

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*



Токарев Марк Валерьевич

**Синдром повреждения панкреатического протока при остром панкреатите:  
ранняя диагностика, лечение**

3.1.9. Хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор  
Дюжева Татьяна Геннадьевна

Москва – 2024

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ПОВРЕЖДЕНИЕ ПРОТОКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ: НЕОБХОДИМОСТЬ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЕ (обзор литературы) .....	15
1.1 Современная концепция острого панкреатита.....	15
1.2 Критерии тяжести острого панкреатита .....	17
1.3 Повреждение протока поджелудочной железы при некротическом панкреатите .....	24
1.4 Диагностика синдрома повреждения протока поджелудочной железы .....	26
1.5 Лечение больных острым панкреатитом с учетом повреждения протока поджелудочной железы .....	29
1.6 Конфигурация некроза поджелудочной железы. Роль в ранней диагностике повреждения протока поджелудочной железы и тактике лечения острого панкреатита .....	31
1.7 Выводы по главе 1 .....	35
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	37
2.1 Критерии включения, исключения и невключения.....	37
2.2 Общая характеристика клинических наблюдений .....	37
2.3 Определение тяжести острого панкреатита .....	40
2.4 Методы исследования.....	41
2.5 Оценка некроза поджелудочной железы по данным мультиспиральной компьютерной томографии .....	43
2.6 Оценка парапанкреатита.....	46
2.7 Лечение.....	50
2.7.1 Консервативное лечение.....	50
2.7.2 Чрескожные пункционно-дренирующие вмешательства .....	50
2.7.3 Эндоскопические вмешательства при остром панкреатите .....	51

2.7.4 Оперативное лечение.....	52
2.8 Методы статистического исследования.....	53
ГЛАВА 3. ПОВРЕЖДЕНИЕ ПРОТОКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗОНЕ ГЛУБОКОГО НЕКРОЗА ПАРЕНХИМЫ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ.....	54
3.1 Результаты мультиспиральной компьютерной томографии у 147 больных.....	54
3.2 Оценка тяжести больных интерстициальным и некротическим панкреатитом по интегральным шкалам APACHE II, Marshall, BISAP и длительности органной недостаточности.....	57
3.3 Местные осложнения (парапанкреатит) у пациентов с острым панкреатитом.....	66
3.4 Результаты лечения.....	72
3.5 Выводы по главе 3.....	77
ГЛАВА 4. ЗНАЧЕНИЕ ПЕРФУЗИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ГЛУБОКОГО НЕКРОЗА И ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРОТОКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПЕРВЫЕ ДВА ДНЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА.....	79
4.1 Скорость артериального кровотока (AF) у больных с острым панкреатитом.....	80
4.2 Клинические примеры.....	86
4.3 Тяжесть течения острого панкреатита.....	91
4.4 Панкреатический свищ и парапанкреатит.....	93
4.5 Выводы по главе 4.....	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	96
ВЫВОДЫ.....	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107

ПРИЛОЖЕНИЕ А ..... 127

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Систематический обзор, проведенный Хiao и соавт [119], показал, что общая заболеваемость острым панкреатитом в мире составляет 30-40 случаев на 100 000 населения в год, без статистически значимой разницы между мужчинами и женщинами. Несмотря на современные методы лечения и диагностики летальность при тяжелом остром панкреатите с развитием органной недостаточности остается на высоком уровне, варьируя от 30 до 40% [65, 150]. При этом за последние 20 лет произошел рост показателей заболеваемости и случаев госпитализаций [65, 143, 171].

В современной литературе, зарубежных рекомендациях с целью оценки тяжести больных с ОП отдается предпочтение основным клиническим системам оценки APACHE II, Marshall и BISAP. Они акцентируют внимание на проявлениях системной воспалительной реакции и органной недостаточности, оценивая основные клинические показатели гомеостаза и не дают информацию о возможных локальных осложнениях. В то же время, в 16-50% случаев некроза ПЖ развивается частичное или полное повреждение главного панкреатического протока, которое приводит к образованию внутреннего панкреатического свища, с высокой активностью альфа амилазы в жидкостных скоплениях и распространенному парапанкреатиту, потенцируя развитие органной недостаточности. В литературе это состояние известно как разобщение панкреатического протока (disconnected pancreatic duct syndrome (DPDS)). Критериев ранней диагностики повреждения протока ПЖ при некротическом панкреатите, согласно данным литературы, нет. Однако, в нашей клинике (Т.Г.Дюжева и соавт. 2013 г [20]) для диагностики нарушения целостности протока ПЖ в зоне некроза паренхимы предложен и обоснован новый классификационный критерий – конфигурация некроза поджелудочной железы. Он основан на синтопии глубокого некроза паренхимы (более 50% в сагиттальной плоскости) и жизнеспособной ткани железы. Этот

критерий позволил выявить группу больных с предикторами распространенного парапанкреатита, обусловленного повреждением протока в зоне глубокого некроза и выделением сока, секретлируемого в дистальных отделах железы, в парапанкреатическое пространство. Данные о наличии предикторов повреждения протока ПЖ, глубоком некрозе ПЖ 1 типа конфигурации позволяют выделить «угрожаемую» группу больных на ранней стадии ОП, которым с помощью миниинвазивных вмешательств осуществляют дренирование панкреатического протока или чрескожное дренирование жидкостных скоплений с высокой активностью альфа-амилазы.

«Золотым стандартом» диагностики некроза паренхимы поджелудочной железы является компьютерная томография с внутривенным контрастированием, выполненная через 72 часа от появления первых симптомов [158]. Временные ограничения являются существенным недостатком данного метода, с учетом того, что информацию о наличии некроза паренхимы ПЖ следует получить как можно раньше. В мировой литературе появляется все больше данных о диагностических возможностях перфузионной компьютерной томографии (пКТ) в первые 72 часа болезни. Yoshihisa Tsuji в своем исследовании [111], показал высокую чувствительность (до 100%) и специфичность (95.3%) пКТ, что позволило выявить больных с некрозом поджелудочной железы в 1 сутки болезни. Однако до настоящего времени ни в одном исследовании не изучалась возможность перфузионной компьютерной томографии в диагностике повреждения протока ПЖ с развитием DPD- синдрома в первые 1-2 дня болезни.

### **Степень разработанности темы исследования**

Зарубежные рекомендации по лечению ОП последней декады [57, 73, 120] акцентируют свое внимание на клинических системах оценки тяжести больных острым панкреатитом, таких как APACHE II, Marshall, BISAP [63, 123, 170]. В сравнении со шкалами, основанных на данных МСКТ с внутривенным контрастированием Balthazar (1990) [163] или mCTSI (2004) [144] нет значимой

разницы в прогнозе летального исхода у пациентов с тяжелым течением ОП. В тоже время, в работах нашего отдела [20, 37] освещается проблема оценки тяжести ОП, основанная на данных о повреждении протока поджелудочной железы, как фактора формирования панкреатического свища, распространенного перипанкреатита и жидкостных скоплений, что определяет течение ОП. Результаты этих исследований вошли в национальные клинические рекомендации по ОП 2020 [32].

Впервые, понятие повреждения протока ПЖ или *disconnected pancreatic duct syndrom* введено Ричардом Козареком в 1996 году [115]. Однако только в последнее десятилетие появляется все больше крупных исследований по данной проблеме. В проспективном исследовании Maatman Т.К. и соавт. (2020) [57] выявлена высокая частота DPDS у пациентов с некрозом паренхимы ПЖ (299/647,46.2%). Автор Sandrasegaran К. (2007) [42] пишет о проблеме DPDS как важном, но пропущенном осложнении острого панкреатита. Повреждение протока ПЖ фигурирует в консесусах [104, 186], как показание к инвазивным вмешательствам, которые следует выполнять в поздние сроки болезни (4-8 недель) при наличии клинически значимых осложнений. В тоже время имеются работы, посвященные раннему дренированию отключенной некротическим процессом части ПЖ при DPD-синдроме (Bang J.Y., 2018 [77]; Maatman Т.К., 2020 [57]). При этом диагностика повреждения протока ПЖ при ОП не стандартизована.

МСКТ является “золотым стандартом” диагностики некроза ПЖ [134, 135], только через 72 часа болезни. В тоже время, авторы Tsuji [111, 177], Климова и соавт. (2021) [16] получили схожую чувствительность (99%) и специфичность (95,3%) в диагностике некроза поджелудочной железы в первые два дня болезни при использовании перфузионной компьютерной томографии. Однако данных о повреждении протока ПЖ, конфигурации и глубине некроза в этих исследованиях не приводилось.

Таким образом, эта работа посвящена ранней диагностике повреждения протока ПЖ с помощью пКТ в первые 2 дня ОП, сопоставлении клинической значимости интегральных шкал APACHE II, Marshall, BISAP, длительности

органной недостаточности с конфигурацией некроза ПЖ в стратификации больных ОП. Это необходимо для определения целесообразности новых подходов к лечению.

### **Цель и задачи исследования**

Улучшение результатов лечения больных панкреонекрозом путем ранней диагностики повреждения протока поджелудочной железы в зоне некроза и уточнения показаний к миниинвазивным вмешательствам в первую фазу болезни.

Задачи исследования:

1. Выполнить КТ и провести стратификацию пациентов ОП по группам с наличием и разными типами конфигурации некроза ПЖ и определить интегральные и клинические показатели тяжести в каждой группе.

2. Сравнить данные критериев тяжести Apache II, Marshall, BISAP, наличие и длительность органной недостаточности с выраженностью парапанкреатита у пациентов с факторами риска повреждения протока в зоне некроза ПЖ и без них.

3. Изучить возможности перфузионной КТ для прогнозирования глубокого некроза поджелудочной железы и повреждения протока ПЖ в первые 2 дня ОП.

4. Провести анализ лечения больных в 1 фазу острого панкреатита. Выявить особенности лечения больных с глубоким некрозом 1 типа конфигурации, причины неудовлетворительных результатов и возможные пути их устранения.

### **Научная новизна**

Впервые на основании сравнения данных перфузионной КТ, выполненной в 1-2 день острого панкреатита, с показателями стандартной МСКТ, проведенной на 3-9 день болезни, показана возможность раннего прогнозирования глубокого некроза поджелудочной железы с вероятностью повреждения панкреатического протока, что целесообразно для планирования миниинвазивных вмешательств в первую фазу болезни.

Проведено сравнение клинических (органной недостаточность) и интегральных показателей (APACHE II, Marshall, BISAP) с конфигурацией некроза ПЖ и изучена роль распространенного парапанкреатита в качестве критерия тяжести, обусловленного повреждением протока ПЖ. Панкреатический свищ доказан высокой активностью альфа-амилазы в жидкостных скоплениях.

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

Исследование определяет механизм развития тяжелого острого панкреатита на основании глубины и конфигурации некроза поджелудочной железы, включающую предикторы повреждения протока ПЖ (глубина некроза более 50% и 1 тип конфигурации) с образованием внутреннего панкреатического свища, что является отражением патоморфологического процесса развития распространенного парапанкреатита. Ранняя диагностика повреждения протока поджелудочной железы необходима для стратификации больных с наибольшим риском локальных осложнений, выступающим в качестве показаний к ранним миниинвазивным вмешательствам. Клинические системы оценки тяжести ОП (APACHE II, Marshall, BISAP) акцентируют внимание только на вероятности летального исхода, не представляя информацию о субстрате болезни.

Показана целесообразность раннего проведения перфузионной компьютерной томографии для прогнозирования некротического панкреатита, статистически определен диапазон показателей артериального кровотока, который позволяет на 1-2 день острого панкреатита прогнозировать конфигурацию некроза с повреждением протока поджелудочной железы.

Разработан диагностический алгоритм, основанный на данных перфузионной и стандартной компьютерной томографии, для выделения группы больных с риском поражения протока поджелудочной железы. Этим пациентам в первую фазу болезни целесообразно выполнить предупредительные миниинвазивные вмешательства по восстановлению проходимости протока в зоне глубокого некроза или осуществить чрескожное пункционное дренирование

прогрессирующих жидкостных скоплений вследствие формирования внутреннего панкреатического свища.

### **Методология и методы исследования**

В работе использовались общие и частные методы исследования, метод математической статистики, а также специальные методы оценки микроциркуляторного русла в ткани-мишени при использовании перфузионной КТ.

Были определены статистические показатели групп пациентов. Для описания качественных данных учитывались абсолютные частоты и проценты от общего числа наблюдений. Обработка качественных данных проводилась с использованием критерия хи-квадрат или критерия Фишера. Количественные переменные, распределение которых отличалось от нормального, описывались через среднее значение и стандартную ошибку среднего. Количественные данные, распределение которых было нормальным, описывались при помощи медианы и квартилей.

Для сравнения групп использован однофакторный дисперсионный анализ с апостериорным тестом Тьюки (Analysis Of Variances, ANOVA), t-критерий Стьюдента, u-критерия Манна-Уитни. Для признаков, распределение которых отличалось от нормального, использовались критерий Манна-Уитни. Различия показателей считали достоверными при уровне значимости менее 5% ( $p < 0,05$ ). Статистическая обработка данных производилась с использованием открытого статистического пакета The jamovi project (2022). jamovi (Version 2.3) (Australia).

Работа проводилась в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации – «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 года и Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 года № 266. Протокол диссертационного исследования на тему «Синдром повреждения

панкреатического протока при остром панкреатите: ранняя диагностика, лечение.” был одобрен Локальным комитетом по этике при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 01-21 от 22.01.2021).

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

1. Повреждение протока поджелудочной железы в зоне некроза паренхимы играет важную роль в патогенезе тяжелого острого панкреатита. Предиктором повреждения протока является глубокий некроз паренхимы при 1 типе конфигурации, приводя к образованию внутреннего панкреатического свища, что подтверждено высокой активностью альфа-амилазы в жидкостных скоплениях. Установлено, что у пациентов данной группы достоверно преобладают распространенные формы парапанкреатита, чаще развиваются органная и полиорганная недостаточности, возникает потребность в инвазивных вмешательствах и отмечены летальные исходы.

2. Интегральные шкалы APACHE II Marshall наряду с клиническим показателем длительности органной недостаточности способны отражать тяжесть острого панкреатита, однако не дают представления о субстрате болезни и выборе лечебной тактики. Глубина и конфигурация некроза содержат информацию не только о тяжести панкреатита, но и о факторах риска повреждения протока поджелудочной железы, что позволяет определить показания к ранним миниинвазивным вмешательствам, направленным на перевод внутреннего панкреатического свища в наружный.

3. Разработана методика прогнозирования глубокого некроза поджелудочной железы с вероятным повреждением протока поджелудочной железы в 1-2 день острого панкреатита при использовании перфузионной КТ. Показано, что снижение линейной скорости артериального кровотока в пределах 39-53 мл/мин/100 мл является предиктором глубокого некроза с повреждением протока. В зоне неглубокого некроза линейная скорость кровотока была достоверно выше

( $p < 0,001$ ), составила от 74 до 96 мл/мин/100 мл, у пациентов с интерстициальным панкреатитом – варьировала в интервале от 94 до 113 мл/мин/100 мл. Показана целесообразность использования результатов для планирования ранних миниинвазивных вмешательств.

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

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия, направления исследований: пункты паспорта специальности № 2 (разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний), № 3 (обобщение интернационального опыта в отдельных странах, разных хирургических школ и отдельных хирургов).

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

С целью получения достоверных результатов в работу включено 172 больных перенесших острый панкреатит и получивших лечение в отделении хирургии ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина» Департамента Здравоохранения Москвы с 2016 г. по 2022 г. Результаты, сравнение групп, были определены с помощью статистического анализа. Статистическая обработка данных производилась с использованием открытого статистического пакета The jamovi project (2022, Version 2.3) (Australia), MS Excel 2019. Для сравнения групп использован однофакторный дисперсионный анализ с апостериорным тестом Тьюки (Analysis Of Variances, ANOVA), t-критерий Стьюдента, u-критерия Манна-Уитни. Для признаков, распределение которых отличалось от нормального, использовались критерий Манна-Уитни. Качественные показатели различных групп сравнивались с применением критерия  $\chi^2$ . Различия показателей считали достоверными при уровне значимости менее 5% ( $p < 0,05$ ). Работа проводилась в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации – «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с

поправками 2013 года и Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 года № 266. Протокол диссертационного исследования на тему «Синдром повреждения панкреатического протока при остром панкреатите: ранняя диагностика, лечение» был одобрен Локальным комитетом по этике при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

Основные положения и результаты исследования были представлены на следующих конференциях:

XXIX Международном конгрессе ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии», 9-11 ноября 2022, город Москва.

XXX Международном конгрессе ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» 4 – 6 октября 2023 года. Душанбе, Таджикистан.

4 Съезде общероссийской общественной организации «Российское общество хирургов гастроэнтерологов» «Инновации и перспективные разработки в хирургической гастроэнтерологии», приуроченного к 100-летию НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, 9-10 ноября 2023, город Москва.

### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие в разработке дизайна исследования, постановке задач и их реализации. Автором лично проведены набор пациентов, обработка статистических данных, интерпретация данных лучевых методов диагностики, участие в лечении больных. Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, полученные автором внедрены в практику.

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертационной работы опубликовано 5 работ, из них: в научных журналах, входящих в международную базу данных SCOPUS – 3 научные статьи (1 клинический случай); 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 129 страницах компьютерной печати и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы и приложения. Текст иллюстрирован 14 таблицами (из них 4 в Приложении), 43 рисунками. Список литературы содержит 186 источников, из них 56 на русском и 130 на английском и других языках.

# ГЛАВА 1. ПОВРЕЖДЕНИЕ ПРОТОКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ: НЕОБХОДИМОСТЬ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЕ (обзор литературы)

## 1.1 Современная концепция острого панкреатита

Острый панкреатит – одно из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта, встречающихся в экстренной хирургической практике. ОП занимает 3 место по распространенности в структуре выявляемых нозологий, уступая острому аппендициту и холециститу. Большинство случаев протекают в легкой форме, без осложнений. Однако в 10-20% развивается тяжелые формы панкреатита, сопровождающиеся некрозом паренхимы поджелудочной железы, парапанкреатической жировой клетчатки или и того, и другого. Согласно статистике, в Российской Федерации за 2017 г. – 155 567 человек, в 2018 г. – 153 331 зафиксировано случаев госпитализации больных с любыми формами острого панкреатита. Причем в 2017 г. умерло 4 234 пациента (2,7%), а в 2018 г. – 4 231 (2,8%) [51, 83].

Острый панкреатит представляет собой асептическое воспаление демаркационного типа, в основе которого лежат некроз ацинарных клеток поджелудочной железы и ферментная агрессия, с последующим расширяющимся некрозом и дистрофией железы, при которых возможно поражение окружающих тканей и отдаленных органов и присоединение вторичной гнойной инфекции. Ведущая роль в патогенезе токсемии при остром панкреатите принадлежит ферментам поджелудочной железы: трипсин, липаза, фосфолипаза – А2, лизосомным ферментам, которые вызывают окислительный стресс, липидный дистресс-синдром, тромбоз капилляров, гипоксию, ацидоз, гиперметаболизм, повреждение мембран клеток и эндотелия [5, 96, 137].

По этиологии выделяют следующие группы острого панкреатита: 1) Острый алкогольно-алиментарный панкреатит – 8.5-60,7% [97, 162]; 2) Острый билиарный панкреатит (возникает из-за обтурации большого дуоденального сосочка

вследствие различных причин, таких как холедохолитиаз, неоплазии, воспалительных заболеваний этой зоны) до 47% [5, 141]; 3) Острый травматический панкреатит (постманипуляционный или пост-РХПГ панкреатит) до 15% [71, 110]; Другие этиологические формы причины: аутоиммунные процессы, сосудистая недостаточность, васкулиты, лекарственные препараты (гидрохлортиазид, гормональные препараты для системного применения, меркаптопурин), инфекционные заболевания (вирусный паротит, гепатит, цитомегаловирус), аллергические факторы (лаки, краски, запахи строительных материалов, анафилактический шок), дисгормональные процессы при беременности и менопаузе, заболевания близлежащих органов (гастродуоденит, пенетрирующая язва, опухоли гепатопанкреатодуоденальной области) – 22.6 – 40,9% [60, 97].

По характеру течения заболевания, его как клинических проявлений, так и патогенетических механизмов, а также различных подходов и методов лечения в настоящее время выделяют 2 фазы течения ОП. Первая фаза длится в течение первых двух недель от появления симптомов. Далее следует вторая фаза, которая может затягиваться на период от недель до нескольких месяцев [9, 16, 43]. В первую фазу происходит формирование очагов некроза в паренхиме поджелудочной железы или окружающей клетчатке различного объема, с развитием местной воспалительной реакции и последующей ферментемией и эндотоксикозом. Как правило, это приводит к нарушению микроциркуляции, отеку тканей и развитию органной недостаточности. Максимальный срок формирования некроза в поджелудочной железе обычно составляет трое суток, после этого срока он в дальнейшем не прогрессирует. Однако при тяжелом панкреатите период его формирования гораздо меньше (как правило, 24 – 36 часов) [131]. Вторая фаза – это фаза секвестрации некротической ткани, которая начинается, как правило с 3 недели заболевания [99]. Асептическая секвестрация — стерильный панкреонекроз характеризуется образованием изолированного скопления жидкости в области ПЖ и постнекротических псевдокист ПЖ. Септическая фаза развивается при инфицировании некротической ткани паренхимы ПЖ и брюшинной клетчатки.

Инфицированный панкреонекроз может иметь различные клинические формы: абсцесс или гнойно-некротический парапанкреатит. Панкреонекроз в стадии гнойных осложнений при несанированных скоплениях может приводить к развитию сепсиса, прогрессированию органной или полиорганной недостаточности, рефрактерной к интенсивной терапии. Так же сами гнойные очаги могут приводить к осложнениям в виде развития забрюшинной флегмоны, гнойного перитонита, аррозивных кровотечений, формированию дигестивных свищей [3, 9].

*Классификационные системы.* В настоящее время существует множество классификационных систем острого панкреатита, каждая из которых имеет определенные плюсы и минусы. Часть классификаций основаны на рентгенологических и ультразвуковых критериях, часть на клинических и лабораторных данных. Большинство из критериев перекликаются у различных авторов, а иногда интерпретируются совершенно по-разному. Vollen и соавторы, пересмотрев более четырёхсот научных работ, опубликованных в течение 20 лет, выявили, что определения классификации Атланты 1992 года более чем в пятидесяти процентов случаев приводились в альтернативной интерпретации, что приводило к путанице у практикующих специалистов [40, 80]. Пациенты в тяжелой группе по классификации Атланты 1992, с учетом современных концепций лечения острого панкреатита, миниинвазивных методов оперативных вмешательств, лучшего понимания патофизиологии органной недостаточности, современных средств визуализации, включают подгруппы с достоверно разными исходами [40,172]. Это все побуждало к пересмотру классификационных критериев и определений.

## **1.2 Критерии тяжести острого панкреатита**

В работе “Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis.” 2004 года Джонсона и соавторов [134] сообщалось, что персистирующая органная недостаточность, длящаяся более 2 суток в течение

первых 7 дней болезни, достоверно чаще приводила к летальному исходу или развитию местных осложнений. Благоприятный клинический прогноз и меньший срок пребывания в стационаре наблюдался у тех пациентов, у кого разрешение органной недостаточности наступило в течение первых 2 суток. В исследование были включены 290 больных с прогнозируемым тяжелым течением острого панкреатита, из 78 больниц в 18 клинических центрах Великобритании. В то же время, ретроспективное исследование Эдинбургского университета 759 больных острым панкреатитом показало, что четверть пациентов с синдромом стойкой системной воспалительной реакции умерли, по сравнению с 8% с транзиторной ССВР и 0,7% у пациентов без признаков синдрома системной воспалительной реакции [40,75].

Эти и другие исследования показали, что наличие органной недостаточности и ее длительность занимает одно из центральных мест в стратификации больных ОП. При длительности органной недостаточности более 48 ч, вероятность летального исхода достоверно выше. Этап заболевания с выраженной ССВР, обычно, предшествует органной недостаточности, и если у больного отмечаются критерии системной воспалительной реакции, то существенно возрастает риск развития органной недостаточности. Именно поэтому таких пациентов также можно отнести в угрожающую группу и, соответственно, выбрать более агрессивную тактику лечения на ранних стадиях заболевания [75].

Почти одновременно в 2012 году были опубликованы две новые классификации острого панкреатита: основанная на детерминантах классификация тяжести острого панкреатита (Determinant-Based Classification of Acute Pancreatitis Severity (BDC)) и Пересмотренная классификация Атланты 2012 года (Revised Atlanta Classification 2012 (RAC)) [40,82, 95]. BDC основана на глобальном опросе 528 панкреатологов из 55 стран, в том числе из России (Дюжева Т.Г., Гольцов В.Р.). На Всемирном конгрессе Международной панкреатической ассоциации (Кочи, Индия) 2011 г. около 100 специалистов предприняли попытку согласовать основные определения новой классификационной системы. Классификация Атланты 2012 года стала результатом интерактивного сотрудничества 11

национальных и международных панкреатических обществ. RAC представляет собой более обширную систему, чем BDC: помимо классификации тяжести, она предлагает четкое определение диагностики острого панкреатита, выделяет начало боли как важный момент для понимания болезни и определяет отдельные локальные осложнения, а также разделяет интерстициальный и некротический панкреатиты [40,186]. Пересмотренная атлантская классификация имеет три степени тяжести: легкая, среднетяжелая и тяжелая, в зависимости от наличия и длительности органной недостаточности, а также местных или системных осложнений. В то же время, BDC имеет еще 4 степень тяжести: критическая, основанную на двух основных детерминантах смертности: панкреонекроз и органная недостаточность [40].

Nawaz и соавт. провели проспективное исследование 256 пациентов и классифицировали степень тяжести по трем оценочным системам: Revised Atlanta Classification 2012, Atlanta Classification 1992 и Determinant-Based Classification of Acute Pancreatitis Severity. Результаты показали, что классификации BDC и RAC достаточно точно прогнозировали клинические исходы (смертность, госпитализация в отделение интенсивной терапии и длительность пребывания в отделении интенсивной терапии) и превосходили первую классификацию Atlanta [40,165]. В 2013 китайское ретроспективное исследование, в котором было включено 395 больных, продемонстрировало схожие результаты. Авторы сделали вывод, что все три классификационные системы определяли тяжесть ОП. Однако RAC и BDC превосходили Atlanta 1992 и были сопоставимы в прогнозировании основных клинических исходов, осложнений и потребности в инвазивных вмешательствах [40,76].

В исследовании 553 больных ОП, проведенным в течение 7 лет Choi и соавт. показали, что классификация Атланты 2012 г. убедительную корреляцию с исходами болезни, несмотря на то что в анализ не были включена фаза гнойных осложнений. В то же время, пациентов в группе с критериями тяжелого ОП и с инфицированным панкреонекрозом (в классификации BDC соответствует критической стадии) в связи с выраженным разрывом в летальности более чем в 4

раза, следует рассматривать отдельно от пациентов без него [40,85]. В проспективной работе 2014 г. было проанализировано 543 эпизода ОП у 459 больных. В результате исследования было показано, что различные критерии тяжести в ранее приведенных классификационных системах были связаны с достоверной разностью длительности пребывания в стационаре и, конкретно, в отделениях реанимации и интенсивной терапии, внутрибольничной смертности и в частоте оперативных вмешательств. В то же время, не обнаружено статистически значимых различий между RAC и классификации детерминант, после объединения тяжелой и критической степени тяжести [40,179].

*Прогнозирование тяжелого острого панкреатита.* Для прогнозирования тяжелого острого панкреатита были разработаны различные оценочные системы, однако данные о прогнозе неоднозначны и разнородны [88,122]. Большинство оценок прогноза ОП сфокусировано на смерти как исходе. Учитывая общее снижение смертности в последние годы, стоит задуматься о том, должна ли смерть оставаться основным прогностическим исходом при панкреатите [40,173,185]. Другой аспект заключается в том, что для стратификации пациентов по большинству шкал тяжести требуется более 24 часов [173]. Ретроспективное когортное исследование 2 462 больных, поступивших в больницу с острым панкреатитом в Великобритании, приводит данные, что большинство больных были переведены в отделение интенсивной терапии в течение первых 72 часов после поступления [40,123].

Большинство оценочных систем применяются при поступлении больного в стационар или в течение первых 2 суток пребывания в нем. Они основываются на клинических проявлениях, данных анамнеза, лабораторных и инструментальных методов исследования. Примеры таких прогностических классификационных систем: Критерии Рансона (1974) [78], оценка Глазго – Имри (1978) [40,109], Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) [160], Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) (1984) [178], Sequential Organ Failure Assessment(SOFA) [175], индекс тяжести КТ (CTSI) [71], Marshall score [146], Bedside index for severity in acute pancreatitis (BISAP)(2008) [74], японская оценочная система [122, 133].

Возраст, наличие органной недостаточности, ее длительность, иммунодефицит, историю хронических заболеваний, лихорадку, артериальное давление, частоту пульса, частоту дыхания, индекс массы тела, уровень сознания, выраженность системной воспалительной реакции (уровень лейкоцитов или С-реактивного белка), уровень гематокрита, количество тромбоцитов, уровень глюкозы крови, креатинина, водно-электролитный баланс, альбумин в плазме, насыщение гемоглобина кислородом, рН, дефицит оснований- основные факторы, включенные в большинство вышеперечисленных классификационных систем [40].

Предикторы, которые встречаются почти во всех вышеперечисленных системах оценки включают: возраст, наличие органной недостаточности, ее длительность, иммунодефицит, историю хронических заболеваний, лихорадку, артериальное давление, частоту пульса, частоту дыхания, индекс массы тела, уровень сознания, выраженность системной воспалительной реакции (уровень лейкоцитов или С-реактивного белка), уровень гематокрита, количество тромбоцитов, уровень глюкозы крови, уровень креатинина, водно-электролитный баланс, альбумин в плазме, насыщение гемоглобина кислородом, рН, дефицит оснований [40].

Модифицированная оценочная шкала Marshall отражена в Атлантском консенсусе как одна из систем прогнозирования тяжелого ОП с оценкой органной дисфункции. Она использует  $pO_2 / FiO_2$  в качестве параметров для оценки дыхательной системы, сывороточный креатинин в ммоль/л или мг/дл для оценки функции почек и артериальное давление в мм рт.ст. для сердечно-сосудистой системы. Из-за своей простоты в использовании ей отдают предпочтение ряд зарубежных авторов [61, 134, 170].

В ретроспективном исследовании, включающем 161 пациента, оценивались значения различных интегральных шкал в первую фазу деструктивного панкреатита. Cho J. и соавт. установили, что при Ranson более 3 баллов, BISAP более 2 баллов, APACHE-II более 8 баллов, CTSI  $\geq 3$  баллов и С-реактивный белок  $> 210$  мг/л в первые 72 часа болезни прогнозируют развитие тяжелого некротического панкреатита. Авторы показали, что различные балльные системы

одинаково точно предсказывают тяжесть острого панкреатита, но APACHE-II обладает наибольшей точностью в предсказании именно тяжелого острого панкреатита [89].

APACHE II оценивает тяжесть, наличие хронических заболеваний и 12 физиологических параметров, которые не являются специфическими для острого панкреатита. Она является широко проверенным инструментом и может быть выполнена в любое время, но у нее есть недостатки. Она громоздка и в некоторых стационарах невозможен определение части параметров на этапе первичного диагностического звена [149]. Прогностическая ценность оценки по классификации Рансона достигала 49% при чувствительности около 87% и специфичности около 77,5%, оценки по Глазго – до 66%. В тоже время, прогностическая точность по APACHE II варьировала достигала 80% на 2 сутки болезни. Стоит отметить, только через 2 суток болезни целесообразно использование данных классификационных критериев, что не дает возможность оценивать риск развития тяжелого панкреатита при обращении больных в хирургический стационар. Однако, несмотря на их очевидные недостатки, балльные системы оценки могут быть полезны для подтверждения или исключения тяжелого течения ОП [121].

