

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЯРОСЛАВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

ШУЛЬГИНА МАРГАРИТА АЛЕКСЕЕВНА

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ
АСЕПТИЧЕСКОГО ПАНКРЕОНЕКРОЗА**

3.1.9 Хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор В.В. Рыбачков

г. Ярославль, 2024 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Этиология и классификация острого панкреатита.....	13
1.2. Патогенез острого панкреатита.....	23
1.3. Результаты лечения и возможности прогнозирования острого панкреатита.....	30
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1. Характеристика клинических наблюдений.....	42
2.2. Методы исследования.....	51
2.2.1. Лабораторные и клинические методы исследования.....	52
2.2.2. Инструментальные методы исследования.....	54
2.2.3. Оценка качества жизни больных.....	57
2.2.4. Исследование состояния вегетативной нервной системы.....	60
2.2.5. Исследование перитонеального выпота.....	62
2.2.6. Электронный парамагнитный резонанс в структуре эндогенной интоксикации.....	64
2.2.7. Генетические маркеры острого деструктивного панкреатита.....	66
2.2.8. Статистический анализ результатов исследования.....	68
Заключение.....	69
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА.....	71
3.1. Показатели периферической крови.....	71
3.2. Состояние центральной гемодинамики.....	79
3.3. Показатели симпато-адреналовой системы.....	82

3.4. Структура эндогенной интоксикации у больных острым деструктивным панкреатитом.....	84
Заключение.....	88
Глава 4. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА.....	91
4.1. Генетические аспекты острого панкреатита.....	91
Заключение.....	106
Глава 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА.....	109
5.1. Возможности прогнозирования острого асептического деструктивного панкреатита.....	109
5.2. Оценка качества жизни больных с панкреонекрозом.....	129
5.3. Результаты лечения больных с асептическим панкреонекрозом.....	133
Заключение.....	142
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	144
ВЫВОДЫ.....	153
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	155
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	156

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДГ	Алкогольдегидрогеназа
АПР	Анализ равновесной паровой фазы
БДС	Большой дуоденальный сосочек
ВСП	Вариационная пульсометрия
ВНС	Вегетативная нервная система
ГНП	Гнойно-некротический парапанкреатит
КПЦ	Количество парамагнитных центров
КТ	Компьютерная томография
ЛИИ	Лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛС	Лапароскопическая санация
МОС	Минутный объем сердца
ОДП	Острый деструктивный панкреатит
ОП	Острый панкреатит
ОРИТ	Отделение реанимации и интенсивной терапии
ОЦК	Объем циркулирующей крови
ПА	Панкреатический абсцесс
ПИ	Перипанкреатический инфильтрат
ПН	Панкреонекроз
ПОН	Полиорганная недостаточность
ПСС	Периферическое сосудистое сопротивление
СО	Систолический объем
СОС	Секундный объем сердца
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
ССВР	Синдром системной воспалительной реакции
ХМС	Хроматомасспектрометр
ЭПР	Электронный парамагнитный резонанс
ROC	Receiver Operating Characteristic
SAPS	Simplified Acute Physiology Score

SIRS System inflammatory response syndrome
SF-36 The Short Form-36

ВВЕДЕНИЕ

Острый панкреатит относится к числу наиболее распространенных хирургических заболеваний, уступая место только острому аппендициту [Благовестнов Д.А. и соавт., 2023г, Киселев В.В. и соавт., 2023г, Климов А.Е. и соавт., 2021г, Дибиров М.Д. и соавт., 2019г, Ревешвили А.Ш. и соавт., 2019г, Рыбачков В.В., Дряженков И.Г. и соавт., 2010г, Varon T.H. et al., 2020г]. По данным ВОЗ доля больных с панкреонекрозом (ПН) из числа больных ОП составляет 15-30%. Это заболевание является первично асептическим, у 40–80% больных ПН происходит инфицирование очагов некроза, что является одной из главных причин высокой летальности [Морозов С.В. и соавт., 2020г, Метелев А.С., 2020г, Лукин А.Ю., 2019г]. Стоит обратить внимание на прирост случаев заболевания с течением времени [Кожухметов С. К. и соавт., 2021г]. За последние 10 лет число больных с панкреонекрозом удвоилось, а количество случаев с распространенными формами заболевания увеличилось в среднем на 10%. Проблема лечения панкреонекроза продолжает оставаться одной из наиболее сложных и нерешенных задач ургентной хирургии [Шабунин А.В. и соавт., 2022г, Климов А.Е. и соавт., 2020г]. Несмотря на большое количество исследований, значительных позитивных подвижек в улучшении результатов лечения, к сожалению, пока не прослеживается. Уровень летальности при асептическом течении панкреонекроза по некоторым данным составляет до 10%, при тяжелом течении асептического панкреонекроза достигает 30%, при инфицированных формах панкреонекроза может достигать 50%, а при развитии обширных гнойно-некротических процессов частота фатальных исходов еще более значительна [Дибиров М.Д., Хачатрян Н.Н., 2020г].

Рост количества больных с инфицированными формами панкреонекроза увеличивается также в связи с улучшением результатов лечения больных в I фазу заболевания. Контроль развития некроза в поджелудочной железе в настоящее

время является актуальной проблемой. На протяжении многих лет однозначно не решен вопрос о профилактике инфицирования некрозов поджелудочной железы назначением антибиотикотерапии [Poropat G., 2022, Zhu C., 2021, Crockett S.D., 2018, Villatoro E., 2010, Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines, 2013]. Летальность от инфицированных форм панкреонекроза в позднюю фазу остается довольно высокой и имеет тенденцию к увеличению. Вопрос упреждающего лечения с целью профилактики инфицирования остается открытым.

Улучшение исходов деструктивного панкреатита во многом связано с возможностью прогнозирования его течения, с персонализированным подходом при лечении данных больных. Но четких критериев в ранние сроки заболевания вероятности развития одного из сценариев течения заболевания пока нет. На сегодняшний день клинически значимые критерии, позволяющие прогнозировать варианты клинических проявлений острого панкреатита, отработаны недостаточно и требуют дальнейшего изучения.

Степень разработанности темы исследования

Степень разработанности проблемы определяется прежде всего степенью эффективности лечебных мероприятий конкретной нозологической единицы. В этом плане проблему лечения асептического панкреонекроза нельзя считать решенной. Летальность при асептической стадии заболевания может достигать 30%, а частота гнойно-некротических форм при прогрессировании стерильного панкреонекроза 40-80%. Как правило, все это сопровождается повышением уровня летальности до 60-70%.

Причины сложившейся ситуации связаны, прежде всего, со сложностью патогенеза данной патологии. Существующий в настоящее время комплекс лечебных мероприятий не всегда обеспечивает адекватную коррекцию развивающихся нарушений.

Улучшение результатов лечения панкреонекроза, безусловно, определяется не только совершенствованием методов лечения, но и прогнозированием его течения. Это, в конечном итоге, позволяет проводить необходимую превентивную терапию. Однако клинические критерии в этом направлении к настоящему времени недостаточно определены.

Прежде всего это относится к возможной трансформации асептического панкреонекроза в гнойно-некротические формы патологического процесса. Снижение их частоты, безусловно, будет способствовать улучшению результатов лечения.

Изложенные моменты свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в этой области хирургии.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных на основании прогнозирования течения асептического панкреонекроза.

Задачи исследования

1. Изучить выраженность клинических проявлений при асептическом панкреонекрозе в зависимости от возможных вариантов его течения.
2. Изучить клиническую значимость частоты полиморфизмов генов ADH1B, CYP2C19 у больных с панкреонекрозом.
3. Определить критерии, необходимые для прогнозирования вариантов течения асептического панкреонекроза.
4. Установить возможности методов многофакторного анализа в прогнозировании различных вариантов течения асептического панкреонекроза.

5. Определить степень целесообразности антибактериальной терапии в случае развития при прогнозировании гнойно-некротических форм заболевания.

Научная новизна исследования

1. Установлена структура эндогенной интоксикации при асептическом панкреонекрозе в зависимости от возможных вариантов его течения. Прогрессирование заболевания и его трансформация в гнойно-некротические формы сопровождается дальнейшим накоплением в перитонеальной выпоте альдегидов, спиртов и кетонов.

2. Выявлено, что частота мутаций генов ADH1B и CYP2C19 по гетерозиготному варианту при асептическом панкреонекрозе достигает 34,7% и 37,5% соответственно. Повышение частоты их полиморфизма ассоциируется с тяжестью заболевания, риском оперативного вмешательства, симпатической активностью и качеством жизни пациентов.

3. Установлены возможности методов многомерной статистики в прогнозировании течения асептического панкреонекроза. Определены прогностические критерии, среди которых наиболее значимыми являются показатели кардиоинтервалографии, баллы оценки тяжести больных по шкале SAPSII, сроки поступления в стационар и наличие мутаций в генах ADH1B и CYP2C19.

Теоретическая и практическая значимость

1. Установлена степень выраженности клинических проявлений при асептическом панкреонекрозе в зависимости вариантов его дальнейшего развития.
2. Выявлена структура эндогенной интоксикации на начальных стадиях деструкции поджелудочной железы. Установлено значительное повышение в перитонеальном выпоте токсических соединений промежуточного метаболизма.
3. Установлена клиническая значимость частоты полиморфизмов генов ADH1B, CYP2C19.
4. Определены критерии, необходимые для прогнозирования течения заболевания.
5. Установлены возможности методов многофакторной статистики в прогнозировании течения асептического панкреонекроза.
6. Выявлена степень целесообразности превентивного назначения антибиотиков широкого спектра действия в случае дальнейшего прогрессирования деструкции поджелудочной железы.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования была выработана путем оценки актуальности и степени разработки темы, основанной на изучении литературных и статистических данных. Планирование научной работы включало в себя определение объектов исследования, цели, задач, а также клинические наблюдения и специально проведенные исследования у больных, статистическую обработку полученных результатов.

Предметом научного исследования стали пациенты с асептическим панкреонекрозом, поступившие в общехирургический стационар в экстренном порядке. Для объективизации исходных и динамических данных были

использованы следующие методы исследования: клинический, лабораторная диагностика, функциональная диагностика, генетическое исследование, хроматомасспектрометрия, метод электронного парамагнитного резонанса, ультразвуковой метод диагностики, лапароскопия.

Статистический анализ и математическая обработка результатов проведена с помощью современных компьютерных технологий и с использованием принципов доказательной медицины.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Асептический панкреонекроз чаще развивается у больных работоспособного возраста. В этиологии заболевания частота алиментарно-алкогольного фактора у мужчин достигает 89%, у женщин удельный вес билиарного фактора наблюдается в 26% случаев. Геморрагическая форма деструкции поджелудочной железы развивается более чем у 25% больных.

2. Выраженность происходящих изменений в организме определяется возможными вариантами его трансформации. Дальнейшее накопление в перитонеальном выпоте токсических соединений промежуточного метаболизма на фоне прогрессирования заболевания по шкале SAPSII может привести к развитию гнойно-некротических форм заболевания.

3. Использование многофакторного анализа позволяет прогнозировать течение асептического панкреонекроза. При оценке регрессионного анализа повышение коэффициента более 0,7412 в 91% случаев может свидетельствовать о вероятном развитии гнойно-некротических форм патологического процесса.

4. При прогнозировании трансформации стерильного панкреонекроза в осложненные инфицированные формы превентивное назначение антибиотиков широкого спектра действия снижает их частоту и уровень летальности.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом фактического материала, применением адекватных и доказательных методов исследования. Использованы современные методы статистического анализа. Полученные данные документированы таблицами. На основании полученных результатов сформулированы выводы и практические рекомендации диссертации.

Основные положения диссертации нашли применение в практической деятельности ГАУЗ ЯО «Клиническая больница № 9» г. Ярославль. Результаты исследования используются в работе хирургических отделений, в отделении анестезиологии и реаниматологии, внедрены в учебную программу студентов V и VI курсов лечебного факультета и клинических ординаторов Ярославского государственного медицинского университета.

Материалы и основные положения работы доложены и обсуждены на научно-практических конференциях: «Актуальные вопросы медицинской науки» (Ярославль, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024г), Ярославском областном хирургическом обществе (2023г), XV Съезде Общероссийской общественной организации «Российское общество хирургов» совместно с IX Конгрессом Московских хирургов (Москва, 2023).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Этиология и классификация острого панкреатита

Острый панкреатит (ОП) относится к числу наиболее распространенных хирургических заболеваний, уступая место только острому аппендициту [Степченков Р.П., 2020г, Дибиров М.Д. и соавт., 2019г, Ревешвили А.Ш. и соавт., 2019г, Винник Ю.С. и соавт., 2018г, Болоков М.С., 2018г, Подолужный В.И., 2017г, Рыбачков В.В., Дряженков И.Г. и соавт., 2010г, Baron T.H. et al., 2020г, Endo A. et al., 2018г]. Доля больных с панкреонекрозом (ПН) из числа больных ОП составляет 15-30% [Бебуришвили А.Г. и соавт., 2016г, Абдуллаев Э.Г. и соавт., 2015г, Шабунин А.В. и соавт., 2014г, Ермолов А.С. и соавт., 2013г]. Это заболевание является первично асептическим, у 40–80% больных ПН происходит инфицирование очагов некроза [Метелев А.С., 2020г, Черданцев Д.В., Первова О.В. и соавт., 2016г, Шабунин А.В. и соавт., 2014г., Гостищев В.К. и соавт., 2012г, Савельев В.С. и соавт., 2000г]. В социуме чаще страдают мужчины – 70%, но за последние годы увеличивается заболеваемость женщин острым панкреатитом. К основным причинам острого панкреатита по мировой статистике относятся алкоголь-алиментарный фактор [Винник Ю.С., Дунаевская С.С., 2017г, Красильников Д. М. и соавт., 2017г], желчекаменная болезнь [Дибиров М.Д., Магомедалиев А.М., Косаченко М.В., 2020г, Somashekar G., Krishna M.D. et al., 2018г], а также травматические повреждения и опухоли поджелудочной железы, прием лекарственных препаратов, инфицирование вирусом или бактериальное заражение, врожденные аномалии поджелудочной железы и желчных путей, муковисцидоз, нарушения метаболизма, гиперлипидемия и гиперкалиемия [Дарвин В.В., Онищенко С.В. и соавт., 2018г, Дибиров М.Д., Рыбаков Г.С. и соавт., 2017г, Guo YY, Li HX et al., 2019г, Garg R., Rustagi T., 2018г]. Также учитывается острый панкреатит в анамнезе. По мнению различных авторов, этиологию острого панкреатита удастся установить в 75-80% случаев, в остальных случаях причина

остаётся неизвестной и говорят о так называемом «идеопатическом» панкреатите [Дибиров М.Д., Косаченко М.В. и соавт., 2016г, Дарвин В.В., Онищенко С.В. и соавт., 2014г, Савельев В.С., 2004г].

