хирургический журнал. 2018;63(5):16-21. DOI: 10.17238/issn2072-3180.2018.5.16-21.

69. Шабунин АВ, Лукин АЮ, Шиков ДВ. Оптимальное лечение острого панкреатита в зависимости от «модели» панкреонекроза. *Анналы хирургической гепатологии*. 2013;18(3):70-8.
70. Шабунин АВ, Лукин АЮ. Значение использования критериев определения вариантов моделей панкреонекроза в лечении больных острым панкреатитом. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014;147(5):138-44.
71. Шабунин АВ, Лукин АЮ. Опыт использования схематического моделирования в лечении больных панкреонекрозом. *Медицина в Кузбассе*. 2014;13(4):19-24.
72. Шабунин АВ. Отчет главного хирурга г. Москвы. -2016.
73. Шаповальянц СГ, Мыльников АГ, Будзинский СА, Шабрин АВ. Эндоскопическое протезирование протока поджелудочной железы в лечении панкреатических свищей. *Анналы хирургической гепатологии*. 2012;17(2):51-4.
74. Шефер АВ, Белых ЕН. Этапное лечение острого нееротического панкреатита с учётом конфигурации некроза поджелудочной железы (клиническое наблюдение). *Анналы хирургической гепатологии*. 2021;26(2):61-7.
75. Яицкий НА, Седов ВМ, Сопия РА. Острый панкреатит. - М.: МЕДпресс-информ. -2003. -224с.
76. Adachi T, Kishihara Y, Okano H, et al. The utility of procalcitonin for the patients with infected pancreatic necrotic and pancreatic abscess. *Intensive Care Med Exp*. 2015;3(Suppl 1):A113.
77. Aggarwal A, Manrai M, Kochhar R. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 28;20(48):18092-103. doi: 10.3748/wjg.v20.i48.18092. PMID: 25561779; PMCID: PMC4277949.
78. Aitken EL, Gough V, Jones A, Macdonald A. Observational study of intra-abdominal pressure monitoring in acute pancreatitis. *Surgery*. 2014 May;155(5):910-8. doi: 10.1016/j.surg.2013.12.028. Epub 2013 Dec 28. PMID: 24630146.
79. Al-Bahrani AZ, Abid GH, Holt A, McCloy RF, Benson J, Eddleston J, Ammori BJ. Clinical relevance of intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2008 Jan;36(1):39-43. doi: 10.1097/mpa.0b013e318149f5bf. PMID: 18192879.

80. Al-Bahrani AZ, Abid GH, Sahgal E, O'shea S, Lee S, Ammori BJ. A prospective evaluation of CT features predictive of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in critically ill surgical patients. *Clin Radiol*. 2007 Jul;62(7):676-82. doi: 10.1016/j.crad.2006.11.006. Epub 2007 May 2. PMID: 17556037.
81. Algül H, Tando Y, Schneider G, Weidenbach H, Adler G, Schmid RM. Acute experimental pancreatitis and NF-kappaB/Rel activation. *Pancreatology*. 2002;2(6):503-9. doi: 10.1159/000066090. PMID: 12435862.
82. Alsfasser G, Schwandner F, Pertschy A, Hauenstein K, Foitzik T, Klar E. Treatment of necrotizing pancreatitis: redefining the role of surgery. *World J Surg*. 2012 May;36(5):1142-7. doi: 10.1007/s00268-012-1504-5. PMID: 22382765.
83. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992 Jun;20(6):864-74. PMID: 1597042.
84. Anderson SW, Soto JA. Pancreatic duct evaluation: accuracy of portal venous phase 64 MDCT. *Abdom Imaging*. 2009 Jan-Feb;34(1):55-63. doi: 10.1007/s00261-008-9396-4. PMID: 18425544.
85. Arvanitakis M, Delhayé M, Bali MA, Matos C, De Maertelaer V, Le Moine O, Devière J. Pancreatic-fluid collections: a randomized controlled trial regarding stent removal after endoscopic transmural drainage. *Gastrointest Endosc*. 2007 Apr;65(4):609-19. doi: 10.1016/j.gie.2006.06.083. Epub 2007 Feb 26. PMID: 17324413.
86. Arvanitakis M, Delhayé M, Bali MA, Matos C, Le Moine O, Devière J. Endoscopic treatment of external pancreatic fistulas: when draining the main pancreatic duct is not enough. *Am J Gastroenterol*. 2007 Mar;102(3):516-24. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.01014.x. Erratum in: *Am J Gastroenterol*. 2007 May;102(5):1141. PMID: 17335445.
87. Arvanitakis M, Delhayé M, De Maertelaere V, Bali M, Winant C, Coppens E, Jeanmart J, Zalcman M, Van Gansbeke D, Devière J, Matos C. Computed

- tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2004 Mar;126(3):715-23. doi: 10.1053/j.gastro.2003.12.006. PMID: 14988825.
- 88.** Arvanitakis M, Dumonceau J-M, Albert J, et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy* 2018;50:524–546.
  - 89.** Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993 Feb 27;341(8844):515-8. doi: 10.1016/0140-6736(93)90277-n. PMID: 8094770; PMCID: PMC7141580.
  - 90.** Babu BI, Sheen AJ, Lee SH, O'Shea S, Eddleston JM, Siriwardena AK. Open pancreatic necrosectomy in the multidisciplinary management of postinflammatory necrosis. *Ann Surg*. 2010 May;251(5):783-6. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b59303. PMID: 20195152.
  - 91.** Babu RY, Gupta R, Kang M, Bhasin DK, Rana SS, Singh R. Predictors of surgery in patients with severe acute pancreatitis managed by the step-up approach. *Ann Surg*. 2013 Apr;257(4):737-50. doi: 10.1097/SLA.0b013e318269d25d. PMID: 22968079.
  - 92.** Bai Y, Gao J, Zou DW, Li ZS. Antibiotics prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis: an update. *Am J Gastroenterol*. 2010 Mar;105(3):705-7. doi: 10.1038/ajg.2009.676. PMID: 20203656.
  - 93.** Bai Y, Gao J, Zou DW, Li ZS. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jan;103(1):104-10. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01575.x. Epub 2007 Oct 9. PMID: 17925000
  - 94.** Bai Y, Liu Y, Jia L, Jiang H, Ji M, Lv N, Huang K, Zou X, Li Y, Tang C, Guo X, Peng X, Fang D, Wang B, Yang B, Wang L, Li Z. Severe acute pancreatitis in China: etiology and mortality in 1976 patients. *Pancreas*. 2007 Oct;35(3):232-7. doi: 10.1097/MPA.0b013e3180654d20. PMID: 17895843.



95. Bakker OJ, van Baal MC, van Santvoort HC, Besselink MG, Poley JW, Heisterkamp J, Bollen TL, Gooszen HG, van Eijck CH; Dutch Pancreatitis Study Group. Endoscopic transpapillary stenting or conservative treatment for pancreatic fistulas in necrotizing pancreatitis: multicenter series and literature review. *Ann Surg*. 2011 May;253(5):961-7. doi: 10.1097/SLA.0b013e318212e901. PMID: 21422914.
96. Bakker OJ, van Santvoort H, Besselink MG, Boermeester MA, van Eijck C, Dejong K, van Goor H, Hofker S, Ahmed Ali U, Gooszen HG, Bollen TL; Dutch Pancreatitis Study Group. Extrapancreatic necrosis without pancreatic parenchymal necrosis: a separate entity in necrotising pancreatitis? *Gut*. 2013 Oct;62(10):1475-80. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302870. Epub 2012 Jul 7. PMID: 22773550.
97. Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, Geskus RB, Besselink MG, Bollen TL, van Eijck CH, Fockens P, Hazebroek EJ, Nijmeijer RM, Poley JW, van Ramshorst B, Vleggaar FP, Boermeester MA, Gooszen HG, Weusten BL, Timmer R; Dutch Pancreatitis Study Group. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA*. 2012 Mar 14;307(10):1053-61. doi: 10.1001/jama.2012.276. PMID: 22416101.
98. Bala M, Almogy G, Klimov A, Rivkind AI, Verstandig A. Percutaneous "stepped" drainage technique for infected pancreatic necrosis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2009 Aug;19(4):e113-8. doi: 10.1097/SLE.0b013e3181a9d37d. PMID: 19692859.
99. Balogh Z, McKinley BA, Holcomb JB, Miller CC, Cocanour CS, Kozar RA, Valdivia A, Ware DN, Moore FA. Both primary and secondary abdominal compartment syndrome can be predicted early and are harbingers of multiple organ failure. *J Trauma*. 2003 May;54(5):848-59; discussion 859-61. doi: 10.1097/01.TA.0000070166.29649.F3. PMID: 12777898.
100. Balthazar EJ, Freeny PC, vanSonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology*. 1994 Nov;193(2):297-306. doi: 10.1148/radiology.193.2.7972730. PMID: 7972730.

101. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990 Feb;174(2):331-6. doi: 10.1148/radiology.174.2.2296641. PMID: 2296641.
102. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology*. 2002 Jun;223(3):603-13. doi: 10.1148/radiol.2233010680. PMID: 12034923.
103. Balthazar EJ. Complications of acute pancreatitis: clinical and CT evaluation. *Radiol Clin North Am*. 2002 Dec;40(6):1211-27. doi: 10.1016/s0033-8389(02)00043-x. PMID: 12479707.
104. Bang JY, Arnoletti JP, Holt BA, Sutton B, Hasan MK, Navaneethan U, Feranec N, Wilcox CM, Tharian B, Hawes RH, Varadarajulu S. An Endoscopic Transluminal Approach, Compared With Minimally Invasive Surgery, Reduces Complications and Costs for Patients With Necrotizing Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019 Mar;156(4):1027-1040.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2018.11.031. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30452918.
105. Bang JY, Navaneethan U, Hasan MK, Sutton B, Hawes R, Varadarajulu S. Non-superiority of lumen-apposing metal stents over plastic stents for drainage of walled-off necrosis in a randomised trial. *Gut*. 2019 Jul;68(7):1200-1209. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315335. Epub 2018 Jun 1. PMID: 29858393; PMCID: PMC6582745.
106. Bang JY, Wilcox CM, Navaneethan U, Hasan MK, Peter S, Christein J, Hawes R, Varadarajulu S. Impact of Disconnected Pancreatic Duct Syndrome on the Endoscopic Management of Pancreatic Fluid Collections. *Ann Surg*. 2018 Mar;267(3):561-568. doi: 10.1097/SLA.0000000000002082. PMID: 27849658.
107. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013 Jan;62(1):102-11. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779. Epub 2012 Oct 25. PMID: 23100216.

108. Banks PA, Freeman ML; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006 Oct;101(10):2379-400. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x. PMID: 17032204.
109. Banks PA, Gerzof SG, Langevin RE, Silverman SG, Sica GT, Hughes MD. CT-guided aspiration of suspected pancreatic infection: bacteriology and clinical outcome. *Int J Pancreatol*. 1995 Dec;18(3):265-70. doi: 10.1007/BF02784951. PMID: 8708399.
110. Barkun J, Woo D, Marcaccio M, Soper N, McLeod RS; Members of the Evidence Based Reviews in Surgery Group. Canadian Association of General Surgeons and American College of Surgeons evidence based reviews in surgery. 20. Small gallstones may increase the risk of pancreatitis; is there a benefit for a prophylactic cholecystectomy? *Can J Surg*. 2007 Feb;50(1):62-5. PMID: 17391620; PMCID: PMC2384238.
111. Barnes GE, Laine GA, Giam PY, Smith EE, Granger HJ. Cardiovascular responses to elevation of intra-abdominal hydrostatic pressure. *Am J Physiol*. 1985 Feb;248(2 Pt 2):R208-13. doi: 10.1152/ajpregu.1985.248.2.R208. PMID: 3918464.
112. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(1):67-75.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.064. Epub 2019 Aug 31. PMID: 31479658.
113. Baron TH, Harewood GC, Morgan DE, Yates MR. Outcome differences after endoscopic drainage of pancreatic necrosis, acute pancreatic pseudocysts, and chronic pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc*. 2002 Jul;56(1):7-17. doi: 10.1067/mge.2002.125106. PMID: 12085029.
114. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Buchler M; International Study Group on Pancreatic Fistula Definition. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005 Jul;138(1):8-13. doi: 10.1016/j.surg.2005.05.001. PMID: 16003309.

115. Bassi C, Falconi M, Talamini G, Uomo G, Papaccio G, Derveniz C, Salvia R, Minelli EB, Pederzoli P. Controlled clinical trial of pefloxacin versus imipenem in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1998 Dec;115(6):1513-7. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70030-7. PMID: 9834279.
116. Bassi C, Larvin M, Villatoro E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD002941. doi: 10.1002/14651858.CD002941. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD002941. PMID: 14583957.
117. Baue A, Faist E, Fry D. Multiple Organ Failure. Pathophysiology, prevention, and therapy. -2000. -712 p. ISBN 978-1-4612-1222-5. DOI 10.1007/978-1-4612-1222-5.
118. Baxter JN, O'Dwyer PJ. Pathophysiology of laparoscopy. *Br J Surg*. 1995 Jan;82(1):1-2. doi: 10.1002/bjs.1800820102. PMID: 7881922.
119. Beck WC, Bhutani MS, Raju GS, Nealon WH. Surgical management of late sequelae in survivors of an episode of acute necrotizing pancreatitis. *J Am Coll Surg*. 2012 Apr;214(4):682-8; discussion 688-90. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.12.043. PMID: 22463910.
120. Beger G., Buchler M., Kozarek R., Lerch M., Neoptolemos J.P., Warshaw A., Whitcomb D., Shiratori K. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery, 2nd Edition. April 2008, Wiley-Blackwell, 1024p.
121. Beger HG, Isenmann R. Acute pancreatitis: who needs an operation? *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2002;9(4):436-42. doi: 10.1007/s005340200054. PMID: 12483265.
122. Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J Gastroenterol*. 2007 Oct 14;13(38):5043-51. doi: 10.3748/wjg.v13.i38.5043. PMID: 17876868; PMCID: PMC4434632.
123. Besselink MG, de Bruijn MT, Rutten JP, Boermeester MA, Hofker HS, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Surgical intervention in patients with necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*. 2006 May;93(5):593-9. doi: 10.1002/bjs.5287. PMID: 16521173.

124. Besselink MG, van Santvoort HC, Nieuwenhuijs VB, Boermeester MA, Bollen TL, Buskens E, Dejong CH, van Eijck CH, van Goor H, Hofker SS, Lameris JS, van Leeuwen MS, Ploeg RJ, van Ramshorst B, Schaapherder AF, Cuesta MA, Consten EC, Gouma DJ, van der Harst E, Hesselink EJ, Houdijk LP, Karsten TM, van Laarhoven CJ, Pierie JP, Rosman C, Bilgen EJ, Timmer R, van der Tweel I, de Wit RJ, Witteman BJ, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Minimally invasive 'step-up approach' versus maximal necrosectomy in patients with acute necrotising pancreatitis (PANTER trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN13975868]. *BMC Surg.* 2006 Apr 11;6:6. doi: 10.1186/1471-2482-6-6. PMID: 16606471; PMCID: PMC1508161.
125. Besselink MG, Verwer TJ, Schoenmaeckers EJ, Buskens E, Ridwan BU, Visser MR, Nieuwenhuijs VB, Gooszen HG. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis. *Arch Surg.* 2007 Dec;142(12):1194-201. doi: 10.1001/archsurg.142.12.1194. PMID: 18086987.
126. Bezmarevic M, Mirkovic D, Soldatovic I, Stamenkovic D, Mitrovic N, Perisic N, Marjanovic I, Mickovic S, Karanikolas M. Correlation between procalcitonin and intra-abdominal pressure and their role in prediction of the severity of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2012 Jul-Aug;12(4):337-43. doi: 10.1016/j.pan.2012.05.007. Epub 2012 May 24. PMID: 22898635.
127. Bhandari V, Jaipuria J, Singh M, Chawla AS. Intra-abdominal pressure in the early phase of severe acute pancreatitis: canary in a coal mine? Results from a rigorous validation protocol. *Gut Liver.* 2013 Nov;7(6):731-8. doi: 10.5009/gnl.2013.7.6.731. Epub 2013 Aug 14. PMID: 24312716; PMCID: PMC3848541.
128. Bhatia M, Brady M, Shokuhi S, Christmas S, Neoptolemos JP, Slavin J. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *J Pathol.* 2000 Feb;190(2):117-25. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:2<117::AID-PATH494>3.0.CO;2-K. PMID: 10657008.
129. Bhatia M, Ramnath RD, Chevali L, Guglielmotti A. Treatment with bindarit, a blocker of MCP-1 synthesis, protects mice against acute pancreatitis. *Am J Physiol*

- Gastrointest Liver Physiol. 2005 Jun;288(6):G1259-65. doi: 10.1152/ajpgi.00435.2004. Epub 2005 Feb 3. PMID: 15691869.
130. Bhatia M, Saluja AK, Hofbauer B, Frossard JL, Lee HS, Castagliuolo I, Wang CC, Gerard N, Pothoulakis C, Steer ML. Role of substance P and the neurokinin 1 receptor in acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Apr 14;95(8):4760-5. doi: 10.1073/pnas.95.8.4760. PMID: 9539812; PMCID: PMC22564.
  131. Bhatia M, Slavin J, Cao Y, Basbaum AI, Neoptolemos JP. Preprotachykinin-A gene deletion protects mice against acute pancreatitis and associated lung injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003 May;284(5):G830-6. doi: 10.1152/ajpgi.00140.2002. PMID: 12684214.
  132. Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P, Chevali L. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2005;5(2-3):132-44. doi: 10.1159/000085265. Epub 2005 Apr 21. PMID: 15849484.
  133. Bhatia M, Wong FL, Fu D, Lau HY, Moolchhala SM, Moore PK. Role of hydrogen sulfide in acute pancreatitis and associated lung injury. *FASEB J*. 2005 Apr;19(6):623-5. doi: 10.1096/fj.04-3023fje. Epub 2005 Jan 25. Erratum in: *FASEB J*. 2005 Apr;19(6):2 p following 625. PMID: 15671155.
  134. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut*. 1984 Dec;25(12):1340-6. doi: 10.1136/gut.25.12.1340. PMID: 6510766; PMCID: PMC1420197.
  135. Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch PG. Fatal outcome in acute pancreatitis: its occurrence and early prediction. *Pancreatology*. 2001;1(3):237-41. doi: 10.1159/000055817. PMID: 12120201.
  136. Bodnár Z, Sipka S, Hajdu Z. The abdominal compartment syndrome (ACS) in general surgery. *Hepatogastroenterology*. 2008 Nov-Dec;55(88):2033-8. PMID: 19260472.
  137. Bollen T, Hazewinkel M, Smithuis R. 2012 Revised Atlanta Classification of Acute Pancreatitis./ *Radiology Assistant : Pancreas - Acute Pancreatitis 2.0*. May 1, 2015.