Прикроватный индекс тяжести острого панкреатита (Bedside index for severity in acute pancreatitis, BISAP) – разработанная в 2009 г. прогностическая система оценки тяжести. BISAP — это аббревиатура параметров, оцениваемых в баллах : уровень мочевины крови  $>8,9$  ммоль/л, синдром системного воспалительного ответа, изменение психического статуса, возраст старше 50 лет, наличие плеврального выпота при ультразвуковом или рентгенографическом исследовании [185]. BISAP был выведен на основе популяционных данных 17992 пациентов [173]. Эта оценка представляет собой сильно упрощенную систему оценок, которая по точности прогнозирования летального исхода сопоставима с APACHE-II и может быть легко применена на ранних стадиях болезни. Основной фокус этого исследования стало своевременное выявление пациентов с высоким риском летального исхода прежде, чем проявятся признаки полиорганной

недостаточности. Анализ более трехсот больных острым панкреатитом показал, что BISAP может предсказывать тяжесть ОП, вероятность развития органной дисфункции и летального исхода так же хорошо, как APACHE-II, и достоверно лучше, чем уровень С-реактивного белка, классификация Ranson, CTIS. 2 балла и больше был статистически значимым отсечением для диагностики острого панкреатита с органной недостаточностью [40, 88, 79, 137]. Также существуют исследования, показывающие взаимосвязь высокого индекса массы тела как фактор риска развития тяжелого острого панкреатита, локальных осложнений или смерти [149, 159].

*Тяжесть ОП по данным КТ.* Как известно, компьютерная томография с внутривенным контрастированием обеспечивает высокую чувствительность диагностики некроза паренхимы близкой к 100% через 72 часа от появления первых симптомов [6, 19, 23, 25, 36, 163]. Balthazar и соавт. вывел КТ-индекс тяжести, который классифицировал панкреатит в зависимости от выраженности воспалительной реакции, наличия жидкостных скоплений и объема некроза по данным МСКТ, и представлял сумму баллов некроза ПЖ и воспалительных изменений. Возрастание баллов индекса тяжести с 3 до 6 и далее до 10, приводило к увеличению процента осложнений с 8 до 35 и 92, а летальности, соответственно, с 3% до 6% и 17%. Хотя КТ-индекс тяжести позволяет прогнозировать воспалительные осложнения, он не дает информации о взаимосвязи с объемом паренхимального некроза и не позволяет определять тактику лечения. Международные рекомендации ассоциации экстренной хирургии не выделяет преимущества этого индекса по сравнению с лабораторными или клиническими критериями тяжести ОП. В этой, как и во многих других классификациях проблему повреждения протока ПЖ не рассматривают, несмотря на его очевидную патофизиологическую значимость в развитии тяжелых форм острого панкреатита, в формировании стойких панкреатических внутренних и наружных свищей, распространенного парапанкреатита. В нашей клинике Дюжевой Т.Г. и соавт [37] разработаны новые классификационные критерии ОП (глубина и конфигурация

некроза ПЖ), основанные на данных КТ, делающие акцент на формирование повреждения панкреатического протока в зоне некроза.

### **1.3 Повреждение протока поджелудочной железы при некротическом панкреатите**

Известно, что около 20% всех случаев заболевания острым панкреатитом имеют тяжелую форму течения болезни. У таких пациентов чаще всего развивается некроз паренхимы поджелудочной железы [58, 117, 158]. Некроз паренхимы поджелудочной железы встречается у примерно пятой части больных ОП [72, 94, 111, 112, 131, 158, 181]. От 16 и до 50% у пациентов данной группы наблюдаются стойкие жидкостные скопления, внутренние и наружные панкреатические фистулы, часто не поддающиеся консервативному лечению [101, 103, 165]. Подобные состояния развиваются на фоне частичного или полного повреждения главного панкреатического протока. Причем, оставшаяся дистальная часть жизнеспособной паренхимы продолжает выделять панкреатический сок, богатый ферментами. Физиологическая эвакуация секрета в двенадцатиперстную кишку нарушена, вследствие чего он поступает в парапанкреатическое пространство, вызывая развитие парапанкреатита, персистирующих острых жидкостных скоплений и панкреатических свищей [102, 136]. Данное состояние впервые было описано американским доктором Ричардом Козарекком в 1996 году. Он ввел термин “Disconnected pancreatic duct syndrome” или синдром повреждения главного панкреатического протока [136].

DPDS чаще всего рассматривается как позднее осложнение острого панкреатита, что может привести к выбору неверной тактики лечения на ранних этапах [101]. Так, согласно данным Mario Pelaez-Luna и соавт., опубликованным в ретроспективном исследовании, среднее время от постановки диагноза острого некротического панкреатита и до постановки диагноза DPD-синдрома составило 56 дней (диапазон от 3 до 251 дня) [99]. Обычно в клинической практике можно заподозрить развитие DPDS при наличии стойких острых жидкостных скоплений,

которые часто невосприимчивы к консервативному лечению (включая чрескожное дренирование). Наиболее встречаемыми осложнениями повреждения протока ПЖ, указанных в недавнем проспективном исследовании, требующими лечения с использованием инвазивных вмешательств, были рецидивирующие псевдокисты (40,9%), наружные и внутренние панкреатические свищи (21,9%), рецидивирующий острый панкреатит (12%) [103]. Пациенты с DPDS проходят сложный и длительный курс лечения, часто требующий многократных оперативных вмешательств. При этом повышается риск других осложнений, включая инфекцию, кровотечение и тромбоз в системе воротной вены [16, 128]. Позже в ходе болезни может развиваться атрофия поджелудочной железы с признаками хронического панкреатита, приводящая к экзокринной и эндокринной недостаточности [92].

DPDS часто оставался незамеченным и недооценивался до недавнего времени из-за неоднородности клинической картины, отсутствия четко определенных диагностических критериев, а также его низкой осведомленности среди клиницистов [139]. Сроки и спектр клинических проявлений DPD-синдрома могут сильно варьироваться и создают диагностическую проблему. Последствия повреждения протока зависят от множества факторов, включая этиологию, место повреждения, наличие дистально расположенной жизнеспособной паренхимы и ее объем, характер повреждения (полное/частичное), а также объем секреции поджелудочной железы [84, 138]. Ранее сообщалось, что частота DPDS варьировалась в диапазоне от 16% до 46,3% [104]. Однако недавнее крупное проспективное исследование подтвердило высокую частоту синдрома повреждения панкреатического протока у пациентов с острым некротическим панкреатитом (299/647, 46,2%) [104]. Также в индийском исследовании 2020 года было проанализировано 179 пациентов с изолированным некрозом (walled of pancreatic necrosis), которым устанавливали внутрипросветные стенты под эндоультразвуковым контролем, DPDS при этом был выявлен у 138 (77,1%) больных [83]. Банг и его коллеги показали, что развитие DPDS было связано с

наличием изолированных некротических скоплений (WON), которые обычно были более крупными и носили множественный характер [128].

Согласно отечественным данным внутренний панкреатический свищ потенцирует развитие распространенного парапанкреатита, выступая предиктором развития органной недостаточности и, как следствие, тяжелого течения болезни [38]. Таким образом, существует нехватка надежных эпидемиологических данных, касающихся заболеваемости и естественной истории DPDS при некротическом панкреатите. Масштабы проблемы и ее последствия требуют активизации усилий по ее ранней диагностике и лечению, поскольку многим из этих пациентов с нераспознанным DPDS по-прежнему будут требоваться многочисленные хирургические вмешательства, снижающие качество жизни, помимо увеличения затрат и длительного пребывания в больнице [103].

#### **1.4 Диагностика синдрома повреждения протока поджелудочной железы**

В настоящий момент существует множество работ, указывающих на преимущество того или иного метода диагностики. Однако до сих пор “золотого стандарта” в диагностике синдрома повреждения панкреатического протока при ОП нет [53, 102, 184]. В ряде исследований указывается, что средний срок диагностики повреждения протока ПЖ составляет 14 дней от манифестации болезни, в американской работе медиана диагностики DPDS составила 163 дня после возникновения первых симптомов [98, 166].

В клинической практике подозрение на нарушение или отсоединение протока поджелудочной железы возникает, если содержание амилазы в дренажной жидкости более чем в три раза превышает нормальный уровень амилазы в сыворотке крови [84, 98]. Существует ряд критериев, определяющих возможное наличие DPDS после при использовании мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием (МСКТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) или эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ):

– Участок некроза в проксимальной части поджелудочной железы не менее 2 см и жизнеспособный дистальный участок паренхимы поджелудочной железы [83, 84, 150].

– Впадение главного панкреатического протока в зону некроза под углом 90 градусов [83, 84, 150].

– При эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии наличие свободной экстравазации контраста за пределы панкреатического протока [83, 84, 150].

Различие между ранним и поздним DPDS в мировой литературе проводится не часто. Вышеупомянутые рентгенологические изменения обычно не наблюдаются на ранней стадии ОП (<2 недель), когда развивается заболевание и некроз паренхимы. Однако ко 2 неделе, после завершения демаркационной трансформации и отграничения некроза паренхимы, соответствующие изменения DPDS обычно распознаются у большинства пациентов.

Золотой стандарт диагностики некроза паренхимы поджелудочной железы является компьютерная томография с внутривенным контрастированием, выполненная через 72 часа от начала появления первых симптомов [23, 107, 134], однако в мировой литературе указана ее недостаточная чувствительность в ранней диагностике повреждения протока ПЖ, в связи с выраженной инфильтрацией ткани и сложности дифференцировки зон транзиторной ишемии или гипоперфузии [161]. В британских и японских гайдлайнах по лечению острого панкреатита указывается, что ранние КТ-сканирования не показывают участков некроза или ишемии и не меняют клинического лечения в течение первой недели болезни. В случаях, когда клинический диагноз неясен, рекомендуется МСКТ, особенно для исключения перфорации полых органов или мезентериальной ишемии [40, 93, 151].

С учетом временных ограничений МСКТ в диагностике некроза ПЖ, в литературе появились работы, направленные на исследования более ранних методов визуализации паренхимы ПЖ, таких как перфузионная компьютерная томография (пКТ). Перфузионная компьютерная томография является одним из самых передовых методов визуализации оценки кровообращения в тканях-

мишенях [153, 177]. По мнению японских авторов, в проспективном мультицентровом исследовании, этот метод показал высокую чувствительность (до 100%) и специфичность (95.3%) в диагностике некроза паренхимы ПЖ даже на ранних сроках ОП [108, 177]. Tsuji в проспективном исследовании 78 случаев ОП с 2009 по 2012 года. показал, что перфузионная компьютерная томография может предсказать развитие полиорганной недостаточности, основываясь на диагностике панкреонекроза на ранней стадии тяжелого ОП [108]. Однако до настоящего времени ни в одном исследовании не изучались возможности ранней диагностики повреждения протока ПЖ при использовании пКТ.

МРТ является менее используемым методом диагностики ОП из-за его стоимости, доступности и более длительного времени процедуры. Однако более детальную характеристику содержимого жидкостных или некротических скоплений, анатомии протоков поджелудочной железы можно получить именно при использовании МРТ, в отличие от КТ [145]. В ретроспективном исследовании при МРХПГ удалось выявить 21/23 (91,3%) пациентов с повреждением протока ПЖ, подтвержденным при ЭРХПГ у пациентов с тяжелым острым панкреатитом [90]. Однако, исследовании из Китая 2019 года авторами были получены неудовлетворительные результаты, в котором МРХПГ смог точно идентифицировать только 2 пациента с DPDS из 31 (6,5%) [114]. Стоит отметить, что возможность визуализации отключенного панкреатического протока в дистальной части паренхимы является преимуществом МРХПГ по сравнению с РХПГ. Хотя изображения поперечного сечения, включая КТ и МРТ/МРХПГ полезны, они не могут надежно дифференцировать некроз паренхимы поджелудочной железы и некроз протоков. Поэтому для окончательной диагностики DPDS требуется выполнение ЭРХПГ с выявлением экстравазации контрастного препарата из русла протока ПЖ. Для определения роли МРХПГ в диагностике DPDS необходимы более масштабные, хорошо продуманные исследования.

ЭРХПГ является важным методом подтверждения DPD-синдрома, поскольку он определяет анатомию протока ПЖ путем прямого контрастирования и считается

наиболее достоверным методом для выявления полного или частичного повреждения основного протока ПЖ. Панкреатограмма выявляет наличие закупоренного основного протока в месте некроза и может демонстрировать экстравазацию контраста без заполнения дистальной части протока [98]. Место разрыва протока является переменным; в ретроспективном исследовании наиболее распространенным местом был перешеек поджелудочной железы (57,8%), за которым следовали дистальная часть тела (23,1%) и середина тела (19,2%) [102]. В другом исследовании 31 пациента получены сходные результаты, что перешеек поджелудочной железы является наиболее распространенным местом разрыва протока. Будучи зоной водораздела, эта область имеет нестабильное кровоснабжение, что повышает восприимчивость к ишемическому повреждению [142, 166]. Выполнение ЭРХПГ у пациентов с ОП является сложной задачей и сопряжено с рядом осложнений, в частности с риском инфицирования стерильных некротических или жидкостных скоплений поджелудочной железы.

Ранняя диагностика повреждения протока ПЖ не стандартизована, в мировой литературе основной акцент направлен на выявление DPD-синдрома в позднюю стадию ОП. Основанные на фактических данных рекомендации различаются в отношении предпочтительного метода и сроков выявления повреждений панкреатического протока при панкреонекрозе. В тоже время, ранняя диагностика DPD-синдрома позволит выявить “угрожаемую” группу больных и уточнить показания к ранним миниинвазивным вмешательствам, направленным на реканализацию протоковой системы ПЖ [81, 98].

### **1.5 Лечение больных острым панкреатитом с учетом повреждения протока поджелудочной железы**

В настоящее время существует множество подходов к лечению синдрома разобщения панкреатического протока, однако все они сводятся к осуществлению адекватного дренирования панкреатического протока на стадии сформировавшегося панкреатического свища в поздние сроки, после

перенесенного острого панкреатита (Mario Pelaez-Luna и соавт., 2008, Shayan Irani и соавт. 2012, Surinder S. Rana и соавт. 2015) [86, 99, 164].

В национальных клинических рекомендациях других стран [158] в первую фазу тяжелого ОП отдается предпочтение консервативному лечению в условиях реанимационного отделения. Стерильные острые жидкостные скопления без признаков инфицирования, не являющиеся причиной дуоденальной непроходимости, механической желтухи, болевого или компартмент синдрома, не подлежат пункционно-дренирующим вмешательствам как на ранней, так и на поздней стадии болезни [73, 127, 158]. При наличии признаков инфицирования следует руководствоваться принципом "step-up-approach", сперва используя пункционно-дренирующие вмешательства, а оперативное вмешательство выполнять не ранее, чем через 4-6 недель заболевания, когда происходит секвестрация некротизированных тканей [127]. В последнюю декаду появляется все больше работ, выделяющих повреждение панкреатического протока, как показание к миниинвазивным дренирующим вмешательствам [57]. Вопрос о ранних инвазивных вмешательствах при ОП вновь рассматривается в хирургическом сообществе, но пока нет четких рекомендаций о том, кому, когда и что выполнять.

Конфигурации некроза ПЖ позволяют использовать МСКТ для ранней диагностики группы «угрожаемых» пациентов с нарушением целостности панкреатического протока с развитием внутреннего свища, стойких острых жидкостных скоплений с высокой активностью альфа-амилазы и распространенного парапанкреатита. Стойкие жидкостные скопления у больных с глубоким некрозом 1 типа конфигурации побудило использовать в первые дни болезни миниинвазивные методов их дренирования. Трансформацию внутреннего в наружный панкреатический свищ следует выполнять до перехода в фазу гнойно-септических осложнений [37]. В связи с этим, была разработана концепция двухэтапного лечения ОП. 1 этап включает в себя ранние дренирующие вмешательства у больных с признаками повреждения панкреатического протока. 2

этап направлен на удаление секвестров поджелудочной железы начиная с 3 недели заболевания [37, 49].

### **1.6 Конфигурация некроза поджелудочной железы. Роль в ранней диагностике повреждения протока поджелудочной железы и тактике лечения острого панкреатита**

Стоит отметить, что проблему синдрома повреждения протока ПЖ не рассматривают в классификациях по ОП, несмотря на его очевидную патофизиологическую значимость в развитие тяжелых форм острого панкреатита, в формировании стойких панкреатических внутренних и наружных свищей, распространенного парапанкреатита. Kazuo Ishikawa и соавт. достоверно показал связь распространенности парапанкреатита с тяжестью состояния пациента [81].

В нашей клинике длительное время ведутся исследования под руководством Т.Г. Дюжевой, направленные на изучение роли повреждения панкреатического протока при некрозе паренхимы ПЖ в формировании парапанкреатита. Изучены следующие параметры: локализация некроза в различных отделах (головка, шейка, тело, хвост, множественные некрозы в различных отделах), объем (критерии Бальтазара) и глубина некроза, наличие сохранной паренхимы дистальнее некроза. Предваряла эти исследования работа 2005 г. о дифференцированном подходе к диагностике и лечению острых жидкостных скоплений при панкреонекрозе [13]. В работе на основании анализа обследования (УЗИ) и миниинвазивного лечения (чрескожные пункции/дренирование) 89 пациентов с жидкостными скоплениями было доказано, что быстрое восполнение объема скопления после пункции при высокой активности  $\alpha$  – амилазы жидкости указывает на деструкцию протока и требует обязательного дренирования. В то же время при низкой активности  $\alpha$  – амилазы, как правило, достаточно было однократных пункций.

В 2009 г. авторы опубликовали первые результаты об использовании КТ у больных с панкреонекрозом. Была изучена роль локализации некроза в различных отделах ПЖ в развитии парапанкреатита. Для этого 61 больного разделили по

локализации некроза на 4 группы: в головке и перешейке, в области хвоста, одновременно в нескольких отделах и еще рассмотрена группа больных с интерстициальным панкреатитом. Было показано, что критерий глубины некроза является важным прогностическим критерием распространенного парапанкреатита вследствие повреждения протока ПЖ. Локализация некроза определяла присутствие функционально активной паренхимы железы дистальнее некроза: при некрозе хвоста она отсутствовала, парапанкреатит был менее выражен. В то же время при некрозе головки и перешейка жизнеспособная паренхима тела и хвоста секретировала сок, при глубоком некрозе он поступал не в двенадцатиперстную кишку, а в забрюшинное пространство и сальниковую сумку, способствуя прогрессированию парапанкреатита. На основании этого исследования сделано ряд заключений: КТ позволяет выявить некрозы ПЖ в первые 2–3 дня болезни, глубина некроза определяет степень повреждения протоковой системы, сохраненная ткань ПЖ дистальнее некроза создает условия для формирования внутреннего панкреатического свища. Наличие внутреннего панкреатической фистулы и развитие распространенного парапанкреатита обуславливает целесообразность создания селективного подхода к раннему инвазивному лечению больных.

Был предложен термин конфигурация некроза ПЖ, отражающий расположение жизнеспособной функционально активной паренхимы по отношению к некрозу, были выделены 2 типа конфигурации некроза ПЖ. При 1 типе конфигурации дистальнее некроза всегда располагалась функционально активная паренхима железы, секретирующая панкреатический сок. При этом некроз мог располагаться в области головки, шейки, тела, или начального отдела хвоста железы, а также в нескольких отделах ПЖ. При 2 типе конфигурации некроза жизнеспособной ткани ПЖ дистальнее некроза, а значит и источника панкреатического сока, лишенного связи с двенадцатиперстной кишкой, не было. При этом некроз мог занимать дистальную часть хвоста или всю его зону, а также распространяться на весь хвост и тело поджелудочной железы.

В работе 2013 года [20] проведен анализ обследования и лечения 127 больных. Доказано, что конфигурация и глубина некроза является определяющим

критерием инвазивного лечения острого панкреатита. Глубокий некроз и 1 типа конфигурации является фактором риска развития панкреатического свища, побуждая к раннему дренированию ОЖС для перехода от внутреннего панкреатического свища к наружному. Во 2 фазе заболевания, при секвестрации и отграничении некрозов поджелудочной железы или парапанкреатической жировой клетчатки выполняется миниинвазивная некрсеквестрэктомия. Разработанная тактика способствовала снижению летальности. В этой работе, также как в ранее представленных тезисах, при наличии глубокого некроза в зоне шейки ПЖ с целью восстановления проходимости протока представлена методика реканализации протока ПЖ через зону глубокого некроза путем назопанкреатического дренирования или стентирования панкреатического протока в первые дни ОП. Дренаж должен быть заведен через зону некроза в оставшийся дистальный ремнант для эвакуации панкреатического сока. Авторы констатировали, что на том этапе более детальное обсуждение этой манипуляции требует дальнейших исследований. Следует отметить, что авторы указывают, что реканализация протока через зону некроза отличается от известной методики дренирования панкреатического протока тем, что выполняется конкретно через зону некроза, что требует информации по КТ, кончик дренажа устанавливают в протоке жизнеспособной паренхимы ПЖ за зоной некроза.

В 2021 г. авторы опубликовали результаты проспективного исследования по ранней диагностике повреждения протока ПЖ при панкреонекрозе и различным подходам к лечению, в которое были включены 227 больных ОП, 163(72%) из них поступили в первый день болезни [12, 37]. В статье по диагностике [12] авторы пишут об отличии предложенных классификационных критериев от классификации Balthazar: составляющими критерия конфигурации некроза ПЖ за признак тяжести некроза паренхимы и повреждения ППЖ был принят не объем некроза, а его глубина, отражающая вероятность вовлечения в зону некроза протока и его повреждения. Авторы отметили, что с увеличением глубины некроза при 1 типе конфигурации и с увеличением объема функционирующей паренхимы за некрозом возрастала степень парапанкреатита. Конфигурация и глубина некроза

влияла на характер парапанкреатических скоплений. Для 1 типа характерно формирование жидкостных скоплений с высокой ферментативной активностью, подтверждая наличие панкреатической фистулы. При 2 типе чаще развивается инфильтративный формы осложнений, а при наличии жидкостного компонента достоверно чаще не обладали высокой ферментативной активностью. Тем самым авторы показали, что глубокий некроз железы 1 типа конфигурации, а также высокая ферментативная активность (концентрация альфа-амилазы более 600 ед/л.) в жидкостных скоплениях являются ранними признаками повреждения панкреатического протока [12]. Наиболее проблемной зоной, по данным авторов, была шейка ПЖ, при локализации некроза в этой зоне он был глубоким у 80% больных, ввиду нарушения целостности протока и большого объема жизнеспособной паренхимы дистальнее некроза понятно развитие распространенного парапанкреатита.

Использование критериев глубины и конфигурации некроза для дифференцированного подхода к лечению больных в раннюю фазу, а именно – использование миниинвазивных способов перевода внутреннего панкреатического свища в наружный путем реканализации протока ПЖ через зону глубокого некроза и чрескожное дренирование прогрессирующих скоплений у больных с глубоким некрозом 1 типа конфигурации, было эффективным, позволило значительно снизить летальность [37].

В литературе имеются данные о важности изучения локализации некроза в различных отделах ПЖ, которые позволили предложить различные модели ОП [49], о роли конфигурации некроза ПЖ на тяжесть ранней фазы ОП. Глубина некроза, его локализация и конфигурация при ОП рассматривают в качестве факторов риска осложненных псевдокист ПЖ и наружных и внутренних панкреатических свищей. Целесообразность оценки конфигурации некроза и проведения миниинвазивных вмешательств у больных 1 типом конфигурации некроза ПЖ отражена в тексте Клинических рекомендаций «Острый панкреатит». Рекомендации утверждены Минздравом РФ в декабре 2020 г [32].

## 1.7 Выводы по главе 1

Данные литературы свидетельствуют о том, что диагностика и прогнозирование тяжелого ОП остается актуальной задачей. Существующие критерии тяжести острого панкреатита акцентируют внимание на присутствии и длительности органной дисфункции, определяя вероятность наступления летального исхода. Они не позволяют выявить субстрат, определяющий хирургическую тактику у больных. Повреждение протока поджелудочной железы, рассматривают в качестве причины местных экстрапанкреатических осложнений, однако до сих пор оно отсутствует в классификационных критериях острого панкреатита. В связи с этим остается справедливым высказывание Kumaresan Sandrasegaran (2007 г): “Синдром повреждения панкреатического протока важное, но пропущенное осложнение острого панкреатита” [105].

В последние годы интерес к повреждению протока как одному из возможных ключевых звеньев патогенеза тяжелого ОП, согласно авторитетным зарубежным публикациям, возрастает, но рекомендованных критериев ранней диагностики нет. Данные отечественной литературы свидетельствуют, что критерии глубины, локализации и конфигурации некроза ПЖ позволяют получить косвенные признаки повреждения протока в раннюю фазу острого панкреатита, а наличие высокой ферментативной активности в жидкостных скоплениях подтверждает наличие панкреатического свища. В связи с этим важно определить, как влияют местные осложнения на тяжесть системных проявлений ОП, определяемых с помощью критериев органной дисфункции и интегральных показателей известных шкал.

Современный метод исследования – перфузионная компьютерная томография достоверно может выявить зоны некроза в первые 1-2 дня острого панкреатита, что необходимо для восстановления целостности панкреатического протока. Однако в мировой литературе еще не изучалась роль перфузионной компьютерной томографии в ранней диагностике предикторов повреждения

протока поджелудочной железы и прогнозирования развития внутренней панкреатической фистулы и распространенного парапанкреатита.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о необходимости получения объективных данных о роли повреждения протока в генезе тяжелого острого панкреатита, диагностике глубокого некроза ПЖ в 1-2 день болезни для решения вопроса о планировании ранних миниинвазивных вмешательств в первую фазу ОП с целью восстановления проходимости протока поджелудочной железы в зоне некроза и перевода внутреннего свища в наружный. Систематический обзор, проведенный мировыми экспертами по ОП, основанный на рандомизированных исследованиях и мета-анализе, свидетельствует о необходимости ранней диагностики повреждения протока ПЖ, что может повлиять на разработку новых подходов к лечению больных. Рекомендованных методов диагностики повреждения протока ПЖ в раннюю фазу острого панкреатита нет.

## **ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Критерии включения, исключения и невключения**

Критерии включения в исследование: больные с установленным диагнозом ОП, поступившими в стационар не позднее 72 часов от начала болезни, которым выполнена МСКТ с болюсным контрастированием в течение первых 7 дней болезни и/или перфузионная компьютерная томография не позднее 72 часов от манифестации ОП.

Критерии невключения в исследование: несоответствие критериям включения, посттравматический и послеоперационный ОП, обострение хронического панкреатита, наличие соматических заболеваний в стадии обострения и декомпенсации, онкологические заболевания.

Критерии исключения: отсутствие выполненной мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием в течение первых 7 дней болезни или перфузионной компьютерной томографии не позднее 72 часов от начала болезни, постманипуляционный острый панкреатит.

Из 234 пациентов, поступивших в период с 2016 по 2022 гг. в клинику и отвечающим диагнозу ОП, 62 были исключены из исследования в связи с тем, что у них не было проведено МСКТ или пКТ. В исследование включено 172 пациента. У 147 больных выполнена МСКТ (у 51 из них и перфузионная КТ), у 25 – только перфузионная КТ (МСКТ у них не выполнялась ввиду отсутствия клинической целесообразности, удовлетворительного состояния после лечения).

### **2.2 Общая характеристика клинических наблюдений**

Проведено одноцентровое проспективное и ретроспективное исследование. Исследование выполнено на кафедре госпитальной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского

университета на базе Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы.

В работе проанализированы результаты обследования и лечения 172 больных острым панкреатитом (ОП), прошедших лечение в клинике в период с 2016 по 2022 гг. Из них было 118 мужчины (68,6%), 54 женщины (31,4%), возрастом от 24 до 90 лет. Средний возраст больных составил 46 лет, стандартное отклонение  $\pm 14$  (Таблица 2.1, Рисунок 2.1).

Таблица 2.1 – Характеристика пациентов по полу и возрасту

Возраст (лет)	Мужчины (n,%)	Женщины (n,%)	Всего (n,%)
До 30	8 (6,8%)	7 (12,96%)	15 (8,72%)
31-40	40 (33,9%)	19 (35,2%)	59 (34,3%)
41-50	38 (32,2%)	11 (20,4%)	49 (28,49%)
старше 50	32 (27,1%)	17 (31,5%)	49 (28,49%)

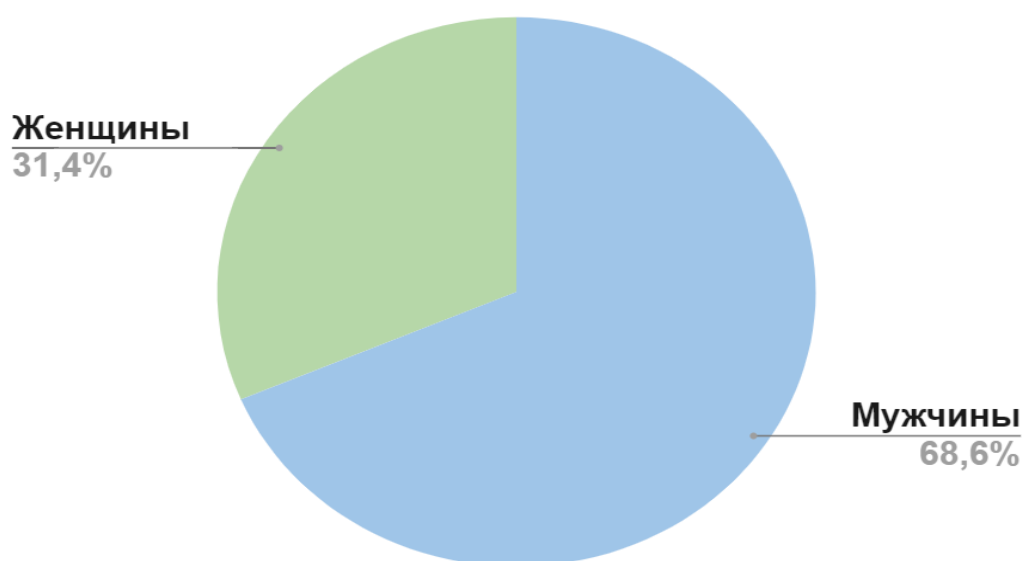


Рисунок 2.1– Распределения больных ОП по полу

Средний срок поступления больных в стационар составил 1,5 дня от появления первых симптомов. Большинство пациентов – 120 (69,8%) – обратилось в первые 24 часа, 29 (16,8%) – на 2-е сутки, 23 (13,4%) пациента – на третьи сутки болезни.

Диагноз ОП устанавливали согласно критериям пересмотренных рекомендаций Атланты от 2012: наличие типичного болевого синдрома в эпигастральной области с возможной иррадиацией в поясничную область, трехкратное увеличение активности альфа-амилазы и типичных признаков острого панкреатита при УЗИ (увеличение размеров поджелудочной железы, наличие парапанкреатической инфильтрации и жидкостных скоплений).

83 (56,46%) больных имели сопутствующие заболевания (Рисунок 2.2), среди которых ведущими были хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (37; 34,9%) (хронический гастрит, дуоденит и т.д.) и патологии сердечно-сосудистой системы (26; 24,5%) (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и т.д.). У 15 (14,2%) больных выявлены болезни эндокринной системы (сахарный диабет, гипертиреоз и гипотиреоз).

9 (8,5%) пациентов страдали хроническими инфекционными заболеваниями (хронический вирусный гепатит типов Б и С, вирус иммунодефицита человека). У 19 (17,9%) больных диагностирована хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) с поливисцеропатией.

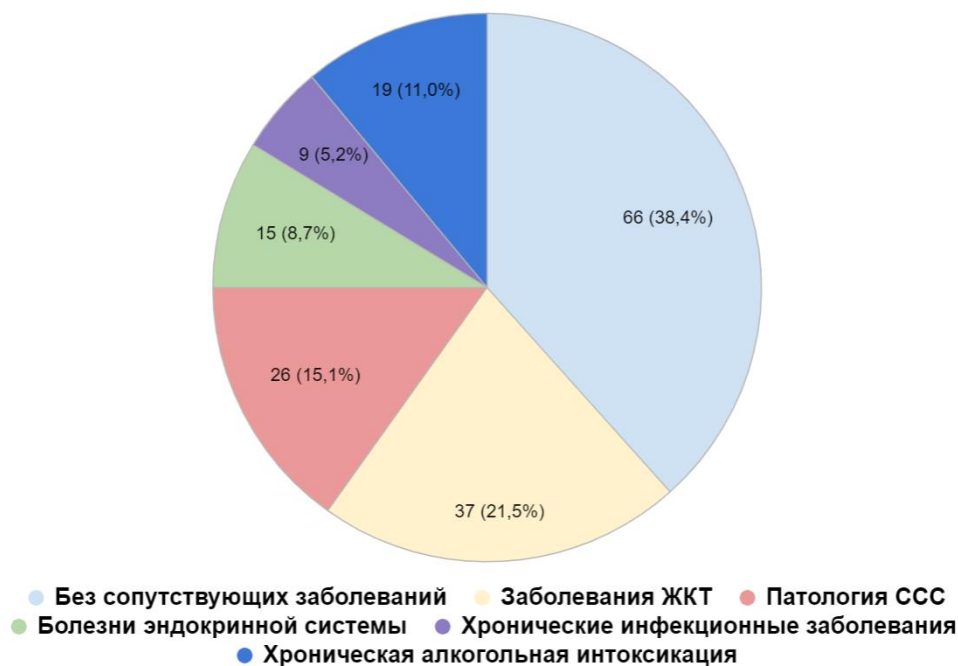


Рисунок 2.2 – Распределение пациентов по сопутствующим болезням

При анализе этиологии ОП (Рисунок 2.3) выявлено, что у 138 (80,23%) пациентов причиной болезни были алиментарные факторы: у 37 (22%) – употребление алкоголя, у 100 (58,14%) – погрешности в диете. У 1 (0,58%) пациента панкреатит был вызван отравлением наркотическими препаратами (героин). У 25 (14,53%) пациентов выявлена билиарная этиология ОП. Еще у 9 (5,23%) пациентов этиология острого панкреатита осталась неизвестной.