Необходимо учитывать факторы риска, которые в совокупности с этиологическими факторами могут спровоцировать воспаление поджелудочной железы:

- 1) Нерациональное питание и повышенная масса тела;
- 2) Дислипидемия;
- 3) Генетический полиморфизм. В 1996 году открыт ген наследственного панкреатита PRSS1 (серин-протеаза 1), возникший вследствие мутации гена катионного трипсиногена [Whitcomb D., Preston R., Aston C. et al., 1996г]. Данное открытие подтвердило мнение ученых о молекулярно-генетических основах развития панкреатита и запустило дальнейшую работу в выявлении различных мутаций в генах. Так был открыт еще важный ген – ингибитор сериновой протеазы Kazal-type 1 (SPINK1) [Witt H., Luck W., Hennies H.C. et al., 2000г]. Наиболее частые мутации отмечены и в генах CFTR (трансмембранный регулятор муковисцидоза) и CTRC (химотрипсин C). Мутации могут быть как одиночными, так и сочетанными с обширным взаимодействием генов между собой и с окружающей средой [Zou W.B., Tang X.Y. et al., 2018г]. За последние годы возможности в области генетического тестирования стали шире и продолжаются разработки в области генетически детерминированных особенностей ксенобиотиков и антиоксидантных систем в развитии острого панкреатита, генетических полиморфизмов цитохрома P450, что позволяет нам говорить о связи полиморфизма гена (например, носители аллеля А гена *ABCB1* G>A rs1045642) с возникновением ОП [Самгина Т.А., Бушуева О.Ю. и соавт., 2016г]. Имеются данные о взаимосвязи микроциркуляторных нарушений и полиморфизма С774Т гена eNOS. Микроциркуляторные нарушения являются одним из факторов, приводящего к увеличению зон некроза в поджелудочной железе и к полиорганной

недостаточности (ПОН). В таком случае у пациентов с данным полиморфизмом нарушения микроциркуляции более выражены и резистентны к традиционному лечению [Власов А.П., Трофимов В.А., Аль-Кубайси Ш.А.С., 2021г]. Клинические и экспериментальные наблюдения доказывают преждевременную интрапанкреатическую активацию пищеварительных протеаз в результате мутации, что имеет решающее значение в возникновении острого панкреатита. Полученные данные в области генетики позволяют предопределять возможность развития панкреатита в совокупности с факторами риска. «При остром рецидивирующем идиопатическом панкреатите распространенность патогенных генетических вариантов составляет от 30 до 60%, то есть около половины случаев идиопатического панкреатита имеют уже известную генетическую основу» [Culetto A. et al., 2018г, Jalaly N.Y. et al., 2017г, Kumar S. Et al., 2016г, Masson E. Et al., 2013г] (цит. по: Шульпекова Ю.О., Кардашева С.С., Охлобыстин А.В., Ивашкин В.Т., 2020г).

4) Курение в отдельном случае и совместно с употреблением алкоголя. При этом риск становится более высоким для осложненного течения этого заболевания [Setiawan V.W. et al., 2016г., Ali U.A. et al., 2016г].

Среди причинных факторов ОП выделяют следующие повреждающие факторы [Тарасенко В.С., 2016г]:

1) Механические - нарушение оттока панкреатического секрета с развитием внутрипротоковой гипертензии в результате билиарно-панкреатического, дуоденально-панкреатического рефлюкса, окклюзии главного панкреатического протока, травм ПЖ, спазма, дискинезии, гипертензии двенадцатиперстной кишки [Савельев В.С., Буянов В.М., Огнев Ю.В., 1983г];

2) Нейрогуморальные - нарушение секреции проферментов вследствие всех стрессовых ситуаций, патологических процессов жирового обмена, заболеваний сердечно-сосудистой системы, печени, нарушения кровоснабжения ПЖ и др.;

3) Токсико-аллергические – возникают в результате токсического действия веществ на организм (алкоголь, лекарства), инфекционных заболеваний, аллергических реакций, иммунобиологических нарушений, токсического действия желчных кислот с нарушением кальциевых сигнальных путей, дисфункции митохондрий, которые связаны с повреждением и гибелью ацинарных клеток поджелудочной железы [Lankisch P.G., Apte M., Banks P.A., 2017г].

Первая международная классификация острого панкреатита была предложена в городе Атланте (США) в 1992г, и на протяжении многих лет врачи во всем мире её использовали. Основой этой классификации являлось выделение внутрибрюшных и системных осложнений, особенности развития воспалительного и деструктивного процесса, при этом выделены степени тяжести: легкая и тяжелая [Bradley E. L. et al, 1993г, 2010г]. Благодаря выделению тяжелого течения заболевания менялся подход к лечению острого панкреатита, отличающийся от лечения острого панкреатита легкой степени. Стерильный панкреонекроз подвергался консервативному лечению, инфицированный панкреонекроз являлся показанием для хирургического лечения. Отражены клинические «общие» и «местные» патоморфологические проявления острого панкреатита, представлены такие понятия как острое скопление жидкости, панкреонекроз стерильный и инфицированный, острая псевдокиста, панкреатический абсцесс [Багненко С.Ф., Гольцов В.Р. и соавт., 2015г]. Так как острый панкреатит имеет несколько сценариев развития, то в классификации не было отражено четкого фазового течения ОП, что являлось её минусом. Не указано отсутствие взаимосвязи между морфологическими формами ОП и системными осложнениями. Также не до конца проведена оценка клинической тяжести панкреонекроза, то есть нет среднетяжелой степени ОП. Не было более точного применения термина инфицированный панкреонекроз для понимания распространенности гнойно-некротического процесса [Кубышкин В.А., Мороз О.В., Степанова Ю.А., 2012г]. В связи с

накоплением опыта и неудовлетворенностью многих врачей данной классификацией, увеличением количества болеющих ОП она подвергалась анализу и не прекращался научный поиск [Багненко С.Ф., Гольцов В.Р., 2008, Uhl W., Warshaw A., Imrie C. et al, 2002г]. В связи с углубленным изучением патогенеза, патофизиологии, появлением новых методов диагностики и малоинвазивных методов лечения, возможностью проведения научных исследований над группами больных ОП появились новые знания и опыт. В 2012 году классификация «Атланта-92» была пересмотрена с участием нескольких международных панкреатических сообществ [Choi J.H., Kim M.H. et al., 2014г, Banks P.A., Bollen T.L. et al., 2013г, Dellinger E.P., Forsmark C.E. et al., 2012г]. Данная классификация базируется на патоморфологических особенностях, локальных и системных критериях разных типов острого панкреатита с учетом длительности его течения, которые определяют степень тяжести заболевания [Bollen T.L. et al., 2008г]:

Морфологические типы ОП: 1. интерстициальный отечный панкреатит. 2. некротизирующий панкреатит, который, в свою очередь, подразделяют на: панкреатический паренхиматозный некроз, перипанкреатический некроз, панкреатический паренхиматозный некроз в сочетании с перипанкреатическим некрозом (наиболее часто встречаемый).

Локальные критерии отражают наличие или отсутствие: (пери)панкреатического некроза - стерильного или инфицированного (главным признаком инфицированности является наличие пузырьков газа при доступных методах визуализации).

Сюда относятся следующие местные осложнения: острое перипанкреатическое скопление жидкости, панкреатическая псевдокиста, острое некротическое скопление и отграниченный некроз, а также нарушение эвакуации из желудка, тромбоз селезеночной и воротной вен и некроз ободочной кишки.

Системные критерии отражают наличие или отсутствие: полиорганной недостаточности - переходящей (явления разрешаются в течение 48 часов) или хронической.

Органная недостаточность стала неотъемлемым дополнением к классификации ОП, ведь ее возникновение и продолжительность оказывает большое влияние на смертность [Bollen T.L. et al, 2008г].

Для определения органной недостаточности используются три системы органов: дыхательная, сердечно-сосудистая и почечная с помощью шкал оценки SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) или MODS (Multiple Organ Dysfunction Score). Органная недостаточность присутствует при двух и более баллах:

- сердечно-сосудистая недостаточность (уровень артериального давления): необходимость инотропных препаратов;
- почечная недостаточность: креатинин >171 ммоль/л ($>2,0$ мг/дл);
- дыхательная недостаточность: $PaO_2 FiO_2 <300$ мм рт. ст. (<40 кПа).

В 1992 году эксперты Международной конференции по острому панкреатиту рекомендовали классифицировать острый панкреатит по степени тяжести. Практически одновременно с пересмотром классификации «Атланта-92» проводилась работа Международной Ассоциации панкреатологии («International Association of Pancreatology», IAPC) и Международной рабочей группы по классификации острого панкреатита (Acute Pancreatitis Classification Working Group) в 2011 в г. Кочин (Индия). С учетом предложенных модификаций создана современная классификация острого панкреатита [Choi J.H., Kim M.H. et al, 2014г, Dellinger E. P., Forsmark C. E., Layer P. et al, 2012г]:

1. Острый панкреатит лёгкой степени. При данной форме острого панкреатита панкреонекроз не образуется (отёчный панкреатит), имеются минимальные органные расстройства, органная недостаточность не развивается.

2. Острый панкреатит средней степени. Характеризуется наличием либо одного из местных проявлений заболевания: перипанкреатический инфильтрат, псевдокиста, отграниченный инфицированный панкреонекроз (абсцесс) или/и развитием общих проявлений в виде транзиторной органной недостаточности (не более 48 часов).

3. Острый панкреатит тяжелой степени. Характеризуется наличием либо неотграниченного инфицированного панкреонекроза (гнойно-некротического парапанкреатита), или/и развитием персистирующей органной недостаточности (более 48 часов).

Следует отметить, что разные сроки продолжительности органной недостаточности, которые кардинально отличаются друг от друга, в данной классификации разделяют больных на две группы: ОП средней и тяжелой степени тяжести, когда в предшествующей классификации отсутствовал дифференцированный подход и появление органной недостаточности сразу относили к тяжелой степени ОП [Layer P, Dellinger EP, Forsmark CE et al, 2013г]. Пациенты с панкреатитом средней степени тяжести даже с развитием общих проявлений имеют низкие показатели смертности, при тяжелом панкреатите летальность крайне возрастает [Новиков С.В., Рогаль М. Л., 2021г].

Со стороны диагностики ОП возникло схожее мнение в оценке объема поражения некрозом поджелудочной железы и околопанкреатической клетчатки с помощью компьютерной томографии: не всегда удается с точностью определить объем поражения -30%, 50%, 70%, так как неизвестен исходный объем тканей и данный метод не дает максимум информативности. Диагноз панкреонекроза достаточно поставить по увиденным девитализированным участкам [Багненко С.Ф. и соавт., 2012г].

В настоящее время разработан способ расчета объема деструкции некроза у больных с тяжелым панкреатитом методом компьютерной томографии (КТ) с болюсным введением контраста и обработкой полученных данных через систему «Автоплан», что позволяет определить исходные точки здоровой ткани и целевые

точки некроза, получая трехмерную полигональную модель некроза [Корымасов Е.А., Зельтер П.М., Хорошилов М.Ю., Колсанов А.В., 2019г].

Для оценки тяжести острого панкреатита на основе нативной КТ в 1990 году предложена шкала Бальтазар [Balthazar E.J., Freeny P.C., vanSonnenberg E., 1994г]. Больные делились на три группы по тяжести течения заболевания: легкая форма панкреатита: 0-3 балла, панкреатит средней тяжести: 4-6 баллов, тяжелый панкреатит: 7-10 баллов.

А: отсутствие изменений (0 баллов), В: увеличение поджелудочной железы (1 балл), С: повышение плотности перипанкреатической клетчатки и отек (2 балла), D: единичное скопление жидкости около ПЖ (3 балла), Е: два и большее количество перипанкреатических скоплений жидкости или газа (4 балла).

Минусом данной шкалы является невозможность прогнозирования течения заболевания, так как не учитывался некроз паренхимы.

Также в 1990 году предложена модификация шкалы Бальтазар на основе КТ с контрастированием – шкала CTSI (CT Severily Index) [Mortele K.J., Wiesner W., Intriere L. et al., 2004г, Balthazar E.J., Robinson D.L., Megibow A.J. et al, 1990г]. С её помощью проводится оценка площади некроза и вовлечения парапанкреатических структур: А: нормальная поджелудочная железа (0 баллов), В: увеличение размера ПЖ (1 балл), С: воспалительные изменения в самой железе и перипанкреатических тканях (2 балла), D: плохо отделенное единичное скопление жидкости (3 балла), Е: два и более скоплений жидкости (4 балла).

Оценка панкреонекроза: нет некроза: 0 баллов, $\leq 30\%$: 2 балла, $>30-50\%$: 4 балла, $>50\%$: 6 баллов.

Стратификация: легкий: 0-3 балла, средней тяжести: 4-6 баллов, тяжелый 8-10 баллов.

В 2004 году была предложена модифицированная шкала КТ mCTSI [Mortele K.J., 2004г]:

К изменениям добавлена оценка экстрапанкреатических осложнений: плевральный выпот, асцит, сосудистые осложнения, инфицирование, парез кишечника (2 балла).

В оценке некроза ПЖ 3 градации: нет некроза: 0 баллов, <30%: 2 балла, >30%: 4 балла.

Стратификация: легкий: 0-3 балла, средней тяжести: 4-6 баллов, тяжелый 8-10 баллов.

Совместно с оценкой тяжести морфологических изменений необходима оценка тяжести состояния больных в динамике, для этого применяются общепринятые шкалы APACHE I-III (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), SAPSII (Simplified Acute Physiology Score) [Knaus W.A. et al, 1985].

На IX Всероссийском съезде хирургов 2000 года в г. Волгограде была предложена оптимальная классификация, в основу которой положена стадийная трансформация зон некротической деструкции от асептического до инфицированного процесса и развития осложнений в зависимости от распространенности и характера поражения поджелудочной железы и брюшинной клетчатки под влиянием фактора эндогенного и экзогенного инфицирования [Подолужный В. И., 2017г, Тищенко А.М., 2015г].

Осложнениями острого панкреатита по данной классификации являлись: панкреатический инфильтрат, панкреатогенный абсцесс, перитонит (ферментативный, бактериальный), септическая флегмона брюшинной клетчатки (парапанкреатической, параколической, паранефральной, тазовой), аррозивное кровотечение, механическая желтуха, псевдокиста: стерильная, инфицированная, внутренние и наружные свищи желудочно-кишечного тракта.

Системные осложнения панкреонекроза: панкреатогенный шок, полиорганная недостаточность, тяжёлый сепсис (инфицированный панкреонекроз,

панкреатогенный абсцесс, нозокомиальная пневмония, ангиогенная инфекция), септический шок.

В 2015 году утверждены национальные клинические рекомендации по ОП, в основу которых также легли результаты международной конференции в 2012 году и Европейские клинические рекомендации. Сформулирована классификация острого панкреатита Российского общества хирургов с учетом зарубежного опыта. В данной классификации сохранились такие понятия как легкий и тяжелый панкреатит. Панкреатит легкой степени (отечный панкреатит) не имеет осложненного течения, панкреонекроз и органная недостаточность не развиваются. Острый панкреатит тяжелой степени характеризуется вовлечением органов и систем с развитием персистирующей органной недостаточности (более 48 часов) и/или неотграниченным инфицированным панкреонекрозом (ПН) (гнойно-некротическим парапанкреатитом). В данную классификацию с учетом Европейских рекомендаций добавлена средняя степень тяжести острого панкреатита. Характеризуется наличием одного местного проявления заболевания: перипанкреатический инфильтрат, псевдокиста, отграниченный инфицированный ПН (абсцесс) и/или транзиторной органной недостаточности (не более 48 часов).