138. Bollen T, Hazewinkel M, Smithuis R. Pancreas: Acute Pancreatitis Diagnosis and Intervention. Radiology department of the St. Antonius hospital, Nieuwegein, the Medical Centre Alkmaar and the Rijnland hospital, Leiderdorp, the Netherlands. Publicationdate: 18-3-2008.//<http://www.radiologyassistant.nl/en/47a07dcd6498c>.
139. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Banks PA, Morteale KJ. Comparative evaluation of the modified CT severity index and CT severity index in assessing severity of acute pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Aug;197(2):386-92. doi: 10.2214/AJR.09.4025. PMID: 21785084.
140. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Banks PA, Morteale KJ. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2012 Apr;107(4):612-9. doi: 10.1038/ajg.2011.438. Epub 2011 Dec 20. PMID: 22186977.
141. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, van Leeuwen MS, Horvath KD, Freeny PC, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *Br J Surg*. 2008 Jan;95(1):6-21. doi: 10.1002/bjs.6010. PMID: 17985333.
142. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1644-55. doi: 10.1378/chest.101.6.1644. PMID: 1303622.
143. Bonner-Weir S, Sharma A. Pancreatic stem cells. *J Pathol*. 2002 Jul;197(4):519-26. doi: 10.1002/path.1158. PMID: 12115867.
144. Boone B, Zureikat A, Hughes SJ, Moser AJ, Yadav D, Zeh HJ, Lee KK. Abdominal compartment syndrome is an early, lethal complication of acute pancreatitis. *Am Surg*. 2013 Jun;79(6):601-7. PMID: 23711270.
145. Bradley E.E. III. Surgical treatment of severe acute pancreatitis. Abdominal infections: new approaches and management. //Symposium. October 6 California, USA; 1996; 2-3.

146. Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg.* 1993 May;128(5):586-90. doi: 10.1001/archsurg.1993.01420170122019. PMID: 8489394.
147. Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Ann Chir.* 1993;47(6):537-41. PMID: 8105746.
148. Bradley EL 3rd. Indications for surgery in necrotizing pancreatitis--a millennial review. *JOP.* 2000 May;1(1):1-3. PMID: 11847457.
149. Brun A, Agarwal N, Pitchumoni CS. Fluid collections in and around the pancreas in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2011 Aug;45(7):614-25. doi: 10.1097/MCG.0b013e318213ef3e. PMID: 21750432.
150. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med.* 2000 Mar;26 Suppl 2:S148-52. doi: 10.1007/BF02900728. PMID: 18470710.
151. Bucher P, Pugin F, Morel P. Minimally invasive necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis. *Pancreas.* 2008 Mar;36(2):113-9. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181514c9e. PMID: 18376300.
152. Büchler MW, Gloor B, Müller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg.* 2000 Nov;232(5):619-26. doi: 10.1097/00000658-200011000-00001. PMID: 11066131; PMCID: PMC1421214.
153. Busquets J, Fabregat J, Pelaez N, Millan M, Secanella L, Garcia-Borobia F, Masuet C, García LM, Lopez-Borao J, Valls C, Santafosta E, Estremiana F. Factors influencing mortality in patients undergoing surgery for acute pancreatitis: importance of peripancreatic tissue and fluid infection. *Pancreas.* 2013 Mar;42(2):285-92. doi: 10.1097/MPA.0b013e318264664d. Erratum in: *Pancreas.* 2014 Aug;43(6):977. Martinez-Garcia, Laura [corrected to García, Laura Martínez]. PMID: 23357922.



154. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2002 Mar;89(3):298-302. doi: 10.1046/j.0007-1323.2001.02025.x. PMID: 11872053.
155. Butte JM, Hameed M, Ball CG. Hepato-pancreato-biliary emergencies for the acute care surgeon: etiology, diagnosis and treatment. *World J Emerg Surg.* 2015 Mar 8;10:13. doi: 10.1186/s13017-015-0004-y. PMID: 25767562; PMCID: PMC4357088.
156. Caldwell CB, Ricotta JJ. Changes in visceral blood flow with elevated intraabdominal pressure. *J Surg Res.* 1987 Jul;43(1):14-20. doi: 10.1016/0022-4804(87)90041-2. PMID: 3599981.
157. Carr-Locke DL. Biliary pancreatitis. *Can J Gastroenterol.* 2003 Mar;17(3):205-8. doi: 10.1155/2003/759387. PMID: 12677272.
158. Carter CR, McKay CJ, Imrie CW. Percutaneous necrosectomy and sinus tract endoscopy in the management of infected pancreatic necrosis: an initial experience. *Ann Surg.* 2000 Aug;232(2):175-80. doi: 10.1097/00000658-200008000-00004. PMID: 10903593; PMCID: PMC1421126.
159. Chalmers A.G., Cullingworth A.J. The role of magnetic resonance in acute pancreatitis // In: *Pancreatic Diseases. Towards the year 2000. – 1999. – P. 65-89.*
160. Chang YC, Tsai HM, Lin XZ, Chang CH, Chuang JP. No debridement is necessary for symptomatic or infected acute necrotizing pancreatitis: delayed, mini-retroperitoneal drainage for acute necrotizing pancreatitis without debridement and irrigation. *Dig Dis Sci.* 2006 Aug;51(8):1388-95. doi: 10.1007/s10620-006-9112-6. Epub 2006 Jul 20. PMID: 16855881.
161. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8. PMID: 3558716.
162. Cheatham M.L., Malbrain M.L.N.G. Abdominal perfusion pressure, in *Abdominal compartment syndrome*, R.R. Ivatury, Editor.// Landes Bioscience: Georgetown, 2006, p. 69-81.

163. Cheatham ML, Malbrain ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, Balogh Z, Leppäniemi A, Olvera C, Ivatury R, D'Amours S, Wendon J, Hillman K, Wilmer A. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations. *Intensive Care Med.* 2007 Jun;33(6):951-62. doi: 10.1007/s00134-007-0592-4. Epub 2007 Mar 22. PMID: 17377769.
164. Cheatham ML, Safcsak K. Intraabdominal pressure: a revised method for measurement. *J Am Coll Surg.* 1998 May;186(5):594-5. doi: 10.1016/s1072-7515(98)00122-7. PMID: 9583702.
165. Chen H, Li F, Sun JB, Jia JG. Abdominal compartment syndrome in patients with severe acute pancreatitis in early stage. *World J Gastroenterol.* 2008 Jun 14;14(22):3541-8. doi: 10.3748/wjg.14.3541. PMID: 18567084; PMCID: PMC2716618.
166. Chen HZ, Ji L, Li L, Wang G, Bai XW, Cheng CD, Sun B. Early prediction of infected pancreatic necrosis secondary to necrotizing pancreatitis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jul;96(30):e7487. doi: 10.1097/MD.00000000000007487. PMID: 28746189; PMCID: PMC5627815.
167. Chen Y, Hu Y, Song Z. The association between interleukin-6 gene -174G/C single nucleotide polymorphism and sepsis: an updated meta-analysis with trial sequential analysis. *BMC Med Genet.* 2019 Feb 19;20(1):35. doi: 10.1186/s12881-019-0766-2. PMID: 30782124; PMCID: PMC6379942.
168. Cho JH, Kim TN, Chung HH, Kim KH. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2015 Feb 28;21(8):2387-94. doi: 10.3748/wjg.v21.i8.2387. PMID: 25741146; PMCID: PMC4342915.
169. Connor S, Ghaneh P, Raraty M, Sutton R, Rosso E, Garvey CJ, Hughes ML, Evans JC, Rowlands P, Neoptolemos JP. Minimally invasive retroperitoneal pancreatic necrosectomy. *Dig Surg.* 2003;20(4):270-7. doi: 10.1159/000071184. Epub 2003 May 15. PMID: 12748429.

170. Cui ML, Kim KH, Kim HG, Han J, Kim H, Cho KB, Jung MK, Cho CM, Kim TN. Incidence, risk factors and clinical course of pancreatic fluid collections in acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2014 May;59(5):1055-62. doi: 10.1007/s10620-013-2967-4. Epub 2013 Dec 11. PMID: 24326631.
171. da Costa DW, Boerma D, van Santvoort HC, Horvath KD, Werner J, Carter CR, Bollen TL, Gooszen HG, Besselink MG, Bakker OJ. Staged multidisciplinary step-up management for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*. 2014 Jan;101(1):e65-79. doi: 10.1002/bjs.9346. Epub 2013 Nov 22. PMID: 24272964.
172. Dambrauskas Z, Parseliunas A, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Early recognition of abdominal compartment syndrome in patients with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2009 Feb 14;15(6):717-21. doi: 10.3748/wjg.15.717. PMID: 19222096; PMCID: PMC2653440.
173. D'Amours S. ACS and Pancreatitis. Lecture. Sydney Australia. 2010
174. Das SL, Papachristou GI, De Campos T, Panek J, Poves Prim I, Serrablo A, Parks RW, Uomo G, Windsor JA, Petrov MS; Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance (PANCREA). Individual patient data meta-analysis of organ failure in acute pancreatitis: protocol of the PANCREA II study. *JOP*. 2013 Sep 10;14(5):475-83. doi: 10.6092/1590-8577/1781. PMID: 24018592.
175. Daugherty EL, Hongyan Liang, Taichman D, Hansen-Flaschen J, Fuchs BD. Abdominal compartment syndrome is common in medical intensive care unit patients receiving large-volume resuscitation. *J Intensive Care Med*. 2007 Sep-Oct;22(5):294-9. doi: 10.1177/0885066607305247. PMID: 17895487.
176. Davis PJ, Eltawil KM, Abu-Wasel B, Walsh MJ, Topp T, Molinari M. Effect of obesity and decompressive laparotomy on mortality in acute pancreatitis requiring intensive care unit admission. *World J Surg*. 2013 Feb;37(2):318-32. doi: 10.1007/s00268-012-1821-8. PMID: 23052814; PMCID: PMC3553416.
177. de la Fuente-Lira M, Cobos-González E, Gallo-Arriaga B, Bojalil-Durán L. Hipertensión intraabdominal y síndrome compartamental abdominal en pacientes con pancreatitis aguda [Intraabdominal hypertension and abdominal compartment

- syndrome in patients with acute pancreatitis]. *Cir Cir.* 2003 Mar-Apr;71(2):107-11. Spanish. PMID: 19764138.
- 178.** De Laet I, Hoste E, Verholen E, De Waele JJ. The effect of neuromuscular blockers in patients with intra-abdominal hypertension. *Intensive Care Med.* 2007 Oct;33(10):1811-4. doi: 10.1007/s00134-007-0758-0. Epub 2007 Jun 27. PMID: 17594072.
  - 179.** De Sanctis JT, Lee MJ, Gazelle GS, Boland GW, Halpern EF, Saini S, Mueller PR. Prognostic indicators in acute pancreatitis: CT vs APACHE II. *Clin Radiol.* 1997 Nov;52(11):842-8. doi: 10.1016/s0009-9260(97)80079-7. PMID: 9392462.
  - 180.** De Waele JJ, De Laet I, Kirkpatrick AW, Hoste E. Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2011 Jan;57(1):159-69. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.08.034. PMID: 21184922.
  - 181.** De Waele JJ, Delrue L, Hoste EA, De Vos M, Duyck P, Colardyn FA. Extrapancreatic inflammation on abdominal computed tomography as an early predictor of disease severity in acute pancreatitis: evaluation of a new scoring system. *Pancreas.* 2007 Mar;34(2):185-90. doi: 10.1097/mpa.0b013e31802d4136. PMID: 17312456.
  - 182.** De Waele JJ, Hesse UJ. Life saving abdominal decompression in a patient with severe acute pancreatitis. *Acta Chir Belg.* 2005 Feb;105(1):96-8. PMID: 15790212.
  - 183.** De Waele JJ, Hoste E, Blot SI, Decruyenaere J, Colardyn F. Intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care.* 2005 Aug;9(4):R452-7. doi: 10.1186/cc3754. Epub 2005 Jul 6. PMID: 16137360; PMCID: PMC1269467.
  - 184.** De Waele JJ, Hoste EA, Malbrain ML. Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome--a critical analysis. *Crit Care.* 2006;10(2):R51. doi: 10.1186/cc4870. PMID: 16569255; PMCID: PMC1550894.
  - 185.** De Waele JJ, Leppäniemi AK. Intra-abdominal hypertension in acute pancreatitis. *World J Surg.* 2009 Jun;33(6):1128-33. doi: 10.1007/s00268-009-9994-5. PMID: 19350318.

186. De Waele JJ, Vogelaers D, Blot S, Colardyn F. Fungal infections in patients with severe acute pancreatitis and the use of prophylactic therapy. *Clin Infect Dis*. 2003 Jul 15;37(2):208-13. doi: 10.1086/375603. Epub 2003 Jul 9. PMID: 12856213.
187. De Waele JJ. Abdominal Compartment Syndrome in Severe Acute Pancreatitis - When to Decompress? *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2008 Feb;34(1):11-6. doi: 10.1007/s00068-008-7170-5. Epub 2008 Jan 30. PMID: 26815485.
188. De Waele JJ. Management of Abdominal Compartment Syndrome in Acute Pancreatitis. *The Pancreapedia*, August 7, 2015.
189. De Waele JJ. Rational use of antimicrobials in patients with severe acute pancreatitis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011 Apr;32(2):174-80. doi: 10.1055/s-0031-1275529. Epub 2011 Apr 19. PMID: 21506053.
190. Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, Lévy P, Maraví-Poma E, Petrov MS, Shimosegawa T, Siriwardena AK, Uomo G, Whitcomb DC, Windsor JA; Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance (PANCREA). Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg*. 2012 Dec;256(6):875-80. doi: 10.1097/SLA.0b013e318256f778. PMID: 22735715.
191. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, Ashley SW, Barie PS, Dugernier T, Imrie CW, Johnson CD, Knaebel HP, Laterre PF, Maravi-Poma E, Kissler JJ, Sanchez-Garcia M, Utzolino S. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg*. 2007 May;245(5):674-83. doi: 10.1097/01.sla.0000250414.09255.84. PMID: 17457158; PMCID: PMC1877078.
192. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004 Mar;32(3):858-73. doi: 10.1097/01.ccm.0000117317.18092.e4. Erratum in: *Crit Care Med*. 2004

- Jun;32(6):1448. Dosage error in article text. Erratum in: Crit Care Med. 2004 Oct;32(10):2169-70. PMID: 15090974.
- 193.** Delrue LJ, De Waele JJ, Duyck PO. Acute pancreatitis: radiologic scores in predicting severity and outcome. *Abdom Imaging*. 2010 Jun;35(3):349-61. doi: 10.1007/s00261-009-9522-y. Epub 2009 May 13. PMID: 19437067.
  - 194.** de-Madaria E, Soler-Sala G, Sánchez-Payá J, Lopez-Font I, Martínez J, Gómez-Escolar L, Sempere L, Sánchez-Fortún C, Pérez-Mateo M. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2011 Oct;106(10):1843-50. doi: 10.1038/ajg.2011.236. Epub 2011 Aug 30. PMID: 21876561.
  - 195.** Dembiński A, Warzecha Z, Ceranowicz P, Stachura J, Tomaszewska R, Konturek SJ, Sendur R, Dembiński M, Pawlik WW. Pancreatic damage and regeneration in the course of ischemia-reperfusion induced pancreatitis in rats. *J Physiol Pharmacol*. 2001 Jun;52(2):221-35. PMID: 11453102.
  - 196.** Devière J, Bueso H, Baize M, Azar C, Love J, Moreno E, Cremer M. Complete disruption of the main pancreatic duct: endoscopic management. *Gastrointest Endosc*. 1995 Nov;42(5):445-51. doi: 10.1016/s0016-5107(95)70048-x. PMID: 8566636.
  - 197.** Dhingra R, Srivastava S, Behra S, Vadiraj PK, Venuthurimilli A, Shalimar, Dash NR, Madhusudhan KS, Gamanagatti SR, Garg PK. Single or multiport percutaneous endoscopic necrosectomy performed with the patient under conscious sedation is a safe and effective treatment for infected pancreatic necrosis (with video). *Gastrointest Endosc*. 2015 Feb;81(2):351-9. doi: 10.1016/j.gie.2014.07.060. Epub 2014 Oct 5. PMID: 25293824.
  - 198.** Diaz JJ Jr, Cullinane DC, Khwaja KA, Tyson GH, Ott M, Jerome R, Kerwin AJ, Collier BR, Pappas PA, Sangosanya AT, Como JJ, Bokhari F, Haut ER, Smith LM, Winston ES, Bilaniuk JW, Talley CL, Silverman R, Croce MA. Eastern Association for the Surgery of Trauma: management of the open abdomen, part III-review of abdominal wall reconstruction. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013 Sep;75(3):376-86. doi: 10.1097/TA.0b013e318294bee3. PMID: 23928736.