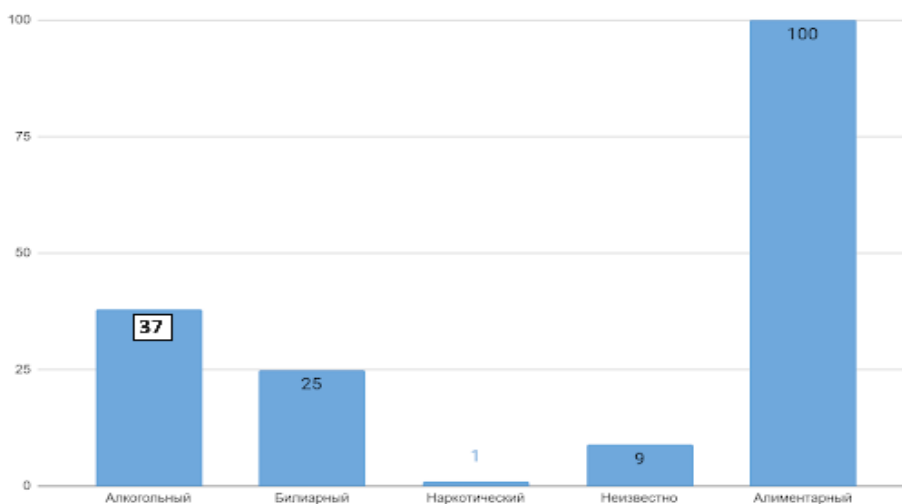


Рисунок 2.3 – Распределение пациентов по этиологии ОП

### 2.3 Определение тяжести острого панкреатита

В настоящее время существуют различные подходы к оценке тяжести ОП. В работе проведен их сравнительный анализ. На момент поступления тяжесть состояния пациентов оценивали по интегральным шкалам тяжести: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II [160], modified Marshall score [143, 146], Bedside index for severity in acute pancreatitis (BISAP) [61].

Известно, что APACHE II является одной из общепризнанных шкал определения тяжести в аспекте реанимационных больных, вне зависимости от нозологии. Применяется в течение 24 часов после поступления пациента в отделение интенсивной терапии (ОИТ) и вычисляется на основании данных, полученных при оценке неврологического статуса, кислотно-щелочного состояния крови, выраженности воспалительных изменений и показателей

функционирования систем органов. Существенным недостатком такой системы является ее громоздкость, параметры которой выходят за рамки диагностических возможностей приемного отделения. Показатель более 8 свидетельствует о тяжелом ОП.

Шкалы Marshall и BISAP акцентируют внимание на определении органной дисфункции на основании клинических признаков и простых биохимических показателей. Так, для определения тяжести пациентов и прогнозирования внутрибольничной смертности при ОП по шкале BISAP определяются всего 5 параметров: уровень мочевины более 8,9 ммоль/л, снижение ментального статуса по шкале Глазго менее 15, возраст > 60 лет, наличие пневмонии (плеврита), наличие 2-х и более признаков синдрома системной воспалительной реакции. Оценка 3 балла соответствует летальности 5-8%, оценка 5 баллов и выше — летальности в 25%.

Помимо этого оценка тяжести больных ОП проводилась согласно пересмотренной классификации Атланты 2012 [82], при которой для легкой степени тяжести ОП характерно отсутствие признаков органной недостаточности, локальных или системных осложнений; средней степени- имеются признаки органной недостаточности, которая разрешается в течение 48 часов (транзиторная органная недостаточность) и/или локальных или системных осложнений без продолжающейся органной недостаточности; тяжелого ОП – продолжающаяся более 48 часов органная недостаточность (персистирующая органная недостаточность).

## **2.4 Методы исследования**

Все пациенты были обследованы согласно национальным клиническим рекомендациям. Выполнен сбор анамнеза, жалоб, оценка объективного состояния пациента и физикальное обследование. Также проводилась лабораторная и инструментальная диагностика.

Ультразвуковое исследование проводилось на аппаратах экспертного класса: Toshiba Aplio TUS-A 500/T1, Toshiba Aplio MX, ESAOTE My Lab 70, Philips Ultrasound IU22, GE Logiq S8. Оценивались размеры и контуры поджелудочной железы, ее эхогенность, наличие жидкостных скоплений вокруг поджелудочной железы, наличие свободной жидкости в брюшной полости и забрюшинном пространстве, инфильтрацию парапанкреатической клетчатки. Исключали или подтверждали наличие билиарного панкреатита.

Рентгеновские методы исследования. Для первичной диагностики осложнений, сопутствующих заболеваний (пневмонии, ОРДС, гидроторакс и т.д.) и для дифференциальной диагностики всем пациентам выполнено рентгеновское исследование органов грудной или брюшной полости. Исследования были выполнены на стационарных аппаратах “SHIMADZU” (Япония).

Мультиспиральная компьютерная томография выполнялась на аппаратах “Aquilion Prime SP” (Япония), «SIEMENS SOMATOM AR SP» (Германия) с использованием водорастворимого контрастного йодсодержащего препарата «Тразограф» (20 мл 76% раствора) со скоростью 0,3 мл/сек. Изучались 4 фазы контрастирования: нативное исследование, артериальная, венозная и отсроченная фаза. МСКТ является золотым стандартом в диагностике некротического панкреатита. Исследование, выполненное на 3 сутки от начала болезни, обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Оценивались размеры и контуры поджелудочной железы, однородность паренхимы, плотность панкреатической ткани в разные фазы контрастирования в различных анатомических областях, наличие некроза в поджелудочной железе и забрюшинной клетчатке, острые жидкостные скопления, острые некротические скопления, отграниченные некрозы (walled-off necrosis), активность накопления контрастного препарата в паренхиме органа псевдокисты и инфильтративные изменения в парапанкреатической клетчатке их выраженность и пути распространения по забрюшинным фасциям согласно классификации Ishikawa [61, 87, 127]. На основании этих данных определялась локализация и глубина некроза в сагиттальной плоскости, что

позволяло получить информацию о конфигурации, косвенных признаках повреждения ГПП.

Перфузионная компьютерная томография (пКТ) – современный метод динамического исследования ишемических изменений паренхиматозных органов на уровне микроциркуляторного русла.

Перфузионная КТ была выполнена на 160-срезовом 80-рядном компьютерном томографе Aquilion Prime SP (Япония) с использованием высококонцентрированных контрастных препаратов – Йопромид 370 мг йода/ мл и Йомепрол 400 мг йода / мл. Анализ полученных объемных данных производился с использованием программного обеспечения на рабочей станции Vitrea (Япония) для оценки перфузии внутренних органов по градиентному методу одиночной наклонной кривой (Single Input Maximum Slope) и методу Патлака (Patlak Plot), с получением показателей скорости артериального кровотока (AF, мл/100г/мин), объема кровенаполнения (BV, мл/100мл), проницаемости (FE, мл/мин/100мл) и последующим цветовым картированием. В представленной работе исследовали показатель скорости артериального кровотока на единицу объема за 1 мин мл/100г/мин (AF Arterial Flow) в головке, шейке, теле и хвосте поджелудочной железы.

Лабораторные методы обследования. Исследовали клинический, биохимический анализы крови, показатели гемостаза, кислотно-щелочное состояние и уровень электролитов и газов венозной крови. Для оценки системной воспалительной реакции оценивался уровень лейкоцитов, С-реактивного белка, прокальцитонина. Динамический контроль осуществлялся в зависимости от тяжести состояния пациента и клинической необходимости.

## **2.5 Оценка некроза поджелудочной железы по данным мультиспиральной компьютерной томографии**

Наличие и характер некротического поражения ПЖ оценивали по ранее разработанным критериям конфигурации некроза: глубине, локализации по

анатомическим зонам (головка, шейка, тело, хвост), присутствию жизнеспособной паренхимы дистальнее некроза [12]. Некрозом считалось снижение плотности паренхимы ПЖ при нативном исследовании менее 40 Н.У., с отсутствием дальнейшего контрастного усиления в данной области [163]. Глубину некроза изучали по глубине некротического поражения паренхимы железы перпендикулярно ее центральной оси. Изучали изображения в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях. Были выделены 2 степени поперечного некроза: 1-я степень, неглубокий некроз – меньше 50% поражения в сагиттальной плоскости, когда некрозом была поражена менее чем 1/2 поперечного сечения; 2-я степень, глубокий некроз – больше 50% поражения, то есть более 1/2 поперечного сечения или полный поперечный некроз (если в данной плоскости не выявлены контрастируемые участки паренхимы ПЖ); Некроз <50% поперечного сечения паренхимы считали неглубоким (Рисунки 2.4–2.5), предполагая, что вероятность повреждения протока ПЖ (ППЖ) будет меньше, чем при глубоком некрозе (>50% и 100%).

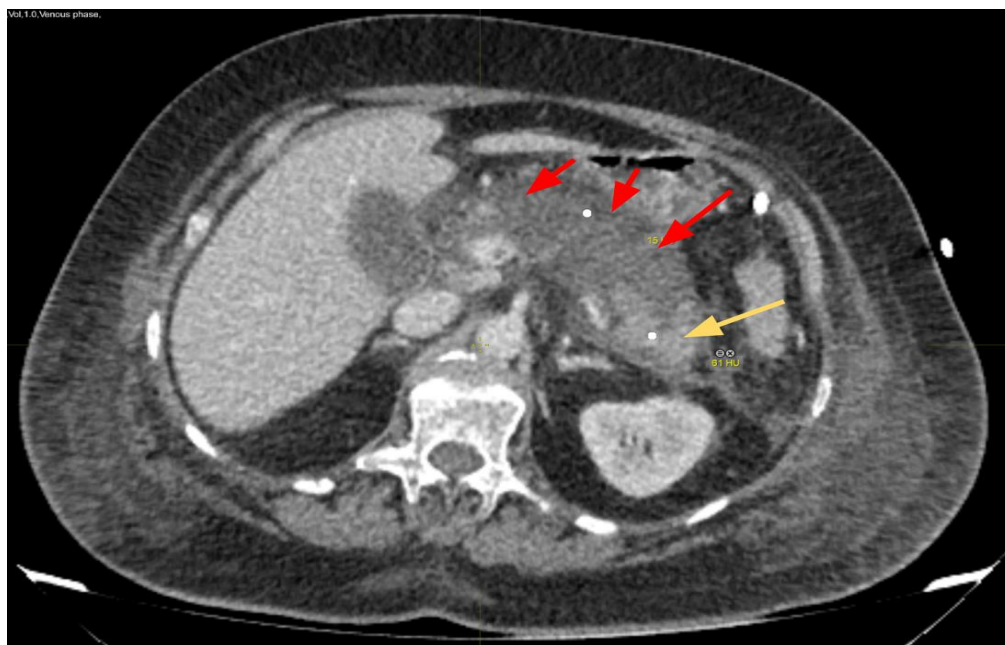


Рисунок 2.4 – Компьютерная томограмма, венозная фаза, аксиальная проекция, 2 день от начала ОП. 1 тип конфигурации некроза: глубокий некроз в области головки, шейки, тела (красные стрелки), жизнеспособная паренхима в области хвоста (желтая стрелка)

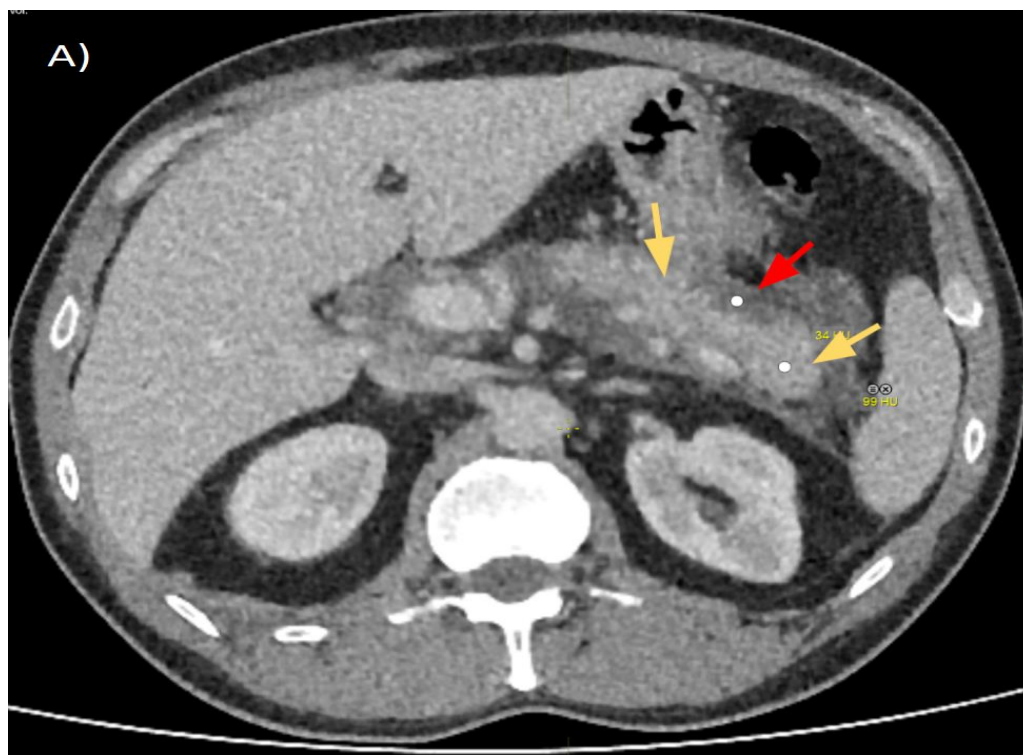


Рисунок 2.5 – Компьютерная томограмма, венозная фаза, аксиальная проекция, 3 день ОП. Сканы на разных уровнях (а,б). 1 тип конфигурации некроза: неглубокий некроз в области тела (красная стрелка). Жизнеспособная паренхима: головка, шейка, тело (желтые стрелки)

Особое внимание обращали на отношение некроза и жизнеспособной паренхимы ПЖ (конфигурацию некроза). При 1 типе конфигурации дистальнее зоны поперечного некроза сохранялась жизнеспособная паренхима ПЖ (см. рисунок 2.4–2.5), при 2 типе конфигурации жизнеспособная паренхима ПЖ за зоной некроза отсутствовала (Рисунок 2.6). Рентгенологически выделяли 4 анатомические зоны ПЖ: головка, шейка, тело, хвост. Ориентирами для определения анатомических частей ПЖ служили брыжеечные сосуды: головка – расположена справа от верхних брыжеечных сосудов (верхняя брыжеечная артерия (ВБА), верхняя брыжеечная вена (ВБВ)); шейка – самая тонкая часть, расположена спереди от ВБА, ВБВ; тело и хвост – часть железы, расположенная слева от верхней брыжеечной вены, делится пополам на тело (правая половина) и хвост (левая половина) [180].

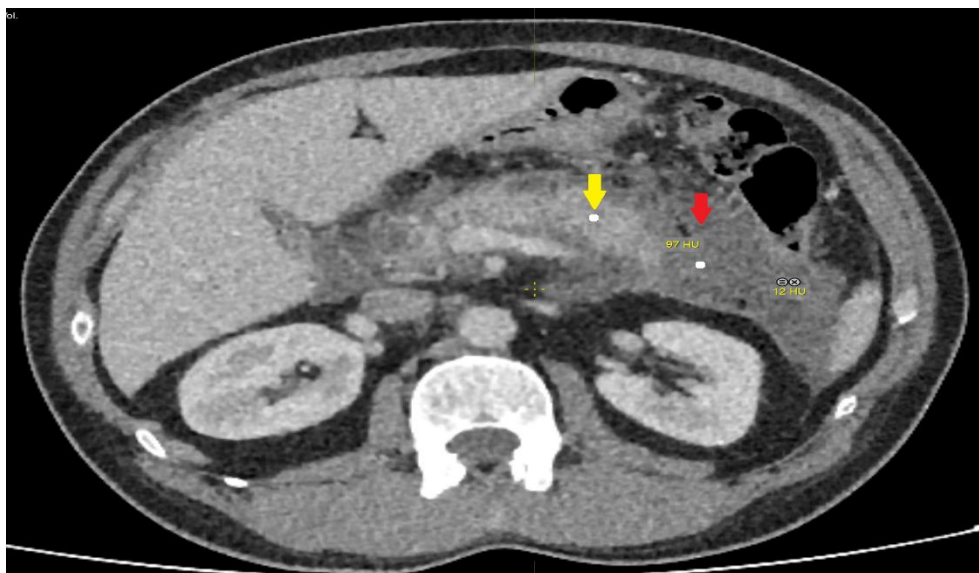


Рисунок 2.6 – Компьютерная томограмма, венозная фаза, аксиальная проекция. 3 день ОП. 2 тип конфигурации некроза: глубокий некроз в области хвоста (красная стрелки), дистальнее которого отсутствует жизнеспособная паренхима ПЖ. Жизнеспособная паренхима в области шейки, тела, головки (желтые стрелка)

## 2.6 Оценка парапанкреатита

Оценка парапанкреатита производилась на основании распространенности поражения забрюшинного клетчаточного пространства по шкале Ishikawa и соавт. (Рисунок 2.7).

Локальным парапанкреатитом считали изменения, соответствующие I-II степени (Рисунок 2.8), распространенный парапанкреатит приняли как III-V степень указанной классификации (Рисунок 2.9).

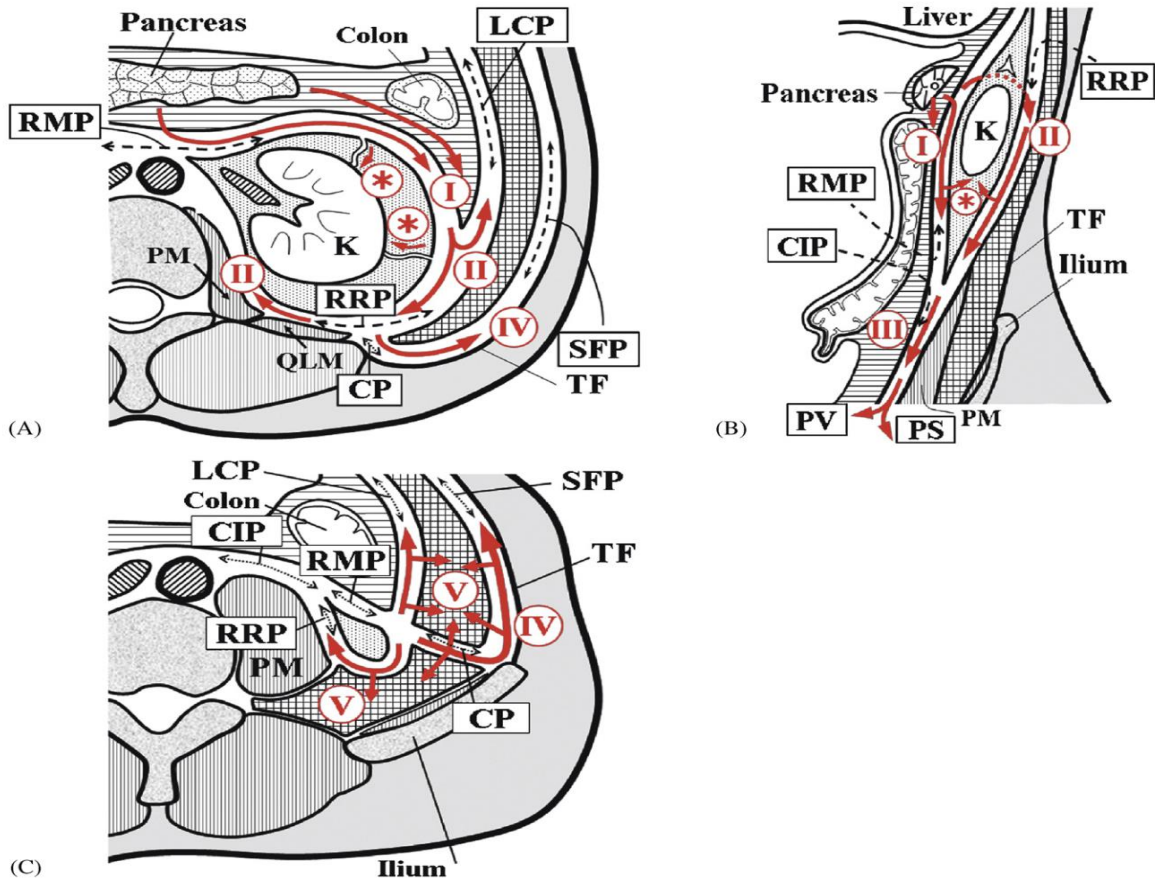


Рисунок 2.7 – Схема клетчаточных пространств распространения воспалительных изменений, представленная в работе Ishikawa

Примечание: А – аксиальная плоскость. Забрюшинное пространство на уровне левой почечной артерии. Область с горизонтальными полосами – переднее параренальное пространство; точечная область – параренальное пространство; область с поперечной штриховкой – заднее параренальное пространство. Красными стрелками показаны пути распространения парапанкреатита. Звездочкой (\*) обозначено распространение панкреатита в паранефрий. В – фронтальная плоскость. Комбинированная межфасциальная плоскость продолжается в предпузырное пространство и пресакральное пространство малого таза. С – аксиальная плоскость. Левые отделы забрюшинного пространства на уровне таза. Сокращения: СІР: комбинированная межфасциальная плоскость, СР: соединительный канал между ретроренальной плоскостью и субфасциальной плоскостью, К: почка, LCP: латеральный канал, РМ: поясничная мышца, PS: пресакральное пространство, РV: предпузырное пространство, QLM: квадратная

мышца поясницы, RMP: ретромезентериальная плоскость, RRP: ретроренальная плоскость, SFP: субфасциальная плоскость, TF: поперечная фасция, I: Степень I, II: Степень II, III: степень III, IV: Степень IV; V: Степень V.

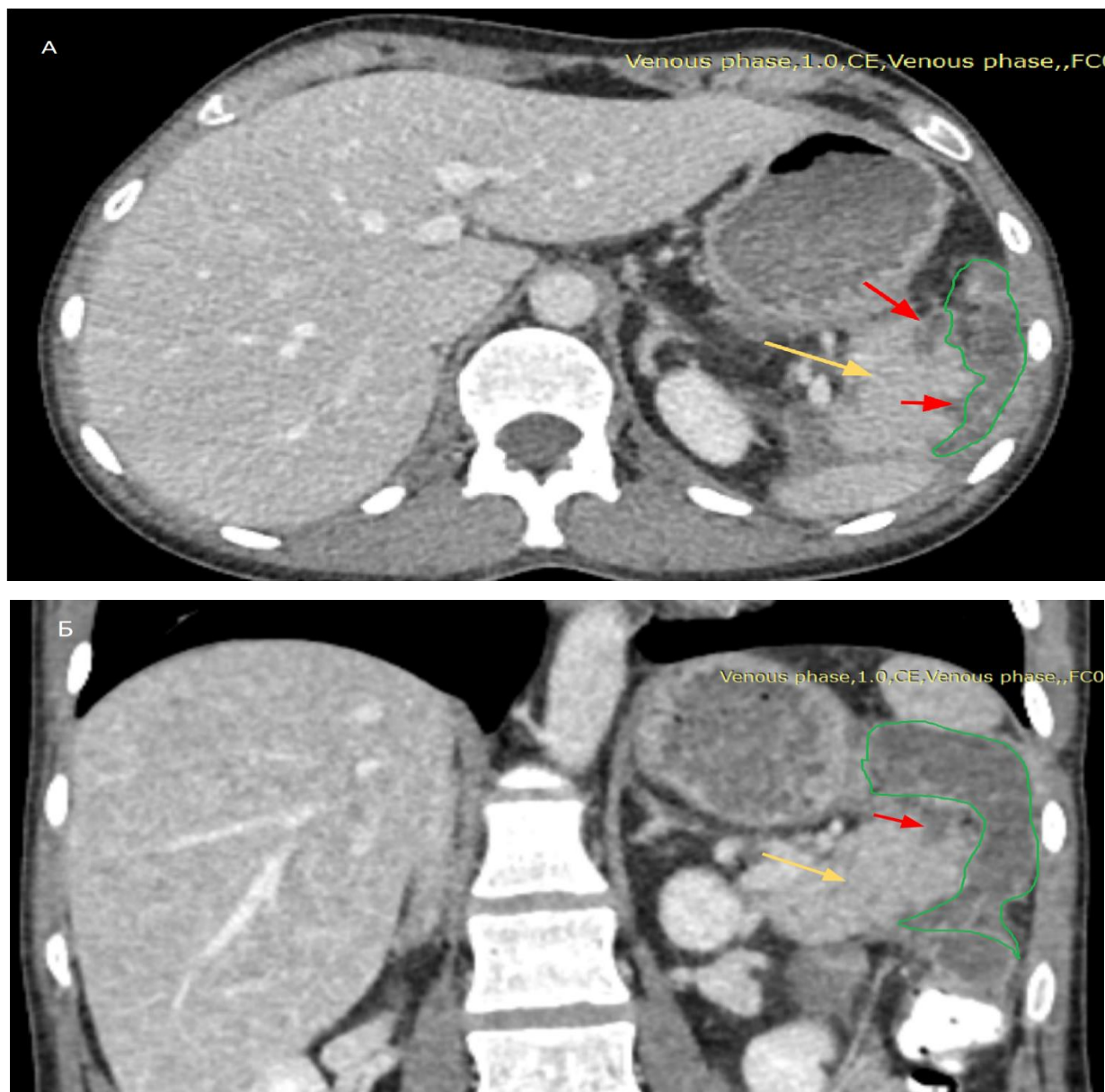


Рисунок 2.8 – Компьютерная томограмма, венозная фаза: А – аксиальная проекция, Б – фронтальная проекция

Примечание: 2 день ОП. 1 тип конфигурации некроза ПЖ. Неглубокий некроз хвоста ПЖ, красная стрелки. Жизнеспособная паренхима, желтая стрелка. Локальный парапанкреатит (область, выделенная зеленым цветом).

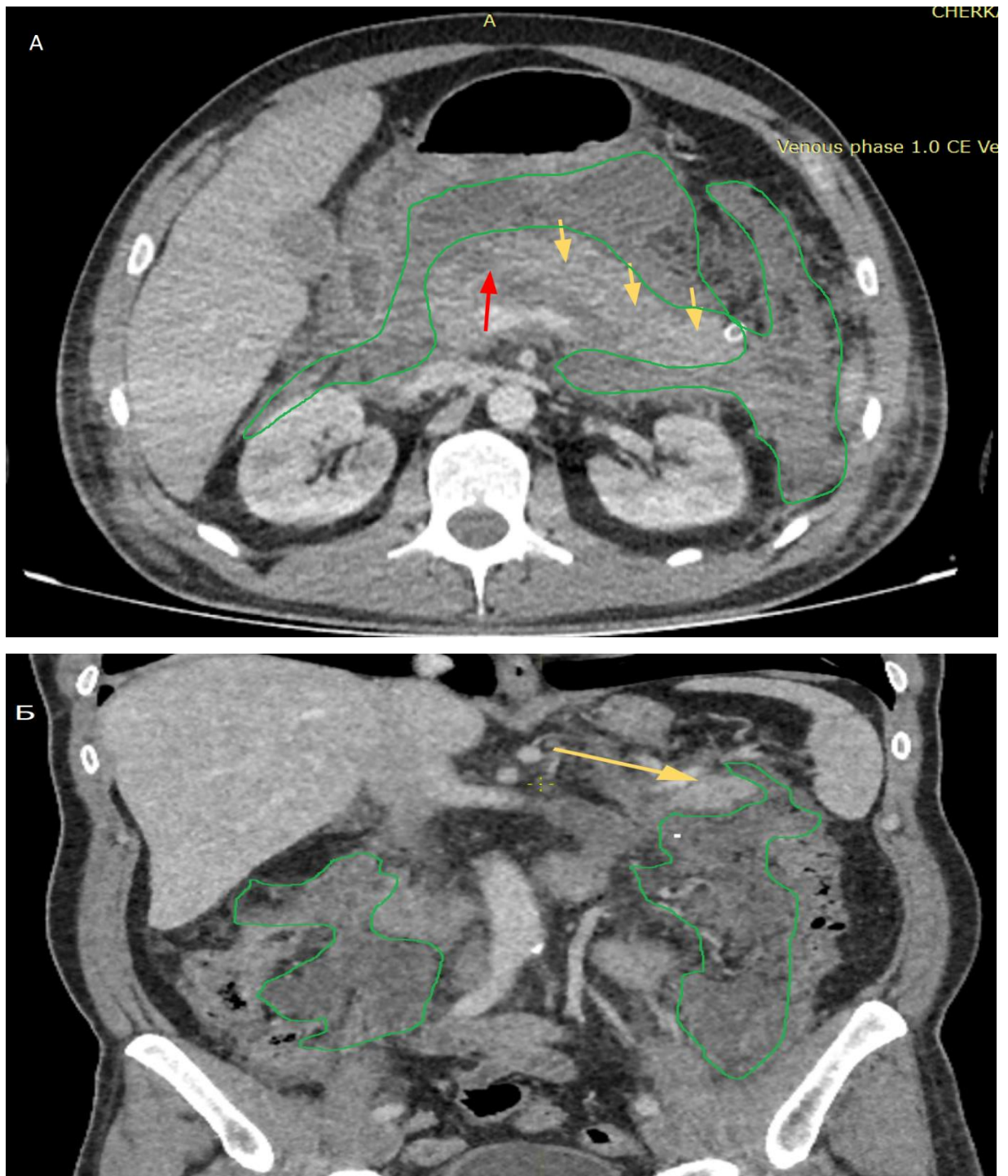


Рисунок 2.9 – Компьютерная томограмма, венозная фаза: А – аксиальная проекция, Б – фронтальная проекция

Примечание: 2 день ОП. 1 тип конфигурации некроза: полный поперечный некроз шейки (красная стрелка), жизнеспособная паренхима (тело, хвост), желтые стрелки. Распространенный парапанкреатит по правому и левому флангам. (область, выделенная зеленым цветом).

## **2.7 Лечение**

### **2.7.1 Консервативное лечение**

Всем пациентам в 1 фазу ОП проводилось консервативное лечение согласно национальным клиническим рекомендациям. С целью коррекции расстройств микроциркуляторного русла выполнялась инфузионная терапия в течение первых суток болезни (объем и скорость инфузии корректируется с учетом особенности гемодинамики, темпов диуреза и исходной дегидратации) [17, 30, 57, 127]. Назначались сбалансированные и высокоэнергетические питательные смеси методом сипинга [7, 2, 18, 28, 115]. Также, отдельное внимание уделялось обеспечению адекватной аналгезии НПВС, спазмолитическими средствами, эпидуральной блокадой [24, 57, 127]. В случае развития органических нарушений протезировались их функции [17, 24, 30, 41]. Лечение антибактериальными препаратами выполнялось в случае появления признаков инфекционного процесса, так как в настоящее время антибиотикопрофилактика не показала существенного влияния на исходы болезни [57, 127].

### **2.7.2 Чрескожные пункционно-дренирующие вмешательства**

Они выполнялись под контролем УЗИ. Для дренирования скоплений использовали перфорированные однопросветные дренажи по типу PigTail от 12 до 22 Fr фирмы “Merit Medical”, “COOK Medical”. Операции выполнялись под местной инфильтрационной анестезией в условиях операционной с соблюдением правил асептики по методике одномоментного дренирования стилет катетером и установкой дренажа в жидкостное скопление. Отделяемое из дренажа исследовалось на активность альфа-амилазы, выполнялось микробиологическое исследование для определения возможного агента контаминации и определения чувствительности к антибактериальным препаратам. На основании активности альфа-амилазы с учетом глубины и конфигурации некроза ПЖ делали выводы о

наличии или отсутствии внутреннего панкреатического свища. Уровень альфа-амилазы более, более чем в три раза превышающим верхнюю границу нормального значения в сыворотке крови в исследуемой жидкости считалось проявлением внутреннего панкреатического свища [62].