В нашей стране в патогенезе острого панкреатита уже давно выделяется фазовое течение этого заболевания (Савельев В.С. с соавт. 2000, 2001).

В Российских рекомендациях также выделены фазы течения ОП с двумя пиками летальности – ранней и поздней, от чего меняются подходы к лечению.

Большое распространение в России получила классификация Савельева В.С. 1983г, построенная по клинко-морфологическому принципу, которая удобна в практической деятельности и используется до сих пор, а ее понятия прочно укрепились в литературе:

I. Клинико-анатомические формы: отечный панкреатит (абортивный панкреонекроз), жировой панкреонекроз, геморрагический панкреонекроз.

II. Распространенность: локальный (очаговый) процесс, субтотальный процесс, тотальный.

III. Течение: абортивное, прогрессирующее.

IV. Периоды болезни: период гемодинамических нарушений и панкреатогенного шока, период функциональной недостаточности паренхиматозных органов, период дегенеративных гнойных осложнений.

1.2. Патогенез острого панкреатита

Полное понимание патогенеза острого панкреатита предусматривает знание точных, более глубоких патофизиологических механизмов. В основе патогенеза ОП лежит каскад тяжелых патобиохимических реакций, начальным механизмом которых является задержка и активация зимогенов (проферментов – неактивной формы ферментов) протеазами в поджелудочной железе. В вопросах патогенеза острого панкреатита является весомой теория первичного патобиохимического аффекта, которая за годы существования изменялась и пополнялась ввиду появления новых взглядов на патобиохимические процессы [Нестеренко Ю.А. с соавт., 1988г]. Это понятие введено для указания морфофункциональных изменений, наблюдающихся в инициальной фазе острого панкреатита. В соответствии этой теории первичным активатором является фермент ПЖ трипсин, запускающий развитие заболевания. Массивная активация трипсина вызывает активацию липазы, фосфолипазы-А₂, лизосомных ферментов, эластазы, карбоксипептидазы, химотрипсина. Активированные ферменты поджелудочной железы выступают в качестве первичных факторов агрессии, приводящих к некробиозу панкреоцитов [Акимов В.П., Левин Л.А., Кубачев К.Г. и соавт., 2021г]. Вследствие этого возникают глубокие нарушения микроциркуляции в поджелудочной железе.

Образование вторичных факторов агрессии происходит путем активации ферментами калликреин-кининовой системы с образованием биологически активных веществ – брадикинин, гистамин, серотонин, что приводит к развитию эндотоксикоза [Дибиров М. Д. и соавт., 2011г]. Вазоактивные кинины способствуют увеличению сосудистой проницаемости, экссудации, отеку, нарушению микроциркуляции [Власов А. П. и соавт., 2014г], снижению ОЦК, а также и под влиянием протеолитических ферментов нарушению центральной и периферической гемодинамики, гиповолемии. К третичным факторам агрессии относится синтез медиаторов воспаления макрофагами, мононуклеарными клетками, нейтрофилами. В ранние сроки заболевания концентрация цитокинов резко увеличивается, что приводит к местной, органной реакции и системному воспалительному ответу (SIRS) [Дибиров М. Д. и соавт., 2011г]. В ответ на системное повреждение (SIRS) возникают нарушения метаболизма, запускающие процессы развития полиорганной дисфункции [Рыбачков В.В., 1988г].

К факторам агрессии четвертого порядка относятся цитокины-пептиды (интерлейкины, интерфероны, факторы некроза опухолей, колониестимулирующие факторы), провоспалительные цитокины, ферменты, метаболиты различной природы, образующиеся в поджелудочной железе, парапанкреатической клетчатке, стенке кишечника, брюшной полости [Дибиров М.Д., Домарев Л.В. и соавт., 2017г]. Возникают при этом нарушения регуляции сосудистого тонуса, увеличивается проницаемость кишечной стенки, развивается массивная секвестрация жидкости в интерстициальное пространство, забрюшинную клетчатку, брюшную и плевральные полости, прогрессирующий парез кишечника способствует транслокации кишечной флоры, токсины поступают в порталный и системный кровоток, лимфатическое русло, поражаются органы мишени: печень, легкие, почки, сердце, мозг, кишечник, слизистые кишечника, желудка [Pedersen C. et al., 2018, Ермолов А.С., Иванов П.А., Благовестнов Д.А. и соав., 2013г, Шабунин А.В. и соав., 2013г].

Также к факторам агрессии из данных научных исследований относятся желчные кислоты, которые чрезмерно стимулируют кальциевые сигналы, что ведёт к стойкому увеличению цитозольного Ca^{2+} и происходит повреждение клеточных мембран, митохондрий и других органелл с гибелью ацинарных клеток [Tazuma S., Takikawa H., 2017г, Sha R.P., Saluja A., 2011г, Pinton P, Giorgi C., 2008г] и возникновением острого билиарного панкреатита.

При развитии панкреонекроза тяжесть состояния пациента также обусловлена накоплением токсических соединений метаболизма в перитонеальном выпоте, что приводит к системному воспалительному ответу. В проведенных исследованиях прослеживается зависимость возрастания эндогенной интоксикации и прогрессирования некроза от накопления в перитонеальном выпоте концентрации альдегидов, спиртов, кетонов, а токсические соединения, в свою очередь, нарастают прямо пропорционально количеству выпота. При выпоте более 1 литра перечисленные соединения имеют тенденцию к снижению [Рыбачков В.В., Дубровина Д.Е., 2007г].

В результате одной из основных причин острого панкреатита - алкогольной интоксикации, происходит повышенная выработка секрета поджелудочной железы и одновременное сокращение сфинктера Одди, что приводит к самоперевариванию органа активированными панкреатическими ферментами под воздействием протеазы в поджелудочной железе [Фирсов В.Г. и соавт., 2014г]. Одновременно происходит снижение продукции жидкости и бикарбоната из протоковых эпителиальных клеток, вследствие чего секрет в протоках становится более вязким и может заблокировать проток. Повышается давление в протоке, что приводит к его перерастяжению [Можейко Л.А., 2020г]. Другой путь возникновения острого алкогольного панкреатита — это стимулирование высвобождения цитокинов, которые вызывают сильный иммунный ответ. При алкогольном панкреатите нейтрофилы высвобождают супероксид и другие протеазы, которые приводят к воспалению. Нарушения иммунологического гомеостаза, окислительный

метаболизм алкоголя приводят к продукции лимфоцитами активных форм кислорода, что приводит к окислительному стрессу. Прогрессирование заболевания и развитие осложнений обусловлены окислительным повреждением тканей и связано с тяжелым течением ОП [Хомерики Н.М., Хомерики С. Г., 2007г]. Анализ хемилюминисцентной реакции лимфоцитов периферической крови при продукции активных форм кислорода показал зависимость клинического течения ОП от типа хемилюминисцентной реакции лимфоцитов, что подтверждает роль продукции АФК в формировании механизмов иммунного статуса при ОП [Винник Ю.С., Дунаевская С.С., 2010г].

При патологии билиарного тракта вследствие билиарной гипертензии возникает заброс желчи в Вирсунгов проток с повреждением слизистой оболочки сфинктера Одди и повышением внутридуктального панкреатического давления. Органическая патология в виде желчных камней, сладжа, стриктуры холедоха могут заблокировать как отток панкреатических соков, так и сразу оба протока - панкреатический и желчный [Лысенко М.В. и соавт., 2010г, Lankish P.G., Arpe M., Banks P.A., 2015г, Hamada S. et al., 2014г].

В патогенезе острого панкреатита выделяют две фазы заболевания [Ревешвили А.Ш., Кубышкин В.А., Затевахин И.И. и соавт., 2020г]:

I фаза (ранняя), подразделяется на:

IA фазу – до 3 суток от начала развития заболевания. В этот период происходит системная воспалительная реакция с аутолизом, некробиозом ПЖ и образованием очагов некроза в ПЖ и парапанкреатической клетчатке и развитием ферментативного асцит-перитонита, что носит асептический характер. С определенного момента начинает развиваться эндогенная интоксикация, обуславливающая тяжесть состояния больных. У части пациентов на этом этапе развивается панкреатогенный шок и органная (полиорганная) недостаточность

[Винник Ю.С., Дунаевская С.С и соавт., 2018г, Ачкасов Е.Е., Набиева Ж.Г и соавт., 2017г.]. При относительно благоприятном течении острого панкреатита к концу этой фазы заболевания явления интоксикации угасают, явления острого панкреатита купируются.

IV фаза – до 2х недель. Характеризуется реакцией организма на сформировавшиеся очаги некроза и формированием перипанкреатического инфильтрата вследствие проникновения протеолитических ферментов в забрюшинное пространство [Taglieri E., Micelli-Neto O. et al., 2020г].

II фаза (поздняя) – с 3 недели заболевания, может длиться до нескольких месяцев. Вначале фазы начинают формироваться секвестры в ПЖ и забрюшинной клетчатке. Происходит отторжение некротизированной ткани ПЖ. При отторжении крупного участка возможна разгерметизация главного панкреатического протока с формированием внутреннего панкреатического свища [Корымасов Е. А., Хорошилов М.Ю., 2021г]. Образующиеся жидкостные образования в этот период имеют высокий риск инфицирования и других осложнений вследствие активации воспалительных медиаторов, аналогичных первой фазе течения ОП, триггером которых является токсемия бактериальной природы. Имеется два пути течения этой фазы:

- **асептическая секвестрация** – это стерильное течение панкреонекроза с образованием изолированного скопления жидкости в ПЖ и возникновение асептических постнекротических кист ПЖ.

- **септическая секвестрация** – характеризуется присоединением инфекции с развитием "поздних" постнекротических гнойных осложнений в поджелудочной железе и забрюшинной клетчатке и сопровождается образованием различных инфицированных форм панкреонекроза. Чем больше объем поражения, тем выше вероятность образования гнойно-некротических осложнений [Mikó A., Vigh É., Mátrai P. et al., 2019]. Панкреонекроз может быть отграниченным (абсцесс)

и неотграниченным (гнойно-некротический парапанкреатит), который в ряде наблюдений сочетается с абсцессом. При прогрессировании гнойных осложнений формируются гнойно-некротические затеки, абсцессы забрюшинного пространства и брюшной полости, гнойный перитонит, аррозивные и желудочно-кишечные кровотечения, дигестивные свищи, сепсис с развитием инфекционно-токсического шока и полиорганной недостаточности. Гнойно-воспалительный процесс распространяется в трех направлениях: 1 – по левому боковому каналу при поражении дистальной части поджелудочной железы; 2 – по правому боковому каналу при поражении головки поджелудочной железы; 3 – в глубину, захватывая левую и правую половины забрюшинного пространства.

Также стоит в отдельности отметить в структуре патогенеза следующие клинические формы острого деструктивного панкреатита с закономерным фазовым течением:

- **острое жидкостное скопление** – возникает в 30-50% случаев и является неотграниченным выпотом в железе или парапанкреатической клетчатке без признаков некроза паренхимы поджелудочной железы и забрюшинной жировой клетчатки.

- **парапанкреатический инфильтрат** – неинфицированный панкреонекроз, клинически проявляется болевым синдромом, субфебрильной температурой. В результате отека поджелудочной железы, скопления жидкости внутри или около ПЖ, отека большого сальника, инфильтрированной поперечной ободочной кишкой пальпируется болезненное опухолевидное образование в области эпимезогастрия. Возникает на второй неделе заболевания.

- **стерильный панкреонекроз** – участки нежизнеспособной паренхимы ПЖ в сочетании с некрозом забрюшинной жировой клетчатки, которые не содержат патогенной микрофлоры и не сопровождаются развитием гнойных осложнений.

- **панкреатический абсцесс** – типичное гнойно-септическое «позднее» осложнение панкреонекроза, имеющее отграничение от здоровых тканей.

Формируется на 3-4 неделе заболевания и в более поздние сроки. В этот период клинически характеризуется фебрильной температурой тела, ознобами, иногда пальпируется болезненный инфильтрат.

- **гнойно-некротический парапанкреатит** – инфицированная форма панкреонекроза, не имеющая отграничения от здоровых тканей, проявляется выраженной системной воспалительной реакцией, фебрильной лихорадкой, болевым синдромом, характеризуется опасностью развития инфекционно-токсического шока, полиорганной недостаточности и критической степенью тяжести больного панкреонекрозом.

- **псевдокиста поджелудочной железы** – формируется спустя 4 недели после начала заболевания в фазе асептической секвестрации, представляет собой отграниченное фиброзной или грануляционной тканью (капсулой) скопление жидкости (панкреатического сока) в проекции поджелудочной железы. Содержимое кисты может быть неинфицированным и инфицированным. Вторичное инфицирование псевдокисты ПЖ определяется как абсцесс ПЖ. Клинически характеризуется длительным болевым синдромом, пальпируемым, округлым, болезненным образованием и могут быть явления гастродуоденальной непроходимости, при сдавливании желчных протоков – механическая желтуха. В лабораторных исследованиях может повышаться уровень сывороточной амилазы, липазы, билирубина, при инфицировании – выраженный лейкоцитоз.

1.3. Результаты лечения и возможности прогнозирования острого панкреатита

Доля острого панкреатита среди госпитализированных пациентов с острыми заболеваниями органов брюшной полости за последнее время возросла с 13,5 до 22,8 %.

Чаще всего острый панкреатит протекает в виде легкого отечного (интерстициального) панкреатита в 80-85% случаев, который характеризуется диффузным или локальным увеличением поджелудочной железы [Галлямов Э.А., Агапов М.А. и соавт., 2020г].

В остальных случаях развивается деструктивный панкреатит среднетяжелой и тяжелой степени тяжести с летальностью 20-40%. Летальность у пациентов с тяжелым ОП достигает 60% [Banks P.A., Vollen T.L. et al., 2013г]. Послеоперационная летальность имеет тенденцию к снижению с 22 до 13 % [Халадова Л. М. и соавт., 2023г].

Несмотря на существенные изменения в лечебной тактике уровень летальности при остром деструктивном панкреатите остается высоким и пропорционален распространенности деструктивного процесса [Дарвин В.В. и соавт., 2024г, Avanesov M., Loser A., Keller S. et al., 2017г]. Зная это, целесообразно отграничивать распространение ферментативного и воспалительного процесса, бороться с нарушениями микроциркуляции. При присоединении гнойных осложнений летальность увеличивается в 2 раза, что в большей степени связано с поздней диагностикой осложнений, наличием диагностических ошибок, недостаточностью консервативного лечения, трудностью выбора метода хирургического лечения [Muto Y, Mikami Y et al., 2008г]. Также является не ясным переход острого отечного панкреатита в панкреонекроз со стороны патогенеза и ранней диагностики. Лечебная тактика ОП должна определяться фазой заболевания, клинико-морфологической формой, наличием осложнений и степенью тяжести

состояния пациента [Демко А.Е. и соавт., 2023г, Самарцев В.А., Гаврилов В.А. и соавт., 2017г].