199. Diebel LN, Dulchavsky SA, Brown WJ. Splanchnic ischemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome. *J Trauma*. 1997 Nov;43(5):852-5. doi: 10.1097/00005373-199711000-00019. PMID: 9390500.
200. Domínguez-Muñoz JE, Carballo F, García MJ, de Diego JM, Campos R, Yangüela J, de la Morena J. Evaluation of the clinical usefulness of APACHE II and SAPS systems in the initial prognostic classification of acute pancreatitis: a multicenter study. *Pancreas*. 1993 Nov;8(6):682-6. doi: 10.1097/00006676-199311000-00003. PMID: 8255883.
201. Driedger M, Zyromski NJ, Visser BC, Jester A, Sutherland FR, Nakeeb A, Dixon E, Dua MM, House MG, Worhunsky DJ, Munene G, Ball CG. Surgical Transgastric Necrosectomy for Necrotizing Pancreatitis: A Single-stage Procedure for Walled-off Pancreatic Necrosis. *Ann Surg*. 2020 Jan;271(1):163-168. doi: 10.1097/SLA.0000000000003048. PMID: 30216220.
202. Dugernier T, Laterre PF, Reynaert M, Deby-Dupont G. Compartmentalization of the protease-antiprotease balance in early severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2005 Aug;31(2):168-73. doi: 10.1097/01.mpa.0000170681.89652.95. PMID: 16025004.
203. Dugernier TL, Laterre PF, Wittebole X, Roeseler J, Latinne D, Reynaert MS, Pugin J. Compartmentalization of the inflammatory response during acute pancreatitis: correlation with local and systemic complications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jul 15;168(2):148-57. doi: 10.1164/rccm.2204019. PMID: 12851244.
204. Dziurkowska-Marek A, Marek TA, Nowak A, Kacperek-Hartleb T, Sierka E, Nowakowska-Duława E. The dynamics of the oxidant-antioxidant balance in the early phase of human acute biliary pancreatitis. *Pancreatology*. 2004;4(3-4):215-22. doi: 10.1159/000078432. Epub 2004 May 12. PMID: 15148440.
205. Echenique AM, Sleeman D, Yrizarry J, Scagnelli T, Guerra JJ Jr, Casillas VJ, Huson H, Russell E. Percutaneous catheter-directed debridement of infected pancreatic necrosis: results in 20 patients. *J Vasc Interv Radiol*. 1998 Jul-Aug;9(4):565-71. doi: 10.1016/s1051-0443(98)70323-9. PMID: 9684824.

206. Elmslie R, White TT, Magee DF. The significance of reflux of trypsin and bile in the pathogenesis of human pancreatitis. *Br J Surg.* 1966 Sep;53(9):809-16. doi: 10.1002/bjs.1800530920. PMID: 5911771.
207. Eloubeidi MA, Tamhane A, Varadarajulu S, Wilcox CM. Frequency of major complications after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc.* 2006 Apr;63(4):622-9. doi: 10.1016/j.gie.2005.05.024. PMID: 16564863.
208. Endo K, Sasaki T, Sata N, Hishikawa S, Sugimoto H, Lefor AT, Yasuda Y. Elevation of intra-abdominal pressure by pneumoperitoneum decreases pancreatic perfusion in an in vivo porcine model. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2014 Jun;24(3):221-5. doi: 10.1097/SLE.0b013e3182937bd6. PMID: 24710250.
209. Ertel W, Oberholzer A, Platz A, Stocker R, Trentz O. Incidence and clinical pattern of the abdominal compartment syndrome after "damage-control" laparotomy in 311 patients with severe abdominal and/or pelvic trauma. *Crit Care Med.* 2000 Jun;28(6):1747-53. doi: 10.1097/00003246-200006000-00008. PMID: 10890613.
210. Fernández-del Castillo C, Rattner DW, Makary MA, Mostafavi A, McGrath D, Warshaw AL. Débridement and closed packing for the treatment of necrotizing pancreatitis. *Ann Surg.* 1998 Nov;228(5):676-84. doi: 10.1097/00000658-199811000-00007. PMID: 9833806; PMCID: PMC1191573.
211. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001 Oct 10;286(14):1754-8. doi: 10.1001/jama.286.14.1754. PMID: 11594901.
212. Fischer A, Schrag HJ, Keck T, Hopt UT, Utzolino S. Debridement and drainage of walled-off pancreatic necrosis by a novel laparoendoscopic rendezvous maneuver: experience with 6 cases. *Gastrointest Endosc.* 2008 May;67(6):871-8. doi: 10.1016/j.gie.2007.10.059. Epub 2008 Mar 26. PMID: 18367186.
213. Fischer TD, Gutman DS, Hughes SJ, Trevino JG, Behrns KE. Disconnected pancreatic duct syndrome: disease classification and management strategies. *J Am Coll Surg.* 2014 Oct;219(4):704-12. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.03.055. Epub 2014 May 22. PMID: 25065360.



214. Fitz R.H. Acute pancreatitis. A consideration of pancreatic hemorrhage, hemorrhagic suppurative, and gangrenous pancreatitis and of disseminated fat necrosis // Boston Med. Surg. Journ. – 1889. – Vol. 120. – P. 181-187, 205-207, 229-235.
215. Flint R, Windsor JA. Early physiological response to intensive care as a clinically relevant approach to predicting the outcome in severe acute pancreatitis. Arch Surg. 2004 Apr;139(4):438-43. doi: 10.1001/archsurg.139.4.438. PMID: 15078714.
216. Forsmark CE, Baillie J; AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. Gastroenterology. 2007 May;132(5):2022-44. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.065. PMID: 17484894.
217. Freeman ML, Werner J, van Santvoort HC, Baron TH, Besselink MG, Windsor JA, Horvath KD, vanSonnenberg E, Bollen TL, Vege SS; International Multidisciplinary Panel of Speakers and Moderators. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. Pancreas. 2012 Nov;41(8):1176-94. doi: 10.1097/MPA.0b013e318269c660. PMID: 23086243.
218. Freeny PC, Hauptmann E, Althaus SJ, Traverso LW, Sinanan M. Percutaneous CT-guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis: techniques and results. AJR Am J Roentgenol. 1998 Apr;170(4):969-75. doi: 10.2214/ajr.170.4.9530046. PMID: 9530046.
219. Freeny PC. Angio-CT: diagnosis and detection of complications of acute pancreatitis. Hepatogastroenterology. 1991 Apr;38(2):109-15. PMID: 1855765.
220. Freeny PC. Imaging acute edematous-interstitial and necrotizing pancreatitis // In: Beger H.G., Warshaw A. Buchler M. et al. (Eds.) The Pancreas. - Blackwell Publishing Ltd, 2008. - P. 255-272.
221. Freeny PC. Incremental dynamic bolus computed tomography of acute pancreatitis. Int J Pancreatol. 1993 Jun;13(3):147-58. doi: 10.1007/BF02924435. PMID: 8370977.
222. Gambiez LP, Denimal FA, Porte HL, Saudemont A, Chambon JP, Quandalle PA. Retroperitoneal approach and endoscopic management of peripancreatic necrosis

- collections. *Arch Surg.* 1998 Jan;133(1):66-72. doi: 10.1001/archsurg.133.1.66. PMID: 9438762.
- 223.** García-Barrasa A, Borobia FG, Pallares R, Jorba R, Poves I, Busquets J, Fabregat J. A double-blind, placebo-controlled trial of ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute necrotizing pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 2009 Apr;13(4):768-74. doi: 10.1007/s11605-008-0773-7. Epub 2008 Dec 11. PMID: 19082671.
  - 224.** Gardner TB, Coelho-Prabhu N, Gordon SR, Gelrud A, Maple JT, Papachristou GI, Freeman ML, Topazian MD, Attam R, Mackenzie TA, Baron TH. Direct endoscopic necrosectomy for the treatment of walled-off pancreatic necrosis: results from a multicenter U.S. series. *Gastrointest Endosc.* 2011 Apr;73(4):718-26. doi: 10.1016/j.gie.2010.10.053. Epub 2011 Jan 14. PMID: 21237454.
  - 225.** Garg PK, Sharma M, Madan K, Sahni P, Banerjee D, Goyal R. Primary conservative treatment results in mortality comparable to surgery in patients with infected pancreatic necrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 Dec;8(12):1089-1094.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2010.04.011. Epub 2010 Apr 24. PMID: 20417724.
  - 226.** Gargiulo NJ 3rd, Simon RJ, Leon W, Machiedo GW. Hemorrhage exacerbates bacterial translocation at low levels of intra-abdominal pressure. *Arch Surg.* 1998 Dec;133(12):1351-5. doi: 10.1001/archsurg.133.12.1351. PMID: 9865655.
  - 227.** Gecelter G, Fahoum B, Gardezi S, Schein M. Abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis: an indication for a decompressing laparotomy? *Dig Surg.* 2002;19(5):402-4; discussion 404-5. doi: 10.1159/000065820. PMID: 12435913.
  - 228.** Gerzof SG, Banks PA, Robbins AH, Johnson WC, Spechler SJ, Wetzner SM, Snider JM, Langevin RE, Jay ME. Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration. *Gastroenterology.* 1987 Dec;93(6):1315-20. doi: 10.1016/0016-5085(87)90261-7. PMID: 3678750.
  - 229.** Ghidirim Gh, Gagauz I, Mişin I, Zastavniţchi Gh, Vozian M. Severe acute pancreatitis with abdominal compartment syndrome. *Jurnalul de Chirurgie, Iasi.* 2006 July;2(3):285-9.
  - 230.** Gillams AR, Kurzawinski T, Lees WR. Diagnosis of duct disruption and assessment of pancreatic leak with dynamic secretin-stimulated MR

- cholangiopancreatography. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Feb;186(2):499-506. doi: 10.2214/AJR.04.1775. PMID: 16423959.
- 231.** Gloor B, Blinman TA, Rigberg DA, Todd KE, Lane JS, Hines OJ, Reber HA. Kupffer cell blockade reduces hepatic and systemic cytokine levels and lung injury in hemorrhagic pancreatitis in rats. *Pancreas*. 2000 Nov;21(4):414-20. doi: 10.1097/00006676-200011000-00013. PMID: 11075997.
  - 232.** Gloor B, Müller CA, Worni M, Stahel PF, Redaelli C, Uhl W, Büchler MW. Pancreatic infection in severe pancreatitis: the role of fungus and multiresistant organisms. *Arch Surg*. 2001 May;136(5):592-6. doi: 10.1001/archsurg.136.5.592. PMID: 11343553.
  - 233.** Gluck M, Ross A, Irani S, Lin O, Gan SI, Fotoohi M, Hauptmann E, Crane R, Siegal J, Robinson DH, Traverso LW, Kozarek RA. Dual modality drainage for symptomatic walled-off pancreatic necrosis reduces length of hospitalization, radiological procedures, and number of endoscopies compared to standard percutaneous drainage. *J Gastrointest Surg*. 2012 Feb;16(2):248-56; discussion 256-7. doi: 10.1007/s11605-011-1759-4. Epub 2011 Nov 29. PMID: 22125167.
  - 234.** Gluck M, Ross A, Irani S, Lin O, Hauptmann E, Siegal J, Fotoohi M, Crane R, Robinson D, Kozarek RA. Endoscopic and percutaneous drainage of symptomatic walled-off pancreatic necrosis reduces hospital stay and radiographic resources. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Dec;8(12):1083-8. doi: 10.1016/j.cgh.2010.09.010. Epub 2010 Sep 24. PMID: 20870036.
  - 235.** Goenka MK, Goenka U, Mujoo MY, Tiwary IK, Mahawar S, Rai VK. Pancreatic Necrosectomy through Sinus Tract Endoscopy. *Clin Endosc*. 2018 May;51(3):279-284. doi: 10.5946/ce.2017.066. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29301065; PMCID: PMC5997064.
  - 236.** Gomatos IP, Halloran CM, Ghaneh P, Raraty MG, Polydoros F, Evans JC, Smart HL, Yagati-Satchidanand R, Garry JM, Whelan PA, Hughes FE, Sutton R, Neoptolemos JP. Outcomes From Minimal Access Retroperitoneal and Open Pancreatic Necrosectomy in 394 Patients With Necrotizing Pancreatitis. *Ann Surg*.

- 2016 May;263(5):992-1001. doi: 10.1097/SLA.0000000000001407. PMID: 26501713.
- 237.** Gompertz M, Fernández L, Lara I, Miranda JP, Mancilla C, Berger Z. Índice clínico de gravedad en pancreatitis aguda: BISAP ("Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis"): dos años de experiencia en el Hospital Clínico Universidad de Chile [Bedside index for severity in acute pancreatitis (BISAP) score as predictor of clinical outcome in acute pancreatitis: retrospective review of 128 patients]. *Rev Med Chil.* 2012 Aug;140(8):977-83. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872012000800002. PMID: 23282769.
  - 238.** Goris RJ, te Boekhorst TP, Nuytinck JK, Gimbrère JS. Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg.* 1985 Oct;120(10):1109-15. doi: 10.1001/archsurg.1985.01390340007001. PMID: 4038052.
  - 239.** Gosset J, Deviere J, Matos C. Magnetic resonance imaging of acute pancreatitis: the pancreatogram. *JOP.* 2004 Jan;5(1):48-50. PMID: 14730123.
  - 240.** Grassedonio E, Toia P, La Grutta L, Palmucci S, Smeraldi T, Cutaia G, Albano D, Midiri F, Galia M, Midiri M. Role of computed tomography and magnetic resonance imaging in local complications of acute pancreatitis. *Gland Surg.* 2019 Apr;8(2):123-132. doi: 10.21037/gs.2018.12.07. PMID: 31183322; PMCID: PMC6534767.
  - 241.** Guarner-Argente C, Shah P, Buchner A, Ahmad NA, Kochman ML, Ginsberg GG. Use of antimicrobials for EUS-guided FNA of pancreatic cysts: a retrospective, comparative analysis. *Gastrointest Endosc.* 2011 Jul;74(1):81-6. doi: 10.1016/j.gie.2011.03.1244. PMID: 21704808.
  - 242.** Gudmundsson FF, Viste A, Gislason H, Svanes K. Comparison of different methods for measuring intra-abdominal pressure. *Intensive Care Med.* 2002 Apr;28(4):509-14. doi: 10.1007/s00134-001-1187-0. Epub 2002 Jan 15. PMID: 11967609.
  - 243.** Gui D, Spada PL, Di Mugno M, Sermoneta D, Runfola M, Rossi S. Abdominal wall closure with ePTFE--Goretex Dual Mesh after detensive laparotomy for abdominal compartment syndrome. *Acta Biomed.* 2003;74 Suppl 2:51-4. PMID: 15055035.

244. Gurusamy KS, Belgaumkar AP, Haswell A, Pereira SP, Davidson BR. Interventions for necrotising pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 16;4:CD011383. doi: 10.1002/14651858.CD011383.pub2. PMID: 27083933.
245. Haghshenasskashani A, Laurence JM, Kwan V, Johnston E, Hollands MJ, Richardson AJ, Pleass HC, Lam VW. Endoscopic necrosectomy of pancreatic necrosis: a systematic review. *Surg Endosc*. 2011 Dec;25(12):3724-30. doi: 10.1007/s00464-011-1795-x. Epub 2011 Jun 9. PMID: 21656324.
246. Halangk W, Lerch MM. Early events in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004 Dec;33(4):717-31. doi: 10.1016/j.gtc.2004.07.009. PMID: 15528014.
247. Halonen KI, Pettilä V, Leppäniemi AK, Kemppainen EA, Puolakkainen PA, Haapiainen RK. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med*. 2002 Jun;30(6):1274-9. doi: 10.1097/00003246-200206000-00019. PMID: 12072681.
248. Hart PA, Bechtold ML, Marshall JB, Choudhary A, Puli SR, Roy PK. Prophylactic antibiotics in necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *South Med J*. 2008 Nov;101(11):1126-31. doi: 10.1097/SMJ.0b013e31817ecbda. PMID: 19088522.
249. Heiss P, Bruennler T, Salzberger B, Lang S, Langgartner J, Feuerbach S, Schoelmerich J, Hamer OW. Severe acute pancreatitis requiring drainage therapy: findings on computed tomography as predictor of patient outcome. *Pancreatology*. 2010;10(6):726-33. doi: 10.1159/000320710. Epub 2011 Jan 18. PMID: 21242714.
250. Hiatt JR, Fink AS, King W 3rd, Pitt HA. Percutaneous aspiration of peripancreatic fluid collections: a safe method to detect infection. *Surgery*. 1987 May;101(5):523-30. PMID: 3554575.
251. Hirota M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Sekimoto M, Kimura Y, Takeda K, Isaji S, Koizumi M, Otsuki M, Matsuno S; JPN. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: severity assessment of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13(1):33-41. doi: 10.1007/s00534-005-1049-1. PMID: 16463209; PMCID: PMC2779364.

252. Ho HS, Frey CF. The role of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Arch Surg.* 1997 May;132(5):487-92; discussion 492-3. doi: 10.1001/archsurg.1997.01430290033004. PMID: 9161390.
253. Holodinsky JK, Roberts DJ, Ball CG, Blaser AR, Starkopf J, Zygun DA, Stelfox HT, Malbrain ML, Jaeschke RC, Kirkpatrick AW. Risk factors for intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome among adult intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2013 Oct 21;17(5):R249. doi: 10.1186/cc13075. PMID: 24144138; PMCID: PMC4057241.
254. Horvath K, Freeny P, Escallon J, Heagerty P, Comstock B, Glickerman DJ, Bulger E, Sinanan M, Langdale L, Kolokythas O, Andrews RT. Safety and efficacy of video-assisted retroperitoneal debridement for infected pancreatic collections: a multicenter, prospective, single-arm phase 2 study. *Arch Surg.* 2010 Sep;145(9):817-25. doi: 10.1001/archsurg.2010.178. PMID: 20855750.
255. Horvath KD, Kao LS, Wherry KL, Pellegrini CA, Sinanan MN. A technique for laparoscopic-assisted percutaneous drainage of infected pancreatic necrosis and pancreatic abscess. *Surg Endosc.* 2001 Oct;15(10):1221-5. doi: 10.1007/s004640080166. PMID: 11727105.
256. Howard JM, Jordan GL. *Surgical Diseases of the Pancreas.* – Philadelphia.: J.B.Lippincott -1960. -345 p.
257. Howard TJ, Lueking CA, Wiebke EA, Smith HG, Madura JA. The role of pancreatic resection in the treatment of pancreatic pseudocysts. *J Gastrointest Surg.* 1997 May-Jun;1(3):205-12. doi: 10.1016/s1091-255x(97)80111-4. PMID: 9834349.
258. Howard TJ, Moore SA, Saxena R, Matthews DE, Schmidt CM, Wiebke EA. Pancreatic duct strictures are a common cause of recurrent pancreatitis after successful management of pancreatic necrosis. *Surgery.* 2004 Oct;136(4):909-16. doi: 10.1016/j.surg.2004.06.028. PMID: 15467678.
259. Howard TJ, Patel JB, Sandrasegaran K, et al. Identification of a disconnected pancreatic remnant predicts reoperative rates to close pancreatic fistulas in patients with pancreatic necrosis. Presented at the annual meeting of the Pancreas Club Los Angeles, Calif. -2006.