### **2.7.3 Эндоскопические вмешательства при остром панкреатите**

После получения данных КТ, свидетельствующих о факторах риска повреждения панкреатического протока и формирования внутреннего панкреатического свища, выполняли транспапиллярную реканализацию панкреатического протока, как первый этап двухэтапного лечения. Принципиальным моментом считали заведение стента за зону глубокого поперечного некроза, для обеспечения адекватной эвакуации панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку, т.е. перевода внутреннего панкреатического свища в наружный. Длина стента определяется данными, полученными при МСКТ или пКТ. Использовались пластиковые панкреатические стенты “Medi-globe” (GBS-10-05-003S-GBS-10-08-008S; 5-8,5 Fr). Адекватность стентирования оценивалась при контрольном УЗ или повторной МСКТ.

Эндоскопическую папиллосфинктеротомию и литоэкстракцию использовали для лечения больных с билиарной этиологией ОП. Вклиненный конкремент большого дуоденального сосочка являлось показанием для восстановления пассажа желчи и панкреатического сока.

Все оперативные вмешательства выполнены под общей анестезией, в условиях рентгеноперационной, оснащенной аппаратом электронно-оптическим преобразователем, С-дугой. Исследование выполняется в положении больного на левом боку или животе. После введения эндоскопа (TJF-Q190V, “Olympus” (Япония)) в нисходящий отдел ДПК производится осмотр сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДПК), с последующей ЭПСТ. После чего, с использованием корзинки Дормия выполнялась литоэкстракция.

#### 2.7.4 Оперативное лечение

Как первичная операция, так и как второй этап двухэтапного лечения выполнялись оперативные вмешательства по удалению секвестров ПЖ и парапанкреатической клетчатки. Выполнялся параректальный доступ слева или верхнесрединная лапаротомия длиной до 10 см. С использованием монополярной коагуляции (коагуляционный блок Valleylab FT10) или аппарата LigaSure (Medtronic (Covidien)) для достижения адекватного гемостаза пересекалась желудочно-ободочная связка с доступом в сальниковую сумку. Для визуализации паренхимы ПЖ, параколической и парапанкреатической клетчатки использовали прямой ларингоскопический клинок 15 см с системой освещения. На основании макроскопической картины определялись участки нежизнеспособной ткани. Легкоотделяемые секвестры удалялись с использованием окончатых зажимов Люэра или аспиратора. После чего в зону оперативного вмешательства и в зону предполагаемых гнойных затеков устанавливались силиконовые двухпросветные дренажи 28-32 Fr. для промывания. Лапаротомная рана послойно ушивалась. Дренажи фиксировались к коже нерассасывающимся шовным материалом. В случае распространения парапанкреатита в левое или правое паранефральное пространство выполнялась люмботомия, с последующей установкой сквозных силиконовых дренажей для промывания секвестров. Интраоперационная навигация осуществлялась как под прямым визуализационным доступом, так и по данным МСКТ. Выбор доступа определялся данными МСКТ.

Показаниям к последующим программным санациям являлось наличие недренируемых некротических скоплений по данным МСКТ. Операции выполнялись по требованию, на основании клинической и рентгенологической картины. Техника выполнения аналогична первичным вмешательствам.

## 2.8 Методы статистического исследования

Статистическая обработка данных производилась с использованием открытого статистического пакета The jamovi project (2022). *jamovi* (Version 2.3) (Australia). Для описания категориальных данных считались абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений. Обработка категориальных данных проведена с использованием лиц частот, лиц сопряженности, критерия  $\chi^2$ -квадрат или точного критерия Фишера.

Для сравнения групп использован однофакторный дисперсионный анализ с апостериорным тестом Тьюки (Analysis Of Variances, ANOVA). Для признаков, распределение которых отличалось от нормального, использовались критерий Манна-Уитни. Различия показателей считали достоверными при уровне значимости менее 5% ( $p < 0,05$ ).

### **ГЛАВА 3. ПОВРЕЖДЕНИЕ ПРОТОКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗОНЕ ГЛУБОКОГО НЕКРОЗА ПАРЕНХИМЫ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ**

#### **3.1 Результаты мультиспиральной компьютерной томографии у 147 больных**

Проведен анализ данных МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с в/в контрастированием в первую фазу течения ОП у 147 больных. Некроз паренхимы ПЖ был выявлен у 97 (66%) больных (1 тип конфигурации – у 88, 2 тип – у 9), интерстициальный панкреатит – у 50 пациентов. Пациенты были разделены на 4 группы. В 1 группу вошли 50 больных с глубоким (более 50% в сагиттальной плоскости) некрозом 1 типа конфигурации, во 2 группу – 38 больных с неглубоким (менее 50% поперечного сечения ПЖ) некрозом 1 типа конфигурации, в 3 группу – 50 пациентов интерстициальным панкреатитом, в 4 группу – 9 пациентов со 2 типом конфигурации некроза (у 5 из них наблюдали глубокий некроз паренхимы). Распределение пациентов всех групп по полу и возрасту представлено в Таблице 3.1. Все группы не отличались по возрасту, однако в 1 и 2 группах исследование было достоверно больше мужчин, чем женщин,  $p < 0,005$ .

Некрозы занимали как одну, так и несколько зон ПЖ. Пациентов с изолированными некрозами, занимающими 1 область ПЖ, было выявлено 35 (36%), преобладали пациенты с неглубоким некрозом (23 против 12 с глубоким, однако достоверной разницы не получено,  $p = 0,063$ ).

У других 62 (63,9%) больных некрозы располагались одновременно в 2 и более областях. У 42 (43,3%) из них некроз локализовался в 2 анатомических областях, у 13 (13,4%) пациентов в 3, у 7 (7,2%) больных отмечался тотальный некроз паренхимы. У 43 из 55 (78,2%) больных с глубоким некрозом выявлены комбинированные некрозы, что достоверно больше, чем изолированных,  $p < 0,001$ .

Таблица 3.1 – Распределение пациентов всех групп по полу и возрасту

Группы больных	Число больных (n,%)	Пол (n,%)		Возраст (лет)
		муж	жен	
1 тип конфигурации, глубокий некроз	50 (34%)	40 (27%)	10 (6,8%)	41 ±11
1 тип конфигурации, неглубокий некроз	38 (26%)	25 (17%)	13 (8,8%)	42±11
Интерстициальный панкреатит	50 (34%)	29 (19,7%)	21 (14,3%)	56 ±16
2 тип конфигурации	9 (6%)	7 (4,8%)	2 (1,4%)	46 ±14

Анализ по группам показал, что изолированный характер некроза во 2 группе (неглубокие некрозы 1 типа конфигурации) наблюдали у 22(58%) пациентов, тогда как в 1 группе (глубокий некроз) – только у 6 (12%) из 50 больных. При сравнении внутри 1 группы установлено, что затрагивающих 1 анатомическую область некрозов было достоверно меньше ( $p < 0,001$ ), чем комбинированных, занимающих 2 и более зон. Во 2 группе достоверных различий не выявлено,  $p = 0,418$ . (Таблица 3.2). В 4 группе изолированные некрозы выявлены у 5 (55% ) из 9 больных, 4 из которых были глубокими.

Таблица 3.2 – Частота развития изолированных и комбинированных некрозов в 1 и 2 группе. 0 – число больных с изолированным некрозом, 1 – число больных с комбинированным некрозом (некрозы находятся в различных областях ПЖ)

	Количество больных	Пропорция	p
Изолированный глубокий некроз	6	0.120	<.001
Комбинированный глубокий некроз	44	0.880	<.001
Изолированный неглубокий некроз	22	0.579	0.418
Комбинированный неглубокий некроз	16	0.421	0.418

Изучена локализация глубокого некроза в различных отделах ПЖ. Выделены группы больных с глубоким некрозом (N=55), из них 50 больных с 1 типом конфигурации, 5 – 2 типом. У 42 больных некроз носил поверхностный характер, из них 38-некроз 1 типа и 4 пациента с некрозом 2 типа. Данные о частоте и локализации некроза в группах глубокого и неглубокого некроза отображена на Таблицах 3.3–3.6.

Таблица 3.3 – Частота развития глубокого и неглубокого некроза в головке ПЖ

Группа больных	Некроз головки (число больных,%)	Нет некроза головки (число больных,%)	Всего
Глубокий некроз	20 (20,6%)	35 (36,1%)	55
Неглубокий некроз	17 (17,5%)	25 (25,8%)	42
Всего	37 (38,1%)	60 (61,9%)	97 (100%)

Таблица 3.4 – Частота развития глубокого и неглубокого некроза в шейке ПЖ

Группа больных	Некроз шейки (число больных,%)	Нет некроза шейки (число больных,%)	Всего
Глубокий некроз	35 (36%)	20 (20,6%)	55
Неглубокий некроз	16 (16,5%)	26 (26,8%)	42
Всего	37 (52,5%)	46 (47,4%)	97 (100%)

Таблица 3.5 – Частота развития глубокого и неглубокого некроза в теле ПЖ

Группа больных	Некроз тела (число больных,%)	Нет некроза тела (число больных,%)	Всего
Глубокий некроз	39 (40,1%)	16 (16,5%)	55
Неглубокий некроз	19 (19,6%)	23 (23,7%)	42
Всего	58 (59,7%)	39 (40,3%)	97 (100%)

Таблица 3.6 – Частота развития глубокого и неглубокого некроза в хвосте ПЖ

Группа больных	Некроз хвоста (число больных,%)	Нет некроза хвоста (число больных,%)	Всего
Глубокий некроз	26 (26,8%)	29 (29,9%)	55

## Продолжение Таблицы 3.6

Неглубокий некроз	16 (16,5%)	26 (26,8%)	42
Всего	42 (43,3%)	55 (56,7%)	97 (100%)

Таким образом, при наличии глубокого некроза 1 типа конфигурации в какой-либо зоне ПЖ он часто сочетается с некрозами, расположенными в других зонах (как глубокими, так и неглубокими), однако при сравнении групп пациентов с глубоким и неглубоким некрозом установлено, что при глубоком поражении некроз достоверно чаще развивается в шейке и теле ПЖ,  $p < 0,005$ , в то время как при неглубоком поражении достоверных различий в локализации некроза не выявлено,  $p > 0,005$ .

### **3.2 Оценка тяжести больных интерстициальным и некротическим панкреатитом по интегральным шкалам APACHE II, Marshall, BISAP и длительности органной недостаточности**

Тяжесть всех пациентов была оценена в первые 24 часа нахождения в стационаре по интегральным шкалам APACHE II, Marshall, BISAP и представлена в Таблице 3.7. Пациенты всех групп поступили в стационар в первые 72 часа от появления первых симптомов ОП.

Стоит отметить, что самые низкие показатели указанных шкал тяжести наблюдались у пациентов 3 группы (интерстициальный панкреатит), в то время как самые высокие были отмечены в группе 1 (глубокий некроз 1 типа конфигурации). Произведен сравнительный анализ показателей тяжести между всеми группами.

*Шкала APACHE II.* При сравнении значений с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с апостериорным тестом Тьюки установлено, что имеется достоверная разница между 1 и 2,3 группами,  $p < 0,001$  (Рисунок 3.1–3.2). Между 1 и 4 группой значимых различий не было выявлено  $p = 0,08$ . Между 2 и 3 группой значимых отличий также не выявлено,  $p =$

0,096, как между 2 и 4,  $p=0,217$ . Достоверных различий между 2,3 и 4 группой не выявлено,  $p=0,105$ .

С учетом полученных данных можно сделать вывод о том, что при оценке тяжести пациентов при поступлении в стационар по шкале APACHE II наиболее тяжелые пациенты были в 1 и 4 группе.

Таблица 3.7 – Данные показателей шкал APACHE II, Marshall, BISAP у пациентов различных групп

Группы больных	n	Интегральные шкалы (баллы)		
		APACHE II	Marshall	BISAP
1 тип, глубокий некроз	50	13,4 ±6,1	3,27±2,57	1,6±0,93
1 тип, неглубокий некроз	38	8,13±3,33	1,91±1,9	1,17±1,15
Нет некроза на КТ	50	7,58±5,11	0,63±1,37	1,07±0,91
2 тип	9	11,9±3,66	3,3±1,63	1,22±0,83

#### APACHE II

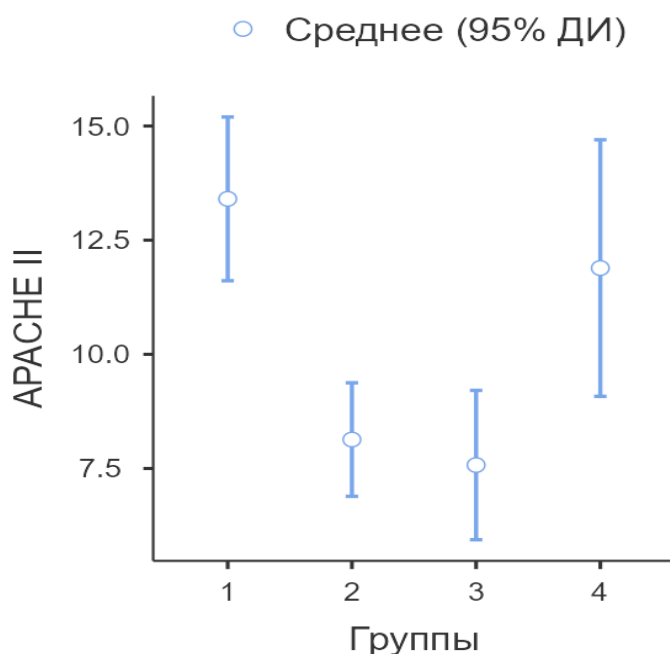


Рисунок 3.1 – Описательный график групп по шкале APACHE II

Апостериорный тест Тьюки – APACHE II

		1	2	3	4
1	Разница средних	—	5.27 ***	5.829 ***	1.52
	p-значение	—	< .001	< .001	0.846
2	Разница средних		—	0.558	-3.76
	p-значение		—	0.969	0.217
3	Разница средних			—	-4.31
	p-значение			—	0.105
4	Разница средних				—
	p-значение				—

Примечание. \* p < .05, \*\* p < .01, \*\*\* p < .001

Рисунок 3.2 – Дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорным тестом Тьюки, сравнение групп по APACHE II

*Шкала Marshall.* При сравнении групп выявлены схожие результаты (Рисунок 3.3–3.4). Имеются достоверные различия между 1 и 2,3 группами,  $p < 0,001$ . Между 1 и 4 группой значимых различий не выявлено  $p = 0,0854$ . Между 2 и 3 группой значимых отличий также не выявлено,  $p = 0,0149$ , как между 2 и 4,  $p = 0,51$ . Между 3 и 4 группой выявлено значимое различие,  $p = 0,028$ .

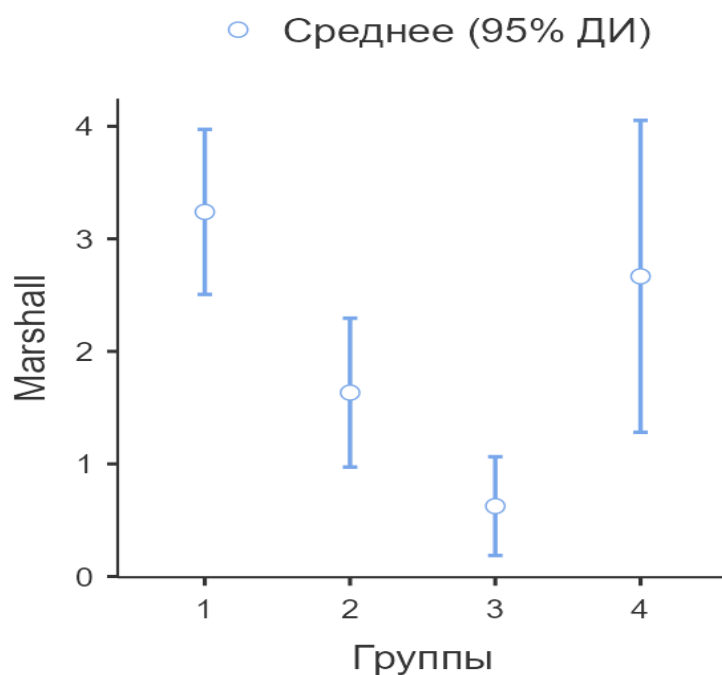


Рисунок 3.3 – Описательный график групп по шкале Marshall

Апостериорный тест Тьюки – Marshall

		1	2	3	4
1	Разница средних	—	1.61 **	2.61 ***	0.572
	р-значение	—	0.004	< .001	0.854
2	Разница средних		—	1.01	-1.033
	р-значение		—	0.149	0.510
3	Разница средних			—	-2.042 *
	р-значение			—	0.028
4	Разница средних				—
	р-значение				—

Примечание. \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$

Рисунок 3.4 – Дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорным тестом Тьюки, сравнение групп по Marshall

Получены схожие результаты с предыдущей оценочной шкалой. Наиболее тяжелые пациенты были в 1 и 4 группе.

*Шкала BISAP.* При сравнении групп по шкале BISAP достоверных различий между всеми группами не выявлено (Рисунок 3.5–3.6).

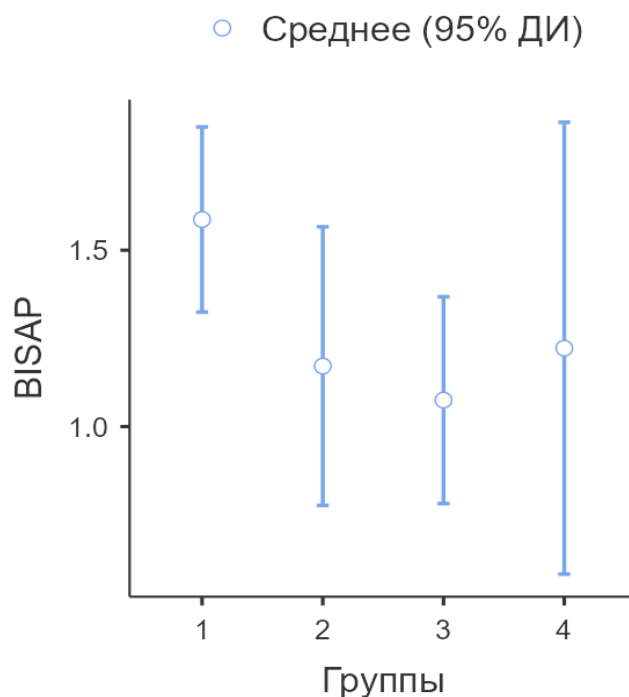


Рисунок 3.5 – Описательный график групп по шкале BISAP

Апостериорный тест Тьюки – BISAP

		1	2	3	4
1	Разница средних	—	0.416	0.5120	0.3647
	р-значение	—	0.229	0.074	0.731
2	Разница средних		—	0.0964	-0.0508
	р-значение		—	0.973	0.999
3	Разница средних			—	-0.1472
	р-значение			—	0.976
4	Разница средних				—
	р-значение				—

Примечание. \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$

Рисунок 3.6 – Дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорным тестом Тьюки, сравнение групп по шкале BISAP

Интегральная шкала BISAP не показала различий в группах, при оценке пациентов в первые 72 часа болезни.

*Наличие и длительность органной недостаточности.* Все пациенты, включенные в исследование, были стратифицированы по длительности органной недостаточности, согласно пересмотренной Атлантской классификации 2012 г. В 1 группе, почти у половины пациентов 24 (48%) имелась ОН или ПОН, длящаяся более 48 часов. У 13 (26%) пациентов длительность органной недостаточности не превышала 48 часов, у оставшихся 13 (26%) признаков органной недостаточности не выявлено. Во 2 группе пациентов у 4 (10,5%) из 38 больных ОН длилась не более 48 часов, у 1 (2,6%) ОН носила персистирующий характер. В 3 группе больных (без КТ некроза) у 4 (8%) из 50 больных имелись признаки транзиторной ОН, у 1 (2%) отмечена персистирующая ОН, обусловленная, вероятно, хронической болезнью почек, диагностированной на догоспитальном этапе. В 4 группе пациентов у 3 (33,3%) из 9 больных имелись признаки транзиторной ОН, пациентов с персистирующей ОН не было. Распределение пациентов с ОН изображено на Рисунке 3.7.

## длительность органной недостаточности

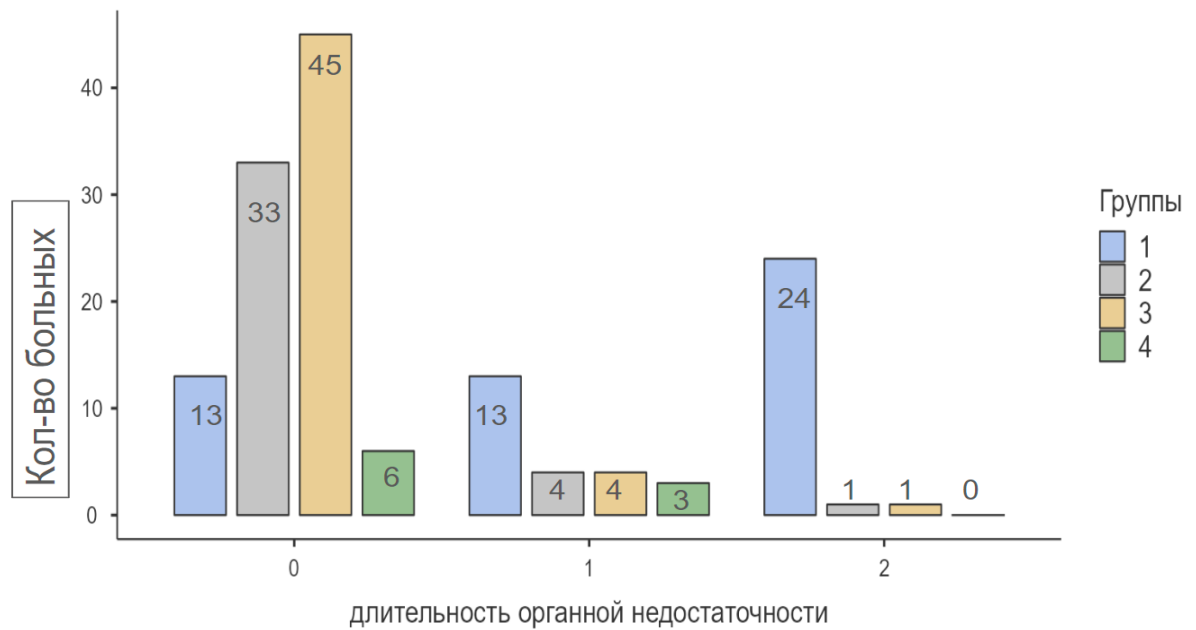


Рисунок 3.7 – Длительность органной недостаточности в группах больных: 0 – признаков органной недостаточности не было, 1 – транзиторная ОН, 2 – персистирующая органная недостаточность

При сравнении групп по наличию и длительности органной недостаточности, выявлено, что в 1 группе (глубокий некроз 1 типа конфигурации) было достоверно больше больных с тяжелым течением ОП,  $p < 0,001$ . Между другими группами достоверных различий не выявлено.

Данные представленного анализа пациентов по различным критериям тяжести свидетельствуют о следующем. В первые 72 часа ОП наиболее тяжелыми пациентами были 37 больных с глубоким некрозом 1 типа конфигурации: у них отмечена персистирующая (24) или транзиторная (13) органная недостаточность. При этом наиболее тяжелые пациенты соответствуют группе с некротическим панкреатитом: глубоким некрозом 1 типа и группе с 2 типом некроза. Из чего можно сделать вывод о том, что глубокий некроз, как фактор повреждения протоковой системы ПЖ с самого начала заболевания выступает одним из ведущих показателей тяжести ОП на ранней фазе болезни.

При сравнении значений, полученных при оценке больных в первые 72 часа болезни, по интегральным шкалам APACHE II, Marshall и BISAP у пациентов с

транзиторной или персистирующей ОН и без нее получены следующие данные, представленные на Рисунке 3.8.

Описательные статистики группы					
	Тяжесть ОП	N	Среднее	SD	SE
APACHE II	0	13	10.15	4.616	1.280
	1	13	13.85	6.135	1.702
	2	24	15.21	6.093	1.244
Marshall	0	13	1.54	1.898	0.526
	1	13	2.85	2.672	0.741
	2	24	4.21	2.167	0.442
BISAP	0	13	1.31	0.855	0.237
	1	13	1.38	0.870	0.241
	2	23	1.87	0.869	0.181

Рисунок 3.8 – Значения оценочных шкал APACHE II, Marshall и BISAP у пациентов с персистирующей или транзиторной ОН и без нее: 0 – ОН нет, 1 – ОН длительностью не более 48 часов (транзиторная), 2 – ОН длительностью более 48 часов (персистирующая)

При сравнении показателей выявлено, что пациенты с транзиторной или персистирующей ОН имели достоверно большие значения по шкалам APACHE II и Marshall,  $p < 0,003$ , чем больные без ОН. Так у пациентов с тяжелым течением ОП среднее значение по шкале APACHE II составило  $15,2 \pm 6.$ , в то время как у пациентов без ОН –  $10 \pm 4,6$ . По шкале Marshall среднее значение у пациентов с персистирующей ОН  $4,21 \pm 2,1$ , при транзиторной ОН –  $2,85 \pm 2,6$ , в то время как у больных без ОН  $1,54 \pm 1,9$ . При оценке по шкале BISAP достоверных различий между группами больных получено не было.

При сравнении показателей интегральных шкал больных при поступлении в стационар по длительности и наличию ОН, выявлено что при оценке по шкале APACHE II у больных с  $7,88 \pm 4,4$  б. достоверно реже развивалась ОН, при  $13,48 \pm 5,1$

ОН носила транзиторный характер, а при  $14,5 \pm 6$  б. ОН длилась более 48 часов. Разность между группой без ОН и группой больных с транзиторной и персистирующей ОН была достоверна,  $p < 0,001$ , различий между группой транзиторной и персистирующей ОН не выявлено,  $p = 0,748$ . Данные по результатам оценки по шкалам BISAP и Marshall представлены на Рисунке 3.9.

Описательные статистики группы					
	Тяжесть	N	Среднее	SD	SE
APACHE II	0	78	7.88	4.396	0.4977
	1	23	13.48	5.133	1.0704
	2	26	14.50	6.075	1.1913
Marshall	0	76	1.11	1.646	0.1888
	1	23	2.83	2.387	0.4976
	2	26	3.92	2.171	0.4258
BISAP	0	83	1.01	0.890	0.0977
	1	23	1.74	1.096	0.2286
	2	26	1.85	0.784	0.1538

Рисунок 3.9 – Оценка по шкалам APACHE II, Marshall, BISAP у групп больных по длительности ОН: 0 – ОН не развилась, 1 – транзиторная ОН, 2 – персистирующая ОН

При сравнении по шкале Marshall выявлено, что у больных с  $1,1 \pm 1,6$  б. достоверно реже развивается ОН,  $p < 0,001$ . В то время как, убедительной разности между больными с персистирующей и транзиторной ОН не выявлено,  $p = 0,11$ .

Средний балл по шкале BISAP у пациентов с последующим развившейся персистирующей ОН был достоверно выше, чем у больных без ОН,  $p < 0,001$ . Различий между группой транзиторной и персистирующей ОН не выявлено ( $p = 0,911$ ), как между больными с транзиторной ОН и без ОН ( $p = 0,003$ ). Сравнения групп представлены на Рисунке 3.10.

## Апостериорный тест Тьюки – APACHE II

		0	1	2
0	Разница средних	—	-5.59	-6.62
	р-значение	—	< .001	< .001
1	Разница средних		—	-1.02
	р-значение		—	0.748

## Апостериорный тест Тьюки – Marshall

		0	1	2
0	Разница средних	—	-1.72	-2.82
	р-значение	—	< .001	< .001
1	Разница средних		—	-1.10
	р-значение		—	0.116

## Апостериорный тест Тьюки – BISAP

		0	1	2
0	Разница средних	—	-0.727	-0.834
	р-значение	—	0.003	< .001
1	Разница средних		—	-0.107
	р-значение		—	0.911

Рисунок 3.10 – Сравнение значений интегральных шкал APACHE II, Marshall, BISAP у групп больных, разделенных по наличию и длительности ОН: 0 – ОН не развивалась, 1 – транзиторная ОН, 2 – персистирующая ОН

Представленные данные отражают, что пациенты с последующим тяжелым и среднетяжелым течением ОП, согласно Атлантской классификации, поступали в стационар либо уже с признаками ОН, либо с выраженными водно-электролитными нарушениями. Установлено, что при оценке больных по шкале APACHE II более 8 баллов, по шкале Marshall более 2,8 б., по шкале BISAP более 1,8 б. в последующем достоверно чаще развивается ОН. При этом, ни одна из шкал не показала прогностическую значимость между пациентами с транзиторной и персистирующей ОН.

### 3.3 Местные осложнения (парапанкреатит) у пациентов с острым панкреатитом

Повреждение протока в зоне глубокого некроза приводит к уклонению панкреатического сока за пределы ПЖ и формированию парапанкреатита. У всех пациентов с выполненным МСКТ была оценена выраженность парапанкреатита по классификации Ishikawa. Среднее значение парапанкреатита у больных составило  $2,25 \pm 1,8$ . Медиана парапанкреатита – 2 балла. Распространенный парапанкреатит (III-V степень) обнаружен у 61 (41,5%) больного, локальный у 52 (35,37%) пациентов. У 34 (23,13%) пациентов парапанкреатит не выявлен (Рисунок 3.11).

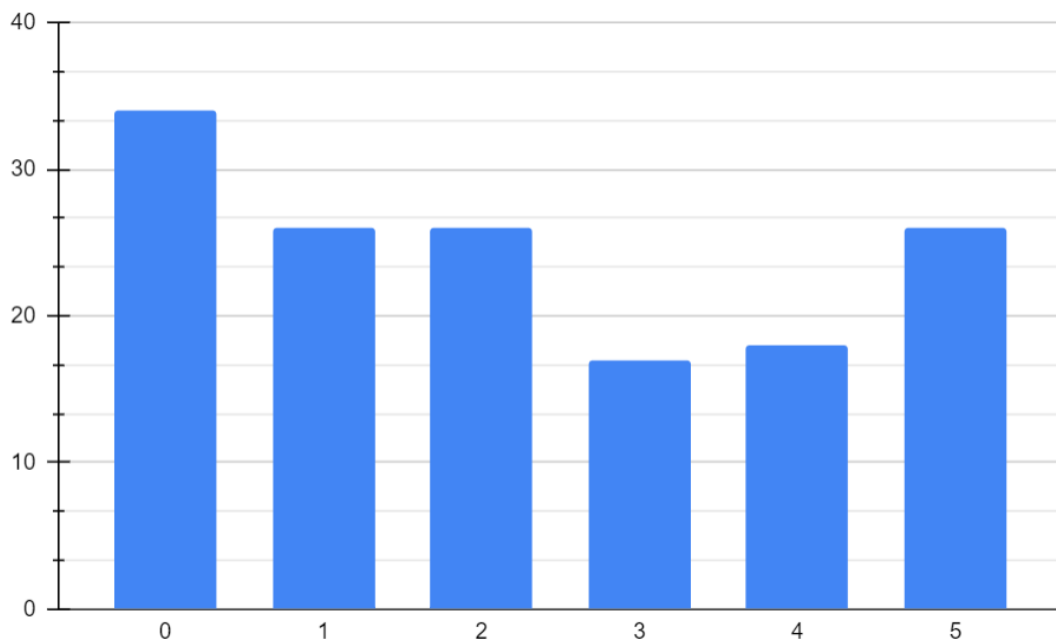


Рисунок 3.11 – Распространенность парапанкреатита по Ishikawa у больных ОП (ось абсцисс-распространенность парапанкреатита, ось ординат-число пациентов)

При анализе распространенности парапанкреатита внутри групп больных было выявлено следующее. В группе глубокого некроза 1 типа конфигурации преобладал распространенный парапанкреатит  $4,06 \pm 1,08$ ,  $p < 0,001$ . Он наблюдался у 45 (90%) больных, причем парапанкреатит 5 степени выявлен у 23 (46%), 4 степени – у 13 (26%), 3 степени у 9 (18%). Локальные формы поражения наблюдали

только у 5 (10%) больных. Пациентов без парапанкреатита не было. В остальных группах парапанкреатит в основном носил локальный характер. Так во 2 группе, среднее значение распространенности парапанкреатита составило  $2,18 \pm 1,1$ . У 12 (31,58%) выявлен парапанкреатит 1 степени, у 14 (36,84%) – 2 степени, у 6 (15%) – 3 степени, у 5 (13,15%) – 4 степени и у 1 (2,63%) больного – 5 степени. При сравнении внутри 2 группы выявлено значимое преобладание локальных форм парапанкреатита,  $p=0,002$ . В 3 группе, у подавляющего числа больных 34 (68%) парапанкреатит не развился, у остальных носил локальный характер: у 12 (24%) пациентов 1 степень, у 3 (6%) 2 степени, у 1 (2%) пациента парапанкреатит носил распространенный характер (3 балла). Пациентов с парапанкреатитом 4, 5 степени в этой группе не было. Среднее значение группе интерстициального панкреатита составило  $0,42 \pm 0,7$ . В 4 группе больных среднее значение парапанкреатита составило  $2,67 \pm 1,4$ . У 1 пациента – 1 степени, у 5 – 2 степени, у 1 больного 3 степени и у 2 больных 5 степени. Локальные формы парапанкреатита в 4 группе больных составили 66,6%, распространенные – 33,3%. Распределение пациентов с выраженностью парапанкреатита изображены на Рисунках 3.12–3.13.