Острый отечный панкреатит встречается наиболее часто, не достигает полного развития болезни и не требует хирургического лечения [Шабунин А.В., Лукин А.Ю. и соавт., 2013г, Ермолов А.С., Иванов П.А., Благовестнов Д.А., 2013г]. Комплексное консервативное лечение как единственный метод лечения успешно осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями [Багненко С.Ф., Благовестнов Д.А., Вишневский В.А. и соавт., 2015г]. Средняя продолжительность лечения в общехирургическом стационаре составляет 11-14 койко-дней.

При деструктивных асептических формах только консервативное лечение не гарантирует полное прекращение прогрессирования происходящих процессов, терапию чаще всего сочетают с малоинвазивными технологиями лечения, включая видеолапароскопическую санацию с удалением высокотоксичного экссудата, что является ведущим моментом лечения, широко применяющимся дренированием брюшной полости и чрескожными пункционными вмешательствами при жидкостных образованиях поджелудочной железы и парапанкреальной клетчатки [Asim Riaz H.M. et al., 2022г, Дубровина Д.Е., 2007г, Бурневич С.З., 2005г, Александров Д.А., 2003г, Совцов С.А. и соавт., 2001г, Прудков М.И., 2001г, Fernandez-Cruz L., Gleydson C., 2005г, Ammori V.J., 2003г]. На начальных этапах заболевания максимальные силы в лечении направлены на борьбу с ферментной токсемией, так как это угрожающее жизни состояние и в ферментативную фазу приводит к высокому риску летальности [Нарталайков М. А. и соавт., 2017г].

Деструктивные процессы, происходящие при панкреонекрозе в поджелудочной железе, сопровождаются активным продуцированием токсичных веществ [Рыбачков В.В., Малафеева Э.В. и соавт., 1986г]. В результате цитокиновой реакции и ферментемии могут возникнуть нарушения на молекулярном, органном и системном уровне, ранний панкреатический шок, острая почечная недостаточность, причем чем больше площадь поражения ткани поджелудочной

железы, тем большее количество токсинов выделяется в кровь [Shao Y., Li C., Jiang Y. et al., 2023, Gong M., Pan H. et al., 2023, Нестеренко Ю.А., Шаповальянц С.Г., Лаптев В.В., 1994г]. Частота панкреатического шока варьирует от 9,4% до 22% [Волков В.Е. и соавт., 2005г, Толстой А.Д., Панов В.П. и соавт., 2004г]. Для предупреждения его развития, для лечения гепаторенальной недостаточности силы направлены на борьбу с цитокиновой реакцией с помощью методов ранней экстракорпоральной детоксикации - гемосорбция, гемофильтрация и плазмаферез [Дибиров М.Д., Домарев Л.В. и соавт., 2017г, Wall I., Badalov N. et al., 2017г]. Хотя в наши дни существуют мнения, что доказательства в отношении эффективности или неэффективности данных методов очень низки [Гельфанд Б.Р., Заболотских И.Б., 2017г, Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З., 2009г], проведены исследования, представляющие многообещающие результаты. В результате проведенного анализа [Дибиров М.Д., Гусейнов М.Н., 2023г] установлено, что при раннем подключении методов экстракорпоральной детоксикации происходит снижение летальности в 3,5 раза и уменьшение количества осложнений почти в 2 раза. По мнению авторов [Faraj T.A., McLaughlin C.L. et al., 2017г] применение методов детоксикации, направленных на удаление токсических веществ, нормализацию водно-электролитных нарушений, нормализацию органной перфузии, уменьшение явлений системного воспаления при лечении пациентов с тяжелым ОП является патогенетически оправданным в целях профилактики полиорганной недостаточности и развития панкреатического шока и сепсиса. В тоже время нет единства по целому ряду ключевых вопросов (кому начинать, когда начинать, как проводить, по каким критериям оценивать эффективность, когда завершать) [Boyarinov G.A., Zubeyev P.S. et al., 2020].

Накопленный опыт, выработанная тактика лечения панкреатического шока в отделениях реанимации и интенсивной терапии позволяют более успешно справляться с его предупреждением и лечением в первую неделю заболевания, но смертность по данным авторов составляет 48%. При развитии респираторного

дистресс-синдрома, острой почечной недостаточности и энцефалопатии летальность повышается до 70% [Шляхова М.А., Марийко В.А. и соавт., 2019г].

Поздний панкреатический шок возникает в фазу гнойных осложнений в результате сепсиса. Большая вероятность его возникновения у пациентов, которые неоднократно оперированы по поводу гнойных осложнений [Волков В.Е., Волков С.В., 2005г]. Инфицированные формы панкреонекроза и септический шок являются причинами летальности в 30-40% [М. Д. Дибиров, Г. С. Рыбаков и соавт., 2020г, Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., 2007г, Bradley E.L., 1993г].

Важным моментом является выбор хирургического вмешательства от малоинвазивных до открытых операций путем выполнения широкой лапаротомии с удалением некротических тканей поджелудочной железы, окружающей клетчатки и дренированием очагов деструкции и сроков его выполнения в комплексе с анестезиологическим пособием и интенсивной терапией, нутритивной поддержкой, экстракорпоральными методами детоксикации, от чего зависит исход данного заболевания [Бенсман В. М. и соавт., 2018г, Нарталайков М. А. и соавт., 2017г, Тарасенко В. С. И соавт., 2017г, Дибиров М.Д. и соавт., 2016г, Алиев С.А. и соавт., 2015г, Савельев В.С. и соавт., 2006г, Rana S.S., Sharma V. et al., 2015г].

Рутинное выполнение операций не повышает шансы на благоприятный исход заболевания. Вследствие агрессивности хирургических методов лечения и травматизации поджелудочной железы, действия анестезии возникает высокий риск послеоперационных осложнений, которые являются основной причиной летальности в послеоперационном периоде [Жданов А.В., Корымасов Е.А. и соавт., 2020г, Галлямов Э.А., 2020г, Шаврина Н.В., Ермолов А.С. и соавт., 2019г].

Показания к операции и сроки операции должны складываться из данных клинической картины, динамики заболевания, лабораторных и инструментальных методов обследования, данных бактериологического исследования. Чётких единых критериев и показаний к оперативному лечению, целесообразности того или иного метода вмешательства, стратегии при асептическом деструктивном панкреатите до

сих пор не сложилось [Галлямов Э.А., Агапов М.А. и соавт., 2020г, Брискин Б.С., 2006г]. Одинаковой хирургической тактики при деструктивном панкреатите для всех пациентов быть не может, потому что это заболевание отличается, порой, своей непредсказуемостью, иногда неясными представлениями в его дальнейшем развитии и подход к каждому пациенту осуществляется индивидуально с учетом прогностических факторов. Но необходимость основных положений в показаниях к операции с научно-исследовательской, практической стороны, которых стоит придерживаться, востребована.

Согласно пересмотренному руководству по лечению Международной ассоциации панкреатологов (IAP) совместно с Американской ассоциацией (ARA) определены рекомендации с едиными лечебно-тактическими подходами, где показанием к оперативному вмешательству при некротическом панкреатите при отсутствии подтвержденного инфицированного процесса является продолжающаяся органная недостаточность с предпочтительным изолированным некрозом, обструкция желчевыводящих путей.

По мнению некоторых авторов, операции должны выполняться не ранее 10-12 дней, когда возникают отграниченные, более четкие зоны некроза [Федоровский В.В., 2017г, Portelli M., Jones C.D., 2017г]. Оперативное лечение в фазу ферментной токсемии и органной недостаточности имеет неудовлетворительные результаты лечения и приводит к интраоперационным осложнениям и ранней летальности. Поэтому хирурги стали придерживаться выжидательной тактики и консервативного лечения, что снизило послеоперационную летальность [Пархисенко Ю.А. и соавт., 2016г]. Когда имеются тяжелые распространенные формы панкреонекроза, его прогрессирование, повышение внутрибрюшного давления более чем 20 см вод. ст., что является показанием к декомпрессионной лапаротомии, и консервативное лечение недостаточно операции в асептическую фазу панкреонекроза должны выполняться и в ранние сроки заболевания (на

первой неделе с 1 суток от начала заболевания) [Затевахин И.И., Кириенко А.И., Кубышкин В.А., 2016г].

Но такие операции преимущественно должны быть из разряда малоинвазивных вмешательств: мини-доступы, санационная лапароскопия и дренирование, чрескожные пункционные методы лечения под ультразвуковым контролем, декомпрессия желчных путей [Рыбаков Г.С. и соавт., 2018г, 2015г, Запорожченко Б.С., Муравьев П.Т., Бородаев И. Е., 2017г, Кулезнева Ю.В. и соавт., 2015г].

Со временем патофизиологические процессы при остром панкреатите становились более ясными и в связи с этим вырабатывались новые способы лечения. Показания к широкой лапаротомии, травматичным дистальным резекциям поджелудочной железы стали ограничены [Wang T., Liu L.Y., Luo H. et al., 2016г]. Эндоскопические методы лечения на ранних этапах заболевания показали свою эффективность как самостоятельные способы лечения [Bagon TH, DiMaio CJ, Wang AY et al., 2020г]. На протяжении последних 8 лет для предотвращения увеличения некроза в поджелудочной железе, разрыва главного панкреатического протока (ГПП) и образования свища поджелудочной железы, снижения ферментемии у пациентов с неинфицированными формами панкреонекроза используется метод стентирования Вирсунгова протока для снижения гипертензии в ГПП с введением больших доз Октреотида. Данный метод лечения эффективен в первые 3 суток от начала заболевания, способствует уменьшению частоты инфицирования и смерти пациентов [С.А. Габриэль и соавт., 2015г, А.В. Жданов и соавт., 2020г, В.В. Можаровский и соавт., 2019г].

При панкреонекрозе инфицированные формы составляют 40-70%. Инфицирование очагов деструкции приходится на 2-3 неделю заболевания [Дибиров М.Д. и соавт., 2022г, Савин Д.В., Демин Д.Б., 2022г, Саганов В.П., Хитрихеев В.Е., Цыбиков Е.Н. и соавт., 2010г]. Подозрение на гнойно-некротические процессы или их подтверждение являются показанием к оперативному лечению [Leppäniemi A.K. et al, 2019г]. Достигнутые успехи в

диагностике, их возможность применения в сочетании с современными и традиционными методами лечения позволяют говорить о снижении послеоперационной летальности при тяжелых формах панкреонекроза, но не существенной [Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З, 2009г, Veger H.G., Rau V.M., 2007г]. Летальные случаи могут достигать 70-85%, при тотальном поражении ПЖ 90-100% [Дибиров М. Д., 2018г., Хачатрян Н.Н., 2017г, Гельфанд Б.Р., 2017г, Алиев С.А., Байрамов Н.Ю. и соавт., 2015г, Гольцов В.Р. и соавт., 2015г, Абдуллаев Э. Г. и соавт., 2015г, Багненко С. Ф., 2008г].

На рост смертности может влиять позднее выполнение оперативных вмешательств в фазу септической секвестрации, когда увеличивается органная недостаточность и снижаются защитные силы организма [Мартов Ю.Б., 2001г., Baron T.H., 2020г, van Brunschot S., 2018г]. По мнению Европейских и Американских панкреатологов некрэктомии следует выполнять не ранее 4 недель от начала заболевания чтобы позволить образоваться сформированным скоплениям некротических тканей. Более ранние и отсроченные некрэктомии не дают лучших результатов. Однако, выжидательная тактика приводит к высокому риску присоединения осложнений [Байчоров Э.Х. и соавт., 2002г]. Оптимальной стратегией является первичное чрескожное (забрюшинное) дренирование под визуальным контролем или эндоскопическое транслюминарное дренирование изолированных очагов деструкции с последующей, при необходимости, некрэктомией [Багненко С.Ф., Гольцов В.Р. и соавт., 2006г, Wang T., Liu L.Y. et al., 2016г].

Что касается билиарного панкреатита, то хирургическая тактика будет зависеть от течения заболевания. При легком течении острого панкреатита данной этиологии необходимый результат лечения будет достигнут выполнением холецистэктомии, так как при отложенной операции для купирования острого процесса возникает высокий риск повторного рецидива билиарного панкреатита и его осложнений. При образовании жидкостных структур в парапанкреальной

клетчатке не рекомендуется выполнять холецистэктомию ранее 6 недель, так как в этот период возрастает рост билиарных и послеоперационных осложнений [Noel R., Arnelo U. et al., 2018г]. Холецистэктомию можно безопасно выполнить при их рассасывании или спустя 6 недель [Фирсова В.Г., 2022г]. Широкое применение получила видеолапароскопическая холецистэктомия с наружным дренированием общего желчного протока, холецистостомия под ультразвуковым контролем. При вклиненном камне большого дуоденального сосочка выполняется эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) [Благовестнов Д.А., 2006г, Burstow M.J., Yunus R.M. et al., 2015г].

Развитие панкреонекроза билиарной этиологии со скоплением жидкостных образований в сальниковой сумке, брюшной полости, забрюшинном пространстве является показанием к оперативному лечению. Предпочтение отдается малоинвазивным методикам вмешательства [Petrov M. S. et al, 2019г]. При открытых операциях имеется большой риск инфицирования и образования гнойных осложнений. В проведенном анализе [Дибиров М.Д., Косаченко М.В., Атаев Т.А., 2017г] лечения больных билиарным панкреонекрозом отражается комплексный подход к лечению с миниинвазивным дренированием жидкостных образований, литоэкстаркция из общего желчного протока, стентированием билиарного тракта [Wang S.S., Li B.H. et al., 2013г] и главного панкреатического протока [Шабунин А.В., Бедин В.В. и соавт., 2021г] или назобилиарное дренирование со стентированием ГПП, подавления ферментативной активности большими дозами Октреотида, что дает меньшую частоту инфицирования и смертности. По мнению авторов Октреотид влияет на летальность у пациентов с изначально тяжелыми и близко к этому формами панкреонекроза с баллами АРАСНЕ-II более 6 и достоверно уменьшает частоту распространенного некроза при тяжелом течении заболевания [Дибиров М.Д., Магомедалиев А.М., Косаченко М.В., 2019г, К.В. Агапов и соавт., 2016г, Е.Д. Александрова и соавт., 2016г, Балныков С.И., Колотушкин И.А., Политов С.Я., 2015г].

Важным является определение и снижение вероятности развития осложнений с помощью прогностических факторов, применения интегральных шкал оценки тяжести состояния пациента с деструктивным панкреатитом, своевременной диагностике [Багненко С.Ф., Гольцов В.В., 2006г, Грицюк А.М., 2005г]. Этому способствуют лабораторные методы исследования, ультразвуковая, лучевая диагностика, эндоскопия, малоинвазивные методы – лапароскопия, тонкоигольная аспирационная пункция жидкостных образований для определения инфицированности содержимого и возбудителя гнойной инфекции [Ачкасов Е. Е., 2008г].