260. Howard TJ, Patel JB, Zyromski N, Sandrasegaran K, Yu J, Nakeeb A, Pitt HA, Lillemoe KD. Declining morbidity and mortality rates in the surgical management of pancreatic necrosis. *J Gastrointest Surg.* 2007 Jan;11(1):43-9. doi: 10.1007/s11605-007-0112-4. PMID: 17390185.
261. Howard TJ, Rhodes GJ, Selzer DJ, Sherman S, Fogel E, Lehman GA. Roux-en-Y internal drainage is the best surgical option to treat patients with disconnected duct syndrome after severe acute pancreatitis. *Surgery.* 2001 Oct;130(4):714-9; discussion 719-21. doi: 10.1067/msy.2001.116675. PMID: 11602903.
262. Hughes CB, Grewal HP, Gaber LW, Kotb M, El-din AB, Mann L, Gaber AO. Anti-TNFalpha therapy improves survival and ameliorates the pathophysiologic sequelae in acute pancreatitis in the rat. *Am J Surg.* 1996 Feb;171(2):274-80. doi: 10.1016/s0002-9610(97)89568-2. PMID: 8619467.
263. Hunter JD, Damani Z. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *Anaesthesia.* 2004 Sep;59(9):899-907. doi: 10.1111/j.1365-2044.2004.03712.x. PMID: 15310355.
264. Imrie CW, Allam BF, Ferguson JC. Hypocalcaemia of acute pancreatitis: the effect of hypoalbuminaemia. *Curr Med Res Opin.* 1976;4(2):101-16. doi: 10.1185/03007997609109289. PMID: 1277877.
265. Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC, McKay AJ, Mackenzie I, O'Neill J, Blumgart LH. A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1978 May;65(5):337-41. doi: 10.1002/bjs.1800650514. PMID: 348250.
266. Imrie CW, Whyte AS. A prospective study of acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1975 Jun;62(6):490-4. doi: 10.1002/bjs.1800620615. PMID: 1080065.
267. Iqbal U, Anwar H, Scribani M. Ringer's lactate versus normal saline in acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis.* 2018 Jun;19(6):335-341. doi: 10.1111/1751-2980.12606. Epub 2018 Jun 10. PMID: 29732686.
268. Irani S, Gluck M, Ross A, Gan SI, Crane R, Brandabur JJ, Hauptmann E, Fotoohi M, Kozarek RA. Resolving external pancreatic fistulas in patients with disconnected pancreatic duct syndrome: using rendezvous techniques to avoid surgery (with

- video). *Gastrointest Endosc.* 2012 Sep;76(3):586-93.e1-3. doi: 10.1016/j.gie.2012.05.006. PMID: 22898416.
269. Isenmann R, Beger HG. Bacterial infection of pancreatic necrosis: role of bacterial translocation, impact of antibiotic treatment. *Pancreatology.* 2001;1(2):79-89. doi: 10.1159/000055798. PMID: 12120191.
  270. Isenmann R, Rünzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, Maier L, Malfertheiner P, Goebell H, Beger HG; German Antibiotics in Severe Acute Pancreatitis Study Group. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology.* 2004 Apr;126(4):997-1004. doi: 10.1053/j.gastro.2003.12.050. PMID: 15057739.
  271. Isenmann R, Schwarz M, Rau B, Trautmann M, Schober W, Beger HG. Characteristics of infection with *Candida* species in patients with necrotizing pancreatitis. *World J Surg.* 2002 Mar;26(3):372-6. doi: 10.1007/s00268-001-0146-9. Epub 2001 Nov 15. PMID: 11865377.
  272. Ishikawa K, Idoguchi K, Tanaka H, Tohma Y, Ukai I, Watanabe H, Matsuoka T, Yokota J, Sugimoto T. Classification of acute pancreatitis based on retroperitoneal extension: application of the concept of interfascial planes. *Eur J Radiol.* 2006 Dec;60(3):445-52. doi: 10.1016/j.ejrad.2006.06.014. Epub 2006 Aug 7. PMID: 16891082.
  273. Ivatury R, Cheatham M, Malbrain M, Sugrue M.: Abdominal Compartment Syndrome. -Landes Biosciences. -2006. -308p.
  274. Jacob AO, Stewart P, Jacob O. Early surgical intervention in severe acute pancreatitis: Central Australian experience. *ANZ J Surg.* 2016 Oct;86(10):805-810. doi: 10.1111/ans.12707. Epub 2014 May 30. PMID: 24890051.
  275. Jafri NS, Mahid SS, Idstein SR, Hornung CA, Galandiuk S. Antibiotic prophylaxis is not protective in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Surg.* 2009 Jun;197(6):806-13. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.08.016. Epub 2009 Feb 13. PMID: 19217608.
  276. Jiang K, Huang W, Yang XN, Xia Q. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2012 Jan



- 21;18(3):279-84. doi: 10.3748/wjg.v18.i3.279. PMID: 22294832; PMCID: PMC3261546.
277. Jiménez-Sousa MÁ, Fadrique A, Liu P, Fernández-Rodríguez A, Lorenzo-López M, Gómez-Sánchez E, Gómez-Sanz A, Heredia-Rodríguez M, Gómez-Pesquera E, Martínez I, Tamayo E, Resino S. *TNFAIP3*, *TNIP1*, and *MyD88* Polymorphisms Predict Septic-Shock-Related Death in Patients Who Underwent Major Surgery. *J Clin Med*. 2019 Feb 26;8(3):283. doi: 10.3390/jcm8030283. PMID: 30813592; PMCID: PMC6463255.
  278. Johnson C.D. Organ failure and acute pancreatitis. In: Forsmark C.E., Gardner T.B., editors. *Prediction and management of severe acute pancreatitis*. New York: Springer; 2014. p. 15–27. ISBN 978-1-4939-0970-4.
  279. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*. 2004 Sep;53(9):1340-4. doi: 10.1136/gut.2004.039883. PMID: 15306596; PMCID: PMC1774183.
  280. Johnson CD, Imrie CW (Eds.) *Pancreatic Diseases. Towards the year 2000*. - New York.: Springer-Verlag. -1999. -468 p.
  281. Kamal A, Singh VK, Akshintala VS, et al. CT and MRI assessment of symptomatic organized pancreatic fluid collections and pancreatic duct disruption: an interreader variability study using the revised Atlanta classification 2012. *Abdom Imaging* 2015;40:1608–1616.
  282. Kashtan J, Green JF, Parsons EQ, Holcroft JW. Hemodynamic effect of increased abdominal pressure. *J Surg Res*. 1981 Mar;30(3):249-55. doi: 10.1016/0022-4804(81)90156-6. PMID: 7230773.
  283. Ke L, Ni HB, Sun JK, Tong ZH, Li WQ, Li N, Li JS. Risk factors and outcome of intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis. *World J Surg*. 2012 Jan;36(1):171-8. doi: 10.1007/s00268-011-1295-0. PMID: 21964817.
  284. Ke L, Ni HB, Tong ZH, Li WQ, Li N, Li JS. The importance of timing of decompression in severe acute pancreatitis combined with abdominal compartment syndrome. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013 Apr;74(4):1060-6. doi: 10.1097/TA.0b013e318283d927. PMID: 23511145.

285. Keck T, Friebe V, Warshaw AL, Antoniu BA, Waneck G, Benz S, Hopt UT, Fernández-del-Castillo C. Pancreatic proteases in serum induce leukocyte-endothelial adhesion and pancreatic microcirculatory failure. *Pancreatol.* 2005;5(2-3):241-50. doi: 10.1159/000085278. Epub 2005 Apr 22. PMID: 15855822.
286. Kemppainen E, Sainio V, Haapiainen R, Kivisaari L, Kivilaakso E, Puolakkainen P. Early localization of necrosis by contrast-enhanced computed tomography can predict outcome in severe acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1996 Jul;83(7):924-9. doi: 10.1002/bjs.1800830713. PMID: 8813776.
287. Keskinen P, Leppaniemi A, Pettila V, Piilonen A, Kemppainen E, Hynninen M. Intra-abdominal pressure in severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg.* 2007 Jan 17;2:2. doi: 10.1186/1749-7922-2-2. PMID: 17227591; PMCID: PMC1800837.
288. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-84. doi: 10.1159/000339789. Epub 2012 Aug 7. PMID: 22890468.
289. Kirkpatrick AW, De Waele JJ, De Laet I, De Keulenaer BL, D'Amours S, Björck M, Balogh ZJ, Leppäniemi A, Kaplan M, Chiaka Ejike J, Reintam Blaser A, Sugrue M, Ivatury RR, Malbrain ML. WSACS--The Abdominal Compartment Society. A Society dedicated to the study of the physiology and pathophysiology of the abdominal compartment and its interactions with all organ systems. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015;47(3):191-4. doi: 10.5603/AIT.a2015.0024. Epub 2015 May 14. PMID: 25973657.
290. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, Jaeschke R, Malbrain ML, De Keulenaer B, Duchesne J, Björck M, Leppaniemi A, Ejike JC, Sugrue M, Cheatham M, Ivatury R, Ball CG, Reintam Blaser A, Regli A, Balogh ZJ, D'Amours S, Debergh D, Kaplan M, Kimball E, Olvera C; Pediatric Guidelines Sub-Committee for the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med.* 2013 Jul;39(7):1190-206. doi:

- 10.1007/s00134-013-2906-z. Epub 2013 May 15. PMID: 23673399; PMCID: PMC3680657.
- 291.** Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985 Oct;13(10):818-29. PMID: 3928249.
  - 292.** Kochhar R, Noor MT, Wig J. Fungal infections in severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jun;26(6):952-9. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06685.x. PMID: 21299617.
  - 293.** Koizumi M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Sekimoto M, Hirota M, Kimura Y, Takeda K, Isaji S, Otsuki M, Matsuno S; JPN. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: diagnostic criteria for acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13(1):25-32. doi: 10.1007/s00534-005-1048-2. PMID: 16463208; PMCID: PMC2779365.
  - 294.** Koperna T, Semmler D, Marian F. Risk stratification in emergency surgical patients: is the APACHE II score a reliable marker of physiological impairment? *Arch Surg.* 2001 Jan;136(1):55-9. doi: 10.1001/archsurg.136.1.55. PMID: 11146778.
  - 295.** Kozarek RA, Ball TJ, Patterson DJ, Freeny PC, Ryan JA, Traverso LW. Endoscopic transpapillary therapy for disrupted pancreatic duct and peripancreatic fluid collections. *Gastroenterology.* 1991 May;100(5 Pt 1):1362-70. PMID: 2013381.
  - 296.** Kozarek RA, Traverso LW. Pancreatic fistulas: etiology, consequences, and treatment. *Gastroenterologist.* 1996 Dec;4(4):238-44. PMID: 8957097.
  - 297.** Kozarek RA. Endoscopic therapy of complete and partial pancreatic duct disruptions. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1998 Jan;8(1):39-53. PMID: 9405750.
  - 298.** Kron IL, Harman PK, Nolan SP. The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Ann Surg.* 1984 Jan;199(1):28-30. doi: 10.1097/00000658-198401000-00005. PMID: 6691728; PMCID: PMC1353253.
  - 299.** Kumar N, Conwell DL, Thompson CC. Direct endoscopic necrosectomy versus step-up approach for walled-off pancreatic necrosis: comparison of clinical outcome and health care utilization. *Pancreas.* 2014 Nov;43(8):1334-9. doi: 10.1097/MPA.0000000000000213. PMID: 25083997; PMCID: PMC5019103.

300. Kwon Y, Park HS, Kim YJ, Jung SI, Jeon HJ. Multidetector row computed tomography of acute pancreatitis: Utility of single portal phase CT scan in short-term follow up. *Eur J Radiol.* 2012 Aug;81(8):1728-34. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.04.061. Epub 2011 May 17. PMID: 21592705.
301. Labori KJ, Trondsen E, Buanes T, Hauge T. Endoscopic sealing of pancreatic fistulas: four case reports and review of the literature. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(12):1491-6. doi: 10.3109/00365520903362610. PMID: 19883276.
302. Lankisch PG, Mahlke R, Blum T, Bruns A, Bruns D, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol.* 2001 Jul;96(7):2081-5. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03966.x. PMID: 11467635.
303. Lankisch PG, Pflichthofer D, Lehnick D. No strict correlation between necrosis and organ failure in acute pancreatitis. *Pancreas.* 2000 Apr;20(3):319-22. doi: 10.1097/00006676-200004000-00015. PMID: 10766460.
304. Lankisch PG, Struckmann K, Lehnick D. Presence and extent of extrapancreatic fluid collections are indicators of severe acute pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1999 Dec;26(3):131-6. doi: 10.1385/IJGC:26:3:131. PMID: 10732289.
305. Lankisch PG. The difficulty in predicting severe acute pancreatitis: time to take a completely new approach? *Am J Gastroenterol.* 2010 Dec;105(12):2704-5. doi: 10.1038/ajg.2010.369. PMID: 21131940.
306. Lawrence C, Howell DA, Stefan AM, Conklin DE, Lukens FJ, Martin RF, Landes A, Benz B. Disconnected pancreatic tail syndrome: potential for endoscopic therapy and results of long-term follow-up. *Gastrointest Endosc.* 2008 Apr;67(4):673-9. doi: 10.1016/j.gie.2007.07.017. Epub 2007 Dec 3. PMID: 18054008.
307. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, Mercier P, Thomas R, Villers D. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med.* 1984 Nov;12(11):975-7. doi: 10.1097/00003246-198411000-00012. PMID: 6499483.
308. Le Mée J, Paye F, Sauvanet A, O'Toole D, Hammel P, Marty J, Ruszniewski P, Belghiti J. Incidence and reversibility of organ failure in the course of sterile or

- infected necrotizing pancreatitis. *Arch Surg*. 2001 Dec;136(12):1386-90. doi: 10.1001/archsurg.136.12.1386. PMID: 11735865.
- 309.** Lecesne R, Taourel P, Bret PM, Atri M, Reinhold C. Acute pancreatitis: interobserver agreement and correlation of CT and MR cholangiopancreatography with outcome. *Radiology*. 1999 Jun;211(3):727-35. doi: 10.1148/radiology.211.3.r99jn08727. PMID: 10352598.
- 310.** Lenhart DK, Balthazar EJ. MDCT of acute mild (necrotizing) pancreatitis: abdominal complications and fate of fluid collections. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Mar;190(3):643-9. doi: 10.2214/AJR.07.2761. PMID: 18287434.
- 311.** Leppäniemi AK, Hienonen PA, Siren JE, Kuitunen AH, Lindström OK, Kemppainen EA. Treatment of abdominal compartment syndrome with subcutaneous anterior abdominal fasciotomy in severe acute pancreatitis. *World J Surg*. 2006 Oct;30(10):1922-4. doi: 10.1007/s00268-006-0024-6. PMID: 16983467.
- 312.** Leppäniemi AK, Kemppainen E. Recent advances in the surgical management of necrotizing pancreatitis. *Curr Opin Crit Care*. 2005 Aug;11(4):349-52. doi: 10.1097/01.ccx.0000166398.50517.fb. PMID: 16015114.
- 313.** Leppäniemi AK, Mentula P, Hienonen P, Kemppainen E. Transverse laparostomy is feasible and effective in the treatment of abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*. 2008 Jan 30;3:6. doi: 10.1186/1749-7922-3-6. PMID: 18234076; PMCID: PMC2266717.
- 314.** Leppäniemi AK, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, Ball CG, Parry N, Sartelli M, Wolbrink D, van Goor H, Baiocchi G, Ansaloni L, Biffi W, Coccolini F, Di Saverio S, Kluger Y, Moore E, Catena F. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*. 2019 Jun 13;14:27. doi: 10.1186/s13017-019-0247-0. PMID: 31210778; PMCID: PMC6567462.
- 315.** Li Z, Zhang L, Huang Z, Yuan F, Zhang W, Song B. Correlation analysis of computed tomography imaging score with the presence of acute kidney injury in severe acute pancreatitis. *Abdom Imaging*. 2015 Jun;40(5):1241-7. doi: 10.1007/s00261-014-0289-4. PMID: 25367813.

316. Lichstein DR, Carr-Locke DL. Endoscopy and the pancreas. In: Cotton PB, Tytgat GNJ, Williams CB, eds. *Annual of Gastrointestinal Endoscopy*. -London, England: Current Science. 1993;6:83-96.
317. Lim CL, Lee W, Liew YX, Tang SS, Chlebicki MP, Kwa AL. Role of antibiotic prophylaxis in necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2015 Mar;19(3):480-91. doi: 10.1007/s11605-014-2662-6. Epub 2015 Jan 22. PMID: 25608671.
318. Lipinski M, Rydzewska-Rosolowska A, Rydzewski A, Rydzewska G. Fluid resuscitation in acute pancreatitis: Normal saline or lactated Ringer's solution? *World J Gastroenterol*. 2015 Aug 21;21(31):9367-72. doi: 10.3748/wjg.v21.i31.9367. PMID: 26309362; PMCID: PMC4541388.
319. Lippi G, Valentino M, Cervellin G. Laboratory diagnosis of acute pancreatitis: in search of the Holy Grail. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2012 Jan-Feb;49(1):18-31. doi: 10.3109/10408363.2012.658354. PMID: 22339380.
320. Liu TH, Kwong KL, Tamm EP, Gill BS, Brown SD, Mercer DW. Acute pancreatitis in intensive care unit patients: value of clinical and radiologic prognosticators at predicting clinical course and outcome. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4):1026-30. doi: 10.1097/01.CCM.0000049951.77583.85. PMID: 12682467.
321. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J*. 2013 Feb;6(1):8-14. doi: 10.1093/ckj/sfs160. Epub 2012 Jan 1. PMID: 27818745; PMCID: PMC5094385.
322. Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg*. 1995 Jul;222(1):57-65. doi: 10.1097/00000658-199507000-00010. PMID: 7618970; PMCID: PMC1234756.
323. Lytras D, Manes K, Triantopoulou C, Paraskeva C, Delis S, Avgerinos C, Dervenis C. Persistent early organ failure: defining the high-risk group of patients with severe acute pancreatitis? *Pancreas*. 2008 Apr;36(3):249-54. doi: 10.1097/MPA.0b013e31815acb2c. PMID: 18362837.