При использовании однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с апостериорным тестом Тьюки было установлено, что распространенный парапанкреатит преобладал в группе с глубоким некрозом, 1 типа конфигурации, в отличие от групп с неглубоким некрозом, интерстициальным панкреатитом и панкреонекрозом 2 типа,  $p < 0,001$  (Рисунок 3.14). Также выявлено достоверное различие между 2 и 3 и между 3 и 4 группами. В тоже время, между 2 и 4 группой достоверной разности не установлено,  $p=0,56$ .

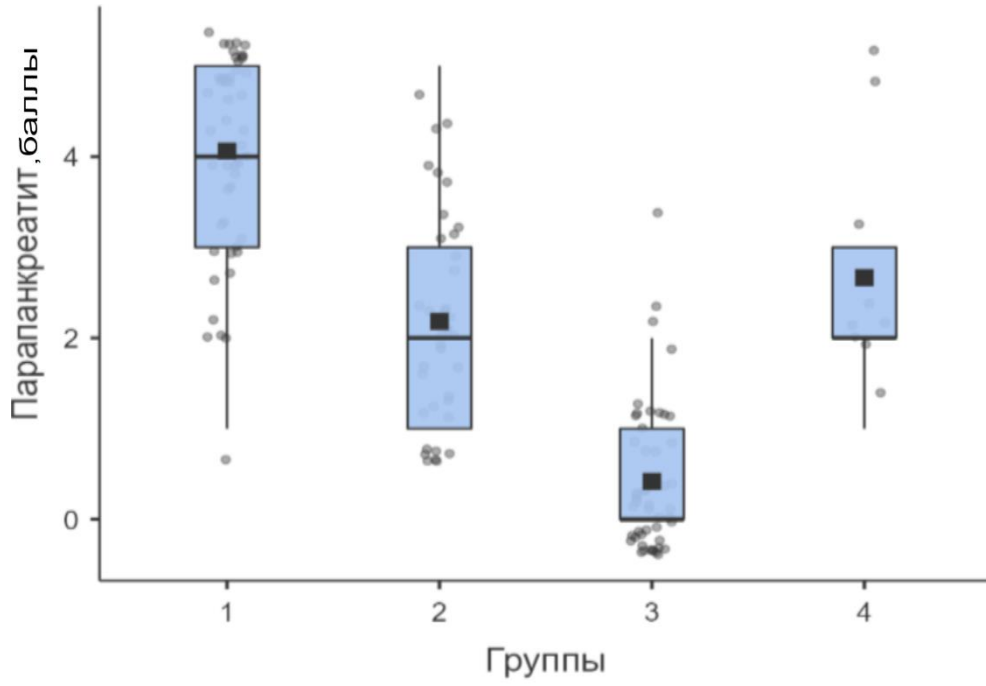


Рисунок 3.12 – Распространенность парапанкреатита по группам больных

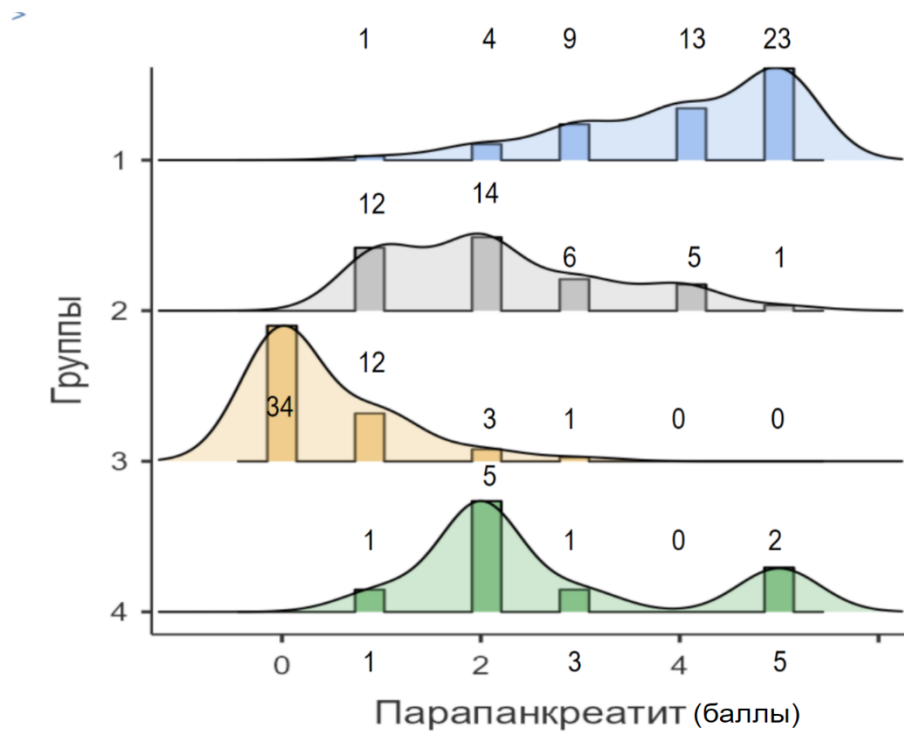


Рисунок 3.13 – Распределение больных с парапанкреатитом

## Апостериорный тест Тьюки – Парапанкреатит

		1	2	3	4
1	Разница средних	—	1.88 ***	3.64 ***	1.393 **
	р-значение	—	<.001	<.001	0.001
2	Разница средних		—	1.76 ***	-0.482
	р-значение		—	<.001	0.563
3	Разница средних			—	-2.247 ***
	р-значение			—	<.001
4	Разница средних				—
	р-значение				—

Примечание. \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$

Рисунок 3.14 – Апостериорный тест Тьюки, сравнение распространенности парапанкреатита

При глубоком некрозе было больше больных с распространенным парапанкреатитом. Важные данные получены при сравнении пациентов с глубоким некрозом 1 типом и 2 типом конфигурации. Пациенты с глубоким некрозом 1 типа конфигурации и глубоким некрозом 2 типа отличались по выраженности парапанкреатита: в 1 группе достоверно больше было распространенных форм, чем в 4. Это согласуется с гипотезой исследования о глубине и конфигурации некроза как о предикторе повреждения протока ПЖ.

*Парапанкреатит и данные интегральных шкал.* При анализе связи тяжести больных с ОП в первые 72 часа, оцененных по интегральным шкалам APACHE II, Marshal и BISAP и распространенности парапанкреатита выявлено следующее. Пациенты с распространенным парапанкреатитом на момент поступления при оценке по шкалам APACHE II и Marshall достоверно были тяжелее чем пациенты с

локальным парапанкреатитом,  $p < 0,001$ . При сравнении тяжести по шкале BISAP достоверной разницы не выявлено, что отображено на Рисунке 3.15.

		Статистика	df (степеней свободы)	p
APACHE II	Стьюдент t	-5.68 <sup>a</sup>	138	< .001
	Манн-Уитни U	1259		< .001
Marshall	Стьюдент t	-4.65 <sup>a</sup>	138	< .001
	Манн-Уитни U	1439		< .001
BISAP	Стьюдент t	-1.61	145	0.110
	Манн-Уитни U	2181		0.085

<sup>a</sup> Критерий Левена значим ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о нарушении предположения о равных дисперсиях

Рисунок 3.15 – Сравнение тяжести пациентов по шкалам APACHE II, Marshall, BISAP у пациентов с распространенным и локальным парапанкреатитом

В данном исследовании шкала BISAP не показала диагностических преимуществ в сравнении с другими системами оценки.

*Парапанкреатит и органная недостаточность.* При сопоставлении тяжести ОП согласно пересмотренной Атлантской классификации 2012 г. и распространенности парапанкреатита получены следующие данные, отображенные в Таблице 3.8. При анализе полученных данных достоверно установлено, что у пациентов с распространенным парапанкреатитом чаще развивается ОН, а сама ОН чаще длится более 48 часов,  $p < 0,001$ . Стоит отметить, что 15 пациентов с распространенным парапанкреатитом, без ОН были из 2,3,4 группы, без предикторов повреждения протока ПЖ. У данной группы больных парапанкреатит в ходе болезни не прогрессировал.

Таблица 3.8 – Наличие и длительность ОН у пациентов с распространенным и локальным парапанкреатитом

Выраженность парапанкреатита	Наличие и характер органной недостаточности			Всего
	отсутствует	транзиторная	персистирующая	
Распространенный парапанкреатит (3-5 баллов по Ishikawa)	25 (40,98%)	14 (22,95%)	22 (36,07%)	61
Локальный парапанкреатит (0-2 балла по Ishikawa)	72 (83,72%)	10 (11,62%)	4 (4,65%)	86
Всего	97 (65,99%)	24 (16,33%)	26 (17,69%)	147

Повреждение панкреатического протока при глубоком некрозе и наличии жизнеспособной функционирующей паренхимы за некрозом (1 тип конфигурации некроза) является причиной образования внутреннего панкреатического свища с формированием стойких жидкостных и некротических скоплений. Для подтверждения панкреатического свища была исследована ферментативная активность в ОЖС. В 1 группе данное исследование выполнено у 32 (64%) больных, практически у всех ( $n = 30$ ) был выявлен панкреатический свищ (активность  $\alpha$  – амилазы более 600 ед/л.). Во 2 группе при неглубоком некрозе исследование альфа-амилазы проведено только у 12 (31%) из 38 больных. У 7 из 12 пациентов, отмечено повышение этого показателя. В группе с интерстициальным панкреатитом и с некрозом 2 типа конфигурации косвенных признаков панкреатической фистулы выявлено не было (Рисунок 3.16). В 3 группе больных не было показаний к пункционно-дренирующим вмешательствам, в следствие чего не было субстрата для исследования биохимической активности. В 4 группе исследование жидкости проведено, у 3 больных, у всех выявлена низкая активность альфа-амилазы. У остальных 6 пациентов субстрата для исследования биохимической активности не выявлено.

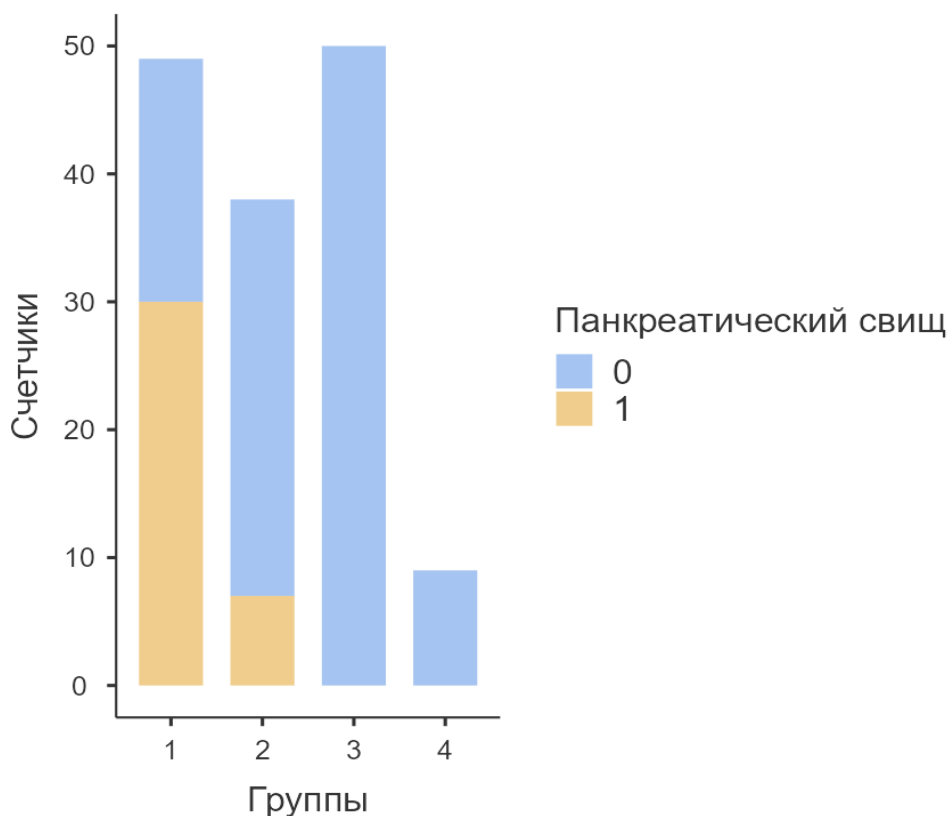


Рисунок 3.16 – Наличие панкреатического свища в группах больных

С использованием метода хи-квадрат для нескольких групп, установлено- 1 группа имела достоверно больше случаев панкреатического свища, чем остальные группы пациентов,  $p < 0,001$ .

Таким образом, повреждение главного панкреатического протока при глубоком некрозе и 1 типе конфигурации приводит к излитию панкреатического сока в окружающую клетчатку и, как следствие, развитию местной и системной воспалительной реакции, что потенцирует появление органной дисфункции и определяет тяжесть состояния пациента.

### 3.4 Результаты лечения

Проанализированы результаты лечения 147 больных. У 18 из 147 (12,2%) больных наступил летальный исход. Летальность при некротическом панкреатите (1, 2, 4 группа) составила 18,5%, 18 из 107 пациентов.

*Анализ наблюдений с летальным исходом.* Все умершие пациенты входили в 1 группу – группу глубокого некроза, 1 типа конфигурации. Средняя продолжительность пребывания в стационаре у умерших больных составила  $15 \pm 13$  койко-дней.

В течение первой недели (на 2, 2, 3, 3, 4, 7 и 7 день болезни) умерли 7 больных, смерть наступила на фоне полиорганной недостаточности. Только у одного пациента с тотальным глубоким некрозом ПЖ, умершего на 2 день, отмечен локальный парапанкреатит, что может быть объяснено отсутствием нежизнеспособной паренхимы ПЖ. У всех других распространенный парапанкреатит соответствовал 4 и 5 градациям по классификации Ishikawa и соавт. 3 больных лечились консервативно. 4, помимо консервативного лечения, были произведены чрескожные пункции брюшной полости для эвакуации выпота, декомпрессивная лапаротомия в связи с развитием компартмент-синдрома и транспапиллярные дренирование протока ПЖ (2). Последняя манипуляция была неэффективной в связи с протяженным глубоким некрозом ПЖ (шейка – тело и шейка-тело-хвост).

В течение второй недели (на 8, 10, 10, 10, 12 и 13 дни) умерли 6 больных, у всех была полиорганная недостаточность и распространенный парапанкреатит (у 5 из 6 пациентов – градация соответствовала 5). У всех больных на фоне консервативной терапии произведены инвазивные вмешательства: у 2 – на 3 и 7 день выполнена декомпрессивная лапаростомия (у одного после дренирования брюшной полости под контролем УЗИ), у 2 выполняли чрескожное дренирование брюшной полости с последующей лапаротомией (1), только чрескожные дренирующие вмешательства (1), только лапаротомию (1 пациент на 13 день по поводу перитонита), транспапиллярное дренирование и редренирование протока ПЖ с чрескожным дренированием брюшной полости (1). Следует также отметить, что эндоскопическое вмешательство на протоке ПЖ было предпринято у пациента с протяженным поражением паренхимы шейки, тела и хвоста ПЖ, что значительно снижало целесообразность вмешательства.

В сроки от 15, 17, 23, 26 и 70 дней от начала ОП умерли 5 больных. Смерть наступила на фоне органной и полиорганной недостаточности сепсиса и распространенного парапанкреатита (у 4 из 5 – градация 5). Всем больным выполнены инвазивные вмешательства: чрескожные пункции и дренирование скоплений (2), декомпрессивная лапаростомия с последующими этапными санациями (1), пункционные или дренирующие чрескожные вмешательства с последующими операциями через миниинвазивные (бурсо-люмботомии) доступы (2 пациента). У последних 2 больных отмечены факторы, которые могли способствовать неблагоприятному исходу. У одного из этих 2 больных при распространенном парапанкреатите 5 градации этап пункций и дренирования салниковой сумки и забрюшинной клетчатки выполнен на 10 – 11 сутки, оперативное вмешательство через сформированную левостороннюю бурсостому – на 29 сутки с последующей санацией на 31, 35 день. На 39 сутки в связи с неадекватным дренированием забрюшинного пространства дополнительно была сформирована правосторонняя люмбостома с последующей санацией через нее на 46 и 50 сутки. Течение послеоперационного периода осложнилось формированием дуоденального свища, на 70 сутки констатирована смерть пациента. Другому больному чрескожное дренирование скоплений забрюшинного пространства справа и салниковой сумки было выполнено поздно, уже на 3 неделе ОП. В связи с неэффективностью чрескожного дренирования произведена лапаротомия, санация забрюшинного пространства, формирование бурсо- и люмбостом и последующие санационные операции через сформированные забрюшинные доступы через 20, 21, 23 и 25 дней от начала ОП. Летальный исход наступил на 26 день.

Таким образом, у 18 больных летальный исход наступил на фоне глубокого некроза 1 типа конфигурации, при этом у 15 из 18 больных глубокий некроз занимал более одной зоны ПЖ и у 15 больных распространенность парапанкреатита соответствовала 4-5 градации по классификации Ishikawa.

*Анализ лечения больных 1 группы, выписанных из стационара.* 32 из 50 больных этой группы с глубоким некрозом 1 типа конфигурации были выписаны

из стационара. Они не отличались от 18 умерших по числу множественных глубоких некрозов (26 из 32 vs 15 из 18), по распространенности парапанкреатита с 4 – 5 градациями (26 из 32 vs 15 из 18).

7 больных лечились только консервативно, 17 произведены чрескожные дренирующие вмешательства (у 11 как единственный метод лечения, у 6 – как первый этап), 3 – транспапиллярные эндоскопические вмешательства с целью реканализации протока ПЖ через зону некроза (2) и дренирования общего желчного протока (1), 5 – операции (2- лапароскопии, дренирование рюшной полости, 3 – оментобурсостомии). У 13 из 17 больного чрескожное дренирование скоплений выполнено на 1 неделе, еще у 4 – на второй неделе ОП. У 18 пациентов после инвазивных вмешательств был сформирован наружный панкреатический свищ, целью вмешательств было дренирование экстрапанкреатических скоплений с высокой активностью  $\alpha$  – амилазы, возникших вследствие повреждения протока ПЖ в зоне глубокого некроза. Наружного панкреатического свища не отмечено у 3 больных после эндоскопических транспапиллярных вмешательств (1- ЭПСТ, 2 – стент протока), у 7 пациентов при консервативном лечении и у 4 больных после наружного дренирования брюшной полости путем лапароскопии (3) и лапароцентеза. Стентирование панкреатического протока осуществлено у больных с непряженным некрозом в области шейки ПЖ.

Длительность госпитализации у 32 выписанных пациентов 1 группы составила  $27,7 \pm 19$  дней.

Сравнительный анализ результатов лечения 18 умерших и 32 выписанных больных 1 группы показал, что возможными причинами неэффективности лечения могли быть несвоевременное дренирование скоплений с высокой активностью  $\alpha$  – амилазы жидкости на 3 неделе ОП, недооценка распространенности парапанкреатита, в том числе по правому флангу, и нецелесообразность эндоскопических транспапиллярных вмешательств при протяженной зоне некроза паренхимы ПЖ.

*Во 2 группе больных с неглубоким некрозом 1 типа конфигурации более половины пациентов имели неглубокий некроз в одной зоне ПЖ (у 20 из 38),*

преобладали больные с локальным парапанкреатитом (у 26 из 38). В отличие от группы глубокого некроза, повреждения панкреатического протока в этой группе менее вероятны чем и обуславливается менее активная оперативная активность по сравнению с 1 группой. Инвазивные вмешательства выполнены у 12 из 38 больных,  $p < 0,001$ . У 10 произведены чрескожные пункционно-дренирующие вмешательства (у 8 – как окончательный этап лечения), у 2 – эндоскопическое транспапиллярное дренирование протока ПЖ. Наружный панкреатический свищ сформировался только у 1 пациента. Средняя продолжительность госпитализации во 2 группе составила  $16 \pm 10$  дней.

При сравнении всех выписанных пациентов из 1 и 2 группы, выявлено, что пациенты с глубоким некрозом находились в стационаре достоверно дольше (Рисунок 3.17).

В группе без КТ некроза выполнена 1 (2%) диагностическая лапароскопия на 1 сутки болезни с целью дифференциальной диагностики, для исключения другой интраабдоминальной патологии. Остальные пациенты лечились консервативно. Средняя продолжительность госпитализации в 3 группе  $7 \pm 3$  дня.

Т-тест независимых выборок				
		Статистика	df (степеней свободы)	p
койко-дни	Стьюдент t	3.32 <sup>a</sup>	74.0	0.001
	Манн-Уитни U	441		0.003

<sup>a</sup> Критерий Левена значим ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о нарушении предположения о равных дисперсиях

Рисунок 3.17 – Сравнение длительности пребывания выписанных больных 1 и 2 группы

В группе со 2 типом конфигурации некроза выполнено 6 инвазивных вмешательств у 3-х пациентов. Из них 1 пациенту после диагностической лапароскопии на 3 сутки (исключалась другая причина перитонеальной симптоматики) выполнена однократная пункция ОЖС на 10 сутки. Полученный экссудат не обладал высокой активностью альфа-амилаза (34 ед./л). На 18 сутки

пациент выписан в удовлетворительном состоянии без жидкостных скоплений в забрюшинной клетчатке. Еще 2 пациентам на 2 и 4 сутки выполнены пункция ОЖС в сальниковой сумке и дренирование ОЖС в левом забрюшинном пространстве. Активность альфа-амилазы жидкости была низкой. На 9 и 14 сутки дренажи были удалены, пациенты выписаны. В 4 группе средняя продолжительность пребывания в стационаре составила  $17\pm 6$  дней.

Таким образом наиболее тяжелые больные, с большей летальностью, оперативной активностью, продолжительностью госпитализации, распространенным парапанкреатитом и панкреатическим свищом были в группе глубокого некроза 1 типа конфигурации.

### 3.5 Выводы по главе 3

Полученные данные показали, что при оценке тяжести острого панкреатита, использование МСКТ с в/в контрастированием для оценки глубины и конфигурации некроза ПЖ позволяет выявить “угрожаемую” группу больных. Глубокий поперечный некроз 1 типа конфигурации является предиктором повреждения протока поджелудочной железы, приводя к развитию внутреннего панкреатического свища, распространенного парапанкреатита и жидкостных скоплений, требующих проведения инвазивных вмешательств. В то время как, клинические системы оценки больных APACHE II и Marshall дают понимание о выраженности ОН на определенный момент времени и уделяют внимание на вероятности летального исхода, не делая акценты на течение болезни и локальные осложнения.

При подтверждении внутреннего панкреатического свища (высокая активность  $\alpha$  – амилазы в жидкостных скоплениях) у пациентов с глубоким некрозом 1 типа конфигурации перевод его в наружный путем чрескожного дренирования следует производить в первую неделю болезни. Эндоскопическое транспапиллярное дренирование панкреатического протока целесообразно выполнять при непротяженных некрозах паренхимы по данным КТ. Эти

манипуляции направлены на профилактику дальнейшего распространения парапанкреатита.

## **ГЛАВА 4. ЗНАЧЕНИЕ ПЕРФУЗИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ГЛУБОКОГО НЕКРОЗА И ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРОТОКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПЕРВЫЕ ДВА ДНЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА**

Диагностика повреждений панкреатического протока при остром панкреатите в первые дни острого некротического панкреатита является приоритетной и перспективной задачей. В литературе последних лет появились работы, посвященные влиянию разобщения протока ПЖ в зоне некроза на тяжесть ОП и новым подходам к лечению больных [181]. В российских рекомендациях по лечению ОП, утвержденных Минздравом в 2020 г [32], показана целесообразность использования конфигурации и глубины некроза поджелудочной железы. Перфузионная КТ, являясь одной из самых передовых технологий для оценки кровообращения на уровне микроциркуляторного русла в органе-мишени. В последнее время, в мировой литературе появляется все большее количество сообщений о возможностях прогнозирования некроза в первые 2 дня острого некротического панкреатита при использовании перфузионной компьютерной томографии [9]. При выполнении исследования оценивается ряд параметров: артериального кровотока (AF), объема кровенаполнения (BV), проницаемости (FE), с последующим цветовым картированием (Рисунок 4.1).

В представленной работе исследовали показатель скорости артериального кровотока на единицу объема за 1 мин мл/100г/мин (AF- Arterial Flow). В дальнейшем выполнялось МСКТ с определением зон некроза или жизнеспособной паренхимы ПЖ. Выполнено сопоставление данных скорости артериального кровотока с данными МСКТ.

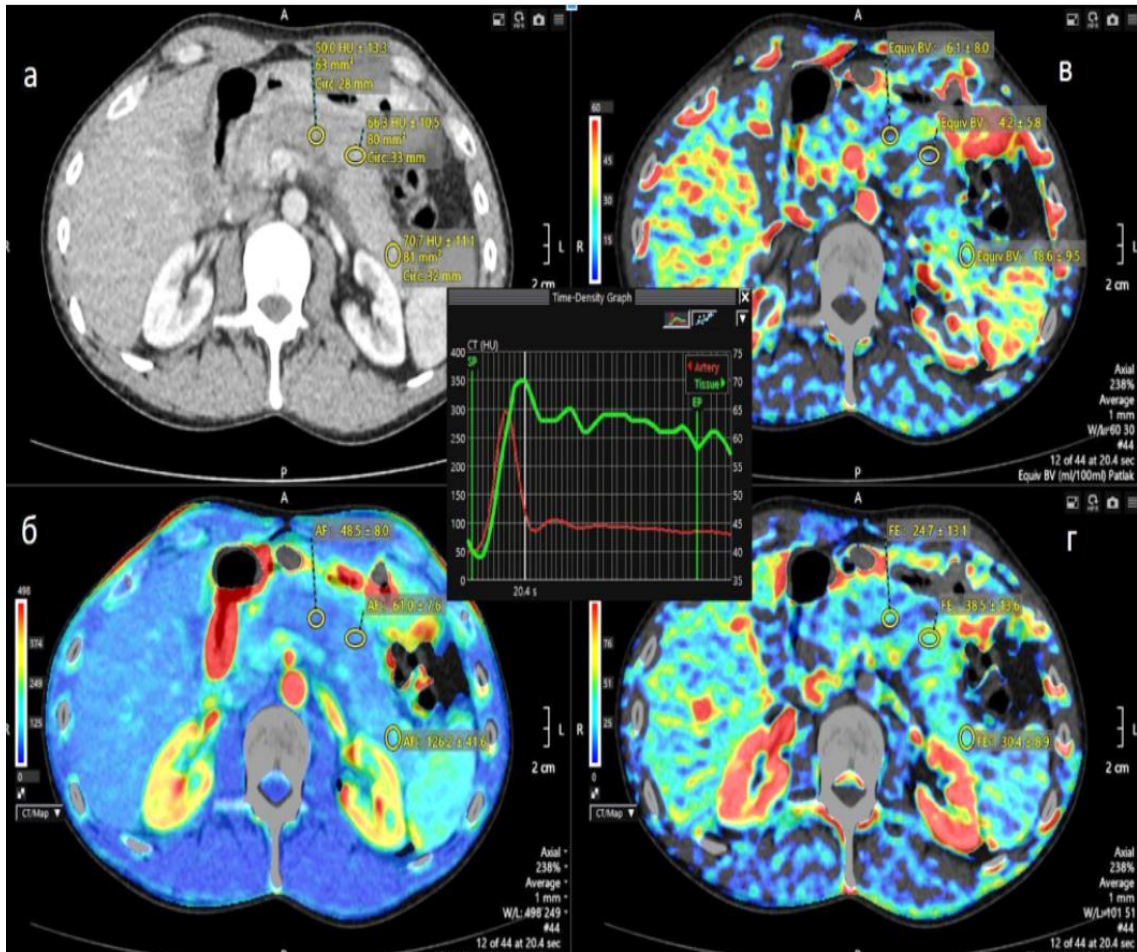


Рисунок 4.1 – Перфузионная КТ: а – изображения динамического болюсного контрастирования; б, в, г – цветные карты, отражающие скорость артериального кровотока (AF) (б), объем кровенаполнения (BV) (в), проницаемость (FE) (г)

#### 4.1 Скорость артериального кровотока (AF) у больных с острым панкреатитом

С целью изучения возможности прогнозирования глубокого некроза ПЖ с вероятностным повреждением протока 76 больным выполнено пКТ в первые 2 дня болезни. Из них было 49 (64,5%) мужчин и 27 (35,5%) женщин, средний возраст которых составил  $54 \pm 15$  лет. У 51 (67,1%) пациента в последующем на 3-9 сутки выполнена МСКТ с в/в болюсным контрастированием. Остальным 25 пациентам МСКТ не выполнялось в связи с отсутствием клинической целесообразности, легким течением болезни и ранней выпиской из стационара.

Некроз ПЖ при МСКТ выявлен у 25 (49,02%) из 51 больного. Глубокий некроз, более 50% в сагиттальной плоскости определен у 16 (1 группа), неглубокий

некроз – у 9 (2 группа). У 22 из 25 больных был 1 тип конфигурации некроза, у 3-некроз 2 типа. У 26 пациентов при проведении МСКТ поджелудочная железа гомогенно накапливала контрастный препарат, без зон гипоперфузии, что свидетельствовало об отсутствии некроза паренхимы – 3 группа больных.

*1 группа – глубокий некроз, более 50% в сагиттальной плоскости.* При анализе пКТ больных, у которых в последствии развился глубокий некроз ПЖ, получены данные, представленные на Рисунках 4.2–4.3.

	Глубина некроза	AF min	AF max
N	0	19	16
	1	7	5
	2	38	35
Пропущено	0	0	3
	1	0	2
	2	0	3
Среднее	0	86.4	109
	1	58.4	66.6
	2	38.9	52.9
Медиана	0	93	105
	1	48	54
	2	34.0	48
Стандартное отклонение	0	30.5	33.5
	1	36.8	37.7
	2	23.8	31.5
Минимум	0	40	44
	1	16	20
	2	11	15
Максимум	0	137	165
	1	100	120
	2	107	145

Рисунок 4.2 – Характеристика скорости артериального кровотока пКТ в 1 группе больных: 0 – зоны без КТ некроза, 1 – неглубокий некроз ПЖ, 2 – глубокий некроз ПЖ

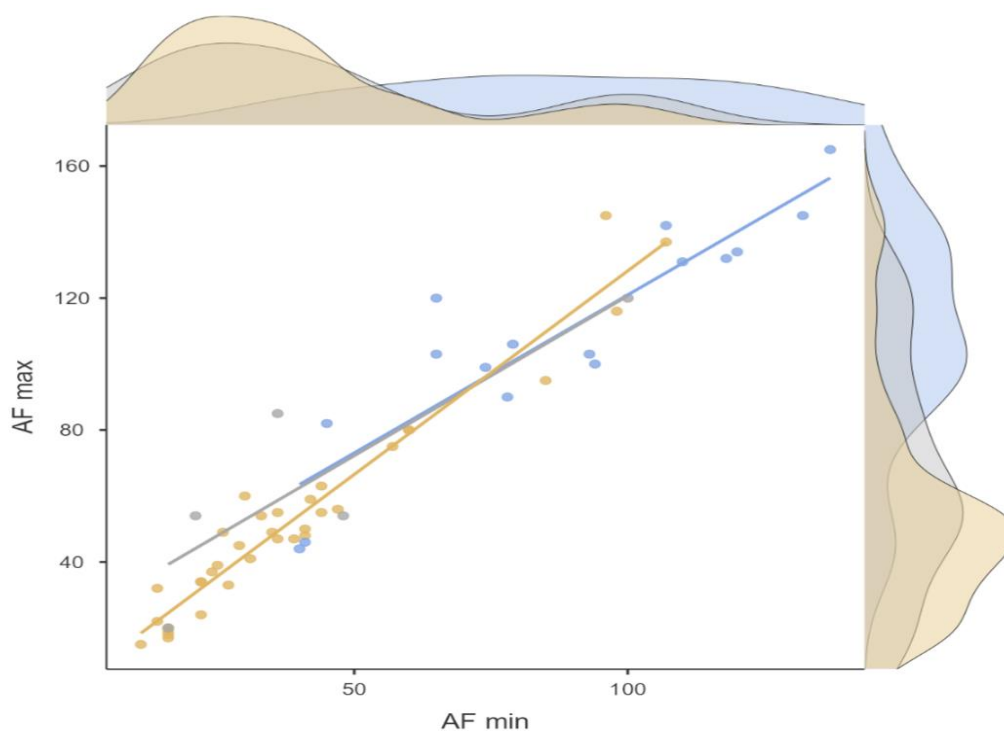


Рисунок 4.3 – Диаграмма рассеяния в 1 группе больных по данным скорости артериального кровотока (желтый – зона глубокого некроза, серый – зона неглубокого некроза, голубой – без КТ – некроза)

2 группа. При анализе данных пКТ 9 больных с последующим развившимся неглубоким некрозом, получены параметры скорости артериального кровотока, представленные на Рисунках 4.4–4.5.