Результаты лечения в ближайшем и отдаленном периодах деструктивного панкреатита зависят от сроков начала заболевания до поступления в стационар - своевременное лечение в первые часы заболевания уменьшает объем поврежденной ткани поджелудочной железы, от тактики лечения пациентов, развития инфекционных, послеоперационных осложнений, соблюдения рекомендаций пациентами в зависимости от этиологии во избежание рецидива заболевания [Винник Ю.С., Дунаевская С.С., 2017г, Дибиров М. Д. и соавт., 2016г].

Успешные результаты достигнуты при эндоскопическом дренировании постнекротических кист, а также сочетании малоинвазивных методик: чрескожные пункционно-дренирующие вмешательства под ультразвуковым контролем, эндоскопическое транслюминарное дренирование под ЭУС-наведением [Шабунин А.В, Коржева И.Ю. и соавт., 2018г, Черданцев Д.В., Первова О.В. и соавт., 2016г, Trikudanathan G. et al., 2019г, van Brunschot S. et al., 2018г]. Дренирующие операции под УЗИ или КТ-наведением улучшают исходы заболевания, способствуют снижению осложнений и летальности как при очаговом панкреонекрозе, так и при деструктивных очагах, занимающих более 30% площади поражения. По данным Гостищева В.К. (2012г) малоинвазивные дренирующие операции с комплексным лечением способны снизить частоту гнойных осложнений при очаговом панкреонекрозе в 2 раза, а гнойные осложнения при распространенных

деструктивных очагах в 10 раз. Открытые операции целесообразно проводить при осложненном течении: прорыве кисты в брюшную полость с развитием перитонита, неэффективности малоинвазивных методов лечения, прогрессировании панкреонекроза.

Благодаря проведенным исследованиям можно утверждать, что малоинвазивные методы дренирования под ультразвуковым и рентгенологическим контролем эффективно уменьшают объем кисты также при её инфицированности и связи с Вирсунговым протоком, дают хороший клинический эффект, при этом уменьшается продолжительность лечения больных в стационаре [Первова О.В., Черданцев Д.В. и соавт., 2015г].

По результатам имеющихся исследований ученых качество жизни пациентов в отдаленном периоде от 2 до 12 лет достоверно снижается у пациентов, перенесших деструктивный панкреатит [Громов М.С., Александров Д.А. и соавт., 2010г]. Высокая вероятность рецидива острого панкреатита имеет алкогольную и билиарную причину и составляет 60,3% и 39,7% соответственно [Омельянович Д. А., 2016г]. На частоту развития рецидива также влияют методы лечения деструктивного панкреатита. Так при малоинвазивных методах вмешательства риск рецидива меньше, чем у пациентов после проведения открытых обширных операций и сочетании комбинированных техник лечения с открытыми операциями на последующих этапах лечения.

Частые рецидивирующие боли в животе, повторные госпитализации, послеоперационные осложнения, снижение качества жизни по большей части встречаются у пациентов, перенесших открытые оперативные вмешательства. По оценке авторов, при применении в лечении преимущественно малоинвазивных методик в отдаленном периоде у 57,9% пациентов жалобы со стороны данной патологии отсутствуют, и их трудоспособность сохранена. В результате традиционных открытых операций в отдаленном периоде только у 38,9% пациентов имеется хороший отдаленный результат, у остальных пациентов

трудоспособность длительное время стойко утрачена [Володченко Н.П., Иванощук П.И. и соавт., 2017г, Зубрицкий В.Ф., Покровский К.А. и соавт., 2009г].

Что касается результатов прогнозирования – то они крайне немногочисленны. Одним из звеньев патогенеза, по-видимому, может являться частота полиморфизмов генов, которая, возможно, предопределяет течение заболевания, а также другие клинические критерии для прогнозирования течения заболевания и упреждения нежелательных осложнений, приводящих к летальным исходам.

Показатели диагностики панкреонекроза на ранних сроках до 3 суток с помощью КТ с болюсным введением контраста не имеют решающего значения, так как в это время морфологические изменения в поджелудочной железе могут быть обратимыми [Зельтер П.М., 2019г]. Исследования, проведенные не ранее 72 часов, могут стать необходимыми для прогнозирования заболевания. В анализе Дюжевой Т.Г., Вишневого В.А., Гальперина Э.И. (2015г) определена неблагоприятная группа больных по данным КТ-диагностики с вероятным формированием внутреннего панкреатического свища и распространения парапанкреатита.

В работах Корымасова Е.А. (2019г) с помощью компьютерного 3D-моделирования объема некроза специальным способом расчёта объёма деструкции и визуализации некроза в системе «Автоплан» (Medical Imaging Interaction Toolkit – MITK) [160] с расчетом относительно здоровых тканей изложен процесс прогнозирования тяжелого течения заболевания. Итогом данной работы является точная оценка объема поражения поджелудочной железы, брюшинной клетчатки, исключая человеческий фактор при расчете объема (данные воспроизводимости у разных рентгенологов могут отличаться), адекватный объем операции, возможность контроля в послеоперационном периоде правильности установки дренажей и, как следствие, минимальное количество повторных оперативных вмешательств и уменьшение летальности.

В анализе Балныкова С.И., Политова С.Я. (2016г) отражена значимость амилазного теста, который может использоваться для прогноза раннего летального исхода.

Процесс прогнозирования остается открытым. Критерии прогнозирования на ранних сроках являются предпосылкой для управляемого течения заболевания и улучшения результатов лечения. Исследования в этом направлении, по-видимому, будут определяющими для снижения частоты летальных исходов. Изложенные методы явились отправными для проведения настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинических наблюдений

Исследование проводилось в клинике госпитальной хирургии Ярославского Государственного Медицинского Университета, на базе ГАУЗ Клинической больницы №9 г. Ярославля.

Основу работы составили клинические наблюдения и специально проверенные исследования у 274 больных, перенесших острый деструктивный панкреатит в период с 2017 по 2022 г.

Из числа обследуемых мужчин было 167 (61%), женщин 107 (39%). Возраст больных в среднем составлял 54,5 лет (от 23 до 94 лет) (табл.1).

Таблица 1

Распределение больных по возрасту

Возраст	Муж.	%	Жен.	%	Всего	%
<40	50	62,5%	30	37,5	80	29,2
40-60	62	63,3	36	36,7	98	35,8
60-74	38	58,5	27	41,5	65	23,7
>74	17	54,8	14	45,2	31	11,3
Итого	167	61	107	39	274	100

В каждой возрастной группе доминируют представители мужского пола. Их количество превышало 60%, причем наибольшее число мужчин было в возрасте от 40 до 60 лет и на 26,6% превышало число женщин этой возрастной группы. В процентном соотношении они составили 35,8% от общего числа больных. Наименьшее количество больных встречалось в возрасте старше 74 лет и разница по половому аспекту составила 9,6%. В зависимости от этиологии заболевания установлено, что наибольшая частота развития острого панкреатита приходится на алкогольно-алиментарный фактор. В общей сложности он наблюдался больше чем

Все больные поступили в стационар по экстренным показаниям. На 1 сутки от начала заболевания - госпитализировано 97 пациентов (35,4%), на 2 сутки – 56 (20,4%), на 3 сутки – 64 (23,4%), на 4 сутки и позднее – 57 (20,8%) (табл. 3).

Таблица 3

Сроки поступления больных в стационар

Сроки	Количество человек	%
В 1 сутки	97	35,4
Во 2 сутки	56	20,4
В 3 сутки	64	23,4
На 4 сутки и более	57	20,8
Итого	274	100

Длительность заболевания до госпитализации в 59 случаях (21,5%) не превышала 6 часов, в 61 случае (22,3%) колебалась от 6 до 12 часов. Суточная длительность имела место в 33,6% случаев (92 пациента) (табл.4).

Таблица 4

Длительность заболевания до госпитализации

Длительность заболевания	Количество человек	%
До 6 часов	59	21,5
До 12 часов	61	22,3
До 1 суток	62	22,6
Более 1 суток	92	33,6
Итого	274	100

Всем поступающим больным проводилось комплексное обследование по общепринятой схеме, с использованием традиционных клинических, лабораторных и ультразвуковых методов исследования.

Комплекс лечебных мероприятий включал в себя терапию, соответствующую существующим клиническим рекомендациям: инфузионная дезинтоксикационная терапия объемом до 40 мл на 1 кг массы тела пациента с применением форсированного диуреза, анальгетики, спазмолитики, антиферментная терапия (гордокс, контрикал), антисекреторная (октреотид, сандостатин, даларгин), коррекция органной дисфункции или недостаточности. Лечение проводилось в отделении интенсивной терапии. При назначении антибиотиков их выбор, в основном, вначале заболевания носил эмпирический характер.

У 118 больных была выполнена лапароскопическая санация брюшной полости, во время которой была установлена специфика панкреонекроза в зависимости от уклонения ферментов, а также от степени вовлечения в процесс органов брюшной полости. Показаниями для выполнения лапароскопии явились данные ультразвукового мониторинга, устойчивое повышение объема жидкости в брюшной полости более 200 мл, а также отсутствие другой клинической симптоматики явилось основанием для выполнения лапароскопической санации. На момент лапароскопической санации брюшной полости объем жидкости в сальниковой сумке в среднем составил $30,7 \pm 8,5$ мл.

Дренажи после лапароскопического дренирования устанавливались сроком на 3-5 дней и удалялись по мере окончания выделения по ним жидкости.

В среднем суточное выделение жидкости из брюшной полости $670,6 \pm 291,2$ мл (табл.5).

Таблица 5

Количество перитонеального выпота после лапароскопии

Количество выпота (мл)	N	%
< 500	50	42,4
500-1000	38	32,2
> 1000	30	25,4
Итого	118	100

По форме некроза в результате лапароскопии больные распределились следующим образом (табл.6):

Таблица 6

Распределение больных при различных формах панкреонекроза

Форма некроза	Возраст						Всего n=128
	<30		30-60		>60		
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	
Жировой (n=13)	2	1	5	2	2	1	13
%	15,4%	7,7%	38,4%	15,4%	15,4%	7,7%	10,2%
Геморрагический (n=36)	5	3	18	5	3	2	36
%	13,9%	8,3%	50%	13,9%	8,3%	5,6%	28,1%
Смешанный (n=79)	7	4	39	18	6	5	79
%	8,9%	5%	49,4%	22,8%	7,6%	6,3%	61,7%
Итого	22 (17,2%)		87 (68%)		19 (14,8%)		128

Частота жирового панкреонекроза составила 10,2%, геморрагического 28,1%, на долю смешанной формы некроза пришлось 61,7%. Все три формы панкреонекроза чаще всего встречались у мужчин в возрасте от 30 до 60 лет (от 38,4% до 50%), причем на долю геморрагического и смешанного приходилось наибольшее количество случаев (50% и 49,4%). Среди женщин данное заболевание чаще встречалось в возрасте от 30 до 60 лет с преобладанием, в основном, смешанной формы панкреонекроза (22,8%), на втором месте был жировой панкреонекроз (15,4%) и на третьем геморрагический (13,9%).

Среди данной группы пациентов оперативное вмешательство выполнено в 203 случаях и сводилось к малоинвазивной пункционной и дренажной санации жидкостных объемных образований. Традиционная лапаротомия со вскрытием гнойных затёков и секвестрэктомией выполнена в 42 наблюдениях (20,7%), и в 10

случаях (4,9%) выполнялась лапаротомия с дренированием сальниковой сумки и брюшной полости. Малоинвазивные вмешательства выполнялись в большинстве случаев. Дренирование под УЗИ наведением жидкостных образований в 33 случаях (16,3%), лапароскопическая санация и дренирование брюшной полости в 118 случаях (58,1%). Хирургическое лечение не выполнялось у 71 пациента (25,9%). В таблице 7 отражен объем оперативного вмешательства.

Таблица 7

Варианты операций при панкреонекрозе

Объем операции	N	%
Дренирование жидкостных образований сальниковой сумки, забрюшинного пространства под УЗИ наведением	33	16,3%
Лапароскопическая санация	118	58,1%
Лапаротомия. Дренирование сальниковой сумки и брюшной полости	10	4,9%
Вскрытие и дренирование флегмоны, абсцесса. Оментобурсостомия.	42	20,7%

Всем больным в условиях реанимационного отделения проводился мониторинг различных показателей гомеостаза. При этом МОС (минутный объем сердца) составил $3297,6 \pm 275,9$ мл, СОС (секундный объем сердца) $53,35 \pm 3,9$ мл, СО (систолический объем) $36 \pm 2,7$ мл, ПСС (периферическое сосудистое сопротивление) $3261,4 \pm 548$ мл в минуту.

Со стороны анализов крови признаков анемии не отмечалось, в то же время уровень лейкоцитоза превысил $17 \times 10^9/\text{л}$, а ЛИИ (лейкоцитарный индекс интоксикации) составил в среднем $3,46 \pm 0,56$.

Со стороны остальных показателей обращало на себя внимание появление холемии, повышение общего билирубина ($32,7 \pm 6,4$ мкмоль/л), трансаминаз (аланинаминотрансфераза $182,97 \pm 52,84$ МЕ/л, аспартатаминотрансфераза $227,31 \pm 79,4$ МЕ/л), щелочной фосфатазы ($328,47 \pm 77$ ед/л), амилазы ($513,57 \pm 80,9$

ед/л), сахара крови ($7,69 \pm 0,57$ ммоль/л) и С-реактивного белка ($165,16 \pm 41,77$ мг/л). Во всех случаях имело место повышение амилазы мочи, которая в среднем составила $2426,64 \pm 570,47$ ед/л.

Таблица 8
Показатели общего анализа крови при асептическом панкреонекрозе на 1 сутки госпитализации

Показатели	Муж.	Жен.	Всего
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	$4,45 \pm 0,18$	$4,68 \pm 0,17$	$4,54 \pm 0,13$
Гемоглобин (г/л)	$137,2 \pm 5,71$	$139,3 \pm 4,12$	$138,06 \pm 3,75$
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	$17,09 \pm 1,54$	$16,96 \pm 1,3$	$17,04 \pm 1,05$
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	$254,04 \pm 30,18$	$228,79 \pm 19,92$	$243,8 \pm 19,61$
СОЭ (мм/ч)	$28,6 \pm 5,14$	$25 \pm 7,56$	$26,78 \pm 4,46$

Таблица 9
Показатели биохимического анализа крови при асептическом панкреонекрозе на 1 сутки госпитализации

Показатели	Муж.	Жен.	Всего
Общий белок (г/л)	$70,38 \pm 4,94$	$61,2 \pm 2,85$	$65,46 \pm 2,84$
Альбумин (г/л)	$29,85 \pm 1,05$	$25,85 \pm 2$	$28,7 \pm 1,12$
Общий билирубин (мкмоль/л)	$35,06 \pm 9,7$	$30,18 \pm 8,57$	$32,7 \pm 6,4$
Прямой билирубин (мкмоль/л)	$26,23 \pm 12,84$	$18,44 \pm 7,06$	$22,7 \pm 7,46$
АСТ (Ед/л)	$157,91 \pm 40,13$	$306,63 \pm 164,67$	$227,31 \pm 79,4$
АЛТ (Ед/л)	$110,44 \pm 27,43$	$265,85 \pm 106,6$	$182,97 \pm 52,84$
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	$406,33 \pm 137$	$235,04 \pm 21,59$	$328,47 \pm 77$
Глюкоза (ммоль/л)	$6,68 \pm 0,64$	$8,79 \pm 0,89$	$7,69 \pm 0,57$

Продолжение таблицы 9

Амилаза (Ед/л)	419,19 ± 91,69	625 ± 136,48	513,57 ± 80,9
Креатинин (мкмоль/л)	125,56 ± 15,3	133,92 ± 30,91	129,6 ± 16,64
Мочевина (ммоль/л)	7,44 ± 0,92	9,52 ± 1,8	8,45 ± 0,97
К (ммоль/л)	4,83 ± 0,35	4,06 ± 0,13	4,37 ± 0,17
Na (ммоль/л)	133,49 ± 1,91	136 ± 1,37	135 ± 1,102
Cl (ммоль/л)	99,2 ± 1,55	100,29 ± 2,27	99,86 ± 1,45
Ca (ммоль/л)	2,17 ± 0,26	2,006 ± 0,29	2,06 ± 0,2
СРБ (мг/л)	240,33 ± 35,81	115,05 ± 44,15	165,16 ± 41,77
Фибриноген (г/л)	2,29 ± 0,98	4,14 ± 0,54	3,4 ± 0,62

По данным SAPS II тяжесть состояния больного оценивалась в среднем на $39,6 \pm 13,2$ баллов.