324. Maa J, Grady EF, Yoshimi SK, Drasin TE, Kim EH, Hutter MM, Bunnett NW, Kirkwood KS. Substance P is a determinant of lethality in diet-induced hemorrhagic pancreatitis in mice. *Surgery*. 2000 Aug;128(2):232-9. doi: 10.1067/msy.2000.107378. PMID: 10922997.
325. Maatman TK, Mahajan S, Roch AM, Ceppa EP, House MG, Nakeeb A, Schmidt CM, Zyromski NJ. Disconnected pancreatic duct syndrome predicts failure of percutaneous therapy in necrotizing pancreatitis. *Pancreatology*. 2020 Apr;20(3):362-368. doi: 10.1016/j.pan.2020.01.014. Epub 2020 Jan 28. PMID: 32029378.
326. Maatman TK, Roch AM, Ceppa EP, Easler JJ, Gromski MA, House MG, Nakeeb A, Schmidt CM, Sherman S, Zyromski NJ. The continuum of complications in survivors of necrotizing pancreatitis. *Surgery*. 2020 Dec;168(6):1032-1040. doi: 10.1016/j.surg.2020.07.004. Epub 2020 Aug 22. PMID: 32843212.
327. MacDonnell SP, Lalude OA, Davidson AC. The abdominal compartment syndrome: the physiological and clinical consequences of elevated intra-abdominal pressure. *J Am Coll Surg*. 1996 Oct;183(4):419-20. PMID: 8843276.
328. Malangoni MA, Martin AS. Outcome of severe acute pancreatitis. *Am J Surg*. 2005 Mar;189(3):273-7. doi: 10.1016/j.amjsurg.2004.11.013. PMID: 15792749.
329. Malbrain M, Jones F. Intraabdominal pressure measurement techniques. In: Ivatury R, Cheatham M, Malbrain M, Sugrue M (eds) *Abdominal compartment syndrome*. -Landes Bioscience, Georgetown. -2006. -p.19-68.
330. Malbrain M.L.N.G. Abdominal perfusion pressure as a prognostic marker in intra-abdominal hypertension. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, Vincent JL, Editor. Springer: New York, Berlin, Heidelberg. -2002. -p.792-814.
331. Malbrain ML, Deeren D, De Potter TJ. Intra-abdominal hypertension in the critically ill: it is time to pay attention. *Curr Opin Crit Care*. 2005 Apr;11(2):156-71. doi: 10.1097/01.ccx.0000155355.86241.1b. PMID: 15758597.
332. Malbrain ML. Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal. *Intensive Care Med*. 2004 Mar;30(3):357-71. doi: 10.1007/s00134-003-2107-2. Epub 2004 Jan 17. PMID: 14730376.

333. Manes G, Uomo I, Menchise A, Rabitti PG, Ferrara EC, Uomo G. Timing of antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis: a controlled randomized study with meropenem. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jun;101(6):1348-53. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00567.x. PMID: 16771960.
334. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. 1995 Oct;23(10):1638-52. doi: 10.1097/00003246-199510000-00007. PMID: 7587228.
335. Marshall JC. The Multiple Organ Dysfunction (MOD) Score. *Sepsis*. 1997;1(1):49-52.
336. Martin FM, Rossi RL, Munson JL, ReMine SG, Braasch JW. Management of pancreatic fistulas. *Arch Surg*. 1989 May;124(5):571-3. doi: 10.1001/archsurg.1989.01410050061012. PMID: 2712699.
337. Maslovsky OP, Zagorujko VV. Acute pancreatitis with multiple organ dysfunction syndrome - is high volume hemofiltration helpful? *Intensive Care Medicine*. 2005;31, Supplement 1(134):185, Abstract 710. { 209 }
338. Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut*. 2000 Oct;47(4):546-52. doi: 10.1136/gut.47.4.546. PMID: 10986216; PMCID: PMC1728074.
339. McDonald JWD, Feagan BG, Jalan R, Kahrilas PJ. В кн: «Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology». -2019. -806p. ASIN: B07P6YHMKF. ISBN-10: 1119211387. ISBN-13: 9781119211389.
340. McPherson SJ, O'Reilly DA, Sinclair MT, Smith N. The use of imaging in acute pancreatitis in United Kingdom hospitals: findings from a national quality of care study. *Br J Radiol*. 2017 Dec;90(1080):20170224. doi: 10.1259/bjr.20170224. Epub 2017 Sep 4. PMID: 28869389; PMCID: PMC6047645.
341. Mentula P, Hienonen P, Kemppainen E, Puolakkainen P, Leppäniemi A. Surgical decompression for abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis. *Arch Surg*. 2010 Aug;145(8):764-9. doi: 10.1001/archsurg.2010.132. PMID: 20713929.



- 342.** Mercurio F, Manning AM. NF-kappaB as a primary regulator of the stress response. *Oncogene*. 1999 Nov 1;18(45):6163-71. doi: 10.1038/sj.onc.1203174. PMID: 10557108.
- 343.** Meyrignac O, Lagarde S, Bournet B, Mokrane FZ, Buscail L, Rousseau H, Otal P. Acute Pancreatitis: Extrapancreatic Necrosis Volume as Early Predictor of Severity. *Radiology*. 2015 Jul;276(1):119-28. doi: 10.1148/radiol.15141494. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25642743.
- 344.** Mier J, León EL, Castillo A, Robledo F, Blanco R. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg*. 1997 Feb;173(2):71-5. doi: 10.1016/S0002-9610(96)00425-4. PMID: 9074366.
- 345.** Mifkovic A, Skultety J, Sykora P, Prochotsky A, Okolicany R. Intra-abdominal hypertension and acute pancreatitis. *Bratisl Lek Listy*. 2013;114(3):166-71. doi: 10.4149/bll\_2013\_036. PMID: 23406186.
- 346.** Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2006 Jun;93(6):738-44. doi: 10.1002/bjs.5290. PMID: 16671062.
- 347.** Mole DJ, McClymont KL, Lau S, Mills R, Stamp-Vincent C, Garden OJ, Parks RW. Discrepancy between the extent of pancreatic necrosis and multiple organ failure score in severe acute pancreatitis. *World J Surg*. 2009 Nov;33(11):2427-32. doi: 10.1007/s00268-009-0161-9. PMID: 19641951
- 348.** Mole DJ, Olabi B, Robinson V, Garden OJ, Parks RW. Incidence of individual organ dysfunction in fatal acute pancreatitis: analysis of 1024 death records. *HPB (Oxford)*. 2009 Mar;11(2):166-70. doi: 10.1111/j.1477-2574.2009.00038.x. PMID: 19590643; PMCID: PMC2697886.
- 349.** Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonça A, Cantraine F, Thijs L, Takala J, Sprung C, Antonelli M, Bruining H, Willatts S. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM.

- Intensive Care Med. 1999 Jul;25(7):686-96. doi: 10.1007/s001340050931. PMID: 10470572.
- 350.** Morgan DE. Imaging of acute pancreatitis and its complications. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Oct;6(10):1077-85. doi: 10.1016/j.cgh.2008.07.012. Epub 2008 Aug 3. PMID: 18928934.
- 351.** Morteale KJ, Wiesner W, Intriere L, Shankar S, Zou KH, Kalantari BN, Perez A, vanSonnenberg E, Ros PR, Banks PA, Silverman SG. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome. AJR Am J Roentgenol. 2004 Nov;183(5):1261-5. doi: 10.2214/ajr.183.5.1831261. PMID: 15505289.
- 352.** Mouli VP, Sreenivas V, Garg PK. Efficacy of conservative treatment, without necrosectomy, for infected pancreatic necrosis: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2013 Feb;144(2):333-340.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.10.004. Epub 2012 Oct 12. PMID: 23063972.
- 353.** Mounzer R, Langmead CJ, Wu BU, Evans AC, Bishehsari F, Muddana V, Singh VK, Slivka A, Whitcomb DC, Yadav D, Banks PA, Papachristou GI. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. Gastroenterology. 2012 Jun;142(7):1476-82; quiz e15-6. doi: 10.1053/j.gastro.2012.03.005. Epub 2012 Mar 13. PMID: 22425589.
- 354.** Mowery NT, Bruns BR, MacNew HG, Agarwal S, Enniss TM, Khan M, Guo WA, Cannon JW, Lissauer ME, Duane TM, Hildreth AN, Pappas PA, Gries LM, Kaiser M, Robinson BRH. Surgical management of pancreatic necrosis: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. J Trauma Acute Care Surg. 2017 Aug;83(2):316-327. doi: 10.1097/TA.0000000000001510. PMID: 28452889.
- 355.** Moynihan B. Acute pancreatitis. Ann Surg. 1925 Jan;81(1):132-42. doi: 10.1097/00000658-192501010-00013. PMID: 17865162; PMCID: PMC1400148.
- 356.** Nadkarni NA, Kotwal V, Sarr MG, Swaroop Vege S. Disconnected Pancreatic Duct Syndrome: Endoscopic Stent or Surgeon's Knife? Pancreas. 2015 Jan;44(1):16-22. doi: 10.1097/MPA.0000000000000216. PMID: 25493375.

357. Nakaharai K, Morita K, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Early prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis: A population-based cohort study using a nationwide database in Japan. *J Infect Chemother*. 2018 Sep;24(9):753-758. doi: 10.1016/j.jiac.2018.05.009. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29909051.
358. Nava S. Scoring of severity in patients admitted to a respiratory intensive care unit. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1997 Feb;52(1):71-2. PMID: 9151527.
359. Nealon WH, Bhutani M, Riall TS, Raju G, Ozkan O, Neilan R. A unifying concept: pancreatic ductal anatomy both predicts and determines the major complications resulting from pancreatitis. *J Am Coll Surg*. 2009 May;208(5):790-9; discussion 799-801. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.027. PMID: 19476839.
360. Nemoto Y, Attam R, Arain MA, Trikudanathan G, Mallery S, Beilman GJ, Freeman ML. Interventions for walled off necrosis using an algorithm based endoscopic step-up approach: Outcomes in a large cohort of patients. *Pancreatology*. 2017 Sep-Oct;17(5):663-668. doi: 10.1016/j.pan.2017.07.195. Epub 2017 Jul 31. PMID: 28803859.
361. Neoptolemos JP, London NJ, Carr-Locke DL. Assessment of main pancreatic duct integrity by endoscopic retrograde pancreatography in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1993 Jan;80(1):94-9. doi: 10.1002/bjs.1800800131. PMID: 8428306.
362. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg*. 1998 Jan;175(1):76-83. doi: 10.1016/s0002-9610(97)00240-7. PMID: 9445247.
363. Ocampo C, Zandalazini H, Kohan G, Silva W, Szelagowsky C, Oría A. Computed tomographic prognostic factors for predicting local complications in patients with pancreatic necrosis. *Pancreas*. 2009 Mar;38(2):137-42. doi: 10.1097/MPA.0b013e31818de20a. PMID: 19002019.
364. Oda S, Hirasawa H, Shiga H, Matsuda K, Nakamura M, Watanabe E, Moriguchi T. Management of intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis with continuous hemodiafiltration using a polymethyl methacrylate membrane hemofilter. *Ther Apher Dial*. 2005 Aug;9(4):355-61. doi: 10.1111/j.1744-9987.2005.00297.x. PMID: 16076382.

- 365.** Oláh A, Belágyi T, Bartek P, Pohárnok L, Romics L Jr. Alternative treatment modalities of infected pancreatic necrosis. *Hepatogastroenterology*. 2006 Jul-Aug;53(70):603-7. PMID: 16995471.
- 366.** Osvaldt AB, Viero P, Borges da Costa MS, Wendt LR, Bersch VP, Rohde L. Evaluation of Ranson, Glasgow, APACHE-II, and APACHE-O criteria to predict severity in acute biliary pancreatitis. *Int Surg*. 2001 Jul-Sep;86(3):158-61. PMID: 11996072.
- 367.** Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW, Banks PA. Acute pancreatitis: bench to the bedside. *Gastroenterology*. 2007 Mar;132(3):1127-51. doi: 10.1053/j.gastro.2007.01.055. Erratum in: *Gastroenterology*. 2007 Sep;133(3):1056. PMID: 17383433.
- 368.** Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, Whitcomb DC. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010 Feb;105(2):435-41; quiz 442. doi: 10.1038/ajg.2009.622. Epub 2009 Oct 27. PMID: 19861954.
- 369.** Papachristou GI, Sass DA, Avula H, Lamb J, Lokshin A, Barmada MM, Slivka A, Whitcomb DC. Is the monocyte chemotactic protein-1 -2518 G allele a risk factor for severe acute pancreatitis? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 May;3(5):475-81. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00163-1. PMID: 15880317.
- 370.** Papachristou GI, Takahashi N, Chahal P, Sarr MG, Baron TH. Peroral endoscopic drainage/debridement of walled-off pancreatic necrosis. *Ann Surg*. 2007 Jun;245(6):943-51. doi: 10.1097/01.sla.0000254366.19366.69. PMID: 17522520; PMCID: PMC1876949.
- 371.** Papavramidis TS, Duros V, Michalopoulos A, Papadopoulos VN, Paramythiotis D, Harlaftis N. Intra-abdominal pressure alterations after large pancreatic pseudocyst transcutaneous drainage. *BMC Gastroenterol*. 2009 Jun 6;9:42. doi: 10.1186/1471-230X-9-42. PMID: 19500396; PMCID: PMC2700125.

372. Parekh D. Laparoscopic-assisted pancreatic necrosectomy: A new surgical option for treatment of severe necrotizing pancreatitis. *Arch Surg.* 2006 Sep;141(9):895-902; discussion 902-3. doi: 10.1001/archsurg.141.9.895. PMID: 16983033.
373. Park DH, Lee SS, Moon SH, Choi SY, Jung SW, Seo DW, Lee SK, Kim MH. Endoscopic ultrasound-guided versus conventional transmural drainage for pancreatic pseudocysts: a prospective randomized trial. *Endoscopy.* 2009 Oct;41(10):842-8. doi: 10.1055/s-0029-1215133. Epub 2009 Oct 1. PMID: 19798610.
374. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet.* 1993 May;176(5):480-3. PMID: 8480272.
375. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, Dellon ES, Eluri S, Gangarosa LM, Jensen ET, Lund JL, Pasricha S, Runge T, Schmidt M, Shaheen NJ, Sandler RS. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology.* 2015 Dec;149(7):1731-1741.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.045. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26327134; PMCID: PMC4663148.
376. Pelaez-Luna M, Vege SS, Petersen BT, Chari ST, Clain JE, Levy MJ, Pearson RK, Topazian MD, Farnell MB, Kendrick ML, Baron TH. Disconnected pancreatic duct syndrome in severe acute pancreatitis: clinical and imaging characteristics and outcomes in a cohort of 31 cases. *Gastrointest Endosc.* 2008 Jul;68(1):91-7. doi: 10.1016/j.gie.2007.11.041. Epub 2008 Apr 18. PMID: 18378234.
377. Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, Paolo S, Chiara G, Capelozzi VL, Barbas CS, Chiaranda M, Gattinoni L. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J Suppl.* 2003 Aug;42:48s-56s. doi: 10.1183/09031936.03.00420803. PMID: 12946001.
378. Peng R, Zhang XM, Ji YF, Chen TW, Yang L, Huang XH, Chi XX. Pancreatic duct patterns in acute pancreatitis: a MRI study. *PLoS One.* 2013 Aug 28;8(8):e72792. doi: 10.1371/journal.pone.0072792. PMID: 24015276; PMCID: PMC3755985.

379. Peng T, Dong LM, Zhao X, Xiong JX, Zhou F, Tao J, Cui J, Yang ZY. Minimally invasive percutaneous catheter drainage versus open laparotomy with temporary closure for treatment of abdominal compartment syndrome in patients with early-stage severe acute pancreatitis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2016 Feb;36(1):99-105. doi: 10.1007/s11596-016-1549-z. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26838748.
380. Penn DE, Draganov PV, Wagh MS, Forsmark CE, Gupte AR, Chauhan SS. Prospective evaluation of the use of fully covered self-expanding metal stents for EUS-guided transmural drainage of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc*. 2012 Sep;76(3):679-84. doi: 10.1016/j.gie.2012.04.457. Epub 2012 Jun 23. PMID: 22732874.
381. Petrov MS, Chong V, Windsor JA. Infected pancreatic necrosis: not necessarily a late event in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2011 Jul 21;17(27):3173-6. doi: 10.3748/wjg.v17.i27.3173. PMID: 21912463; PMCID: PMC3158390.
382. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips AR, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010 Sep;139(3):813-20. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.010. Epub 2010 Jun 9. PMID: 20540942.
383. Petrov MS, Vege SS, Windsor JA. Global survey of controversies in classifying the severity of acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jun;24(6):715-21. doi: 10.1097/MEG.0b013e328351d340. PMID: 22382706.
384. Petrov MS, Windsor JA. Classification of the severity of acute pancreatitis: how many categories make sense? *Am J Gastroenterol*. 2010 Jan;105(1):74-6. doi: 10.1038/ajg.2009.597. Epub 2009 Oct 20. PMID: 19844203.
385. Pezzilli R. Acute recurrent pancreatitis: an autoimmune disease? *World J Gastroenterol*. 2008 Feb 21;14(7):999-1006. doi: 10.3748/wjg.14.999. PMID: 18286678; PMCID: PMC2689427.
386. Powell JJ, Campbell E, Johnson CD, Siriwardena AK. Survey of antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis in the UK and Ireland. *Br J Surg*. 1999 Mar;86(3):320-2. doi: 10.1046/j.1365-2168.1999.01052.x. PMID: 10201771.