	Глубина некроза	AF min	AF max
N	0	20	21
	1	14	14
Пропущено	0	1	0
	1	0	0
Среднее	0	91.5	106
	1	82.4	106
Медиана	0	92.0	105
	1	78.0	93.5
Стандартное отклонение	0	40.3	39.4
	1	35.5	44.2
Минимум	0	29	34
	1	33	45
Максимум	0	187	195
	1	137	172

Рисунок 4.4 – Характеристика скорости артериального кровотока пКТ во 2 группе больных: 0 – зоны без КТ некроза, 1 – неглубокий некроз ПЖ

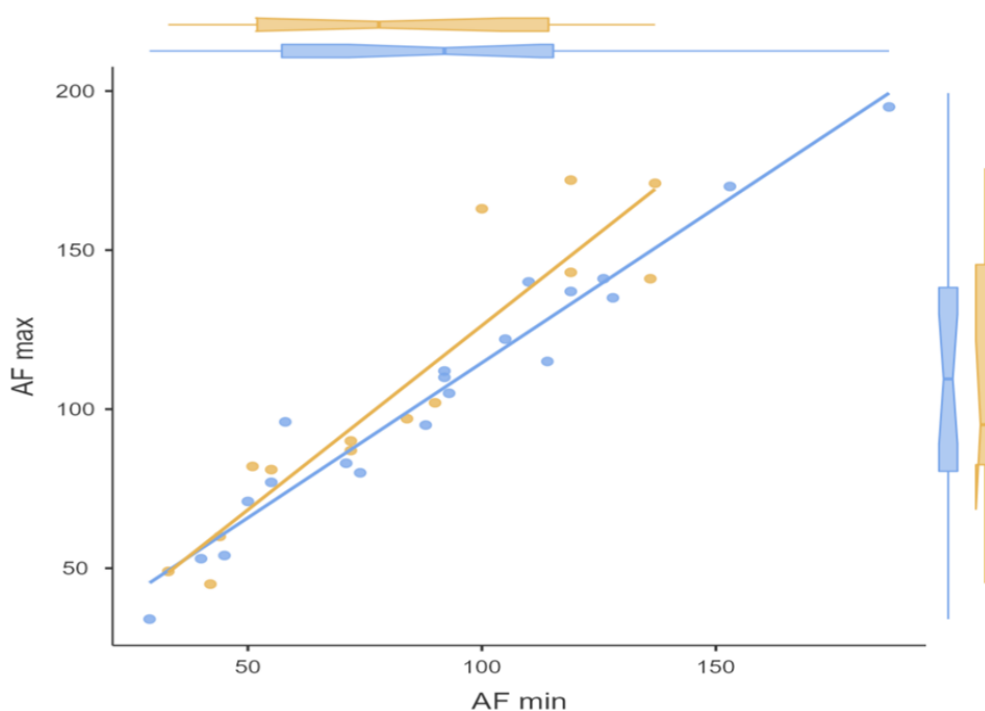


Рисунок 4.5 – Диаграмма рассеяния в 2 группе больных по данным скорости артериального кровотока (желтый – зона неглубокого некроза, голубой – без КТ – некроза)

3 группа. При анализе пКТ больных без признаков некроза получены данные скорости артериального кровотока, представленные на Рисунке 4.6.

	Без КТ-некроза	AF min	AF max
N	0	89	87
Пропущено		7	9
Среднее		95.7	116
Медиана		94	114
Стандартное отклонение		37.5	39.1
Минимум		11	16
Максимум		177	193

Рисунок 4.6 – Характеристика скорости артериального кровотока пКТ в 3 группе больных

В 3 группе больных у 8 пациентов в зону сканирования вошли только головка, шейка и тело ПЖ. При последующем МСКТ зон гипоперфузии в хвосте ПЖ не выявлено.

Выполнено сравнение минимальной и максимальной скорости артериального кровотока между всеми группами пациентов с использованием однофакторного дисперсионного анализа и апостериорного теста Тьюки. Установлено, что в зоне последующего глубокого некроза скорость артериального кровотока была значительно медленнее, чем в зоне неглубокого некроза или в зонах без КТ-некроза,  $p < 0,001$ . В тоже время достоверной разности в скорости АФ между неглубоким некрозом и зон без КТ-некроза не получено,  $p = 0,051$  для минимальной скорости,  $p = 0,142$  для максимальной. Статистические данные представлены на Рисунках 4.7–4.9.

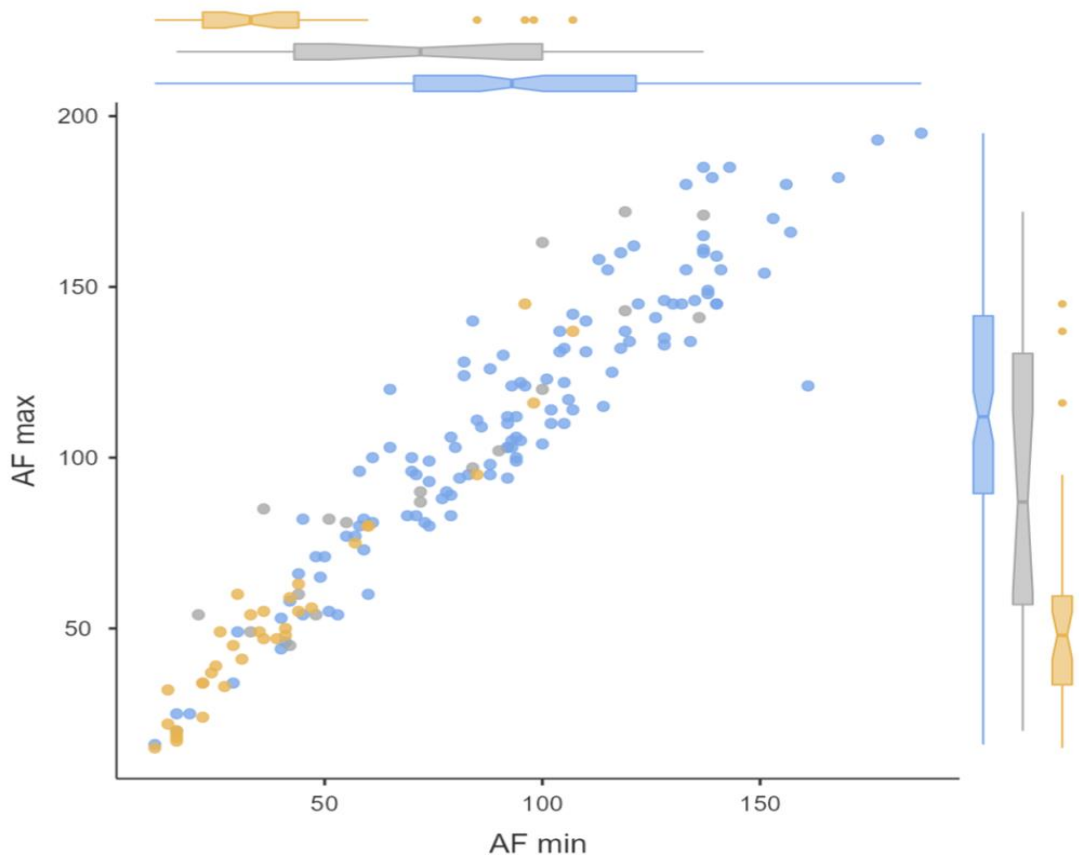


Рисунок 4.7 – Диаграмма рассеяния больных с выполненным пКТ по скорости кровотока (желтый – зона глубокого некроза, серый – зона неглубокого некроза, голубой – без КТ-некроза)

Апостериорный тест Тьюки – AF min

		0	1	2
0	Разница средних	—	19.2	54.7 ***
	р-значение	—	0.051	< .001
1	Разница средних		—	35.5 ***
	р-значение		—	< .001
2	Разница средних			—
	р-значение			—

Примечание. \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$

Рисунок 4.8 – Сравнение минимальной артериальной скорости у всех больных (0 - зона без КТ-некроза, 1 – зона неглубокого некроза, 2 – зона глубокого некроза)

Апостериорный тест Тьюки – AF max

		0	1	2
0	Разница средних	—	17.8	60.5 ***
	р-значение	—	0.142	< .001
1	Разница средних		—	42.7 ***
	р-значение		—	< .001
2	Разница средних			—
	р-значение			—

Примечание. \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$

Рисунок 4.9 – Сравнение максимальной артериальной скорости у всех больных (0 – зона без КТ-некроза, 1 – зона неглубокого некроза, 2 – зона глубокого некроза)

Таким образом, показатель AF на 1-2 сутки болезни в зонах последующего глубокого некроза варьировал от 39 до 53 мл/мин/100 мл. Скорость в зоне последующего глубокого некроза, выявленного при стандартной КТ, при выполнении перфузионной КТ была достоверно меньше. В зоне неглубокого некроза AF составил от 74 до 96 мл/мин/100 мл, у пациентов без развившегося некроза AF варьировал в значениях от 94 до 113 мл/мин/100 мл.

Еще у 25 больных, которым выполняли только перфузионную КТ, средняя минимальная и максимальная линейная скорость артериального кровотока составила 106 и 126 мл/мин/ 100 мл, что значительно выше значений при

некротическом панкреатите. Все эти пациенты были выписаны после проведения консервативной терапии на 3-16 сутки

## 4.2 Клинические примеры

### *Клинический пример №1*

Больной М. 55 лет, поступил в клинику через 12 часов после появления болевого синдрома в эпигастрии с иррадиацией в поясничную область, с выраженным диспепсическим синдромом. В приемном отделении выполнены лабораторные исследования венозной крови. Общий анализ крови: лейкоциты –  $21 \cdot 10^9$ /л, гемоглобин 163 г/л; биохимический анализ: альфа-амилаза – 3741 ед/л, билирубин общий – 14 мкмоль/л, С-реактивный белок-14, глюкоза крови – 9,87 ммоль/л; Прокальцитонин менее 0,5 нг/мл. Отмечались явления тахикардии, ЧСС-105 уд/мин, тахипноэ – 23-24 д.д./мин с сатурацией SpO<sub>2</sub> – 96%. Артериальное давление- 120/75 мм.рт.ст. При ультразвуковом исследовании отмечались диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы, увеличения размеров ПЖ: головка 33 мм, тело 26 мм, хвост не визуализируется. На первые сутки болезни пациенту выполнена перфузионная КТ, где получены данные скорости артериального кровотока: головка 35-49 мл/мин/100 мл, шейка 29-45 мл/мин/100 мл, тело 33-54 мл/мин/100 мл, хвост 107-142 мл/мин/100 мл. Полученные данные свидетельствуют о выраженной гипоперфузии в головке, шейке и теле паренхимы ПЖ, в то время как в хвосте снижение АФ не отмечалось (Рисунок 4.10). Также на первые сутки болезни выполнено МСКТ органов брюшной полости (Рисунок 4.11), где выявлены признаки интерстициального ОП, без признаков деструкции ткани ПЖ. Пациент госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии, где проведен комплекс консервативных мероприятий, установка эпидурального катетера с целью адекватной анальгезии, установка назоинтестинального зонда для энтерального питания. На вторые сутки пребывания в стационаре выполнено дренирование брюшной полости под УЗ-контролем.

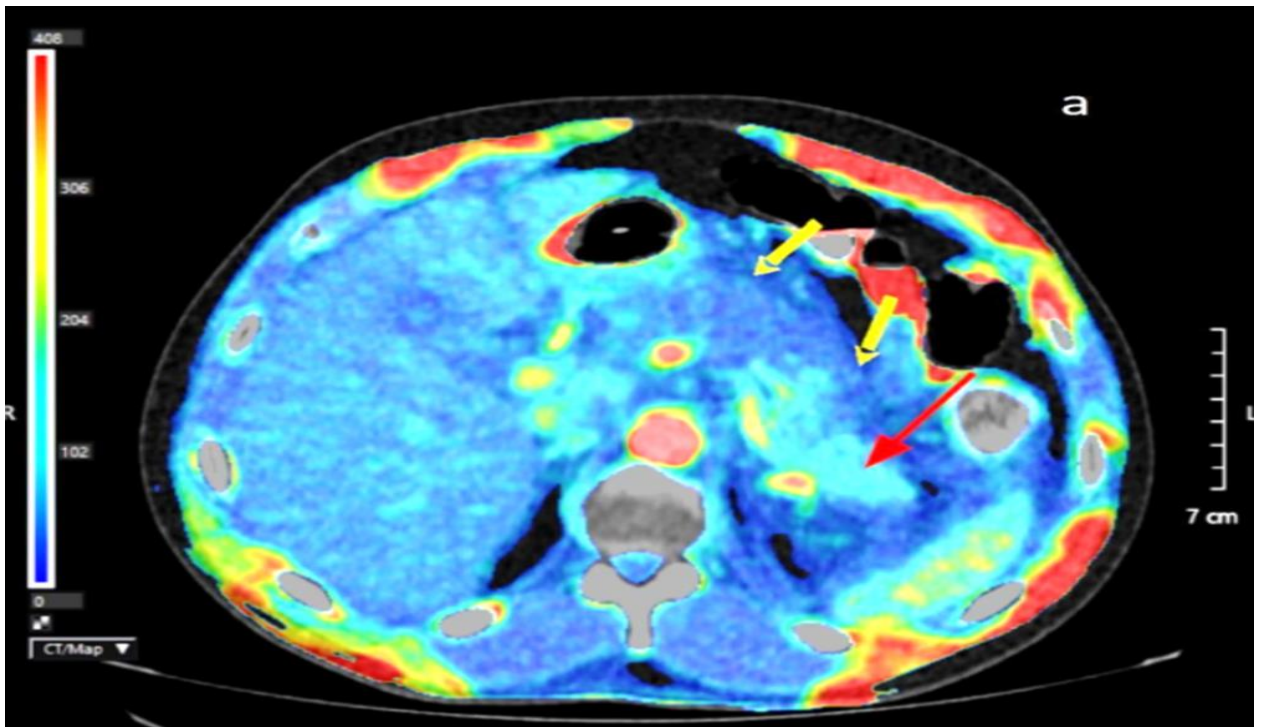


Рисунок 4.10 – пКТ-цветовая карта, 1-е сутки болезни. Снижение скорости артериального кровотока в области тела ПЖ (желтые стрелки), нормальная АФ в области хвоста (красная стрелка)

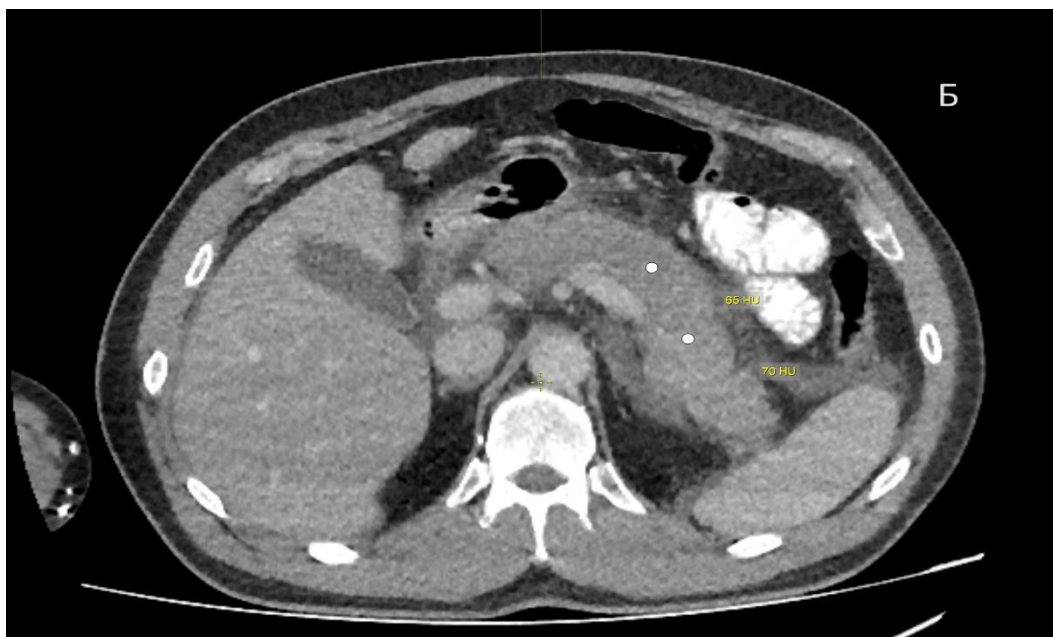


Рисунок 4.11 – МСКТ, венозная фаза, аксиальная плоскость 1-е сутки болезни. Паренхима ПЖ гомогенно накапливает контрастный препарат

Получено до 1 л бурой жидкости без запаха, с высокой активностью альфа-амилазы (9742 ед/л). На третьи сутки болезни с учетом сохраняющегося болевого синдрома, напряженности передней брюшной стенки, с целью исключения другой

патологии органов брюшной полости выполнена диагностическая лапароскопия. Интраоперационно выявлен распространенный ферментативный перитонит, выполнена санация и дренирование брюшной полости. На 7 сутки выполнено повторное МСКТ ОБП: КТ-признаки глубокого некроза головки, шейки и тела ПЖ, распространенного парапанкреатита (Рисунок 4.12) На 9 сутки выполнено дренирование ОЖС в сальниковой сумке под УЗ-контролем, получено до 20 мл, мутной бурой жидкости. На 22 сутки болезни выполнена оментобурсостомия, некрсеквестрэктомия, редренирование сальниковой сумки. Пациент провел в стационаре 28 койко-дней, из них 18 в ОРИТ. Выписан в удовлетворительном состоянии с дренажом в сальниковой сумке, из которого ежедневно поступало до 50-100 мл светло-желтой жидкости с активностью альфа-амилазы в жидкости 670 ед/л.

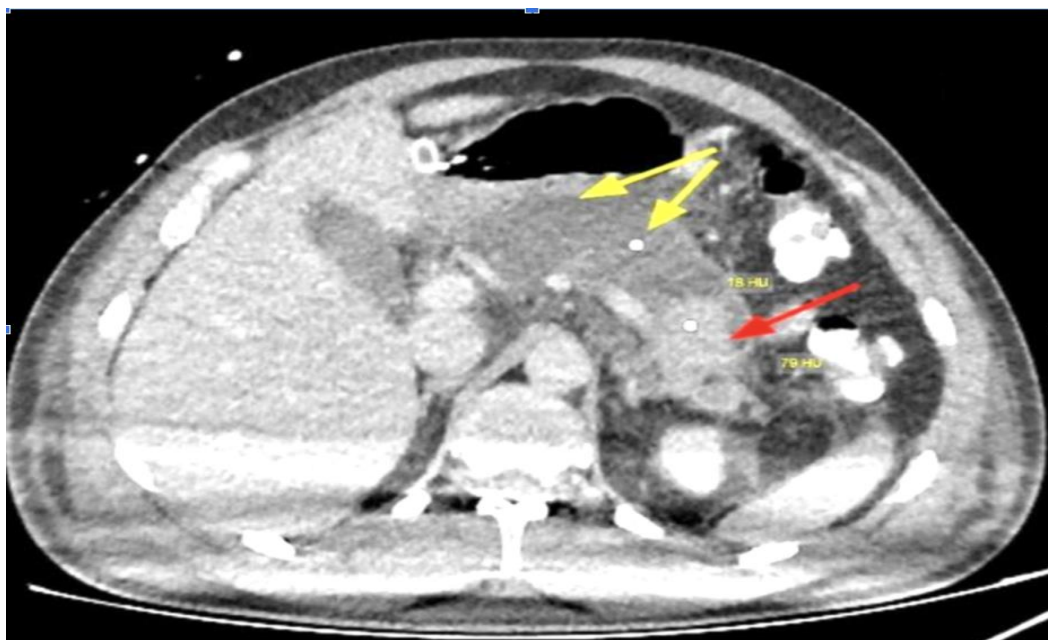


Рисунок 4.12 – МСКТ, венозная фаза, аксиальная плоскость, 7 сутки болезни. Некроз головки, шейки, тела (желтые стрелки), жизнеспособный хвост (красная стрелка)

Приведенное клиническое наблюдение свидетельствует о возможном раннем прогнозировании некрозов паренхимы ПЖ, с определением его глубины с возможным повреждением протока ПЖ.

*Клинический пример №2*

Пациент К. 41, года, поступил в приемное отделение через 6 часов от возникновения боли в эпигастральной области. Начало бои связывает с приемом жирной пищи. При осмотре состояние средней степени тяжести, кожные покровы физиологической окраски, сухие. Сознание ясное, во времени и пространстве ориентирован. АД – 125/80, ЧСС – 98, ЧДД – 21. Лабораторные показатели: гемоглобин – 145 гр/л, лейкоциты  $14 \cdot 10^9$ /л., активность амилазы 850 ед./л. УЗИ брюшной полости показало увеличение и диффузные изменения поджелудочной железы (головка 38 мм, тело 25 мм, хвост 30 мм), наличие парапанкреатической инфильтрации, свободной жидкости в сальниковой сумке слоем до 5 мм, свободной жидкости в брюшной полости в следовом количестве. Выполнено пКТ: получены следующие данные о скорости артериального кровотока: в головке – АФ – 72,8 мл/мин/100 мл; в шейке – АФ- 49,5 мл/мин/100 мл; в теле – АФ – 70,4 мл/мин/100 мл; в хвосте – АФ – 121,7 мл/мин/100 мл. Отмечается выраженное снижение скорости артериального кровотока на уровне шейки ПЖ с парапанкреатической инфильтрацией в сальниковой сумке, в области головки (Рисунок 4.13 А, Б). С учетом данных пКТ в 1 сутки болезни выполнено эндоскопическое стентирование панкреатического протока пластиковым стентом длиной 10 см, 7 Fr с заведением дренажа до хвоста ПЖ. В послеоперационном периоде болевой синдром купирован, на 3 сутки отмечается снижение активности альфа-амилаза до 135 Ед/л. На 7 сутки выполнено КТ с болюсным в/в контрастированием (Рисунок 4.14), где выявлен регресс парапанкреатической инфильтрации, отсутствие парапанкреатических жидкостных скоплений. На 10 сутки больной выписан из больницы в удовлетворительном состоянии.

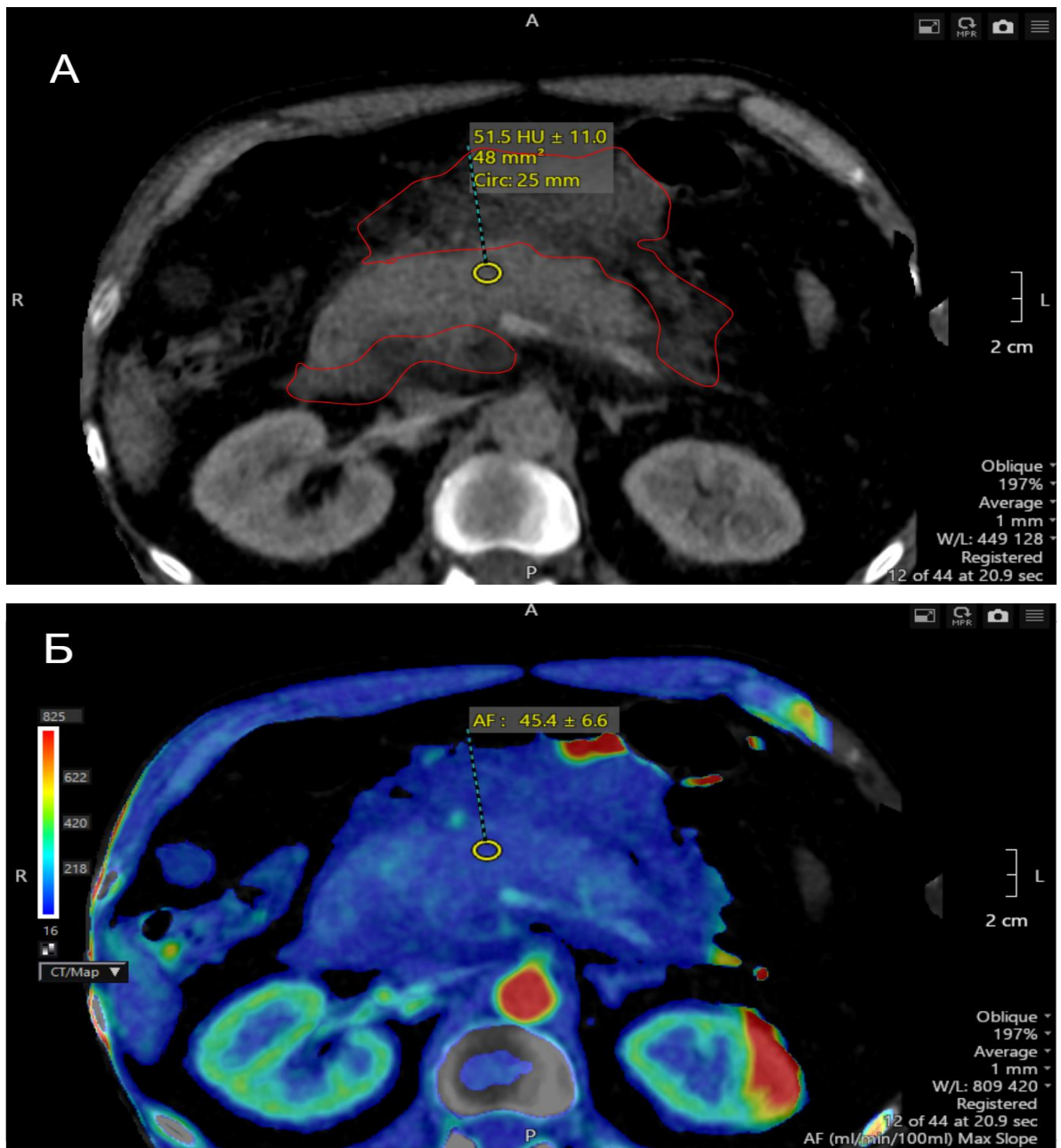


Рисунок 4.13 – Перфузионная компьютерная томограмма, 1 сутки ОП: А – аксиальная проекция, нативное исследование (красным контуром выделена зона парапанкреатита); Б – аксиальная проекция, цветовая карта, желтым кругом отмечена скорость артериального кровотока в шейке поджелудочной железы



Рисунок 4.14 – Компьютерная томограмма, венозная фаза, аксиальная проекция; 7 день ОП. 6 сутки после стентирования панкреатического протока

### 4.3 Тяжесть течения острого панкреатита

При глубоком некрозе органная и полиорганная недостаточность отмечена у 11 из 16 больных 1 группы с низкой скоростью кровотока при перфузионной КТ, причем у 7 больных она была персистирующей (длилась более 48 часов), 5 из них умерли. В группе неглубокого некроза органная недостаточность отмечена только у 2 из 9 больных и носила транзиторный характер. В группе больных без некроза ПЖ ОН у 1 пациента на фоне хронической болезни почек имелась персистирующая почечная недостаточность, еще у 2 носила транзиторный характер. Данные по наличию ОН отображены в Таблице 4.1. Во 2 и 3 группе летальных исходов не было.

Таблица 4.1 – Органная недостаточность у пациентов 3 групп

Группы, N=51	Нет признаков ОН	Транзиторная ОН	Персистирующая ОН
1 группа, N=16	5	4	7
2 группа, N=9	7	2	0
3 группа, N=26	23	2	1

При сравнении больных из разных групп по наличию ОН получено, что в группе глубокого некроза достоверно было больше больных с тяжелым течением ОП, в отличие от 2 и 3 группы,  $p < 0,003$ . В то же время, убедительных различий между 2 и 3 группой получено не было. Результаты анализа изложены на Рисунке 4.15.

Апостериорный тест Тьюки – Органная недостаточность

		1	2	3
1	Разница средних	—	0.903 **	0.9712 ***
	p-значение	—	0.003	< .001
2	Разница средних		—	0.0684
	p-значение		—	0.957
3	Разница средних			—
	p-значение			—

Примечание. \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$

Рисунок 4.15 – Однофакторный дисперсионный анализ, апостериорный тест Тьюки. Сравнение больных всех групп по наличию ОН

При оценке пациентов по интегральным шкалам APACHE II, BISAP, Marshall при поступлении больных в стационар (1-3 болезни), не получено достоверных различий между группами. Однако, отмечена тенденция к увеличению показателей в группе с глубоким некрозом (APACHE II составил  $12 \pm 5$ , BISAP –  $3 \pm 2$ , Marshall –  $3 \pm 1$ ) по сравнению с неглубоким некрозом (APACHE II-  $8 \pm 5$ ; BISAP  $2 \pm 2$ ; Marshall  $2 \pm 1$ ) и у больных с интерстициальным панкреатитом (APACHE II-  $9 \pm 5$ ; BISAP  $1 \pm 2$ ; Marshall  $1 \pm 1$ ).

#### 4.4 Панкреатический свищ и парапанкреатит

Исследование активности  $\alpha$  – амилазы в жидкостных скоплениях проведено у 13 из 16 больных с глубоким некрозом ПЖ, панкреатический свищ (активность более 600 ед/л ) был выявлен у 11 пациентов. У всех больных имелся глубокий некроз 1 типа конфигурации. У 1 больного 2 типа конфигурации с глубоким некрозом жидкостных скоплений, требующих проведения инвазивных дренирующих вмешательств, не выявлено.

Во 2 группе и 3 группе больных, ввиду отсутствия субстрата для выполнения исследования активности альфа-амилазы, внутренних панкреатических фистул не выявлено. С использованием метода хи-квадрата с тестом Фишера установлено, что в 1 группе больных панкреатический свищ развивается достоверно чаще,  $p < 0,001$ .

Распространенный парапанкреатит (3 и более баллов по Ishikawa) в 1 группе больных при наличии глубокого некроза был выявлен у 13 из 16 больных. Во 2 группе при неглубоком некрозе распространенный парапанкреатит выявлен у 3 больных, у 6 из 9 больных носил локальный характер. При интерстициальном панкреатите у 20 больных парапанкреатит не развился, еще у 6 носил локальный характер. Распределение больных с парапанкреатитом отображены на Рисунке 4.16.

При сравнении пациентов внутри 1 группы выявлено, что распространенный парапанкреатит встречается достоверно чаще, чем локальные формы,  $p = 0,021$ . Во 2 группе достоверной разности не выявлено, в связи с малым числом наблюдений. В 3 группе парапанкреатит носил только локальный характер,  $p < 0,001$ . Выполнено сравнение распространенности парапанкреатита между группами больных. Полученные данные отображены на Рисунке 4.17.

## Парапанкреатит

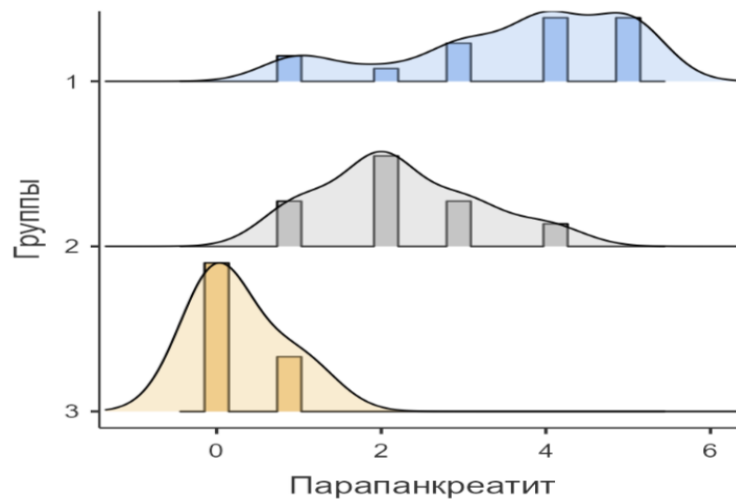


Рисунок 4.16 – Распределение больных с парапанкреатитом

		1	2	3
1	Разница средних	—	1.40 **	3.36 ***
	р-значение	—	0.002	< .001
2	Разница средних		—	1.95 ***
	р-значение		—	< .001
3	Разница средних			—
	р-значение			—

Примечание. \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$

Рисунок 4.17 – Сравнение распространенности парапанкреатита между группами больных

Полученные данные указывают, что в группе глубокого некроза достоверно чаще встречаются распространенные формы парапанкреатита, в отличие от группы с неглубоким некрозом или без КТ-некроза.