Представленные данные были получены при проспективном исследовании в 1 сутки госпитализации. Для реализации поставленных задач дальнейшие исследования были ретроспективными и выполнялись на основании данных истории болезни также в первую неделю с момента госпитализации, но уже с подтвержденными клиническими вариантами течения панкреонекроза. Для объективизации тяжести состояния исследования проводились на 1, 3, 5 сутки с момента госпитализации. В дальнейшем изложение клинического материала будет представлено в данной вариации. С учетом изложенных моментов варианты клинического течения были установлены через 2-4 недели с момента госпитализации больных. При этом были получены следующие данные (табл. 10).

Таблица 10

Варианты клинического течения асептического панкреонекроза

Клинические варианты течения	Пол		Возраст				Итого
	М	Ж	<40	40-60	60-74	>74	
Перипанкреатический инфильтрат	104	79	51	62	45	25	183
Панкреатический абсцесс	21	5	8	11	6	1	26
Гнойно-некротический парапанкреатит	42	23	21	25	14	5	65
Итого	167	107	80	98	65	31	274

Все 274 больных в зависимости от варианта течения заболевания, клинические наблюдения которых составили основу работы, были распределены по годам следующим образом: (табл.11).

Таблица 11

Распределение больных по годам

Клинические варианты течения	2017 год N=55	2018 год N=45	2019 год N=39	2020 год N=51	2021 год N=42	2022 год N=42
Перипанкреатический инфильтрат (n=183)	28 (51%)	25 (56%)	28 (72%)	40 (79%)	32 (76%)	30 (72%)
Панкреатический абсцесс (n=26)	6 (11%)	5 (11%)	5 (12%)	4 (8%)	3 (7%)	3 (7%)
Гнойно-некротический парапанкреатит (n=65)	21 (38%)	15 (33%)	6 (16%)	7 (13%)	7 (17%)	9 (21%)
Летальные исходы (n=67)	13 (23,6%)	15 (33,3%)	11 (28,2%)	13 (25,5%)	7 (17%)	8 (19%)

Следует отметить, что в каждом году по количеству вариантов течения заболевания преобладает перипанкреатический инфильтрат, его доля в процентном соотношении составила 66,8%. По числу гнойных осложнений гнойно-некротический парапанкреатит встречался в наших наблюдениях в 2,5 раза чаще, чем панкреатический абсцесс и их соотношение по количеству случаев составило 23,7% и 9,5%. Летальные исходы встречались в 67 случаях, преимущественно у больных с гнойными осложнениями. Соотношение случаев по годам у этой группы больных было различным. Частота летальных исходов варьировала от 10% до 37,8%. В среднем общая летальность составила 24,4%. Среди больных с перипанкреатическим инфильтратом умерло 33 человека (18%), с панкреатическим абсцессом 12 человек (46%), с гнойно-некротическим парапанкреатитом 22 человека (33,8%).

2.2. Методы исследования

Все пациенты, стационарные карты которых подвергались ретроспективному анализу в архиве с соблюдением конфиденциальности каждого исследуемого, были госпитализированы в экстренном порядке в хирургическое отделение или отделение реанимации и интенсивной терапии ГАУЗ ЯО «Клиническая больница № 9». На этапе приемного отделения больным проводилась оценка состояния с применением стандартных, общеизвестных алгоритмов диагностики, направленных для определения ранних системных осложнений: оценка уровня сознания, сердечно-сосудистой и дыхательной систем – частота сердечных сокращений, изменение артериального давления, частота дыхательных движений, термометрия, электрокардиография. Оценка состояния наружных покровов, осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация живота.

2.2.1. Лабораторные и клинические методы исследования

Общий анализ крови, общий анализ мочи, определение уровня глюкозы капиллярной крови, диастазы мочи входили в клинический минимум при поступлении. Для получения более объективной информации и оценке системной дисфункции организма в динамике выполнялся клинический анализ крови, биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, С-реактивный белок, общий билирубин и его фракции, креатинин, мочевины, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, калий, натрий, хлор, кальций), бикарбонаты крови, коагулограмма, активность амилазы крови, исследование глюкозы венозной крови по стандартной методике.

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) – показатель, предложенный Я.Я. Кальф-Калифом в 1941г., даёт возможность оценить степень выраженности воспаления, эндогенной или экзогенной интоксикации и актуален по настоящее время. Для подсчета ЛИИ проводился расчет всех разновидностей лейкоцитарных клеток по формуле. Если показатель превышает 1,5, то это свидетельствует о развитии осложнений.

Оценка сердечно-сосудистой системы

Для оценки сердечно-сосудистой системы использовались следующие показатели: минутный объем сердца (МОС), величина которого в покое человека составляет 3,5-5 литров в минуту, секундный объем сердца (СОС) - 65-85 мл/л, систолический объем (СО) - 40-70 мл, периферическое сосудистое сопротивление (ПСС) - 900-2500 дин/с/см⁻⁵, определяемые по следующим формулам (Шишмарев Ю.Н. и соавт., 1989; Заболотских И.Б. и соавт., 1998):

$$\text{СОС} = 1,32 \times (90,7 + 0,54 \times (\text{АДС} - \text{АДД}) - 0,57 \times \text{АДД} - 0,61 \times \text{В};$$

$$\text{МОС} = \text{СОС} \times \text{ЧСС};$$

$PCC = (79,92 \times A_{Dcp}) / MOC$, где

ЧСС – частота сердечных сокращений,

АДС – систолическое артериальное давление,

АДД – диастолическое артериальное давление,

АДср – среднее артериальное давление,

В – возраст больного.

Оценка степени тяжести состояния

Для ретроспективной и проспективной оценки степени тяжести состояния пациентов применялась шкала SAPSII на 1 сутки с момента поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), которая представляет собой видоизмененную и упрощенную шкалу APACHEII. В этой системе производилась интерпретация результатов в динамике по 15 параметрам, включая оценку состояния при поступлении, возраст, уровень мочевины, билирубина, бикарбоната, лейкоцитов, калия, натрия, оценка диуреза, показатель состояния легких, сопутствующие заболевания. Для подсчета отбирались наиболее худшие показатели за 24 часа наблюдения за пациентом. Оценка показателей выполнялась в баллах, которые варьируют от 0 до 26 с минимальным значением при оценке тяжести 0 баллов и максимальным – 163 балла [Lemeshow S. et al., 1994]. Интерпретация результатов рассчитывалась по следующим формулам:

$\text{logit} = (-7,7631) + (0,0737 (SAPSII)) + ((0,9971(\text{LN}((SAPSII) + 1)))$, вероятность смерти в больнице = $\exp(\text{logit}) / (1 + (\exp(\text{logit})))$.

Средний показатель тяжести состояния на 1 сутки в ОРИТ составил $39,6 \pm 3,2$ баллов и прогнозируемая летальность в среднем 23%. Далее проводилась оценка суммы баллов в динамике.

2.2.2. Инструментальные методы исследования

Лучевые методы исследование органов брюшной полости

196 больным (71,5%) с целью дифференциальной диагностики острого панкреатита с перфорацией полого органа, острой кишечной непроходимостью выполнялась обзорная рентгенография органов брюшной полости. Свободный газ в брюшной полости выявлен не был. При более позднем поступлении пациентов от начала заболевания (более суток) в ряде случаев имели место косвенные признаки острого панкреатита в результате вовлечения в воспалительный процесс окружающих органов и тканей – пневматоз поперечно-ободочной кишки, ограничение подвижности левого купола диафрагмы, смазанность левой поясничной мышцы, признаки кишечной непроходимости.

У всех больных при поступлении и в динамике выполнялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Оценивалась структура, размеры поджелудочной железы, проводился осмотр печени, желчного пузыря, желчевыводящих путей, главного панкреатического протока, парапанкреатической клетчатки, сальниковой сумки, забрюшинного пространства, состояние воротной вены, наличие и количество свободной жидкости в брюшной полости, признаки пареза кишечника, осмотр плевральных полостей. При обнаружении жидкостных скоплений оценивалась их связь с поджелудочной железой, локализация, объем, размеры, оценка возможности пункции и дренирования под ультразвуковым контролем (рис.1).

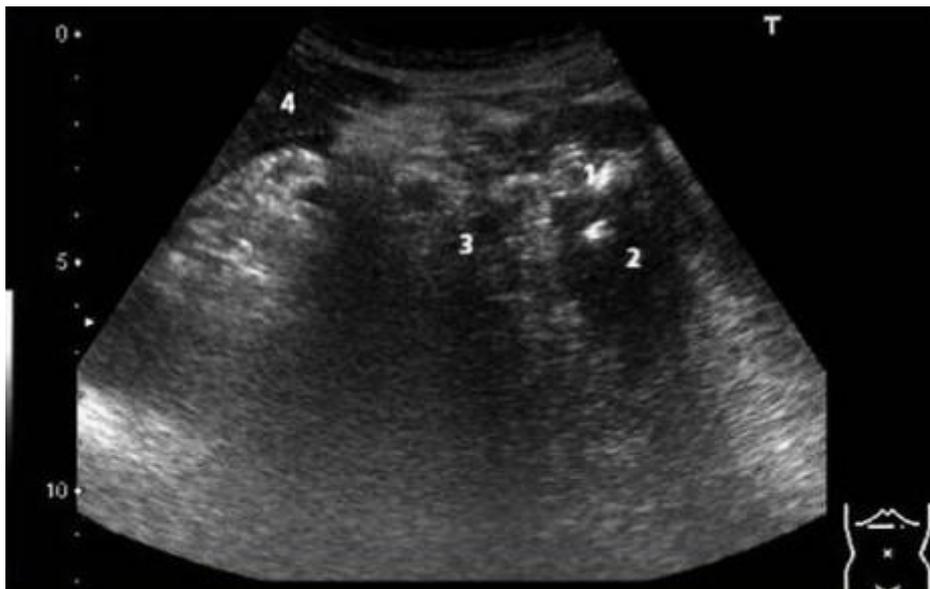


Рис.1. УЗ-картина панкреонекроза. Острое жидкостное образование сальниковой сумки с секвестром. 1 – секвестр, 2 – острое жидкостное образование в сальниковой сумке, 3 – поджелудочная железа, 4 – печень.

Тонкоигольные пункции и дренирование ограниченных жидкостных скоплений сальниковой сумки, брюшной полости и забрюшинного пространства выполнялись как в асептическую фазу заболевания, так и в период гнойно-некротических осложнений у 33 человек (16,3%). Остальные пациенты с ограниченными жидкостными скоплениями получали консервативное лечение с учетом синдрома системной воспалительной реакции (ССВР). При присоединении гнойных осложнений выполнялось вскрытие и дренирование абсцессов.

Тонкоигольные пункции применялись и с целью дифференциальной диагностики между асептическим и гнойным процессом, для цитологического исследования, определения активности амилазы жидкостных скоплений.

Эндоскопические методы диагностики

Эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) выполняли пациентам в отделении эндоскопии для исключения патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта: осмотр слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), осмотр

большого дуоденального сосочка (БДС), определение наличия оттока желчи в ДПК при подозрении на билиарную причину острого панкреатита, осложненного механической желтухой, определения наличия признаков сдавления соседними органами, для оценки возможности эндоскопической селективной канюляционной типичной или атипичной ретроградной папиллосфинктеротомии и механической литоэкстракции при вклиненном конкременте большого дуоденального сосочка двенадцатиперстной кишки.

Диагностическая лапароскопия

Лапароскопия выполнялась под эндотрахеальным наркозом путем введения карбоксиперитонеума до рабочего давления 12-13 мм рт. ст. Преимущество при асептическом панкреонекрозе отдавалось лапароскопии, как методу с низкой хирургической агрессией доступа. Показаниями к операции являлись: нарастание объема жидкости в брюшной полости, положительные перитонеальные симптомы, признаки деструктивного, обтурационного холецистита, а также лапароскопия выполнялась с целью дифференциальной диагностики с другими urgentными заболеваниями органов брюшной полости. Постановка диагноза осуществлялась при наличии следующих критериев деструктивного панкреатита: выпот в брюшной полости, характер экссудата, бляшки стеатонекроза, кровоизлияния на боковых поверхностях брюшины, брыжейке кишечника, геморрагическое пропитывание забрюшинной клетчатки, стекловидный отек связок печени, корня брыжейки поперечно-ободочной кишки, напряженный желчный пузырь (рис.2). Диагноз подтверждался исследованием активности амилазы выпота брюшной полости. При данной ситуации метод лапароскопии всегда предусматривает лечебные задачи. Поэтому с целью эвакуации ферментативного выпота выполнялась лапароскопическая санация, дренирование брюшной полости. В

послеоперационном периоде оценивалось среднесуточное выделение жидкости из брюшной полости по дренажам.



Рис.2. Лапароскопия смешанного панкреонекроза. На фото видны бляшки стеаринового некроза и геморрагический выпот.

2.2.3. Оценка качества жизни больных

Оценка качества жизни проводилась по душевному и физическому благополучию с помощью опросника SF-36 (The 36-Item Short Form Health Survey questionnaire) [Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B., 1994], [209], который широко распространен в США, странах Европы и используется по данным MedLine за 2006 г в 95% научных исследованиях по различным заболеваниям. Несмотря на неспецифичность данного опросника его преимуществом является простота в использовании, приемлемость для пациентов, соответствие строгим критериям надежности и валидности. Русская версия SF-36 создана и апробирована Межнациональным центром исследования качества жизни г. Санкт-Петербурга. Стандартная форма опросника оценивает качество жизни человека за последние 4 недели.

73 пациентам с панкреонекрозом предлагалось заполнить анкеты из 36 пунктов. Стоит отметить, что для простоты использования и подсчета данный опросник существует в электронном виде в автоматизированном режиме.