- 387.** Pupelis G, Austrums E, Snippe K, Berzins M. Clinical significance of increased intraabdominal pressure in severe acute pancreatitis. *Acta Chir Belg.* 2002 Apr;102(2):71-4. doi: 10.1080/00015458.2002.11679269. PMID: 12051093.
- 388.** Pupelis G, Plaudis H, Zeiza K, Drozdova N, Mukans M, Kazaka I. Early continuous veno-venous haemofiltration in the management of severe acute pancreatitis complicated with intra-abdominal hypertension: retrospective review of 10 years' experience. *Ann Intensive Care.* 2012 Dec 20;2 Suppl 1(Suppl 1):S21. doi: 10.1186/2110-5820-2-S1-S21. Epub 2012 Dec 20. PMID: 23281603; PMCID: PMC3527156.
- 389.** Radenkovic DV, Bajec D, Ivancevic N, Bumbasirevic V, Milic N, Jeremic V, Gregoric P, Karamarkovic A, Karadzic B, Mirkovic D, Bilanovic D, Scepanovic R, Cijan V. Decompressive laparotomy with temporary abdominal closure versus percutaneous puncture with placement of abdominal catheter in patients with abdominal compartment syndrome during acute pancreatitis: background and design of multicenter, randomised, controlled study. *BMC Surg.* 2010 Jul 12;10:22. doi: 10.1186/1471-2482-10-22. PMID: 20624281; PMCID: PMC2913911.
- 390.** Radenkovic DV, Johnson CD, Milic N, Gregoric P, Ivancevic N, Bezmarevic M, Bilanovic D, Cijan V, Antic A, Bajec D. Interventional Treatment of Abdominal Compartment Syndrome during Severe Acute Pancreatitis: Current Status and Historical Perspective. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:5251806. doi: 10.1155/2016/5251806. Epub 2015 Dec 29. PMID: 26839539; PMCID: PMC4709671.
- 391.** Ragozzino A, Manfredi R, Scaglione M, De Ritis R, Romano S, Rotondo A. The use of MRCP in the detection of pancreatic injuries after blunt trauma. *Emerg Radiol.* 2003 Apr;10(1):14-8. doi: 10.1007/s10140-003-0278-3. Epub 2003 Mar 26. PMID: 15290524.
- 392.** Rahman SH, Ibrahim K, Larvin M, Kingsnorth A, McMahon MJ. Association of antioxidant enzyme gene polymorphisms and glutathione status with severe acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2004 May;126(5):1312-22. doi: 10.1053/j.gastro.2004.02.002. PMID: 15131792.

- 393.** Rana SS, Bhasin DK, Rao C, Sharma R, Gupta R. Consequences of long term indwelling transmural stents in patients with walled off pancreatic necrosis & disconnected pancreatic duct syndrome. *Pancreatol.* 2013 Sep-Oct;13(5):486-90. doi: 10.1016/j.pan.2013.07.284. Epub 2013 Aug 7. PMID: 24075512.
- 394.** Rana SS, Bhasin DK, Sharma R, Gupta R. Factors determining recurrence of fluid collections following migration of intended long term transmural stents in patients with walled off pancreatic necrosis and disconnected pancreatic duct syndrome. *Endosc Ultrasound.* 2015 Jul-Sep;4(3):208-12. doi: 10.4103/2303-9027.162999. PMID: 26374578; PMCID: PMC4568632.
- 395.** Rana SS, Chaudhary V, Sharma R, et al. Comparison of abdominal ultrasound, endoscopic ultrasound and magnetic resonance imaging in detection of necrotic debris in walled-off pancreatic necrosis. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2016;4:50–53.
- 396.** Rana SS, Sharma V, Sharma RK, Chhabra P, Gupta R, Bhasin DK. Clinical significance of presence and extent of extrapancreatic necrosis in acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Apr;30(4):794-8. doi: 10.1111/jgh.12793. PMID: 25251298.
- 397.** Ranson JH, Pasternack BS. Statistical methods for quantifying the severity of clinical acute pancreatitis. *J Surg Res.* 1977 Feb;22(2):79-91. doi: 10.1016/0022-4804(77)90045-2. PMID: 839764.
- 398.** Raraty MG, Halloran CM, Dodd S, Ghaneh P, Connor S, Evans J, Sutton R, Neoptolemos JP. Minimal access retroperitoneal pancreatic necrosectomy: improvement in morbidity and mortality with a less invasive approach. *Ann Surg.* 2010 May;251(5):787-93. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181d96c53. PMID: 20395850.
- 399.** Rau B, Pralle U, Mayer JM, Beger HG. Role of ultrasonographically guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis. *Br J Surg.* 1998 Feb;85(2):179-84. doi: 10.1046/j.1365-2168.1998.00707.x. PMID: 9501810.
- 400.** Rau B, Schilling MK, Beger HG. Laboratory markers of severe acute pancreatitis. *Dig Dis.* 2004;22(3):247-57. doi: 10.1159/000082796. PMID: 15753607.
- 401.** Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grünert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute



- pancreatitis. *Gut*. 1997 Dec;41(6):832-40. doi: 10.1136/gut.41.6.832. PMID: 9462219; PMCID: PMC1891610.
- 402.** Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, Büchler MW, Wegscheider K, Bassi C, Puolakkainen PA, Beger HG. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg*. 2007 May;245(5):745-54. doi: 10.1097/01.sla.0000252443.22360.46. PMID: 17457167; PMCID: PMC1877072.
- 403.** Reckard JM, Chung MH, Varma MK, Zagorski SM. Management of intraabdominal hypertension by percutaneous catheter drainage. *J Vasc Interv Radiol*. 2005 Jul;16(7):1019-21. doi: 10.1097/01.RVI.0000157781.67279.72. PMID: 16002511.
- 404.** Reddy M, Jindal R, Gupta R, Yadav TD, Wig JD. Outcome after pancreatic necrosectomy: trends over 12 years at an Indian centre. *ANZ J Surg*. 2006 Aug;76(8):704-9. doi: 10.1111/j.1445-2197.2006.03835.x. PMID: 16916387.
- 405.** Rerknimitr R, Sherman S, Fogel EL, et al. Pancreatic duct leaks: results of endoscopic management [abstract]. *Gastrointest Endosc*. 2000; 51:AB139.
- 406.** Revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. Acute Pancreatitis Classification Working Group, April 9, 2008 [Electronic resource]. -2009. -Mode of access: <http://pancreasclub.com/resources/AtlantaClassification.pdf/>. -Date of access: 06.08.2009.
- 407.** Richards WO, Scovill W, Shin B, Reed W. Acute renal failure associated with increased intra-abdominal pressure. *Ann Surg*. 1983 Feb;197(2):183-7. doi: 10.1097/00000658-198302000-00010. PMID: 6600601; PMCID: PMC1353107.
- 408.** Rodriguez JR, Razo AO, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Warshaw AL, Fernández-del Castillo C. Debridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis: insights into indications and outcomes in 167 patients. *Ann Surg*. 2008 Feb;247(2):294-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e31815b6976. PMID: 18216536; PMCID: PMC3806106.
- 409.** Rompianesi G, Hann A, Komolafe O, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS. Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute

- pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr 21;4(4):CD012010. doi: 10.1002/14651858.CD012010.pub2. PMID: 28431198; PMCID: PMC6478262.
410. Rongione AJ, Kusske AM, Reber HA, Ashley SW, McFadden DW. Interleukin-10 reduces circulating levels of serum cytokines in experimental pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 1997 Mar-Apr;1(2):159-65; discussion 165-6. doi: 10.1016/s1091-255x(97)80104-7. PMID: 9834343.
  411. Runzi M, Niebel W, Goebell H, Gerken G, Layer P. Severe acute pancreatitis: nonsurgical treatment of infected necroses. *Pancreas.* 2005 Apr;30(3):195-9. doi: 10.1097/01.mpa.0000153613.17643.b3. PMID: 15782093.
  412. Sacks M., Encke A. Klassifikationen der akuten pancreatitis aus chirurgischer sicht // *Acta Chir.* – 1993. – Vol. 28. – P. 95-99.
  413. Sahel J. Endoscopic drainage of pancreatic cysts. *Endoscopy.* 1991 May;23(3):181-4. doi: 10.1055/s-2007-1010651. PMID: 1830548.
  414. Sakorafas GH, Tsiotos GG, Sarr MG. Extrapancreatic necrotizing pancreatitis with viable pancreas: a previously under-appreciated entity. *J Am Coll Surg.* 1999 Jun;188(6):643-8. doi: 10.1016/s1072-7515(99)00045-9. PMID: 10359357.
  415. Sandrasegaran K, Tann M, Jennings SG, Maglinte DD, Peter SD, Sherman S, Howard TJ. Disconnection of the pancreatic duct: an important but overlooked complication of severe acute pancreatitis. *Radiographics.* 2007 Sep-Oct;27(5):1389-400. doi: 10.1148/rg.275065163. PMID: 17848698.
  416. Sarner M, Cotton PB. Definitions of acute and chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol.* 1984 Sep;13(3):865-70. PMID: 6386242.
  417. Satoh K, Shimosegawa T, Masamune A, Hirota M, Kikuta K, Kihara Y, Kuriyama S, Tsuji I, Satoh A, Hamada S; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas.* 2011 May;40(4):503-7. doi: 10.1097/MPA.0b013e318214812b. PMID: 21499203.
  418. Schepers NJ, Bakker OJ, Besselink MG, Ahmed Ali U, Bollen TL, Gooszen HG, van Santvoort HC, Bruno MJ; Dutch Pancreatitis Study Group. Impact of characteristics of organ failure and infected necrosis on mortality in necrotising

- pancreatitis. *Gut*. 2019 Jun;68(6):1044-1051. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314657. Epub 2018 Jun 27. PMID: 29950344.
- 419.** Seewald S, Brand B, Groth S, Omar S, Mendoza G, Seitz U, Yasuda I, Xikun H, Nam VC, Xu H, Thonke F, Soehendra N. Endoscopic sealing of pancreatic fistula by using N-butyl-2-cyanoacrylate. *Gastrointest Endosc*. 2004 Apr;59(4):463-70. doi: 10.1016/s0016-5107(03)02708-1. PMID: 15044879.
- 420.** Seifert H, Biermer M, Schmitt W, Jürgensen C, Will U, Gerlach R, Kreitmair C, Meining A, Wehrmann T, Rösch T. Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: a multicentre study with long-term follow-up (the GEPARD Study). *Gut*. 2009 Sep;58(9):1260-6. doi: 10.1136/gut.2008.163733. Epub 2009 Mar 11. PMID: 19282306.
- 421.** Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Hirota M, Kimura Y, Takeda K, Isaji S, Koizumi M, Otsuki M, Matsuno S; JPN. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13(1):10-24. doi: 10.1007/s00534-005-1047-3. PMID: 16463207; PMCID: PMC2779368.
- 422.** Shalimov AA, Medvet skiĭ EB. Vnutrikletochnye mekhanizmy razvitiia patologicheskogo protsessa v podzheludochnoĭ zheleze [Intracellular mechanisms in the development of a pathological process in the pancreas]. *Klin Khir*. 1979 Nov;(11):19-24. Russian. PMID: 513518.
- 423.** Shanmugam V, Beattie GC, Yule SR, Reid W, Loudon MA. Is magnetic resonance cholangiopancreatography the new gold standard in biliary imaging? *Br J Radiol*. 2005 Oct;78(934):888-93. doi: 10.1259/bjr/51075444. PMID: 16177010.
- 424.** Sharma V, Rana SS, Sharma RK, Kang M, Gupta R, Bhasin DK. A study of radiological scoring system evaluating extrapancreatic inflammation with conventional radiological and clinical scores in predicting outcomes in acute pancreatitis. *Ann Gastroenterol*. 2015 Jul-Sep;28(3):399-404. PMID: 26129965; PMCID: PMC4480179.

425. Sharma VK, Howden CW. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas*. 2001 Jan;22(1):28-31. doi: 10.1097/00006676-200101000-00005. PMID: 11138967.
426. Singer MB, Gyr K, Sarles H. Revised classification of pancreatitis. *Gastroenterol*. 1985;89:683-5.
427. Singh VK, Bollen TL, Wu BU, Repas K, Maurer R, Yu S, Morteale KJ, Conwell DL, Banks PA. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Dec;9(12):1098-103. doi: 10.1016/j.cgh.2011.08.026. Epub 2011 Sep 3. PMID: 21893128.
428. Singhal S, Rotman SR, Gaidhane M, Kahaleh M. Pancreatic fluid collection drainage by endoscopic ultrasound: an update. *Clin Endosc*. 2013 Sep;46(5):506-14. doi: 10.5946/ce.2013.46.5.506. Epub 2013 Sep 30. PMID: 24143313; PMCID: PMC3797936.
429. Soto JA, Alvarez O, Múnera F, Yepes NL, Sepúlveda ME, Pérez JM. Traumatic disruption of the pancreatic duct: diagnosis with MR pancreatography. *AJR Am J Roentgenol*. 2001 Jan;176(1):175-8. doi: 10.2214/ajr.176.1.1760175. PMID: 11133562.
430. Sugimoto M, Sonntag DP, Flint GS, Boyce CJ, Kirkham JC, Harris TJ, Carr SM, Nelson BD, Barton JG, Traverso LW. A percutaneous drainage protocol for severe and moderately severe acute pancreatitis. *Surg Endosc*. 2015 Nov;29(11):3282-91. doi: 10.1007/s00464-015-4077-1. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25631111.
431. Sugrue M, Jones F, Janjua KJ, Deane SA, Bristow P, Hillman K. Temporary abdominal closure: a prospective evaluation of its effects on renal and respiratory physiology. *J Trauma*. 1998 Nov;45(5):914-21. doi: 10.1097/00005373-199811000-00013. PMID: 9820703.
432. Sun ZX, Huang HR, Zhou H. Indwelling catheter and conservative measures in the treatment of abdominal compartment syndrome in fulminant acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2006 Aug 21;12(31):5068-70. doi: 10.3748/wjg.v12.i31.5068. PMID: 16937509; PMCID: PMC4087416.

433. Sunamura M, Yamauchi J, Shibuya K, Chen HM, Ding L, Takeda K, Kobari M, Matsuno S. Pancreatic microcirculation in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 1998;5(1):62-8. doi: 10.1007/pl00009952. PMID: 9683756.
434. Sutton R, Criddle D, Raraty MG, Tepikin A, Neoptolemos JP, Petersen OH. Signal transduction, calcium and acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2003;3(6):497-505. doi: 10.1159/000075581. Epub 2003 Dec 11. PMID: 14673201.
435. Takahashi N, Papachristou GI, Schmit GD, Chahal P, LeRoy AJ, Sarr MG, Vege SS, Mandrekar JN, Baron TH. CT findings of walled-off pancreatic necrosis (WOPN): differentiation from pseudocyst and prediction of outcome after endoscopic therapy. *Eur Radiol*. 2008 Nov;18(11):2522-9. doi: 10.1007/s00330-008-1039-1. Epub 2008 Jun 18. PMID: 18563416.
436. Takeda K, Mikami Y, Fukuyama S, Egawa S, Sunamura M, Ishibashi T, Sato A, Masamune A, Matsuno S. Pancreatic ischemia associated with vasospasm in the early phase of human acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2005 Jan;30(1):40-9. PMID: 15632698.
437. Takeda K, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Sekimoto M, Hirota M, Kimura Y, Isaji S, Koizumi M, Otsuki M, Matsuno S; JPN. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13(1):42-7. doi: 10.1007/s00534-005-1050-8. PMID: 16463210; PMCID: PMC2779395.
438. Tan IK, Kua JS. Abdominal compartment syndrome and acute anuria. *Nephrol Dial Transplant*. 1998 Oct;13(10):2651-3. doi: 10.1093/ndt/13.10.2651. PMID: 9794580.
439. Tan V, Charachon A, Lescot T, Chafaï N, Le Baleur Y, Delchier JC, Paye F. Endoscopic transgastric versus surgical necrosectomy in infected pancreatic necrosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014 Dec;38(6):770-6. doi: 10.1016/j.clinre.2014.06.016. Epub 2014 Aug 19. PMID: 25153999.
440. Tann M, Maglinte D, Howard TJ, Sherman S, Fogel E, Madura JA, Lehman GA. Disconnected pancreatic duct syndrome: imaging findings and therapeutic

- implications in 26 surgically corrected patients. *J Comput Assist Tomogr*. 2003 Jul-Aug;27(4):577-82. doi: 10.1097/00004728-200307000-00023. PMID: 12886147.
- 441.** Tao HQ, Zhang JX, Zou SC. Clinical characteristics and management of patients with early acute severe pancreatitis: experience from a medical center in China. *World J Gastroenterol*. 2004 Mar 15;10(6):919-21. doi: 10.3748/wjg.v10.i6.919. PMID: 15040047; PMCID: PMC4727019.
- 442.** Tao J, Wang C, Chen L, Yang Z, Xu Y, Xiong J, Zhou F. Diagnosis and management of severe acute pancreatitis complicated with abdominal compartment syndrome. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2003;23(4):399-402. doi: 10.1007/BF02829428. PMID: 15015646.
- 443.** Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013 Sep;108(9):1400-15; 1416. doi: 10.1038/ajg.2013.218. Epub 2013 Jul 30. Erratum in: *Am J Gastroenterol*. 2014 Feb;109(2):302. PMID: 23896955.
- 444.** Thandassery RB, Yadav TD, Dutta U, Appasani S, Singh K, Kochhar R. Prospective validation of 4-category classification of acute pancreatitis severity. *Pancreas*. 2013 Apr;42(3):392-6. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182730d19. PMID: 23429498.
- 445.** Thoeni RF. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment. *Radiology*. 2012 Mar;262(3):751-64. doi: 10.1148/radiol.11110947. PMID: 22357880.
- 446.** Timmerhuis HC, van Dijk SM, Verdonk RC, Bollen TL, Bruno MJ, Fockens P, van Hooft JE, Voermans RP, Besselink MG, van Santvoort HC; Dutch Pancreatitis Study Group. Various Modalities Accurate in Diagnosing a Disrupted or Disconnected Pancreatic Duct in Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Dig Dis Sci*. 2021 May;66(5):1415-1424. doi: 10.1007/s10620-020-06413-0. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32594462; PMCID: PMC8053185.
- 447.** Tran DD, Cuesta MA. Evaluation of severity in patients with acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1992 May;87(5):604-8. PMID: 1595648.