#### 4.5 Выводы по главе 4

В зонах со значительным уменьшением артериального кровотока в пределах 39-53 мл/мин/100 мл в последующем развился глубокий некроз. Низкая скорость артериального кровотока наблюдалась у наиболее тяжелых больных, у которых развилась органная недостаточность, распространенный парапанкреатит, связанный с повреждением протока ПЖ в зоне некроза и поступлением панкреатического сока за пределы поджелудочной железы. Подтверждением последнего явилась высокая активность альфа-амилазы в жидкостных скоплениях. Внутренний панкреатический свищ в ранние сроки отмечен у подавляющего числа больных с глубоким некрозом и 1 типом конфигурации. В то же время у пациентов с неглубоким некрозом 1 типа, со 2 типом конфигурации некроза, а также у больных с интерстициальным панкреатитом при снижении скорости артериального кровотока в пределах от 74 до 113 мл/мин/100 мл и выше, формирования внутреннего панкреатического свища в последующем отмечено не было, панкреатит носил легкое течение, а подавляющее число больных лечилось консервативно.

Таким образом, перфузионная компьютерная томография позволяет прогнозировать некроз поджелудочной железы на 1-3 день ОП. Снижение скорости артериального кровотока в пределах 39-53 мл/мин/100 мл связано с риском глубокого некроза паренхимы, повреждения протока и может учитываться при определении показаний к ранним миниинвазивным вмешательствам [55].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная работа посвящена раннему выявлению повреждения панкреатического протока при ОП, сравнению прогностической ценности имеющихся систем оценки тяжести больных и определению показаний к ранним миниинвазивным вмешательствам в 1 фазу болезни.

Ранняя диагностика и соответствующее прогнозирование тяжести ОП имеют первостепенное значение. За 50 лет, прошедших с момента первого внедрения балльной системы the Ranson, были предложены различные системы оценочные шкалы (такие как Glasgow Score, APACHE, BISAP, Marshall, JSS и HAPS); однако на сегодняшний день ни одна из них не может точно предсказать тяжесть заболевания на ранней стадии и не отражает патоморфологических процессов, а лишь оценивает выраженность органной дисфункции в определенный момент времени. Согласно современным представлениям о прогностической ценности определения тяжести ОП, нет достоверной разницы в оценке больных по основным клиническим шкалам (APACHE II, BISAP, Marshall) с шкалами, основанными на данных МСКТ (Balthazar, CTSI). По рекомендациям *международной панкреатологической ассоциации* показанием для первичной компьютерной томографии при остром панкреатите могут быть: диагностическая неопределенность, отсутствие реакции на консервативное лечение или клиническое ухудшение. Оптимальное время для первичной компьютерной томографии – не менее 72-96 ч после появления симптомов [127]. При этом, имеются доказательства того, что ранняя компьютерная томография может увеличить продолжительность пребывания в стационаре [65], имеет низкую эффективность без непосредственных последствий для лечения [157], не улучшает клинические результаты и создает риски аллергии на контраст и нефротоксичности [144].

В тоже время, известно, что больные с местными осложнениями ОП (парапанкреатитом, ОЖС, ОНС), обусловленными повреждением протоковой системы ПЖ и образованием внутреннего панкреатического свища, на фоне

некроза паренхимы имеют более тяжелое течение болезни, с превалированием органной дисфункции, системной воспалительной реакции и сепсиса [72]. Несмотря на то, что повреждение протока ПЖ при некротическом панкреатите было описано в 90-х годах, до недавнего времени DPDS часто оставалась незамеченной и недостаточно диагностируемой из-за неоднородности клинической картины, отсутствия четко определенных диагностических критериев, а также недостаточной осведомленности среди врачей [184].

В международном консенсусе Ассоциации экстренной хирургии за 2019 год [127] были определены ключевые принципы лечения асептического и инфицированного панкреонекроза. В 1 фазу болезни лечение должно быть максимально консервативным, за исключением случаев развития выраженного компартмент-синдрома. При инфицированном панкреонекрозе рекомендуется применение принципа “step up approach” – выполнение дренирующих вмешательств при неэффективности консервативной антибактериальной терапии. Хирургическая инвазия обычно проводится не ранее 3 недель от начала заболевания, после того как начнется процесс секвестрации некротических тканей. Однако в последние годы подходы к лечению панкреатита меняются, включая более раннее выполнение дренирующих вмешательств в некоторых случаях. Так в американских рекомендациях по лечению острого некротического панкреатита 2020 г., одним из показаний к перкутанному или эндоскопическому дренированию ОЖС в первую фазу ОП является панкреатический свищ, однако точные сроки проведения инвазивных вмешательств не уточняются [73]. Ретроспективный анализ китайского исследователя Zhang Y. 2020 г. также указал на необходимость ранних дренирующих вмешательств при наличии панкреатической фистулы, так как это достоверно снижает смертность, риск инфицирования и повторных операций [110]. Van Grinsven J. и соавт в своей работе также задаются вопросом о ранних дренирующих вмешательствах при ОП [97]. Данная тенденция в научном сообществе показывает важность своевременной диагностики повреждения протоковой системы ПЖ для проведения адекватного лечения на ранней стадии ОП.

Разработанные критерии конфигурации и глубины некроза ПЖ по данным КТ и исследованию активности альфа-амилазы в жидкостных скоплениях, позволили выделить “угрожаемую” группу больных с предикторами повреждения панкреатического протока, с развитием внутреннего панкреатического свища и распространенного парапанкреатита, что может служить показанием к проведению инвазивных вмешательств в первую фазу ОП, направленных на перевод внутреннего панкреатического свища в наружный [37]. Однако, использование стандартной МСКТ для оценки некроза считают возможным не ранее 3 суток от начала болезни, в то время как информацию о глубоком некрозе с вовлечением протока ПЖ необходимо иметь в 1-3 сутки от дебюта болезни.

С целью улучшения результатов лечения больных панкреонекрозом путем ранней диагностики синдрома повреждения панкреатического протока проведен анализ истории болезни 147 больных. Всем больным выполнено МСКТ с в/в контрастированием, 51 из них выполнена пКТ. По результатам МСКТ пациенты разделены на группы, согласно наличию предикторов повреждения протока ПЖ: 1 группа- глубокий некроз 1 типа конфигурации (N-50); 2 группа- неглубокий некроз 1 типа конфигурации (N-38); 3 группа- интерстициальный панкреатит, без признаков некроза паренхимы ПЖ (N-50); 4 группа- некроз 2 типа конфигурации (N-9). В первые сутки пребывания в стационаре все больные были оценены по интегральным клиническим шкалам APACHE II, Marshall, BISAP с целью прогнозирования тяжести ОП. Дисперсионный анализ показал, что данные оценочные системы могут предсказывать тяжесть течения ОП, согласно классификации Атланты 2012 г, по длительности и наличию ОН. Отражая степень функционирования органов и систем органов в момент времени, данные шкалы не могут прогнозировать развитие местных осложнений, внутреннего панкреатического свища с распространенным парапанкреатитом или ОЖС с высокой активностью альфа-амилазы, требующих проведения дренирующих вмешательств и не определяют хирургическую тактику.

Анализ полученных данных показал, что в группе с предикторами повреждения протока ПЖ, глубоким поперечным некрозом 1 типа конфигурации,

преобладал распространенный парапанкреатит. Причем у пациентов с распространенным парапанкреатитом достоверно чаще развивалась ОН, а сама она носила чаще персистирующий характер, в то время как в группах без распространенного парапанкреатита только у 14 больных (16,2%) из 86 имелись признаки ОН, и лишь у 4 больных (4,65%) она носила персистирующий характер. При этом только в 1 группе больных были летальные исходы. Также, в группе глубокого некроза 1 типа конфигурации достоверно чаще имелись жидкостные скопления с высокой активностью альфа-амилазы, доказывающие наличие внутреннего панкреатического свища. Данное исследование выполнено у 32 больных, у 30 (93,75%) из них выявлен панкреатический свищ (активность  $\alpha$  – амилазы более 600 ед.л.). В группе неглубокого некроза признаки панкреатического свища обнаружены 7 (58,3%) из 12 пациентов, которым выполнялись исследование активности альфа-амилазы. У остальных 26 (68,42%) субстрата для выполнения исследования выявлено не было. В группе с интерстициальным панкреатитом и с некрозом 2 типа конфигурации больных с внутренней панкреатической фистулой не выявлено. Как следствие наличия внутренней панкреатической фистулы в 1 группе больных достоверно чаще требовалось проведение инвазивных вмешательств, у 41 (82%) больного из 50. В то время как, в группах без предикторов повреждения протока ПЖ лечение преимущественно носило консервативный характер. Структура и сроки вмешательств представлены в параграфе 3.5.

С учетом вышеизложенного, определение предикторов повреждения протока ПЖ является основополагающим для выявления “угрожаемой” группы больных. МСКТ, как “золотой стандарт” определения некроза паренхимы ПЖ достигает нужной информативности только через 72 часа от появления первых симптомов. Обоснованная ранее стратегия ранних дренирующих вмешательств, направленных на перевод внутреннего панкреатического свища в наружный путем ранней эндоскопической реканализации панкреатического протока или наружного дренирования жидкостных скоплений в первые 1-2 дня ОП, побудила разработать подход к ранней диагностике повреждения протока ПЖ с использованием

перфузионной КТ. пКТ является одним из наиболее передовых методов визуализации для оценки кровообращения в ткани-мишени и требует вдвое меньшего количества контрастного вещества, чем при МСКТ [27, 84, 143, 159]. По данным японских авторов пКТ может достаточно точно диагностировать некроз паренхимы ПЖ на ранней стадии ОП [140]. Однако, на сегодняшний день, нет ни одного исследования посвященного ранней диагностике повреждения протока ПЖ при ОП с использованием пКТ. В рамках исследования этого вопроса 76 больным выполнена пКТ в первые 2 дня ОП, 51 из которых в последующем выполнено стандартное МСКТ с внутривенным усилением. Оценена скорость артериального кровотока в различных анатомических областях ПЖ (головка, шейка, тело, хвост). Данные о скорости кровотока были сопоставлены с данными о состоянии паренхимы на последующих МСКТ. Было установлено, что при скорости артериального кровотока (AF) 39-53 мл/мин/100 мл развивается глубокий поперечный некроз, являясь предиктором повреждения протока ПЖ. В этой группе достоверно чаще развивался внутренний панкреатический свищ, а парапанкреатит носил распространенный характер. Также в этой группе больных у 11 из 16 больных имелись признаки ОН, которая в 43,74% случаев носила персистирующий характер. В зоне неглубокого некроза AF составил от 74 до 96 мл/мин/100 мл, у пациентов без развившегося некроза AF варьировал в значениях от 94 до 113 мл/мин/100 мл. У пациентов 2 и 3 групп не выявлено признаков внутреннего панкреатического свища, парапанкреатит во 2 группе у 6 из 9 больных носил локальный характер, в 3 группе у 20 (76,92%) больных парапанкреатит не развивался, еще у 6 (23,07%) носил локальный характер. Полученные данные указывают на целесообразность использования пКТ для раннего прогнозирования развития внутренней панкреатической фистулы, распространенного парапанкреатита и может быть использована для планирования ранних инвазивных вмешательств.

В результате выполненной работы установлено, что критерии конфигурации некроза ПЖ отражают патофизиологические особенности течения ОП, позволяя выявить больных с предикторами повреждения протока ПЖ в первые 1-2 дня ОП при использовании пКТ. Глубина и конфигурация некроза дает информацию не

только о тяжести ОП, но и о факторах риска повреждения протока ПЖ и определяет показания к ранним инвазивным вмешательства, направленным на перевод внутреннего панкреатического свища в наружный.

## ВЫВОДЫ

1. МСКТ с болюсным контрастированием и определением интегральных (APACHE II, Marshall, BISAP) и клинических (наличие и длительность органной недостаточности) показателей выполнены 147 больным острым панкреатитом. Факторы риска повреждения протока поджелудочной железы (глубокий некроз и 1 тип конфигурации) выявлены у 50 больных. У 47 пациентов вероятность повреждения протока и формирования внутреннего панкреатического свища была незначительной (неглубокий некроз 1 типа конфигурации – у 38, 2 тип конфигурации - у 9), у 50 пациентов с интерстициальным панкреатитом практически отсутствовала.

2. Показатели APACHE II и Marshall у больных с глубоким некрозом 1 типа конфигурации ( $13,4 \pm 6,1$  и  $3,27 \pm 2,57$ ) были достоверно выше ( $p < 0,001$ ), чем при неглубоком некрозе ( $8,13 \pm 3,33$  и  $1,91 \pm 1,9$ ), 2 типе конфигурации ( $11,9 \pm 3,66$ ), а также интерстициальном панкреатите ( $7,58 \pm 5,11$  и  $0,63 \pm 1,37$ ). Достоверной разницы показателя BISAP между группами не выявлено:  $1,6 \pm 0,93$ ;  $1,17 \pm 1,1$ ;  $1,22 \pm 0,83$  и  $1,07 \pm 0,91$ .

3. В группе с глубоким некрозом 1 типа конфигурации было достоверно ( $p < 0,001$ ). больше больных с тяжелым острым панкреатитом: органная и полирганная недостаточность отмечена у 37 из 50 пациентов (у 24 из них персистирующая). У всех других больных органная недостаточность носила преимущественно транзиторный характер и была отмечена у 5 из 38 (неглубокий некроз 1 типа), у 3 из 9 (конфигурация некроза 2 типа), у 4 из 50 (интерстициальный панкреатит).

4. Распространенный парапанкреатит ( $4,06 \pm 1,08$  балла по Ishikawa и соавт.) отмечен у 45 (90%) пациентов с глубоким некрозом 1 типа конфигурации,  $p < 0,001$ . При неглубоком некрозе 1 типа, 2 типе конфигурации некроза и интерстициальном панкреатите преобладали локальные формы, соответствующие  $2,18 \pm 1,1$  балла,  $2,67 \pm 1,4$  балла и  $0,42 \pm 0,7$  балла. У пациентов с распространенным

парапанкреатитом чаще формировался внутренний панкреатический свищ и развивалась персистирующая ОН,  $p < 0,001$ .

5. Методика перфузионного КТ позволяет прогнозировать глубокий некроз и повреждение протока поджелудочной железы в 1-2 день острого панкреатита. Скорость артериального кровотока в зонах последующего глубокого некроза паренхимы была достоверно ниже ( $p < 0,001$ ), чем при последующем неглубоком некрозе или без него, варьировала, соответственно, в пределах от 39 до 53 мл/мин/100 мл, от 74 до 96 мл/мин/100 мл, от 94 до 113 мл/мин/100 мл.

6. Особенность лечения больных с глубоким некрозом 1 типа конфигурации в 1 фазу острого панкреатита обусловлена повреждением протока поджелудочной железы, формированием внутреннего панкреатического свища и необходимостью его перевода в наружный. Неудовлетворительные результаты лечения у 18 из 50 больных 1 группы были обусловлены поздним (на 3 неделе) чрескожным дренированием скоплений и неэффективностью эндоскопического транспапиллярного дренирования панкреатического протока при протяженном некрозе поджелудочной железы.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Полученные данные о роли повреждения протока поджелудочной железы и развития внутреннего панкреатического свища в формировании тяжелого острого панкреатита определяют целесообразность выявления факторов риска этого состояния с момента госпитализации пациента. В первые 1-3 дня болезни информация о прогнозе глубокого некроза 1 типа конфигурации (факторы риска автономной секреции сока от жизнеспособной железы в забрюшинную клетчатку) может быть получена по данным перфузионной компьютерной томографии (снижение скорости артериального кровотока в зоне сканирования ниже 53 мл/мин/100 мл), а в дальнейшем – подтверждена данными МСКТ. Транспапиллярное стентирование протока ПЖ целесообразно выполнять в первые 2 дня и при наличии непротяженных зон гипоперфузии паренхимы (чаще шейки и начального отдела тела) с заведением кончика стента в проток с нормальным кровоснабжением паренхимы, расположенным за зоной гипоперфузии. Прогрессирующие жидкостные скопления при 1 типе конфигурации некроза могут выступать в качестве показаний к ранним (в 1 неделю болезни) миниинвазивным вмешательствам (чрескожное дренирование под контролем УЗИ) с целью профилактики распространенного парапанкреатита путем перевода внутреннего панкреатического свища в наружный.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АД – артериальное давление

АКС – абдоминальный компартмент-синдром

БПД – брюшное перфузионное давление

БС – бурсооментостома

БСДПК – большой сосочек двенадцатиперстной кишки

ВБА – верхняя брыжеечная артерия

ВБВ – верхняя брыжеечная вена

ВБГ – внутрибрюшная гипертензия

ВБД – внутрибрюшное давление

ВПВ – верхняя полая вена

ГО – гнойные осложнения

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖС – жидкостное скопление

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

ЛП – локальный парапанкреатит

МРТ – магнитно-резонансная томография

МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография

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

ПКТ – перфузионная компьютерная томография

ПОН – полиорганная недостаточность

ППЖ – проток поджелудочной железы

РП – распространенный парапанкреатит

СРБ – С-реактивный белок

ССВР – синдром системной воспалительной реакции

ТОП – тяжелый острый панкреатит

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭГДС– эзофагогастродуоденоскопия

ЭПСТ– эндоскопическая папиллосфинктеротомия

ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатикография

AF – arterial flow -скорость артериального кровотока

ANC – Acute Necrotic Collection – острое некротическое скопление (ОНС)

ANOVA- Analysis Of Variances- однофакторный дисперсионный анализ

APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

APFC – Acute Peripancreatic Fluid Collection – острое перипанкреатическое жидкостное скопление (ОПЖС)

BISAP – Bedside index for severity in acute pancreatitis

BDC- Determinant-Based Classification of Acute Pancreatitis Severity

CTSI – Computed Tomography severity index – индекс тяжести компьютерной томографии

DPDS – Disconnected pancreatic duct syndrome – синдром нарушения целостности панкреатического протока

mCTSI – modified Computed Tomography severity index – модифицированный индекс тяжести компьютерной томографии

RAC – Revised Atlanta Classification 2012

SAPS II – Simplified Acute Physiology Score

SOFA- Sequential Organ Failure Assessment

WON – walled-of-necrosis – отграниченный некроз (некроз со стенками)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Анализ причин летальных исходов больных с панкреонекрозом / С.Н. Стяжкина, Ч.Р. Ахьямова, Х.И. Галимова, Р.С. Минахметова // Modern Science. – 2020. – № 3-2. – С. 87-91.
2. Баймаков, С.Р. Синдром энтеральной недостаточности при остром панкреатите, механизмы развития и пути выявления / С.Р. Баймаков, А.Х. Аширметов, Х.К. Расулов // Вестник экстренной медицины. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 65–76.
3. Бебуришвили, А.Г. Особенности развития ранних системных осложнений деструктивного панкреатита / А.Г. Бебуришвили, Н.Ш. Бурчуладзе, А.С. Мазунов // Вестник ВолгГМУ. – 2017. – № 2. – С. 52-55.
4. Блахов, Н.Ю. Оптимизация диагностики и лечения острого панкреатита у лиц пожилого и старческого возраста : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Н. Ю. Блахов; Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск, 2006. – 21 с.
5. Винник, Ю.С. Диагностическая ценность интегральных шкал в оценке степени тяжести острого панкреатита и состояния больного / Ю.С. Винник, С.С. Дунаевская, Д.А. Антюфриева // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70, №1. – С. 90-94.
6. Витенберг, Г.Д. Роль компьютерной томографии в диагностике острого панкреатита / Г.Д. Витенберг, И.С. Ходкевич // Forcipe. – 2022. – Т. 5, № S3. – С. 138.
7. Влияние разных способов нутритивной поддержки на секрецию железы при остром панкреатите / Е.Е. Ачкасов, А.В. Пугаев, Ж.Г. Набиева, С.В. Калачев // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 1. – С. 14-20.
8. Внутрибрюшная гипертензия и панкреатогенный перитонит / В.Ф. Зубрицкий, М.В. Забелин, А.П. Колтович [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2016. – Т. 21, № 4. – С. 41-46.

9. Гнойно-некротический парапанкреатит: эволюция взглядов на тактику лечения / В.Р. Гольцов, В.Е. Савелло, А.М. Бакунов [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 75-83.
10. Демин, Д.Б. О патогенетическом подходе к лечению острого панкреатита / Д.Б. Демин, М.С. Фуныгин, А.А. Чегодаева // *Оренбургский медицинский вестник*. – 2013. – Т. 1, № 1. – С. 72-75.
11. Диагностика и лечение острого панкреатита / А.С. Ермолов, П.А. Иванов, Д.А. Благовестнов [и др.]. – М.: ВИДАР, 2013. – 384 с.
12. Диагностика повреждения протока поджелудочной железы при остром панкреатите / Т.Г. Дюжева, А.В. Шефер, Е.В. Джус [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 15-24.
13. Дифференцированный подход к диагностике и лечению острых жидкостных скоплений при панкреонекрозе / Т.Г. Дюжева, Г.Г. Ахаладзе, А.Ю. Чевокин, А.Л. Шрамко // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2005. – Т. 10, № 3. – С. 89-94.
14. Дорошкевич, С.В. Экспериментальное моделирование острого панкреатита / С.В. Дорошкевич, Е.Ю. Дорошкевич // *Новости хирургии*. – 2008. – Т. 16, № 2. – С. 14-21.
15. Значение перфузионной КТ в прогнозировании глубокого некроза поджелудочной железы и планировании ранних вмешательств при тяжелом остром панкреатите / Т.Г. Дюжева, А.А. Пашковская, М.В. Токарев [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2023. – Т. 28, № 1. – С. 53-61.
16. Каминский, М.Н. Опыт внедрения модифицированного этапного подхода при инфицированном панкреонекрозе / М.Н. Каминский, С.Н. Рахимова, В.А. Коновалов // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 91-100.
17. Комплексное лечение острого панкреатита / А.И. Петрунов, В.Е. Хитрихеев, Н.Б. Горбачев [и др.] // *Вестник Бурятского государственного университета*. – 2010. – № 12. – С. 184-187.
18. Комплексное лечение стерильного панкреонекроза / Ю.В. Никифоров, С.В. Михайлусов, Е.В. Моисеенкова [и др.] // *Общая реаниматология*. – 2009. – Т. 5, № 3. – С. 57-64.

19. Компьютерная томография в диагностике острого панкреатита / В.М. Китаев, В.Г. Бардаков, О.Ю. Броннов [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 94-100.
20. Конфигурация некроза поджелудочной железы и дифференцированное лечение острого панкреатита / Т.Г. Дюжева, Е.В. Джус, А.В. Шефер [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18, № 1. – С. 92-102.
21. Корымасов, Е.А. «Молниеносный» острый панкреатит: диагностика, прогнозирование, лечение / Е.А. Корымасов, М.Ю. Хорошилов // Анналы хирургической гепатологии. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 50-59.
22. Криворучко, И.А. Инфицированные псевдокисты поджелудочной железы: хирургическое лечение / И.А. Криворучко, Н.Н. Гончарова // Креативная хирургия и онкология. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 34-42.
23. Литвин, А.А. Современные возможности компьютерной томографии при визуализации острого панкреатита / А.А. Литвин, Е.Г. Князева, А.А. Филатов // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018. – Т. 99, № 3. – С. 164-170.
24. Мониторинг центральной гемодинамики у пациентов с синдромом полиорганной недостаточности / С.А. Точило, В.А. Дудко, А.В. Марочков [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 187-193.
25. Мухаммадиев, М.Х. Аспекты диагностики острого панкреатита / М.Х. Мухаммадиев, А.А. Авазов, Р.Ф. Ахмедов // Проблемы биологии и медицины. – 2021. – Т. 125, № 1. – С. 170-174.
26. Никитина, Е.В. Синдром полиорганной дисфункции при остром некротизирующем панкреатите / Е.В. Никитина, Г.В. Илюкевич // Новости хирургии. – 2021. – Т. 29, № 5. – С. 598-606.
27. Новые возможности лечения острого панкреатита / К.Л. Гройзик, А.В. Костырной, Е.С. Алексеева [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2022. – Т. 25, № 2. – С. 38-43.

28. Нутритивная поддержка при остром панкреатите / А.А. Бабанин, А.Л. Потапов, С.А. Пивоваренко, О.В. Каврайская // Крымский терапевтический журнал. – 2007. – Т. 2, № 2(9). – С. 8-11.
29. Особенности клинического течения острого панкреатита / Ю. А. Зуева // Фундаментальная наука в современной медицине – 2020 : сб. материалов сател. дистанц. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, апр. Минск 2020 г. / Под ред. А.В. Сикорского, В.Я. Хрыщановича, Т.В. Горлачевой, Ф.И. Висмонта. – Минск, 2020. – С. 67-69.
30. Острый панкреатит глазами анестезиолога-реаниматолога: комментарии к российским рекомендациям по лечению острого панкреатита / Ю.П. Орлов, Н.В. Говорова, А.В. Глущенко [и др.] // Архив интенсивной терапии. – 2016. – № 4. – С. 34-40
31. Острый панкреатит, диагностика и прогноз / В.А. Зурнаджянц, Э.А. Кчибеков, М.А. Сердюков [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – № 4. – С. 42-44.
32. Острый панкреатит. Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения РФ. – Москва, 2020. – 66 с.
33. Острый панкреатит: этиология, диагностика, лечение / А.А. Калиев, Б.С. Жакиев, М.К. Джаканов [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 105-110.
34. Принципы "обрыва" панкреонекроза в скорпомощной больнице / М.Д. Дибиров, Л.В. Домарев, Е.А. Шитиков [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – № 1. – С. 73-78.
35. Принципы лечения больных с наружными панкреатическими свищами (с комментарием) / Е.В. Степан, А.С. Ермолов, М.Л. Рогаль, Ю.С. Тетерин // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – № 3. – С. 42-49.
36. Прокоп, М. Спиральная и многослойная компьютерная томография : учебное пособие для системы послевузовского образования врачей : в 2 т. / М. Прокоп, Михаэль Галански; под ред. А В. Зубарева, Ш.Ш. Шотемора; пер. с англ. Ш.Ш. Шотемор. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – Т. 2. – 712 с.

37. Ранние вмешательства при повреждении протока поджелудочной железы у больных острым панкреатитом / Э.И. Гальперин, Т.Г. Дюжева, А.В. Шефер [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 25-31.
38. Распространённый парапанкреатит определяет тяжесть больных острым панкреатитом в первую неделю заболевания / Т.Г. Дюжева, А.В. Шефер, И.А. Семенов, Т.Б. Шмушкович // *Московский хирургический журнал*. – 2018. – № 3. – С. 7-8.
39. Роль перфузионной компьютерной томографии как предиктора развития некроза поджелудочной железы при остром панкреатите / Н.В. Климова, В.В. Дарвин, И.В. Бажухина, А.А. Гаус // *Радиология – практика*. – 2021. – № 4. – С. 11-21.
40. Современные методические подходы к организации лечебно-диагностического процесса при остром панкреатите (научный обзор) / С. Н. Симонов, Я. О. Шувалова, А. В. Баранов, Д. Л. Симонова // *Медицина и физическая культура: наука и практика*. – 2021. – Т. 3, № 2(10). – С. 31-46.
41. Современные представления о роли гемодинамических нарушений в патогенезе острого панкреатита / О.В. Мидленко, В.И. Мидленко, А.И. Чавга [и др.] // *Ульяновский медико-биологический журнал*. – 2023. – № 2. – С. 30-46.
42. Современные тенденции в неотложной абдоминальной хирургии в Российской Федерации / А.Ш. Ревшвили, В.П. Сажин, В.Е. Оловянный, М.А. Захарова // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2020. – № 7. – С. 6-11.
43. Таслицкий, С.С. Факторы риска в развитии острого панкреатита / С.С. Таслицкий // *Вестник СурГУ. Медицина*. – 2010. – № 3(6). – С. 26-28.
44. Тяжелый острый панкреатит с ранней прогрессирующей полиорганной недостаточностью / И.В. Александрова, М.Е. Ильинский, С.И. Рей [и др.] // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2013. – № 9. – С. 29-33.
45. Федоров, А.В. Синдром разъединенного главного протока поджелудочной железы при остром панкреатите / А.В. Федоров, В.Н. Эктов, М.А. Ходорковский // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2022. – № 8. – С. 83-89.

46. Фирсова, В.Г. Острый панкреатит: современные аспекты патогенеза и классификации / В.Г. Фирсова, В.В. Паршиков, В.П. Градусов // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 2. – С. 127-134.
47. Фирсова, В.Г. Тяжелый острый панкреатит: современные возможности консервативного лечения / В.Г. Фирсова, В.В. Паршиков // Современные технологии в медицине. – 2012. – № 3. – С. 126-129.
48. Холов, Х.А. Оптимизация диагностики острого панкреатита / Х.А. Холов, Ф.Г. Бобошарипов, Ю.И.К. Надирова // Биология и интегративная медицина. – 2016. – № 6. – С. 150-159.
49. Шабунин, А.В. Оптимальное лечение острого панкреатита в зависимости от "модели" панкреонекроза / А.В. Шабунин, А.Ю. Лукин, Д.В. Шиков // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 70-78.
50. Шефер, А.В. Диагностика и дифференцированный подход к лечению больных тяжелым острым панкреатитом : специальность 14.01.17 «Хирургия» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Шефер Александр Валерьевич; Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2021. – 391 с.
51. Шефер, А.В. Этапное лечение пациента с острым некротическим панкреатитом с учетом конфигурации некроза поджелудочной железы (клиническое наблюдение) / А.В. Шефер, Е.Н. Белых // Анналы хирургической гепатологии. – 2021. – № 2 (26). – С. 61-67.
52. Шотаевич, Р.А. Хирургическая помощь в регионах Дальнего Востока / А.Ш. Ревешвили, В.Е. Оловянный // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2020. – № 1. – С. 5-10.
53. Эктов, В.Н. Лучевые методы визуализации в диагностике и оценке тяжести острого панкреатита / В.Н. Эктов, М.А. Ходорковский, А.В. Федоров // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 195(11). – С. 42-51.

54. Эндоскопическое транспапиллярное панкреатическое стентирование в лечении свищей поджелудочной железы (с комментарием А.Г. Кригера) / С.А. Будзинский, С.Г. Шаповальянц, Е.Д. Федоров [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – № 2. – С. 32-44.
55. Эндоскопическое транспапиллярное стентирование панкреатического протока при травме поджелудочной железы AAST III: клиническое наблюдение / А.Е. Войновский, И.А. Семенов, А.А. Пашковская [и др.] // Медицина катастроф. – 2023. – № 2. – С. 41-44.
56. Эффективность шкалы QSOFA как метод стратификации острого панкреатита / А.С. Прокопцов, Е.М. Романова, Е.Н. Колокольцева, А.А. Литвин // Дни науки – 2018 : сборник статей: научное электронное издание, (10–21 апреля 2018 года). – Калининград: Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, 2018. – С. 189-190.
57. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis / A. Leppäniemi, M. Tolonen, A. Tarasconi [et al.] // World J Emerg Surg. – 2019. – Vol. 14(1). – P. 27.
58. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome / H.C. van Santvoort, O.J. Bakker, T.L. Bollen [et al.] // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 141(4). – P. 1254-1263.
59. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome / K.J. Mortele, W. Wiesner, L. Intriere [et al.] // AJR Am J Roentgenol. – 2004. – Vol. 183(5). – P. 1261-1265.
60. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study / J.R. Le Gall, S. Lemeshow, F. Saulnier [et al.] // JAMA. – 1993. – Vol. 270(24). – P. 2957-2963.
61. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis / V.K. Singh, B.U. Wu, T.L. Bollen [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104(4). – P. 966-971.