Все анкетированные пациенты получали лечение в хирургическом стационаре от 9 месяцев до 5 лет назад. Мужчин было 45 (%), женщин 28 (%), возрастная категория от 30 до 69 лет. В данной группе пациентов оперативное лечение проведено у 33 (45,2%), консервативное у 40 человек (54,8%).

Изучение качества жизни (физический и психический компонент) проводилось по 8 шкалам, каждая из которых оценивается от 0 до 100 баллов, где 100 означает полное здоровье:

1. шкала физического функционирования (Physical Functioning - PF);
2. ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (Role-Physical Functioning - RP);
3. интенсивности боли (Bodily pain - BP);
4. общего состояния здоровья (General Health - GH);
5. психического здоровья (Mental Health - MH);
6. ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (Role-Emotional - RE);
7. социального функционирования (Social Functioning - SF);
8. жизненной активности (Vitality - VT).

Следующим этапом анализа является формирование из 8 шкал двух компонентов здоровья: физический и психический, что наглядно представлено в таблице 12.

Показатели здоровья

Физический компонент здоровья	Психический компонент здоровья
Физическое функционирование	Психическое здоровье
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием
Интенсивность боли	Социальное функционирование
Общее состояние здоровья	Жизненная активность

Затем суммарное значение по каждой шкале пересчитывали по соответствующим формулам, где: PF, RF, BP, GH, VT, SF, RE, MH - трансформированные значения каждой шкалы; z-счет трансформированных шкал:

1. $PF-Z = (PF - 84,52404) / 22,89490$
2. $RP-Z = (RP - 81,19907) / 33,797290$
3. $BP-Z = (BP - 75,49196) / 23,558790$
4. $GH-Z = (GH - 72,21316) / 20,16964$
5. $VT-Z = (VT - 61,05453) / 20,86942$
6. $SF-Z = (SF - 83,59753) / 22,37642$
7. $RE-Z = (RE - 81,29467) / 33,02717$
8. $MH-Z = (MH - 74,84212) / 18,01189$

Значение показателя «Физический компонент здоровья» подсчитывалось по формуле:

$$PH_{sum} = (PF-Z * 0,42402) + (RP-Z * 0,35119) + (BP-Z * 0,31754) + (SF-Z * -0,00753) + (MH-Z * -0,22069) + (RE-Z * -0,19206) + (VT-Z * 0,02877) + (GH-Z * 0,24954)$$

$$PH = (PH_{sum} * 10) + 50$$

Для подсчета показателя «Психический компонент здоровья» использовалась формула:

$$\begin{aligned} \text{MHsum} &= (\text{PF-Z} \cdot -0,22999) + (\text{RP-Z} \cdot -0,12329) + (\text{BP-Z} \cdot -0,09731) + (\text{SF} \cdot 0,26876) + \\ &(\text{MH-Z} \cdot 0,48581) + (\text{RE-Z} \cdot 0,43407) + (\text{VT-Z} \cdot 0,23534) + (\text{GH-Z} \cdot -0,01571) \\ \text{MH} &= (\text{MHsum} \cdot 10) + 50 \end{aligned}$$

2.2.4. Исследование состояния вегетативной нервной системы

У 139 пациентов (73 мужчин и 66 женщин) с асептическим панкреонекрозом выполнено исследование вегетативной нервной системы с помощью применения геометрического метода анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) – вариационной пульсометрии, который заключался в измерении динамических рядов кардиоинтервалов, их изучении и последующего анализа полученных показателей математическими методами, предложенных Баевским Р.М. [Баевский Р. М., Иванов Г.Г., 2001г]. Средний возраст пациентов составил 46 лет. Оперативное лечение в данной группе пациентов выполнялось у 77 человек (55,4%), консервативное у 62 человек (44,6%). В 68 (88%) случаях выполнялась лапароскопическая санация и дренирование брюшной полости, пункционные и дренажные вмешательства под ультразвуковым контролем, в 29 (37,7%) случаях традиционная лапаротомия со вскрытием гнойных затеков. Летальные исходы наблюдались у 33,7% больных.

Динамические ряды кардиоинтервалов R-R оценивались путем регистрации электрокардиографии (ЭКГ) в условиях покоя пациента и тишине, лежа на спине во II стандартном отведении при скорости движения бумаги 50 мм/с. Выполнялись непрерывные короткие записи в течение не менее 5 минут.

Были изучены следующие показатели кардиоинтервалографии:

1. М (математическое ожидание) – среднее значение величины интервалов R-R или величина наиболее частого показателя R-R в 1 сек., она же есть величина, обратная средней частоте пульса за 1 мин.
2. М_о (мода) – это наиболее часто встречающееся значение длительности интервалов R-R, выраженное в сек. (при достаточно стационарных процессах совпадает с М).
3. АМ_о (амплитуда моды) – процент кардиоинтервалов R-R, соответствующий значению М_о.
4. ΔХ (вариационный размах) – разность между максимальным и минимальным значением длительности R-R интервала в сек.
5. ИН (индекс напряжения) в условных единицах, который рассчитывался по следующей формуле:

$$\text{ИН} = \text{АМ}_o / 2\Delta\text{X}.$$

М_о – характеризует гуморальный канал регуляции ритма сердца,

АМ_о – активность симпатического отдела вегетативной нервной системы,

ΔХ – активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

ИН регуляторных систем характеризует активность механизмов симпатической регуляции, состояние центрального контура регуляции, уровень централизации управления кровообращения. При активации центрального контура, усилении симпатической регуляции вследствие психических, физических нагрузок происходит стабилизация ритма, уменьшение разброса длительностей кардиоинтервалов. В норме составляет 80-150 у. е. Индекс напряжения высокочувствителен к преобладанию тонуса симпатической нервной системы. Незначительная физическая или психическая нагрузка приводит к его увеличению в 1,5–2 раза. При больших нагрузках в 5–10 раз. Например, при таких заболеваниях

как ишемическая болезнь сердца, психические заболевания ИН в покое составляет 400-600 у. е. У больных с острым инфарктом миокарда ИН в покое до 1000–1200 у. е.

По полученным данным вариационной пульсометрии оценивали вегетативный гомеостаз, учитывая значения ΔX , AM_o , ИН [Баевский Р. М., 2001] по следующим показателям.

1. Значения AM_o - от 50 до 30, ΔX – от 0,15 сек. до 0,3 сек., ИН – от 50 до 200 указывают на эйтонический тонус ВНС (вегетативный гомеостаз сохранен).

2. Значения AM_o - 50 и более, ΔX – 0,15 сек. и менее, ИН – 200 и более говорят о преобладании тонуса симпатической нервной системы (СНС), причем:

2.1. AM_o - от 50 до 80, ΔX – от 0,15 сек. до 0,06 сек., ИН – от 200 до 500 – умеренное преобладание СНС;

2.2. AM_o - 80 и более, ΔX – 0,06 сек. и менее, ИН – 500 и более - выраженное преобладание СНС.

3. Значения AM_o - 30 и менее, ΔX – 0,3 сек. и более, ИН – 50 и менее указывают на преобладание тонуса парасимпатической нервной системы (ПСНС), причем:

3.1. AM_o - от 30 до 15, ΔX – от 0,3 сек. до 0,5 сек., ИН – от 50 до 25 – умеренное преобладание ПСНС;

3.2. AM_o - 15 и менее, ΔX – 0,5 сек. и более, ИН – 25 и менее - выраженное преобладание ПСНС.

2.2.5. Исследование перитонеального выпота

Исследование качественного и количественного состава перитонеальной жидкости проводилось при помощи аналитического метода газожидкостной хроматографии – анализа равновесной паровой фазы (АПП или «HEADSPREAD»

анализ) прибором хроматомасспектрометром (ХМС), целью чего являлось определение отдельных компонентов в сложных смесях.

В результате анализа продуктов метаболизма мы получаем профили «нормальных» метаболитов и профили метаболитов, «измененные» в результате заболевания.

Метод АПР дает возможность определения летучих компонентов в объектах, прямой ввод которых в газовый хроматограф невозможен из-за нежелательного загрязнения колонки, присутствия разлагающих веществ.

Когда было установлено равновесие жидкого образца с газовой фазой в замкнутом пространстве и проведен анализ равновесной паровой фазы, концентрация примесного компонента рассчитывалась по следующим формулам:

$$C^{\circ}_{ж} = C_{г} * (K + V_{г} / V_{ж}),$$

где $V_{г}$ и $V_{ж}$ - объем жидкого образца и объем газа над жидким образцом;

$C^{\circ}_{ж}$ - исходная концентрация вещества в жидкости (мг/л);

$C_{г}$ - равновесная концентрация вещества в равновесной паровой фазе;

K - коэффициент распределения вещества, с учетом «высаливающего» эффекта при $T=50^{\circ}\text{C}$;

$$K = C_{ж} / C_{г},$$

где $C_{ж}$ и $C_{г}$ - равновесные концентрации вещества в жидкой и газовой фазах.

Для разделения компонентов жидкости применяли хроматографическую колонку с 10% р-ром Твина-60 на диатомите ИНЗ-600 (прокаленном при 1100°C); температура колонки - 60°C , детектора - 180°C , испарителя - 180°C , детектор плазменно-ионизационный. Записывали хроматограмму равновесной паровой фазы. Идентификация примесей проводилась путем сравнения их относительных времен удерживания с относительными временами удерживания чистых компонентов на двух неподвижных фазах (Твин - 60 и полиэтиленгликоль - 1500), а также селективных реакций вычитания (для альдегидов - марганцевокислый

калий, для спиртов - нитрит натрия (NaNO_2). Количественные результаты оценивали по вышеуказанным формулам. Исследование проводилось в лаборатории на базе ОАО НИИ «Ярсинтез».

В исследовании участвовала группа из 31 больного в возрасте от 24 до 58 лет с асептическим панкреонекрозом, которым выполнялась лапароскопическая санация брюшной полости с последующей установкой дренажей на 3-5 суток. У всех больных лапароскопическая санация выполнена в течение 3 суток с момента госпитализации. Показанием к лапароскопии был объем жидкости в брюшной полости 200-250 мл и больше. В этой группе пациентов в дальнейшем парапанкреатический инфильтрат развился у 16 больных, у 9 – панкреатический абсцесс, в 6 случаях – гнойно-некротический парапанкреатит. Умерло 2 больных через 2-4 недели после госпитализации при развитии гнойно-некротического парапанкреатита. Анализ выпота из брюшной полости выполнялся при проведении лапароскопии и в последующие сутки до удаления дренажа. Контрольную группу составили 10 больных с кардиальным асцитом, у которых исследовалась асцитическая жидкость вышеуказанным методом после выполнения лапароцентеза.

2.2.6. Электронный парамагнитный резонанс в структуре эндогенной интоксикации

Особое место в обнаружении, идентификации (изучения строения), прогнозировании и количественном определении свободных радикалов в различных объектах принадлежит электронному парамагнитному резонансу (ЭПР). В основе метода лежит резонансное поглощение электромагнитного излучения неспаренными электронами, помещенными в магнитное поле. Спектр ЭПР характеризуется следующими показателями:

1. Интегральная интенсивность, о которой можно судить о направлениях неспаренных электронов в образце (при условии отсутствия напряжения);
2. Ширина линии, которая определяется разбросом энергетических уровней, занимаемых неспаренными электронами, и позволяет судить об их взаимодействии;
3. Q-фактор (поглощение резонансной ткани) или значение поля, при котором имеется резонанс.

Нашей задачей в данном исследовании было изучение прогностических возможностей электронного парамагнитного резонанса. Для этого были обследованы 14 оперированных больных с деструктивным панкреатитом. У всех больных была выполнена лапароскопическая санация, у 7 – пункционное или классическое дренирование жидкостных скоплений. Умерло 4 пациента. В группе контроля было 8 здоровых людей (доноров). В ходе анализа проводилась запись спектров ЭПР плазмы крови здоровых лиц, чьи результаты были далее использованы для оценки спектров ЭПР основной группы.

Для каждого контрольного образца рассчитывали количество ответственных за наблюдаемый сигнал с q-фактором, равным 2,17. Разброс полученных результатов составил $\pm 2\%$. Среднее значение количества парамагнитных центров (КПЦ) здоровых лиц принимали за 100%, и к этой величине проводили сравнение.

Исследования проводились на радиоспектрометре YES-ME-3X в кварцевых ампулах диаметром 2 мм, с напряжением магнитного поля 3600 эрстед и с частотой 9600 мгц (x-диапазон). Объектом исследования послужила плазма крови в объеме 0,2-0,3 мл или 20-40 мг ткани в нативном виде при комнатной температуре.

2.2.7. Генетические маркеры острого деструктивного панкреатита

Научное исследование взаимосвязи между полиморфизмами гена ADH1B, генов системы биотрансформации CYP2C19*2, CYP2C19*3 и развитием острого панкреатита у русской популяции представляет собой актуальное исследование.

Анализ генетического варианта Arg47His гена ADH1B показал, что мутации этого гена являются фактором повышенного риска развития острого панкреатита. Ген ADH1B кодирует фермент алкогольдегидрогеназу (АДГ). При наличии полиморфизма гена ADH1B *1/*2, активность фермента АДГ повышается, что приводит к быстрому превращению этанола в ацетальдегид - высокоактивный и токсичный метаболит алкоголя. В случае полиморфизма, этот метаболит расщепляется очень медленно в организме, что приводит к его накоплению и токсическому воздействию.

Методология исследования включает в себя анализ полиморфизмов генов ADH1B, CYP2C19 (*2/*3) у пациентов с острым деструктивным панкреатитом, которое проводилось в период с 2020 по 2022 год включительно у пациентов, находящихся на лечении в хирургическом стационаре и у здоровых контрольных лиц из русской популяции, получавших плановое хирургическое лечение по поводу грыж передней брюшной стенки. Исследование проведено на кафедре госпитальной хирургии Ярославского государственного медицинского университета, включало 72 пациента с панкреонекрозом. Возраст участников варьировал от 25 до 79 лет. Мужчин было 44 (61,1%) человека, женщин – 28 (38,9%). Пациенты были разделены на следующие возрастные группы: до 39 лет (34,7%), от 40 до 59 лет (43,1%), от 60 до 79 лет (22,2%), (табл. 13).

Распределение больных по полу и возрасту в группе
с генетическим исследованием

Группа больных		Возраст		
		До 39 лет (n = 25)	От 40 до 59 лет (n = 31)	От 60 до 79 лет (n = 16)
Панкреонекроз (n = 72)	Мужчины (n = 44)	15 (20,8%)	24 (33,3%)	5 (7%)
	Женщины (n = 28)	10 (13,9%)	7 (9,7%)	11 (15,3%)
Группа контроля (n = 42)	Мужчины (n = 16)	9 (21,4%)	2 (4,8%)	6 (14,3%)
	Женщины (n = 26)	11 (26,2%)	8 (19%)	6 (14,3%)

По клиническому течению перипанкреатический инфильтрат наблюдался в 66,7%. Панкреатический абсцесс составил 11,1%, а гнойно-некротический парапанкреатит 22,2%. Хирургическое пособие сводилось к пункционной и дренажной санации жидкостных образований у 36 больных (50%), из которых у 14 (19,4%) больных была выполнена лапароскопическая санация брюшной полости. Консервативно были пролечены 36 (50%) пациентов. Общая летальность составила 5,5%.