448. Treatment of acute pancreatitis. The Society for Surgery of the Alimentary Tract Patient Care Committee. *J Gastrointest Surg.* 1998 Sep-Oct;2(5):487-8. PMID: 9935328.
449. Trikudanathan G, Attam R, Arain MA, Mallery S, Freeman ML. Endoscopic interventions for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2014 Jul;109(7):969-81; quiz 982. doi: 10.1038/ajg.2014.130. Epub 2014 Jun 24. PMID: 24957157.
450. Trikudanathan G, Tawfik P, Amateau SK, Munigala S, Arain M, Attam R, Beilman G, Flanagan S, Freeman ML, Mallery S. Early (<4 Weeks) Versus Standard ( $\geq$  4 Weeks) Endoscopically Centered Step-Up Interventions for Necrotizing Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2018 Oct;113(10):1550-1558. doi: 10.1038/s41395-018-0232-3. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30279466.
451. Trikudanathan G, Vege SS. Current concepts of the role of abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis - an opportunity or merely an epiphenomenon. *Pancreatology.* 2014 Jul-Aug;14(4):238-43. doi: 10.1016/j.pan.2014.06.002. Epub 2014 Jun 17. PMID: 25062870.
452. Trikudanathan G, Wolbrink DRJ, van Santvoort HC, Mallery S, Freeman M, Besselink MG. Current Concepts in Severe Acute and Necrotizing Pancreatitis: An Evidence-Based Approach. *Gastroenterology.* 2019 May;156(7):1994-2007.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.269. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30776347.
453. Tsuji Y, Takahashi N, Isoda H, Koizumi K, Koyasu S, Sekimoto M, Imanaka Y, Yazumi S, Asada M, Nishikawa Y, Yamamoto H, Kikuchi O, Yoshida T, Inokuma T, Katsushima S, Esaka N, Okano A, Kawanami C, Kakiuchi N, Shiokawa M, Kodama Y, Moriyama I, Kajitani T, Kinoshita Y, Chiba T. Early diagnosis of pancreatic necrosis based on perfusion CT to predict the severity of acute pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2017 Oct;52(10):1130-1139. doi: 10.1007/s00535-017-1330-5. Epub 2017 Apr 3. Erratum in: *J Gastroenterol.* 2017 Oct;52(10 ):1147-1148. PMID: 28374057.
454. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone

- pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;(5):CD009779. doi: 10.1002/14651858.CD009779.pub2. PMID: 22592743.
- 455.** Tyberg A, Karia K, Gabr M, Desai A, Doshi R, Gaidhane M, Sharaiha RZ, Kahaleh M. Management of pancreatic fluid collections: A comprehensive review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2016 Feb 21;22(7):2256-70. doi: 10.3748/wjg.v22.i7.2256. PMID: 26900288; PMCID: PMC4735000.
- 456.** Uhl W, Warshaw A, Imrie C, Bassi C, McKay CJ, Lankisch PG, Carter R, Di Magno E, Banks PA, Whitcomb DC, Dervenis C, Ulrich CD, Satake K, Ghaneh P, Hartwig W, Werner J, McEntee G, Neoptolemos JP, Büchler MW; International Association of Pancreatology. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis. *Pancreatology*. 2002;2(6):565-73. doi: 10.1159/000071269. PMID: 12435871.
- 457.** United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. British Society of Gastroenterology. *Gut*. 1998 Jun;42 Suppl 2(Suppl 2):S1-13. doi: 10.1136/gut.42.2008.s1. PMID: 9764029; PMCID: PMC1766590.
- 458.** Uomo G, Miraglia S. Indications for surgery in severe acute pancreatitis. Could it also be a "manometric" question? *JOP*. 2008 Mar 8;9(2):240-3. PMID: 18326938.
- 459.** van Baal MC, van Santvoort HC, Bollen TL, Bakker OJ, Besselink MG, Gooszen HG; Dutch Pancreatitis Study Group. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*. 2011 Jan;98(1):18-27. doi: 10.1002/bjs.7304. PMID: 21136562.
- 460.** van Brunschot S, Bakker OJ, Besselink MG, Bollen TL, Fockens P, Gooszen HG, van Santvoort HC; Dutch Pancreatitis Study Group. Treatment of necrotizing pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Nov;10(11):1190-201. doi: 10.1016/j.cgh.2012.05.005. Epub 2012 May 18. PMID: 22610008.
- 461.** van Brunschot S, Fockens P, Bakker OJ, Besselink MG, Voermans RP, Poley JW, Gooszen HG, Bruno M, van Santvoort HC. Endoscopic transluminal necrosectomy in necrotising pancreatitis: a systematic review. *Surg Endosc*. 2014 May;28(5):1425-38. doi: 10.1007/s00464-013-3382-9. Epub 2014 Jan 8. Erratum in: *Surg Endosc*. 2014 Jun;28(6):2003. PMID: 24399524.



462. van Brunschot S, Hollemans RA, Bakker OJ, Besselink MG, Baron TH, Beger HG, Boermeester MA, Bollen TL, Bruno MJ, Carter R, French JJ, Coelho D, Dahl B, Dijkgraaf MG, Doctor N, Fagenholz PJ, Farkas G, Castillo CFD, Fockens P, Freeman ML, Gardner TB, Goor HV, Gooszen HG, Hannink G, Lochan R, McKay CJ, Neoptolemos JP, Oláh A, Parks RW, Peev MP, Raraty M, Rau B, Rösch T, Rovers M, Seifert H, Siriwardena AK, Horvath KD, van Santvoort HC. Minimally invasive and endoscopic versus open necrosectomy for necrotising pancreatitis: a pooled analysis of individual data for 1980 patients. *Gut*. 2018 Apr;67(4):697-706. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313341. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28774886.
463. van Brunschot S, Schut AJ, Bouwense SA, Besselink MG, Bakker OJ, van Goor H, Hofker S, Gooszen HG, Boermeester MA, van Santvoort HC; Dutch Pancreatitis Study Group. Abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*. 2014 Jul;43(5):665-74. doi: 10.1097/MPA.0000000000000108. PMID: 24921201.
464. van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, Boermeester MA, Bollen TL, Bosscha K, Bouwense SA, Bruno MJ, Cappendijk VC, Consten EC, Dejong CH, van Eijck CH, Erkelens WG, van Goor H, van Grevenstein WMU, Haveman JW, Hofker SH, Jansen JM, Laméris JS, van Lienden KP, Meijssen MA, Mulder CJ, Nieuwenhuijs VB, Poley JW, Quispel R, de Ridder RJ, Römken TE, Scheepers JJ, Schepers NJ, Schwartz MP, Seerden T, Spanier BWM, Straathof JWA, Strijker M, Timmer R, Venneman NG, Vleggaar FP, Voermans RP, Witteman BJ, Gooszen HG, Dijkgraaf MG, Fockens P; Dutch Pancreatitis Study Group. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2018 Jan 6;391(10115):51-58. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32404-2. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29108721.
465. van Brunschot S, van Grinsven J, Voermans RP, Bakker OJ, Besselink MG, Boermeester MA, Bollen TL, Bosscha K, Bouwense SA, Bruno MJ, Cappendijk VC, Consten EC, Dejong CH, Dijkgraaf MG, van Eijck CH, Erkelens GW, van Goor H, Hadithi M, Haveman JW, Hofker SH, Jansen JJ, Laméris JS, van Lienden KP, Manusama ER, Meijssen MA, Mulder CJ, Nieuwenhuis VB, Poley JW, de Ridder RJ,

- Rosman C, Schaapherder AF, Scheepers JJ, Schoon EJ, Seerden T, Spanier BW, Straathof JW, Timmer R, Venneman NG, Vleggaar FP, Witteman BJ, Gooszen HG, van Santvoort HC, Fockens P; Dutch Pancreatitis Study Group. Transluminal endoscopic step-up approach versus minimally invasive surgical step-up approach in patients with infected necrotising pancreatitis (TENSION trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN09186711]. *BMC Gastroenterol.* 2013 Nov 25;13:161. doi: 10.1186/1471-230X-13-161. PMID: 24274589; PMCID: PMC4222267.
- 466.** van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, Fockens P, van Goor H, Bruno MJ, Besselink MG; Dutch Pancreatitis Study Group. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut.* 2017 Nov;66(11):2024-2032. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313595. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28838972.
- 467.** van Grinsven J, van Brunschot S, Bakker OJ, Bollen TL, Boermeester MA, Bruno MJ, Dejong CH, Dijkgraaf MG, van Eijck CH, Fockens P, van Goor H, Gooszen HG, Horvath KD, van Lienden KP, van Santvoort HC, Besselink MG; Dutch Pancreatitis Study Group. Diagnostic strategy and timing of intervention in infected necrotizing pancreatitis: an international expert survey and case vignette study. *HPB (Oxford).* 2016 Jan;18(1):49-56. doi: 10.1016/j.hpb.2015.07.003. Epub 2015 Dec 20. PMID: 26776851; PMCID: PMC4766363.
- 468.** van Grinsven J, van Brunschot S, van Baal MC, Besselink MG, Fockens P, van Goor H, van Santvoort HC, Bollen TL; Dutch Pancreatitis Study Group. Natural History of Gas Configurations and Encapsulation in Necrotic Collections During Necrotizing Pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 2018 Sep;22(9):1557-1564. doi: 10.1007/s11605-018-3792-z. Epub 2018 May 11. PMID: 29752684.
- 469.** van Grinsven J, van Dijk SM, Dijkgraaf MG, Boermeester MA, Bollen TL, Bruno MJ, van Brunschot S, Dejong CH, van Eijck CH, van Lienden KP, Boerma D, van Duijvendijk P, Hadithi M, Haveman JW, van der Hulst RW, Jansen JM, Lips DJ, Manusama ER, Molenaar IQ, van der Peet DL, Poen AC, Quispel R, Schaapherder AF, Schoon EJ, Schwartz MP, Seerden TC, Spanier BWM, Straathof JW, Venneman NG, van de Vrie W, Witteman BJ, van Goor H, Fockens P, van Santvoort HC,

- Besselink MG; Dutch Pancreatitis Study Group. Postponed or immediate drainage of infected necrotizing pancreatitis (POINTER trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2019 Apr 25;20(1):239. doi: 10.1186/s13063-019-3315-6. PMID: 31023380; PMCID: PMC6482524.
- 470.** van Grinsven J, van Santvoort HC, Boermeester MA, Dejong CH, van Eijck CH, Fockens P, Besselink MG; Dutch Pancreatitis Study Group. Timing of catheter drainage in infected necrotizing pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 May;13(5):306-12. doi: 10.1038/nrgastro.2016.23. Epub 2016 Mar 9. PMID: 26956064.
- 471.** van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ahmed Ali U, Schrijver AM, Boermeester MA, van Goor H, Dejong CH, van Eijck CH, van Ramshorst B, Schaapherder AF, van der Harst E, Hofker S, Nieuwenhuijs VB, Brink MA, Kruijdt PM, Manusama ER, van der Schelling GP, Karsten T, Hesselink EJ, van Laarhoven CJ, Rosman C, Bosscha K, de Wit RJ, Houdijk AP, Cuesta MA, Wahab PJ, Gooszen HG; Dutch Pancreatitis Study Group. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology*. 2011 Oct;141(4):1254-63. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.073. Epub 2011 Jul 8. PMID: 21741922.
- 472.** van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, van Goor H, Schaapherder AF, van Eijck CH, Bollen TL, van Ramshorst B, Nieuwenhuijs VB, Timmer R, Laméris JS, Kruijdt PM, Manusama ER, van der Harst E, van der Schelling GP, Karsten T, Hesselink EJ, van Laarhoven CJ, Rosman C, Bosscha K, de Wit RJ, Houdijk AP, van Leeuwen MS, Buskens E, Gooszen HG; Dutch Pancreatitis Study Group. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2010 Apr 22;362(16):1491-502. doi: 10.1056/NEJMoa0908821. PMID: 20410514.
- 473.** van Santvoort HC, Besselink MG, Horvath KD, Sinanan MN, Bollen TL, van Ramshorst B, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Videoscopic assisted retroperitoneal debridement in infected necrotizing pancreatitis. *HPB*

- (Oxford). 2007;9(2):156-9. doi: 10.1080/13651820701225688. PMID: 18333133; PMCID: PMC2020795.
- 474.** van Wanrooij RLJ, van Hooft JE. Prevention of post-ERCP pancreatitis: NSAID or pancreatic stent or both? *Endosc Int Open*. 2019 Jul;7(7):E869-E870. doi: 10.1055/a-0889-7796. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31288260; PMCID: PMC6609235.
  - 475.** vanSonnenberg E, Wittich GR, Chon KS, D'Agostino HB, Casola G, Easter D, Morgan RG, Walser EM, Nealon WH, Goodacre B, Stabile BE. Percutaneous radiologic drainage of pancreatic abscesses. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Apr;168(4):979-84. doi: 10.2214/ajr.168.4.9124154. PMID: 9124154.
  - 476.** Varadarajulu S, Bang JY, Sutton BS, Trevino JM, Christein JD, Wilcox CM. Equal efficacy of endoscopic and surgical cystogastrostomy for pancreatic pseudocyst drainage in a randomized trial. *Gastroenterology*. 2013 Sep;145(3):583-90.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.05.046. Epub 2013 May 31. PMID: 23732774.
  - 477.** Varadarajulu S, Christein JD, Tamhane A, Drelichman ER, Wilcox CM. Prospective randomized trial comparing EUS and EGD for transmural drainage of pancreatic pseudocysts (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2008 Dec;68(6):1102-11. doi: 10.1016/j.gie.2008.04.028. Epub 2008 Jul 21. PMID: 18640677.
  - 478.** Varadarajulu S, Noone TC, Tutuian R, Hawes RH, Cotton PB. Predictors of outcome in pancreatic duct disruption managed by endoscopic transpapillary stent placement. *Gastrointest Endosc*. 2005 Apr;61(4):568-75. doi: 10.1016/s0016-5107(04)02832-9. PMID: 15812410.
  - 479.** Varadarajulu S, Phadnis MA, Christein JD, Wilcox CM. Multiple transluminal gateway technique for EUS-guided drainage of symptomatic walled-off pancreatic necrosis. *Gastrointest Endosc*. 2011 Jul;74(1):74-80. doi: 10.1016/j.gie.2011.03.1122. Epub 2011 May 25. PMID: 21612778.
  - 480.** Varadarajulu S, Wilcox CM, Latif S, Phadnis M, Christein JD. Management of pancreatic fluid collections: a changing of the guard from surgery to endoscopy. *Am Surg*. 2011 Dec;77(12):1650-5. PMID: 22273224.

481. Vege SS, Chari ST. Organ failure as an indicator of severity of acute pancreatitis: time to revisit the Atlanta classification. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4):1133-5. doi: 10.1053/j.gastro.2005.02.059. PMID: 15825098.
482. Villatoro E, Bassi C, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD002941. doi: 10.1002/14651858.CD002941.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(5):CD002941. PMID: 17054156.
483. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 May 12;2010(5):CD002941. doi: 10.1002/14651858.CD002941.pub3. PMID: 20464721; PMCID: PMC7138080.
484. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998 Nov;26(11):1793-800. doi: 10.1097/00003246-199811000-00016. PMID: 9824069.
485. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. 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. *Intensive Care Med*. 1996 Jul;22(7):707-10. doi: 10.1007/BF01709751. PMID: 8844239.
486. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC. Ten reasons why we should NOT use severity scores as entry criteria for clinical trials or in our treatment decisions. *Crit Care Med*. 2010 Jan;38(1):283-7. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b785a2. PMID: 19730252.
487. Wall AJ. Peritoneal dialysis in the treatment of severe acute pancreatitis. *Med J Aust*. 1965 Aug 14;2(7):281-3. PMID: 5294145.
488. Walser EM, Nealon WH, Marroquin S, Raza S, Hernandez JA, Vasek J. Sterile fluid collections in acute pancreatitis: catheter drainage versus simple aspiration.

- Cardiovasc Intervent Radiol. 2006 Jan-Feb;29(1):102-7. doi: 10.1007/s00270-004-0220-4. PMID: 16283578.
- 489.** Wang T, Liu LY, Luo H, Dai RW, Liang HY, Chen T, Yan HT, Cui JF, Li NL, Yang W, Liu WH, Tang LJ. Intra-Abdominal Pressure Reduction After Percutaneous Catheter Drainage Is a Protective Factor for Severe Pancreatitis Patients With Sterile Fluid Collections. *Pancreas*. 2016 Jan;45(1):127-33. doi: 10.1097/MPA.0000000000000420. PMID: 26390416.
- 490.** Watts GT. Total pancreatectomy for fulminant pancreatitis. *Lancet*. 1963 Aug 24;2(7304):384. doi: 10.1016/s0140-6736(63)93061-7. PMID: 14044292.
- 491.** Weber CK, Adler G. From acinar cell damage to systemic inflammatory response: current concepts in pancreatitis. *Pancreatology*. 2001;1(4):356-62. doi: 10.1159/000055834. PMID: 12120214.
- 492.** Wellner UF, Kayser G, Lapshyn H, Sick O, Makowiec F, Höppner J, Hopt UT, Keck T. A simple scoring system based on clinical factors related to pancreatic texture predicts postoperative pancreatic fistula preoperatively. *HPB (Oxford)*. 2010 Dec;12(10):696-702. doi: 10.1111/j.1477-2574.2010.00239.x. PMID: 21083795; PMCID: PMC3003480.
- 493.** Werge M, Novovic S, Schmidt PN, Gluud LL. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2016 Sep-Oct;16(5):698-707. doi: 10.1016/j.pan.2016.07.004. Epub 2016 Jul 9. PMID: 27449605.
- 494.** Werner J, Feuerbach S, Uhl W, Büchler MW. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut*. 2005 Mar;54(3):426-36. doi: 10.1136/gut.2003.035907. PMID: 15710995; PMCID: PMC1774421.
- 495.** Whitcomb DC, Muddana V, Langmead CJ, Houghton FD Jr, Guenther A, Eagon PK, Mayerle J, Aghdassi AA, Weiss FU, Evans A, Lamb J, Clermont G, Lerch MM, Papachristou GI. Angiopoietin-2, a regulator of vascular permeability in inflammation, is associated with persistent organ failure in patients with acute pancreatitis from the United States and Germany. *Am J Gastroenterol*. 2010

- Oct;105(10):2287-92. doi: 10.1038/ajg.2010.183. Epub 2010 May 11. PMID: 20461065.
- 496.** Whitcomb DC. Acute pancreatitis: molecular biology update. *J Gastrointest Surg.* 2003 Dec;7(8):940-2. doi: 10.1016/j.gassur.2003.10.001. PMID: 14675701.
  - 497.** White TT. Pancreatitis. - Baltimore, Williams and Wilkins. -1966. - 214 p.
  - 498.** Wilcox CM, Varadarajulu S, Morgan D, Christein J. Progress in the management of necrotizing pancreatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010 Dec;4(6):701-8. doi: 10.1586/egh.10.75. PMID: 21108589.
  - 499.** Windsor JA. Infected pancreatic necrosis: drain first, but do it better. *HPB (Oxford).* 2011 Jun;13(6):367-8. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00313.x. Epub 2011 May 5. PMID: 21609367; PMCID: PMC3103091.
  - 500.** Wittau M, Hohl K, Mayer J, Henne-Bruns D, Isenmann R. The weak evidence base for antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* 2008 Nov-Dec;55(88):2233-7. PMID: 19260512.
  - 501.** Wittau M, Scheele J, Gözl I, Henne-Bruns D, Isenmann R. Changing role of surgery in necrotizing pancreatitis: a single-center experience. *Hepatogastroenterology.* 2010 Sep-Oct;57(102-103):1300-4. PMID: 21410076.
  - 502.** Wong YC, Wang LJ, Fang JF, Lin BC, Ng CJ, Chen RJ. Multidetector-row computed tomography (CT) of blunt pancreatic injuries: can contrast-enhanced multiphasic CT detect pancreatic duct injuries? *J Trauma.* 2008 Mar;64(3):666-72. doi: 10.1097/TA.0b013e31802c5ba0. PMID: 18332806.
  - 503.** Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013 Jul-Aug;13(4 Suppl 2):e1-15. doi: 10.1016/j.pan.2013.07.063. PMID: 24054878.
  - 504.** Working Party of the British Society of Gastroenterology; Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut.* 2005 May;54 Suppl 3(Suppl 3):iii1-9. doi: 10.1136/gut.2004.057026. PMID: 15831893; PMCID: PMC1867800.

505. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, Smith B, Banks PA, Conwell DL. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Aug;9(8):710-717.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2011.04.026. Epub 2011 May 12. PMID: 21645639.
506. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 2008 Dec;57(12):1698-703. doi: 10.1136/gut.2008.152702. Epub 2008 Jun 2. PMID: 18519429.
507. Xiao B, Zhang XM. Magnetic resonance imaging for acute pancreatitis. *World J Radiol*. 2010 Aug 28;2(8):298-308. doi: 10.4329/wjr.v2.i8.298. PMID: 21160684; PMCID: PMC2999333.
508. Xu T, Cai Q. Prophylactic antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis: results from a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(10):1249-58. doi: 10.1080/00365520802130175. PMID: 18609129.
509. Xue P, Deng LH, Zhang ZD, Yang XN, Wan MH, Song B, Xia Q. Effect of antibiotic prophylaxis on acute necrotizing pancreatitis: results of a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 May;24(5):736-42. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05758.x. Epub 2009 Feb 12. PMID: 19220676.
510. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(6):1252-61. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.068. PMID: 23622135; PMCID: PMC3662544.
511. Yao L, Huang X, Li Y, Shi R, Zhang G. Prophylactic antibiotics reduce pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Dig Surg*. 2010;27(6):442-9. doi: 10.1159/000318780. Epub 2010 Nov 11. PMID: 21071945.
512. Yasuda I, Nakashima M, Iwai T, Isayama H, Itoi T, Hisai H, Inoue H, Kato H, Kanno A, Kubota K, Irisawa A, Igarashi H, Okabe Y, Kitano M, Kawakami H, Hayashi T, Mukai T, Sata N, Kida M, Shimosegawa T. Japanese multicenter experience of endoscopic necrosectomy for infected walled-off pancreatic necrosis:



- The JENIPaN study. *Endoscopy*. 2013 Aug;45(8):627-34. doi: 10.1055/s-0033-1344027. Epub 2013 Jun 27. PMID: 23807806.
- 513.** Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, Itoi T, Sata N, Gabata T, Igarashi H, Kataoka K, Hirota M, Kadoya M, Kitamura N, Kimura Y, Kiriya S, Shirai K, Hattori T, Takeda K, Takeyama Y, Hirota M, Sekimoto M, Shikata S, Arata S, Hirata K. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015 Jun;22(6):405-32. doi: 10.1002/jhbp.259. Epub 2015 May 13. PMID: 25973947.
- 514.** Zerem E, Imamović G, Latić F, Mavija Z. Prognostic value of acute fluid collections diagnosed by ultrasound in the early assessment of severity of acute pancreatitis. *J Clin Ultrasound*. 2013 May;41(4):203-9. doi: 10.1002/jcu.21995. Epub 2012 Sep 18. PMID: 22987623.
- 515.** Zerem E, Imamovic G, Omerović S, Imširović B. Randomized controlled trial on sterile fluid collections management in acute pancreatitis: should they be removed? *Surg Endosc*. 2009 Dec;23(12):2770-7. doi: 10.1007/s00464-009-0487-2. Epub 2009 May 15. PMID: 19444515.
- 516.** Zhao G, Zhang JG, Wu HS, Tao J, Qin Q, Deng SC, Liu Y, Liu L, Wang B, Tian K, Li X, Zhu S, Wang CY. Effects of different resuscitation fluid on severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013 Apr 7;19(13):2044-52. doi: 10.3748/wjg.v19.i13.2044. PMID: 23599623; PMCID: PMC3623981.
- 517.** Zhong N, Topazian M, Petersen BT, Baron TH, Chari ST, Gleeson FC, Levy MJ, Kendrick ML, Vege SS. Endoscopic drainage of pancreatic fluid collections into fourth portion of duodenum: a new approach to disconnected pancreatic duct syndrome. *Endoscopy*. 2011;43 Suppl 2 UCTN:E45-6. doi: 10.1055/s-0030-1255902. Epub 2011 Feb 1. PMID: 21287446.
- 518.** Zhu AJ, Shi JS, Sun XJ. Organ failure associated with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2003 Nov;9(11):2570-3. doi: 10.3748/wjg.v9.i11.2570. PMID: 14606099; PMCID: PMC4656543.

- 519.** Zhu L, Lu J, Yang J, Sun P. Early-phase peritoneal drainage and lavage in a rat model of severe acute pancreatitis. *Surg Today*. 2016 Mar;46(3):371-8. doi: 10.1007/s00595-015-1172-9. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25893772.

Показатель	Панкреатит	
	Билиарный	Алкогольный
<b>При поступлении:</b>		
возраст больного, лет	> 70	> 55
лейкоцитоз, ммЗ	> 18,000	> 16,000
глюкоза сыворотки, ммоль/л	> 12	> 11
ЛДГ сыворотки, МЕ	> 400	> 300
АСТ сыворотки, МЕ	> 250	> 250
<b>В течение первых 48 ч:</b>		
снижение гематокрита, %	>10	> 10
повышение азота мочевины, ммоль/л	> 0,8	> 1,8
уровень кальция, ммоль/л	< 2	< 2
РаО <sub>2</sub> артериальной крови, мм рт. ст.	<60	< 60
дефицит оснований, мэкв/л	> 5	> 4
расчетная потеря (секвестрация) жидкости, л	> 4	> 6

**ТОП при  $Ranson \geq 3$  баллов**

BISAP, один балл за каждый критерий
Уровень мочевины крови >8,9 ммоль/л
Нарушение сознания
Наличие ССВР
Возраст >60 лет
Наличие плеврального выпота

**ТОП при BISAP  $\geq 2$  баллов**

**Шкала Imrie-Glasgow (один балл за каждый критерий).**

Критерий	Показатель
Возраст	> 55 лет
Лейкоцитоз	> 15 x 10 <sup>9</sup> /л
Глюкоза крови	> 10 ммоль/л
Мочевина крови	> 16 ммоль/л
РаО <sub>2</sub>	< 60 мм рт. ст.
Кальций	< 2 ммоль/л
ЛДГ	> 600 IU/л
АСАТ/АЛАТ	> 100 IU/л
Альбумин	< 32 г/л

**ТОП при Imrie  $\geq 3$  баллов**

**Шкала комы Глазго (GCS)**

Учитывается одно значение в каждой категории

Словесная реакция	ориентирован	5
	заторможен	4
	ответ не попад	3
	невнятные звуки	2
	ответа нет	1
Двигательная реакция	выполняет команды	5
	указывает локализацию боли	4
	сгибательная реакция на боль	3
	подкорковые движения	2
	разгибательная реакция на боль	1
Реакция глаз	спонтанная	4
	на голос	3
	на боль	2
	нет	1
Суммарный показатель GCS:		

### Шкала SIRS – (Sistemic inflammatoryrespons syndrom)

Каждый из признаков равен одной единице

показатель	параметр
Температура тела	выше 38 или ниже 36 С
ЧСС	более 90 в минуту
ЧДД	более 20 в минуту
Количество лейкоцитов в периферической крови	более 12000 или менее 4000

$\geq 2$  баллов подтверждают наличие SIRS

### Шкала оценки полиорганной дисфункции (SOFA)

Оценка	Показатель	1	2	3	4
Оксигенация	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> mm.Hg	<400	<300	<200	<100
Коагуляция	Тромбоциты, x10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>	<150	<100	<50	<20
Печень	Билирубин, мг/дл (мкмоль/л)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	>12,0 (>204)
Сердечно-сосудистая система	Гипотензия или степень инотропной поддержки	АДср.<70 mm.Hg	Допамин <5 или Добутамин	>5 или адреналин <0,1или норадреналин <0,1	<6
ЦНС	Показатель по шкале Glasgow	13-14	10-12	6-9	<6
Почки	Креатинин, мг/дл (мкмоль/л) V мочеотделения	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440) или <500 мл/сут	>5,0(>440) или <200 мл/сут
Интерпретация результатов оценки по шкале SOFA					
Число систем	Балл SOFA	Летальность	Число систем	Балл SOFA	Летальность
0	0-2	до 9%	3	9-12	до 69%
1	3-4	до 22%	4 и более	13 и более	83% и более
2	6-8	до 38%			

### Модифицированная шкала Маршала (MODS II).

Вид недостаточности органов	Значения показателей, баллы				
	0	1	2	3	4
Дыхательная (PaO2/FiO2)	>400	301-400	201-300	101-200	≤101
Почки* (креатинин плазмы, мкмоль/л)	≤134	134-169	170-310	311-439	>439
Сердечно-сосудистая (Систолическое артериальное давление, mm Hg) †	>90	<90 есть ответ на инфузию	<90 нет ответа на инфузию	<90, pH<7.3	<90, pH<7.2
Оценка FiO2 для невентилируемых больных:					
Расход дополнительного кислорода, л/мин			FiO2 (%)		
обычный воздух			21		
2			25		
4			30		
6-8			40		
9-10			50		
Наличие 2-х и более баллов в любой системе указывают на наличие органной недостаточности.					
*Баллы пациентов с ранее существовавшей хронической почечной недостаточностью зависят от степени дальнейшего ухудшения исходной функции почек. Коррекция сывороточного креатинина не осуществляется при значениях ≥134 мкмоль/л					
† Нет инотропной поддержки					

## Шкала АРАСНЕ II

## А Острые физиологические изменения

	выше нормы					ниже нормы			
Физиологические показатели	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
1. Ректальная температура, °C	>41	39 - 40,9		38,5 - 38,9	36 - 38,4	34 - 35,9	32 - 33,9	30 - 31,9	< 29,9
2. Среднее АД, мм рт.ст. (ДДх2+СД)/3	>160	130-159	110-129		70-109		50-69		<49
3. ЧСС	>180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39
4. Частота дыханий	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
(независимо от вентилизации)									
5. Оксигенация А-aD <sub>O2</sub> или P <sub>aO2</sub> (мм рт.ст.) а FI <sub>O2</sub> > 50% значение А-aD <sub>O2</sub>	>500	350-499	200-349		<200				
б FI <sub>O2</sub> < 50% только P <sub>aO2</sub>					PO2 >70	PO2 61-70		PO2 55-60	PO2 <55
6. pH артериальной крови	>7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
7. Na <sup>+</sup> сыворотки, ммоль/л	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
8. K <sup>+</sup> сыворотки, ммоль/л	>7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
9. Креатинин сыворотки, мг% (Удвоить значение для острой почечной недостаточности)	>3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
10. Гематокрит, %	>60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
11. Лейкоциты, в мм3	>40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
12. Показатель шкалы комы Глазго	показатель Глазго								
13. НСО <sub>2</sub> сыворотки (в венозной крови, ммоль/л) (Не рекомендуется, Используется при отсутствии газов артериальной крови)	>52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	<15

Примечание: FI<sub>O2</sub> - содержание кислорода во вдыхаемом воздухе;  
А-aD<sub>O2</sub> - альвеолярно-артериальное различие парциального напряжения кислорода.

**В. Возрастной показатель**

Возраст, лет	баллы
≤44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥ 75	6

**С. Показатель хронических заболеваний**

Если в анамнезе у больного имеются данные о тяжелых нарушениях функций внутренних органов или нарушениях иммунитета, его состояние оценивают следующим образом:

**а) пациент, которому оперативное вмешательство не было выполнено или после экстренной операции, - 5 баллов;**

**б) пациент после проведения плановой операции - 2 балла.**

Необходимы доказательства наличия нарушений функций внутренних органов или иммунодефицита до поступления в клинику согласно следующим критериям:

**Печень:** морфологически доказанный цирроз печени; верифицированная печеночная гипертензия, эпизоды кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, связанные с портальной гипертензией; предшествующие эпизоды печеночной недостаточности; энцефалопатии; комы.

**Сердечно-сосудистая система:** Стенокардия IV функционального класса согласно Нью-Йоркской классификации.

**Дыхательная система:** Хронические рестриктивные, обструктивные или сосудистые заболевания легких, приводящие к значительному ограничению физической нагрузки (например, невозможность подниматься по лестнице или обслуживать себя); доказанная хроническая гипоксия, гиперкапния, вторичная полицитемия, тяжелая легочная гипертензия ( $> 40$  мм рт.ст.), зависимость от искусственной вентиляции легких.

**Почки:** Повторные процедуры гемодиализа в течение длительного времени.

**Иммунодефицит:** больному проводят терапию, снижающую сопротивляемость организма инфекциям (иммуносупрессивные препараты, химиотерапия, облучение, длительная терапия стероидами или высокие дозы), или у пациента имеется тяжелое заболевание, снижающее сопротивляемость организма инфекциям (например, лейкоemia, лимфома, СПИД).

**Показатель APACHE-II: сумма баллов А + В + С**

А. Суммарный показатель острых физиологических изменений (APS) \_\_\_\_\_

Б. Возрастной показатель \_\_\_\_\_

С. Показатель хронических заболеваний \_\_\_\_\_

**Итоговый показатель APACHE-II** \_\_\_\_\_

**ТОП при APACHE II  $\geq 8$  баллов**



**КТ-шкала Balthazar (CTSI)****а) некроз поджелудочной железы**

Объем некроза ПЖ, %	Баллы
Нет некроза	0
Менее 30%	2
Некроз от 30 до 50%	4
Более 50%	6

**б) парапанкреатические воспалительные изменения**

Индекс	Баллы	Описание поражения ПЖ
A	0	Нормальная ПЖ
B	1	Локальное/диффузное увеличение ПЖ + гиподенсивные включения с нечеткими контурами, расширение панкреатического протока
C	2	Значительные изменения ткани ПЖ (B)+ воспалительные изменения в перипанкреатической клетчатке
D	3	Вышеуказанные изменения (C) + единичные жидкостные образования вне ПЖ
E	4	D + два или более жидкостных образований или газ в панкреатической/перипанкреатической области

**Прогноз осложнений и летальности по КТ-индексу Balthazar.**

Индекс тяжести	Осложнения (%)	Летальность (%)
0-3	8	3
4-6	35	6
7-10	92	17

**ТОП при CTSI  $\geq 3$  баллов**

**КТ- критерии некроза ПЖ и воспалительных изменений по Mortele.**

Характер изменений, выявляемых при МСКТ	Баллы
Нормальная ПЖ	0
Значительные изменения ткани ПЖ с (или без) воспалительными изменениями в перипанкреатической клетчатке	2
Панкреатические или перипанкреатические жидкостные скопления или перипанкреатический некроз	4
<b>Площадь некроза ПЖ, %</b>	
нет	0
Менее 30%	2
Более 30%	4
Экстрапанкреатические осложнения: выпот в плевральных полостях, асцит, сосудистые осложнения, паренхимальные осложнения, осложнения со стороны ЖКТ.	2

**Классификации ОП после пересмотра классификации Атланты (сравнение классификаций RAC и DBC).**

Классификация ревизии Атланты (RAC)	Классификация указателей (DBC)
<b>Легкий ОП</b> Нет ОН Нет локальных или системных осложнений	<b>Легкий ОП</b> Нет ОН и Нет (пери)панкреатического некроза
<b>ОП средней тяжести</b> Транзиторная ОН (<48ч) Локальные или системные осложнения с персистирующей ОН	<b>ОП средней тяжести</b> Транзиторная ОН и/или Стерильный (пери)панкреатический некроз
<b>Тяжелый ОП</b> Персистирующая ОН или ПОН (>48ч)	<b>Тяжелый ОП</b> Персистирующая ОН или Инфицированный (пери)панкреатический некроз
	<b>Критический ОП</b> Персистирующая ОН и Инфицированный (пери)панкреатический некроз

**Шкала экстрапанкреатических воспалительных КТ изменений  
(ExtraPancreatic Inflammation on CT (EPIC) score)**

<b>Показатели экстрапанкреатического воспаления</b>	<b>баллы</b>
<b><i>Реактивный плеврит</i></b>	
Нет	0
Односторонний	1
двусторонний	2
<b><i>Асцит в одной из локализаций</i></b> (около селезенки, около печени, межпечельно, в малом тазу)	
Нет	0
Одна локализация	1
Более чем 1 локализация	2
<b><i>Воспалительные изменения в забрюшинном пространстве</i></b>	
Нет	0
Односторонние	1
Двусторонние	2
<b><i>Воспалительные изменения брыжейки тонкой кишки</i></b>	
Нет	0
Есть	1

**0-3 балла - смертность 0%**

**7 баллов - смертность 67%**