62. A single-institution experience with fistulojejunostomy for external pancreatic fistulas / C. Bassi, G. Butturini, R. Salvia [et al.] // *American Journal of Surgery*. – 2000. – Vol. 179(3). – P. 203-206.
63. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis / H.C. van Santvoort, M.G. Besselink, O.J. Bakker [et al.] // *N Engl J Med*. – 2010. – Vol. 362(16). – P. 1491-1502.
64. A unifying concept: pancreatic ductal anatomy both predicts and determines the major complications resulting from pancreatitis / W.H. Nealon, M. Bhutani, T.S. Riall [et al.] // *J Am Coll Surg*. – 2009. – Vol. 208(5). – P. 790-801.
65. Abdominal computed tomography prolongs length of stay and is frequently unnecessary in the evaluation of acute pancreatitis / F. Fleszler, F. Friedenber, B. Krevsky [et al.] // *Am J Med Sci*. – 2003. – Vol. 325(5). – P. 251-255.
66. Acute pancreatitis in Bergen, Norway. A study on incidence, etiology and severity / H. Gislason, A. Horn, D. Hoem [et al.] // *Scand J Surg*. – 2004. – Vol. 93(1). – P. 29-33.
67. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality / L. Gullo, M. Migliori, A. Oláh [et al.] // *Pancreas*. – 2002. – Vol. 24(3). – P. 223-227.
68. Acute pancreatitis: an update on the revised Atlanta classification / S.D. Colvin, E.N. Smith, D.E. Morgan, K.K. Porter // *Abdominal Radiology (New York)*. – 2020. – Vol. 45(5). – P. 1222-1231.
69. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis / G.J. Wang, C.F. Gao, D. Wei [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 15(12). – P. 1427-1430.
70. Acute pancreatitis: imaging utilization practices in an urban teaching hospital--analysis of trends with assessment of independent predictors in correlation with patient outcomes / K.J. Mortele, I.K. Ip, B.U. Wu [et al.] // *Radiology*. – 2011. – Vol. 258(1). – P. 174-181.
71. Alhajeri, A. Acute pancreatitis: value and impact of CT severity index / A. Alhajeri, S. Erwin // *Abdominal Imaging*. – 2008. – Vol. 33(1). – P. 18-20.
72. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis / S. Tenner, J. Baillie, J. DeWitt, S.S. Vege // *Am J Gastroenterol*. – 2013. – Vol. 108(9). – P. 1400-1416.

73. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis / T.H. Baron, C.J. DiMaio, A.Y. Wang, K.A. Morgan // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 158(1). – P. 67-75.
74. Arif, A. Accuracy of BISAP score in prediction of severe acute pancreatitis / A. Arif, F. Jaleel, K. Rashid // *Pakistan Journal of Medical Sciences*. – 2019. – No. 4(35). – P. 1008-1012.
75. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis / R. Mofidi, M.D. Duff, S.J. Wigmore [et al.] // *Br J Surg*. – 2006. – Vol. 93(6). – P. 738-744.
76. Association between severity and the determinant-based classification, Atlanta 2012 and Atlanta 1992, in acute pancreatitis: a clinical retrospective study / Y. Chen, L. Ke, Z. Tong [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94(13). – P. e638.
77. Balthazar, E.J. Acute pancreatitis: Assessment of severity with clinical and CT evaluation / E.J. Balthazar // *Radiology*. – 2002. – Vol. 223(3). – P. 603-613.
78. Basit, H. Ranson Criteria / H. Basit, G.J. Ruan, S. Mukherjee. – StatPearls Publishing, 2022.
79. Bedside index for severity in acute pancreatitis: comparison with other scoring systems in predicting severity and organ failure / J.Y. Park, T.J. Jeon, T.H. Ha [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. – 2013. – Vol. 12(6). – P. 645-650.
80. Bradley, E.L. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992 / E.L. Bradley // *Archives of surgery*. – 1993. – Vol. 5(128). – P. 586-590.
81. Classification of acute pancreatitis based on retroperitoneal extension: application of the concept of interfascial planes / K. Ishikawa, K. Idoguchi, H. Tanaka [et al.] // *Eur J Radiol*. – 2006. – Vol. 60(3). – P. 445-452.
82. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P.A. Banks, T.L. Bollen, C. Dervenis [et al.] // *Gut*. – 2013. – Vol. 62(1). – P. 102-111.

83. Clinical and morphological consequences of permanent indwelling transmural plastic stents in disconnected pancreatic duct syndrome / S.S. Rana, J. Shah, R.K. Sharma, R. Gupta // *Endosc Ultrasound*. – 2020. – Vol. 9(2). – P. 130-137.
84. Clinical framework to guide operative decision making in disconnected left pancreatic remnant (DLPR) following acute or chronic pancreatitis / K.P. Murage, C.G. Ball, N.J. Zyromski [et al.] // *Surgery*. – 2010. – Vol. 148(4). – P. 847-857.
85. Clinical relevance of the revised Atlanta classification focusing on severity stratification system / J.H. Choi, M.H. Kim, D. Oh [et al.] // *Pancreatology*. – 2014. – Vol. 14(5). – P. 324-329.
86. Clinical significance of presence and extent of extrapancreatic necrosis in acute pancreatitis / S.S. Rana, V. Sharma, R.K. Sharma [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2015. – Vol. 30(4). – P. 794-798.
87. Cofaru, F.A. Assessment of severity of acute pancreatitis over time / F.A. Ofaru, S. Nica, C. FierbinȚeanu-Braticevici // *Romanian Journal of Internal Medicine*. – 2020. – Vol. 58(2). – P. 47-54.
88. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis / G.I. Papachristou, V. Muddana, D. Yadav [et al.] // *Am J Gastroenterol*. – 2010. – Vol. 105(2). – P. 435-442.
89. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis / J.H. Cho, T.N. Kim, H.H. Chung, K.H. Kim // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21(8). – P. 2387-2394.
90. Complete disruption of the main pancreatic duct: endoscopic management / J. Devière, H. Bueso, M. Baize [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 1995. – Vol. 42(5). – P. 445-451.
91. Complications of ERCP / ASGE Standards of Practice Committee, M.A. Anderson, L. Fisher [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2012. – Vol. 75(3). – P. 467-473.
92. CT findings of walled-off pancreatic necrosis (WOPN): differentiation from pseudocyst and prediction of outcome after endoscopic therapy / N. Takahashi, G.I. Papachristou, G.D. Schmit [et al.] // *Eur Radiol*. – 2008. – Vol. 18(11). – P. 2522-2529.

93. CT of acute pancreatitis: correlation between lack of contrast enhancement and pancreatic necrosis / C.D. Johnson, D.H. Stephens, M.G. Sarr // *AJR Am J Roentgenol.* – 1991. – Vol. 156(1). – P. 93-95.
94. Current concepts in severe acute and necrotizing pancreatitis: an evidence-based approach / G. Trikudanathan, D.R.J. Wolbrink, H.C. van Santvoort [et al.] // *Gastroenterology.* – 2019. – Vol. 156(7). – P. 1994-2007.
95. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation / E.P. Dellinger, C.E. Forsmark, P. Layer [et al.] // *Annals of Surgery.* – 2012. – Vol. 256(6). – P. 875-880.
96. Devière, J. Disconnected pancreatic tail syndrome: a plea for multidisciplinary / J. Devière, F. Antaki // *Gastrointestinal Endoscopy.* – 2008. – Vol. 67(4). – P. 680-682.
97. Diagnostic strategy and timing of intervention in infected necrotizing pancreatitis: an international expert survey and case vignette study / J. van Grinsven, S. van Brunschot, O.J. Bakker [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2016. – Vol. 18(1). – P. 49-56.
98. Disconnected duct syndrome: refractory inflammatory external pancreatic fistula following percutaneous drainage of an infected peripancreatic fluid collection. A case report and review of the literature / R. Solanki, S.B. Koganti, N. Bheerappa, R.A. Sastry // *JOP.* – 2011. – Vol. 12(2). – P. 177-180.
99. Disconnected pancreatic duct syndrome in severe acute pancreatitis: clinical and imaging characteristics and outcomes in a cohort of 31 cases / M. Pelaez-Luna, S.S. Vege, B.T. Petersen [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2008. – Vol. 68(1). – P. 91-97.
100. Disconnected pancreatic duct syndrome predicts failure of percutaneous therapy in necrotizing pancreatitis / T.K. Maatman, S. Mahajan, A.M. Roch [et al.] // *Pancreatology.* – 2020. – Vol. 20(3). – P. 362-368.
101. Disconnected pancreatic duct syndrome: endoscopic stent or surgeon's knife? / N.A. Nadkarni, V. Kotwal, M.G. Sarr, S. Swaroop Vege // *Pancreas.* – 2015. – Vol. 44(1). – P. 16-22.
102. Disconnected pancreatic duct syndrome: imaging findings and therapeutic implications in 26 surgically corrected patients / M. Tann, D. Maglinte, T.J. Howard [et al.] // *J Comput Assist Tomogr.* – 2003. – Vol. 27(4). – P. 577-582.

103. Disconnected pancreatic duct syndrome: spectrum of operative management / T.K. Maatman, A.M. Roch, K.A. Lewellen [et al.] // *J Surg Res.* – 2020. – Vol. 247. – P. 297-303.
104. Disconnected pancreatic tail syndrome: potential for endoscopic therapy and results of long-term follow-up / C. Lawrence, D.A. Howell, A.M. Stefan [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2008. – Vol. 67(4). – P. 673-679.
105. Disconnection of the pancreatic duct: an important but overlooked complication of severe acute pancreatitis / K. Sandrasegaran, M. Tann, S.G. Jennings [et al.] // *Radiographics.* – 2007. – Vol. 27(5). – P. 1389-1400.
106. Drake, L.M. Accuracy of magnetic resonance cholangiopancreatography in identifying pancreatic duct disruption / L.M. Drake, M. Anis, C. Lawrence // *Journal of Clinical Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 46(8). – P. 696-699.
107. Early detection of acute fulminant pancreatitis by contrast-enhanced computed tomography / L. Kivisaari, K. Somer, C.G. Standertskjöld-Nordenstam [et al.] // *Scand J Gastroenterol.* – 1983. – Vol. 18(1). – P. 39-41.
108. Early diagnosis of pancreatic necrosis based on perfusion CT to predict the severity of acute pancreatitis / Y. Tsuji, N. Takahashi, H. Isoda [et al.] // *J Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 52(10). – P. 1130-1139.
109. Early recognition of abdominal compartment syndrome in patients with acute pancreatitis / Z. Dambrauskas, A. Parseliunas, A. Gulbinas [et al.] // *World Journal of Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 15(6). – P. 717-721.
110. Efficacy of Early Percutaneous Catheter Drainage in Acute Pancreatitis of Varying Severity Associated with Sterile Acute Inflammatory Pancreatic Fluid Collection / Y. Zhang, W.Q. Yu, J. Zhang [et al.] // *Pancreas.* – 2020. – Vol. 49(9). – P. 1246-1254.
111. Endoscopic interventions for necrotizing pancreatitis / G. Trikudanathan, R. Attam, M.A. Arain [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 109(7). – P. 969-982.
112. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines / M. Arvanitakis, J.M. Dumonceau, J. Albert [et al.] // *Endoscopy.* – 2018. – Vol. 50(5). – P. 524-546.

113. Endoscopic stent placement for pancreaticocutaneous fistula after surgical drainage of the pancreas / D. Boerma, E.A. Rauws, T.M. van Gulik [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2000. – Vol. 87(11). – P. 1506-1509.
114. Endoscopic transpapillary drainage in disconnected pancreatic duct syndrome after acute pancreatitis and trauma: long-term outcomes in 31 patients / Y. Chen, Y. Jiang, W. Qian [et al.] // *BMC Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 19(1). – P. 54.
115. Enteral and parenteral nutrition in the conservative treatment of pancreatic fistula: a randomized clinical trial / S. Klek, M. Sierzega, L. Turczynowski [et al.] // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 141(1). – P. 157-163.
116. ERCP induced and non-ERCP-induced acute pancreatitis: Two distinct clinical entities? / I. Zitinic, I. Plavsic, G. Poropat [et al.] // *Medical hypotheses*. – 2018. – Vol. 113. – P. 42-44.
117. Extrapancreatic necrosis without pancreatic parenchymal necrosis: a separate entity in necrotising pancreatitis? / O.J. Bakker, H. van Santvoort, M.G. Besselink [et al.] // *Gut*. – 2013. – Vol. 62(10). – P. 1475-1480.
118. Fistulojejunostomy versus distal pancreatectomy for the management of the disconnected pancreas remnant following necrotizing pancreatitis / V.K. Dhar, J.M. Sutton, B.T. Xia [et al.] // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2017. – Vol. 21(7). – P. 1121-1127.
119. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies / A.Y. Xiao, M.L. Tan, L.M. Wu [et al.] // *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. – 2016. – Vol. 1(1). – P. 45-55.
120. Global incidence of acute pancreatitis is increasing over time: a systematic review and meta-analysis / J.P. Iannuzzi, J.A. King, J.H. Leong [et al.] // *Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 162(1). – P. 122-134.
121. Guidelines for the management of acute pancreatitis / J. Toouli, M. Brooke-Smith, C. Bassi [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2002. – Vol. 17. – P. S15-S39.

122. Gurusamy, K.S. Prognostic models for predicting the severity and mortality in people with acute pancreatitis / K.S. Gurusamy, T.P.A. Debray, G. Rompianesi // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 2018(5). – P. CD013026.
123. Harrison, D.A. The Pancreatitis Outcome Prediction (POP) Score: a new prognostic index for patients with severe acute pancreatitis / D.A. Harrison, G. D'Amico, M. Singer // *Crit Care Med.* – 2007. – Vol. 35(7). – P. 1703-1708.
124. Hazra, N. Evaluating pancreatitis in primary care: a population-based cohort study / N. Hazra, M. Gulliford // *Br J Gen Pract.* – 2014. – Vol. 64(622). – P. e295-e301.
125. Health insurance system and payments provided to patients for the management of severe acute pancreatitis in Japan / M. Yoshida, T. Takada, Y. Kawarada [et al.] // *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery.* – 2006. – Vol. 13(1). – P. 7-9.
126. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis / W. Uhl, A. Warshaw, C. Imrie [et al.] // *Pancreatology.* – 2002. – Vol. 2(6). – P. 565-573.
127. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis / Working Group IAP/APA // *Pancreatology.* – 2013. – Vol. 13(4). – P. e1-e15.
128. Impact of Disconnected Pancreatic Duct Syndrome on the Endoscopic Management of Pancreatic Fluid Collections / J.Y. Bang, C.M. Wilcox, U. Navaneethan [et al.] // *Annals of Surgery.* – 2018. – Vol. 267(3). – P. 561-568.
129. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003 / P.J. Fagenholz, C.F. Castillo, N.S. Harris [et al.] // *Annals of Epidemiology.* – 2007. – Vol. 17(7). – P. 491-497.
130. 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 / M. Gompertz, L. Fernández, I. Lara [et al.] // *Rev Med Chil.* – 2012. – Vol. 140(8). – P. 977-983.
131. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference / M.L. Freeman, J. Werner, H.C. van Santvoort [et al.] // *Pancreas.* – 2012. – Vol. 41(8). – P. 1176-1194.

132. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015 / M. Yokoe, T. Takada, T. Mayumi [et al.] // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. – 2015. – Vol. 22(6). – P. 405-432.
133. Japanese severity score for acute pancreatitis well predicts in-hospital mortality: a nationwide survey of 17,901 cases / T. Hamada, H. Yasunaga, Y. Nakai [et al.] // *J Gastroenterol*. – 2013. – Vol. 48(12). – P. 1384-1391.
134. Johnson, C.D. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis / C.D. Johnson, M. Abu-Hilal // *Gut*. – 2004. – Vol. 53(9). – P. 1340-1344.
135. Kim, C.D. Current status of acute pancreatitis in Korea / C.D. Kim // *Korean J Gastroenterol*. – 2003. – Vol. 42(1). – P. 1-11
136. Kozarek, R.A. Pancreatic fistulas: etiology, consequences, and treatment / R.A. Kozarek, L.W. Traverso // *The Gastroenterologist*. – 1996. – Vol. 4(4). – C. 238-244.
137. Kumar, A.H. A comparison of APACHE II, BISAP, Ranson's score and modified CTSI in predicting the severity of acute pancreatitis based on the 2012 revised Atlanta Classification / H. Kumar, G. Singh Griwan // *Gastroenterol Rep (Oxf)*. – 2018. – Vol. 6(2). – P. 127-131.
138. Lankisch, P.G. Acute pancreatitis / P.G. Lankisch, M. Apte, P.A. Banks // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386(9988). – P. 85-96.
139. Larsen, M. Management of disconnected pancreatic duct syndrome / M. Larsen, R.A. Kozarek // *Curr Treat Options Gastroenterol*. – 2016. – Vol. 14(3). – P. 348-359.
140. Leal, C. Predicting severity in acute pancreatitis: a never-ending quest / C. Leal, N. Almeida // *GE Port J Gastroenterol*. – 2019. – Vol. 26(4). – P. 232-234.
141. Mechanisms and management of acute pancreatitis / A. Garber, C. Frakes, Z. Arora, P. Chahal // *Gastroenterol Res Pract*. – 2018. – Vol. 2018. – Article ID 6218798.
142. Miles, K.A. Perfusion CT: a worthwhile enhancement? / K.A. Miles, M.R. Griffiths // *Br J Radiol*. – 2003. – Vol. 76(904). – P. 220-231
143. Modified Marshall Score predicts mortality in patients with walled-off pancreatic necrosis treated in an intensive care unit / J. Hartmann, M. Werge, P.N. Schmidt [et al.] // *Pancreas*. – 2019. – Vol. 48(9). – P. e68-e70.

144. Morgan, K.A. Management of internal and external pancreatic fistulas / K.A. Morgan, D.B. Adams // *Surg Clin North Am.* – 2007. – Vol. 87(6). – P. 1503-1513.
145. MRI of pancreatitis and its complications: part 1, acute pancreatitis / F.H. Miller, A.L. Keppke, K. Dalal [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* – 2004. – Vol. 183(6). – P. 1637-1644.
146. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome / J.C. Marshall, D.J. Cook, N.V. Christou [et al.] // *Crit Care Med.* – 1995. – Vol. 23(10). – P. 1638-1652.
147. Necrotizing pancreatitis: diagnosis, imaging, and intervention / J.Y. Shyu, N.I. Sainani, V.A. Sahni [et al.] // *Radiographics.* – 2014. – Vol. 34(5). – P. 1218-1239.
148. Neoptolemos, J.P. Assessment of main pancreatic duct integrity by endoscopic retrograde pancreatography in patients with acute pancreatitis / J.P. Neoptolemos, N.J. London, D.L. Carr-Locke // *Br J Surg.* – 1993. – Vol. 80(1). – P. 94-99.
149. Overweight is an additional prognostic factor in acute pancreatitis: a meta-analysis / S.Q. Wang, S.J. Li, Q.X. Feng [et al.] // *Pancreatology.* – 2011. – Vol. 11(2). – P. 92-98.
150. Pancreatic duct strictures are a common cause of recurrent pancreatitis after successful management of pancreatic necrosis / T.J. Howard, S.A. Moore, R. Saxena [et al.] // *Surgery.* – 2004. – Vol. 136(4). – P. 909-916.
151. Perfusion CT: Can it predict the development of pancreatic necrosis in early stage of severe acute pancreatitis? / A.K. Yadav, R. Sharma, D. Kandasamy [et al.] // *Abdominal Imaging.* – 2015. – Vol. 40(3). – P. 488-499.
152. Perfusion measurement in acute pancreatitis using dynamic perfusion MDCT / P.E. Bize, A. Platon, C.D. Becker, P.A. Poletti // *American Journal of Roentgenology.* – 2006. – Vol. 186(1). – P. 114-118.
153. Perfusion-CT--Can We Predict Acute Pancreatitis Outcome within the First 24 Hours from the Onset of Symptoms? / J. Pieńkowska, K. Gwoździwicz, K. Skrobisz-Balandowska [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11(1). – e0146965.
154. Permanent indwelling transmural stents for endoscopic treatment of patients with disconnected pancreatic duct syndrome: long-term results / F.I. Téllez-Aviña, L.E.

Casasola-Sánchez, M<sup>Á</sup>. Ramírez-Luna [et al.] // *J Clin Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 52(1). – P. 85-90.

155. Portelli, M. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management / M. Portelli, C.D. Jones // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2017. – Vol. 16(2). – P. 155-159.

156. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition / C. Bassi, C. Dervenis, G. Butturini [et al.] // *Surgery.* – 2005. – Vol. 138(1). – P. 8-13.

157. Practice and yield of early CT scan in acute pancreatitis: a Dutch observational multicenter study / B.W. Spanier, Y. Nio, R.W. van der Hulst [et al.] // *Pancreatology.* – 2010. – Vol. 10(2-3). – P. 222-228.

158. Practice guidelines in acute pancreatitis / P.A. Banks, M.L. Freeman // *American Journal of Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 101(10). – P. 2379-2400.

159. Predicting and evaluation the severity in acute pancreatitis using a new modeling built on body mass index and intra-abdominal pressure / Y. Fei, K. Gao, J. Tu [et al.] // *American Journal of Surgery.* – 2018. – Vol. 216(2). – P. 304-309.

160. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit / A. Godinjak, A. Iglica, A. Rama [et al.] // *Acta Med Acad.* – 2016. – Vol. 45(2). – P. 97-103.

161. Prognostic value of CT in the early assessment of patients with acute pancreatitis / J.D. Casas, R. Díaz, G. Valderas, [et al.] // *American Journal of Roentgenology.* – 2004. – Vol. 182(3). – P. 569-574.

162. Prospective multicentre survey on acute pancreatitis in Italy (ProInf-AISP): results on 1005 patients / G. Cavallini, L. Frulloni, C. Bassi [et al.] // *Digestive and Liver Disease.* – 2004. – Vol. 36(3). – P. 205-211.

163. Radiation dose from computed tomography in patients with necrotizing pancreatitis: how much is too much? / C.G. Ball, C. Correa-Gallego, T.J. Howard [et al.] // *Journal of Gastrointestinal Surgery.* – 2010. – Vol. 14(10). – P. 1529-1535.

164. Resolving external pancreatic fistulas in patients with disconnected pancreatic duct syndrome: using rendezvous techniques to avoid surgery (with video) / S. Irani, M. Gluck, A. Ross [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2012. – Vol. 76(3). – P. 586-593.

165. Revised Atlanta and determinant-based classification: application in a prospective cohort of acute pancreatitis patients / H. Nawaz, R. Mounzer, D. Yadav [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 108(12). – P. 1911-1917.
166. Roux-en-Y drainage of a pancreatic fistula for disconnected pancreatic duct syndrome after acute necrotizing pancreatitis / E.G. Pearson, C.L. Scaife, S.J. Mulvihill [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2012. – Vol. 14(1). – P. 26-31.
167. Roux-en-Y internal drainage is the best surgical option to treat patients with disconnected duct syndrome after severe acute pancreatitis / T.J. Howard, G.J. Rhodes, D.J. Selzer [et al.] // *Surgery.* – 2001. – Vol. 130(4). – P. 714-721.
168. Scoring in acute pancreatitis: when imaging is appropriate? / B. Cucuteanu, C.C. Prelipcean, C. Mihai [et al.] // *Romanian Medical Review.* – 2016. – Vol. 120(2). – P. 233-238.
169. Secular trends in incidence and 30-day case fatality of acute pancreatitis in North Jutland County, Denmark: a register-based study from 1981-2000 / A. Floyd, L. Pedersen, G.L. Nielsen [et al.] // *Scand J Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 37(12). – P. 1461-1465.
170. Surgery in the treatment of acute pancreatitis--minimal access pancreatic necrosectomy / S. Connor, M.G. Raraty, N. Howes [et al.] // *Scandinavian Journal of Surgery.* – 2005. – Vol. 94(2). – P. 135-142.
171. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 / L. Evans, A. Rhodes, W. Alhazzani [et al.] // *Critical Care Medicine.* – 2021. – Vol. 49(11). – P. e1063-e1143.
172. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited / T.L. Bollen, H.C. van Santvoort, M.G. Besselink [et al.] // *British Journal of Surgery.* – 2008. – Vol. 95(1). – P. 6-21.
173. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study / B.U. Wu, R.S. Johannes, X. Sun [et al.] // *Gut.* – 2008. – Vol. 12(57). – P. 1698-1703.
174. The use of imaging in acute pancreatitis in United Kingdom hospitals: findings from a national quality of care study / S.J. McPherson, D.A. O'Reilly, M.T. Sinclair [et al.] // *Br J Radiol.* – 2017. – Vol. 90(1080). – P. 20170224.

175. The value of quick sepsis-related organ failure assessment scores in patients with acute pancreatitis who present to emergency departments: A three-year cohort study / A. Hallac, N. Puri, D. Applebury [et al.] // *Gastroenterology Res.* – 2019. – Vol. 12(2). – P. 67-71.
176. Tissue perfusion in pathologies of the pancreas: assessment using 128-slice computed tomography / L. Delrue, P. Blanckaert, D. Mertens [et al.] // *Abdominal Imaging.* – 2012. – Vol. 37(4). – P. 595-601.
177. Tsuji, Y. Pancreatic perfusion CT in early stage of severe acute pancreatitis / Y. Tsuji, N. Takahashi, C. Tsutomu // *Int J Inflamm.* – 2012. – Vol. 2012. – Article ID 497386.
178. UK guidelines for the management of acute pancreatitis / Working Party of the British Society of Gastroenterology; Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland // *Gut.* – 2005. – Vol. 54 (Suppl 3). – P. iii1-iii9.
179. Validation of the determinant-based classification and revision of the Atlanta classification systems for acute pancreatitis / N.G. Acevedo-Piedra, N. Moya-Hoyo, M. Rey-Riveiro [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* – 2014. – Vol. 12(2). – P. 311-316.
180. Van Hoe, L. The Pancreas: Normal Radiological Anatomy and Variants / L. Van Hoe, B. Claikens // *Radiology of the Pancreas. Medical Radiology* / A.L. Baert, G. Delorme, L. Van Hoe (eds). – Springer, Berlin, Heidelberg, 1999. – P. 19-68.
181. Vanek, P. Diagnosing Disconnected Pancreatic Duct Syndrome: Many Disconnects, Few Answers / P. Vanek, G. Trikudanathan, M.L. Freeman // *Digestive Diseases and Sciences.* – 2021. – Vol. 66(5). – P. 1380-1382.
182. Varadarajulu, S. Endoscopic placement of permanent indwelling transmural stents in disconnected pancreatic duct syndrome: does benefit outweigh the risks? / S. Varadarajulu, C.M. Wilcox // *Gastrointestinal Endoscopy.* – 2011. – Vol. 74(6). – P. 1408-1412.
183. Varadarajulu, S. Frequency of complications during EUS-guided drainage of pancreatic fluid collections in 148 consecutive patients / S. Varadarajulu, J.D. Christein,

C.M. Wilcox // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2011. – Vol. 26(10). – P. 1504-1508.

184. Verma, S. Disconnected pancreatic duct syndrome: Updated review on clinical implications and management / S. Verma, S.S. Rana // *Pancreatology*. – 2020. – Vol. 20(6). – P. 1035-1044.

185. Wu, B.U. Prognosis in acute pancreatitis / B.U. Wu // *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*. – 2011. – Vol. 6(183). – P. 673-677.

186. Yadav, D. Acute pancreatitis: too many classifications-what is a clinician or researcher to do? / D. Yadav // *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. – 2014. – Vol. 12(2). – P. 317-319.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 – Интегральная система оценки тяжести состояния АРАСНЕ II

Таблица физиологических параметров АРАСНЕ II									
Показатель	Значение								
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Температура (ректальная), С°	≥ 41	39—40,9	—	38,5—38,9	36—38,4	34—35,9	32—32,9	30—31,9	≤ 29,9
Среднее АД, мм рт. ст. (АД <sub>сер.</sub> = 2АД <sub>диаст.</sub> + АД <sub>сист.</sub> ) / 3)	≥ 160	130—159	110—129	—	70—109	—	50—69	—	≤ 49
ЧСС (1/мин)	≥ 180	140—179	110—139	—	70—109	—	55—69	40—54	≤ 39
ЧДД (1/мин)	≥ 50	35—49	—	25—34	12—24	10—11	6—9	—	≤ 5
Оксигенация, мм рт. ст. FiO <sub>2</sub> ≥ 50%, то A-aDO <sub>2</sub> = (FiO <sub>2</sub> × 713) – PaCO <sub>2</sub> – PaO <sub>2</sub> или FiO <sub>2</sub> < 50%, учитывать только PaO <sub>2</sub>	≥ 500	350—499	200—349	—	< 200  > 70	61—70	—	55—60	< 55
РН артериальной крови (артериальные газы крови — АГК)	≥ 7,7	7,6—7,69	—	7,5—7,59	7,33—7,49	—	7,25—7,32	7,15—7,24	< 7,15
НСО <sub>3</sub> <sup>-</sup> сыворотки, ммоль/л (при отсутствии АГК)	≥ 52	41—51,9	—	32—40,9	22—31,9	—	18—21,9	15—17,9	< 15
Na <sup>+</sup> сыворотки, ммоль/л	≥ 180	160—179	155—159	150—154	130—149	—	120—129	111—119	< 110
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
Креатинин сыворотки, мг/100 мл	≥ 3,5	2—3,4	1,5—1,9	—	0,6—1,4	—	< 0,6	—	—
Гематокрит, %	≥ 60	—	50—59,9	46—49,9	30—45,9	—	20—29,9	—	< 20
Лейкоциты, /мм <sup>3</sup> × 1000 клеток	≥ 40	—	20—39,9	15—19,9	3—14,9	—	1—2,9	—	< 1
Неврологический статус по шкале комы Глазго	3	4—6	7—9	13—15	—	—	—	—	—

Возраст, лет	Баллы
≤44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥ 75	6

Баллы добавляются при наличии следующих сопутствующих заболеваний: – цирроз печени, подтвержденный биопсией; – ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения, IV функциональный класс; – хронические заболевания легких с обструктивным или рестриктивным компонентами, или хроническая гипоксемия, гиперкапния или полицитемия, легочная гипертензия (АД > 40 мм рт. ст.); – хронический диализ; – иммунодефицит. При наличии сопутствующих заболеваний к общему количеству баллов прибавляют по 5 баллов — для не оперированных пациентов и для пациентов после экстренных оперативных вмешательств, и по 2 балла для пациентов после плановых оперативных вмешательств

ТОП при APACHE II ≥ 8 баллов

Таблица А.2 – Модифицированная шкала Маршала

Системы органов	Баллы				
	0	1	2	3	4
Дыхательная система (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )	>400	301–400	201–300	101–200	≤101
Почки: (креатинин плазмы, μmol/l) (креатинин плазмы mg/dl)	≤134	134–169	170–310	311–439	>439
	<1,4	1,4–1,8	1,9–3,6	3,6–4,9	>4,9
Сердечно-сосудистая система (АД мм/ Нг) без инотропной поддержки	>90	<90 возрастает на фоне инфузии	<90 не возрастает на фоне инфузии	<90 при pH<7,3	<90 при pH<7,2

Таблица А.3 – КТ-шкала Balthazar (CTSI)

Степень А. Нормальный вид поджелудочной железы — 0 баллов Степень В. Увеличение размеров поджелудочной железы — 1 балл Степень С. Признаки воспаления околопанкреатической клетчатки — 2 балла Степень D. Увеличение размеров поджелудочной железы и наличие жидкости в переднем паранефральном пространстве — 3 балла Степень E. Скопление жидкости по крайней мере в 2 областях — 4 балла	Распространенность некроза Поражено <30% паренхимы ПЖ — 2 балла Поражено 30—50% паренхимы ПЖ — 4 балла Поражено >50% паренхимы ПЖ — 6 баллов
---	--

Баллы тяжести панкреатита и распространенности некроза суммируются. Максимальная тяжесть составляет 10 баллов, минимальная – 0 баллов.

Таблица А.4 – Классификации ОП после пересмотра классификации Атланты (сравнение классификаций RAC и DBC)

Классификация ревизии Атланты (RAC)	Классификация указателей (DBC)
<b><i>Легкий ОП</i></b> Нет ОН Нет локальных или системных осложнений	<b><i>Легкий ОП</i></b> Нет ОН и Нет (пери)панкреатического некроза
<b><i>ОП средней тяжести</i></b> Транзиторная ОН (<48ч) Локальные или системные осложнения с персистирующей ОН	<b><i>ОП средней тяжести</i></b> Транзиторная ОН и/или Стерильный (пери)панкреатический некроз
<b><i>Тяжелый ОП</i></b> Персистирующая ОН или ПОН (>48ч)	<b><i>Тяжелый ОП</i></b> Персистирующая ОН или Инфицированный (пери)панкреатический некроз
	<b><i>Критический ОП</i></b> Персистирующая ОН и Инфицированный (пери)панкреатический некроз