Все пациенты были проинформированы о участии в исследовании. Забор крови проводился после получения добровольного информированного согласия. Исследуемым образцом являлась венозная кровь, которую после получения помещали в пробирку с антикоагулянтом ЭДТА. Биоматериал переносился в пробирку амплификатора для проведения метода ПЦР «SNP-ЭКСПРЕСС» в режиме реального времени. Амплификатор обеспечивает циклический нагрев и охлаждение биоматериала, активизируя процесс расхождения цепей ДНК. При доведении содержимого до нужной температуры добавлялись праймеры, которые прикрепляются к определенным нуклеотидам, выделяя заданный участок генома. После этого вносился фермент ДНК-полимераза для активации процесса репликации

и выделения полиморфизмов исследуемого гена.

Исследования проводились на базе научной лаборатории ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Для анализа данных использовались методы вычисления с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат) с поправкой Йетса на непрерывность, а также точного двустороннего критерия Фишера.

2.2.8. Статистический анализ результатов исследования

В процессе статистической обработки результатов применялись параметрические и непараметрические методы анализа. В случае нормального распределении признака использовался t-критерий Стьюдента. Результаты представлены в виде средней арифметической и средней ошибки средней арифметической ($M \pm m$). Для качественных признаков использовался критерий соответствия Пирсона (χ^2), χ^2 с поправкой Йетса или точный двусторонний критерий Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Количественный анализ данных проводился с помощью метода Крускала-Уоллиса, достоверность была при $p \leq 0,05$. При сравнении двух групп по наличию или отсутствию одного признака были построены четырехпольные таблицы сопряженности 2×2 , для которых применялась поправка Йейтса при значениях в полях таблицы не менее 5. При значениях больше 5 в любой ячейке таблицы и при величине каждой из сравниваемых групп не более 30 применялся точный критерий Фишера. Для оценки точности прогноза использован ROC-анализ (receiver operating characteristic) и логистическая регрессия.

Полученные результаты обрабатывались в электронных таблицах «Microsoft Excel 2016» и в программе «Statistica» Version 10,0 (Stat Soft, USA).

Заключение

Для проведения данных исследований и клинического анализа были изучены истории болезни 274 пациентов с острым деструктивным панкреатитом. Все они получали комплексное консервативное лечение, включающее антибактериальную терапию, которая вначале лечения носила эмпирический характер. У 151 больного было выполнено хирургическое вмешательство, которое сводилось к малоинвазивным методам лечения. Средний возраст пациентов составлял 54,5 лет (от 23 до 94 лет). В большинстве были мужчины. Основной причиной заболевания был алкоголь-алиментарный фактор (56,2%). На втором месте по частоте случаев была желчнокаменная болезнь (25,9%). Чаще всего пациенты обращались в приемное отделение хирургического стационара на 1 сутки от начала заболевания (35,4%). Для оценки тяжести состояния пациентов использовалась шкала SAPSII. Средний балл по шкале составил $39,6 \pm 13,2$.

118 (58,1%) больным выполнялась лапароскопическая санация брюшной полости и дренирование. Устойчивое повышение объема жидкости в брюшной полости, нарастание эндоинтоксикации, данные ультразвукового исследования (УЗИ) в совокупности являлись показаниями к операции. При образовании объемных жидкостных образований предпочтение отдавалось пункции и дренированию этих образований под контролем УЗИ, что было выполнено у 33 (16,3%) пациентов. Традиционные открытые вмешательства со вскрытием абсцессов и флегмон выполнены у 42 больных (20,7%).

Во время лечения пациентов в хирургическом отделении и отделении реанимации и интенсивной терапии больным проводился мониторинг показателей гомеостаза, оценка состояния сердечно-сосудистой системы, вегетативной нервной системы, исследование показателей периферической крови с оценкой лейкоцитарного индекса интоксикации, С-реактивного белка, амилазы. Все эти данные получены при проспективном исследовании в 1 неделю госпитализации. С

помощью метода газожидкостной хроматографии при лапароскопической санации изучен состав и содержание продуктов промежуточного метаболизма в перитонеальном выпоте в ранние сроки при панкреонекрозе.

Также проводились исследования в отношении генетического полиморфизма генов ADH1B, CYP2C (CYP2C19*2, CYP2C19*3) в зависимости от вариантов течения деструктивного панкреатита. Оценка качества жизни выполнена у 73 человек по русской версии опросника SF-36, которые получали лечение по поводу панкреонекроза от 9 месяцев до 5 лет назад.

Через 2-4 недели с момента госпитализации на основе полученных данных диагностики, динамического лечения и данных операции были установлены варианты клинического течения панкреонекроза в следующем количестве: перипанкреатический инфильтрат у 183 человек, панкреатический абсцесс у 26, гнойно-некротический парапанкреатит у 65 человек.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

3.1. Показатели периферической крови

Исследование показателей крови проводилось ретроспективно у 274 больных с асептическим панкреонекрозом на 1, 3, 5 сутки от начала поступления в стационар. Исходы развития заболевания на момент исследования нам были известны. Пациенты были разделены на несколько групп в зависимости от вариантов течения заболевания, исходов заболевания, от лечения, пола, возраста. При оценке тяжести по шкале SAPSII на 1 сутки госпитального периода тяжесть состояния больных составила $30,5 \pm 3$ баллов, на 3 сутки $22 \pm 3,6$ баллов, на 5 сутки $24 \pm 4,8$ баллов. При потенциальном развитии в дальнейшем панкреатического абсцесса величина SAPSII составила соответственно $33,5 \pm 3,1$, $32 \pm 3,9$ и $47,6 \pm 6,4$ баллов. При потенциальном развитии гнойно-некротического парапанкреатита тяжесть больных по данной шкале $36,2 \pm 2,1$, $39,25 \pm 5,9$ и $40,5 \pm 3,3$ баллов.

При оценке показателей периферической крови установлены довольно значительные изменения в зависимости от дальнейшей трансформации асептического панкреонекроза. Прежде всего это касалось количества эритроцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ). В частности, установлено, что в группе больных асептическим панкреонекрозом с развитием в дальнейшем панкреатического абсцесса и гнойно-некротического парапанкреатита в начальной стадии заболевания по сравнению с группой больных с развитием в дальнейшем парапанкреатического инфильтрата уровень эритроцитов снижается более чем до $3,8 \pm 0,16$ или более чем на 25,2% ($p < 0,05$). Аналогичная градация прослеживается и со стороны СОЭ, но здесь изменения более существенные. В группе больных с потенциальным развитием гнойно-некротического панкреатита уровень СОЭ

превышает аналогичные показатели в группе больных с дальнейшим развитием парапанкреатического инфильтрата в более чем 2,9 раза ($p < 0,05$). Аналогичная закономерность прослеживается со стороны ЛИИ. Отмечается устойчивая тенденция к повышению данного показателя при потенциальном развитии асептического панкреонекроза в сторону развития панкреатического абсцесса и гнойно-некротического парапанкреатита (соответственно 1,7 и 2 раза), $p < 0,05$. В качестве предикторов СОЭ и ЛИИ могут выступать и в группе больных с парапанкреатическим абсцессом ($p < 0,05$).

В то же время со стороны уровня гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов существенных изменений в данном направлении не прослеживается. Полученные данные (показатели эритроцитов, СОЭ, ЛИИ) можно рассматривать, по-видимому, в качестве предикторов для прогнозирования течения асептического панкреонекроза со всеми вытекающими последствиями.

Необходимо отметить определенную зависимость при трансформации асептического панкреонекроза в благоприятные и неблагоприятные исходы. В частности, при летальном исходе по сравнению с выздоровлением количество эритроцитов снижается в 1,5 раза на фоне повышения СОЭ в 2,25 и ЛИИ в 1,6 раза.

По-видимому, полученные данные могут выступать в качестве доказательных критериев для назначения при асептическом панкреонекрозе антибиотиков широкого спектра действия. Использование данных критериев явилось одним из оснований для применения интенсивной антибактериальной терапии в данный период заболевания (табл.14).

Таблица 14

Показатели периферической крови при асептическом панкреонекрозе в зависимости от вариантов его течения

Показатели	Общие данные (n=274)	Варианты течения			Исход		Пол	
		ПИ (n=183)	ПА (n=26)	ГНП (n=65)	Выздоровл ение (n=207)	Смерть (n=67)	М (n=167)	Ж (n=107)
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	3,9 \pm 0,6	5,08 \pm 0,2	3,8 \pm 0,16*	3,07 \pm 0,23*	4,5 \pm 0,28	2,9 \pm 0,05*	3,15 \pm 0,3	4,9 \pm 0,12
Гемоглобин (г/л)	139 \pm 8	141,3 \pm 7,8	138,4 \pm 6,5	137,9 \pm 6,4	130,8 \pm 6,09	105,9 \pm 3,8*	140,1 \pm 6,8	138 \pm 5,6
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	16,7 \pm 2,08	17,7 \pm 1,3	14,4 \pm 1,7	17,9 \pm 2,9	12,9 \pm 1,02	13,8 \pm 0,75	17,2 \pm 2,3	16 \pm 3,7
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	209,4 \pm 23,3	190 \pm 29,3	207,6 \pm 18,3	223 \pm 19,7	185 \pm 20	335 \pm 12,8*	210 \pm 20,6	215 \pm 25,4
СОЭ (мм/ч)	27,8 \pm 4,46	15,7 \pm 5,4	30,5 \pm 10,4	46,6 \pm 3,7**	18,8 \pm 6,1	42,3 \pm 4,1*	20 \pm 6,09	18 \pm 3,3
ЛИИ	4,9 \pm 0,2	3,35 \pm 0,09	5,6 \pm 0,2*	6,7 \pm 0,3**	3,7 \pm 0,1	6,03 \pm 0,24*	4,2 \pm 0,5	3,8 \pm 0,7

Примечание: ПИ – перипанкреатический инфильтрат

ПА – панкреатический абсцесс

ГНП – гнойно-некротический парапанкреатит

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

*p<0,05 достоверность к группе больных с парапанкреатическим инфильтратом, умерших к группе выздоровевших пациентов

**p<0,05 достоверность к группе больных с панкреатическим абсцессом

Таким образом, все полученные данные отражают процессы, происходящие в организме при деструктивном панкреатите на начальных этапах заболевания с развитием лейкоцитоза, анемии, повышением ЛИИ, СОЭ. Также отмечена зависимость от длительности заболевания: чем больше времени проходит от начала заболевания до поступления в хирургическое отделение, тем достоверно более выраженные отклонения показателей от их нормальных значений. При этом снижение показателей красной крови (эритроцитов, гемоглобина), повышение ЛИИ, СОЭ на начальных этапах заболевания могут служить прогностическими критериями неблагоприятного исхода заболевания вплоть до летального исхода. Стойкая системная воспалительная реакция с повышением лейкоцитов, СОЭ, ЛИИ может говорить о возможном развитии гнойно-некротического парапанкреатита у больных.

В биохимическом анализе крови во всех группах больных с острым деструктивным панкреатитом отмечалось повышение уровня С-реактивного белка (СРБ). В общей группе данный маркер воспаления был выше нормы (5 мг/л) почти в 23 раза. Установлено довольно значительное повышение СРБ при развитии гнойных осложнений относительно парапанкреатического инфильтрата. При развитии панкреатического абсцесса СРБ увеличивался на 31,2%, а при развитии гнойно-некротического парапанкреатита на 69% ($p < 0,05$), что является предиктором его развития. Показатель СРБ превышал значения на 93% ($p < 0,05$) в группе умерших относительно выздоровевших пациентов. По половому аспекту у мужчин уровень СРБ был в 2 раза выше, чем у женщин ($p < 0,05$).

Большинство из обследованных пациентов имели признаки холемии, что обусловлено повышением показателей общего билирубина – $44,8 \pm 7,1$ мкмоль/л, трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ) – $113,4 \pm 5,2$ Ед/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) – $87,5 \pm 16,5$ Ед/л по общим данным). Со стороны уровня трансаминаз существенных изменений при развитии в дальнейшем парапанкреатического инфильтрата, панкреатического абсцесса, гнойно-некротического парапанкреатита выявлено не было, но имелось достоверное

увеличение данных показателей в ранние сроки госпитализации у больных с летальным исходом относительно выздоровевших больных ($p < 0,05$). При развитии в дальнейшем гнойно-некротического парапанкреатита уровень общего билирубина достигал $54,6 \pm 9,5$ мкмоль/л относительно парапанкреатического инфильтрата ($p < 0,05$).

В некоторых случаях в биохимическом анализе крови наблюдалось повышение креатинина, мочевины, что говорит о недостаточной функции почек, которая была по большей степени выражена у пациентов с более тяжелым течением заболевания и со смертельным исходом. Креатинин и мочевина в данных случаях возрастали на 15% и 72% от максимально верхней границы нормы (180 мкмоль/л и 11 ммоль/л). В зависимости от трансформации в дальнейшем асептического панкреонекроза достоверных различий по уровню данных показателей выявлено не было.

Практически у всех больных в первую неделю заболевания отмечалось повышение уровня глюкозы крови, в общей группе ее среднее значение составило $10,1 \pm 1,6$ ммоль/л. Установлено, что в группе больных с развитием в дальнейшем панкреатического абсцесса и гнойно-некротического парапанкреатита в начальной стадии заболевания по сравнению с группой больных с развитием парапанкреатического инфильтрата уровень глюкозы крови повышался на 14,7% и на 43,8% соответственно ($p < 0,05$).

Что касается электролитов в плазме крови, то в ходе обследования на первой неделе лечения было отмечено снижение кальция плазмы менее 2 ммоль/л, снижение хлора менее 107 ммоль/л и натрия менее 135 ммоль/л в общей группе. У пациентов в исследовании имеется снижение данного показателя в первые 5 суток от момента поступления на 32% от нижней границы нормы (2,12 ммоль/л). Устойчивых различий в снижении данных показателей между вариантами развития асептического панкреонекроза нет. Практически во всех случаях было выявлено повышение уровня амилазы крови и диастазы мочи. Высокая амилаземия ($794,6 \pm 153$ Ед/л, $p < 0,05$) встречалась у больных с развитием в дальнейшем гнойно-

некротического парапанкреатита, что в 3 раза выше, чем у больных без гнойных осложнений. Подобная картина наблюдалась и в случае образования панкреатического абсцесса, но здесь уровень амилазы был повышен в 2 раза ($537 \pm 328,7$) относительно больных с образованием перипанкреатического инфильтрата. У умерших средние значения амилазы крови почти в 2,5 раза выше, чем у выздоровевших пациентов. Что касается амилазы мочи, то данные показатели на протяжении первых пяти суток были стойко повышены во всех группах и, соответственно, они не могут выступать в качестве предикторов развития того или иного варианта течения панкреонекроза. В тоже время отмечено, что амилаза мочи была более высокой при летальном исходе заболевания ($p < 0,05$), (табл. 15).

Таблица 15

Показатели биохимического анализа крови при асептическом панкреонекрозе в зависимости от вариантов его течения

Показатели	Общие данные (n=274)	Варианты течения			Исходы		Пол	
		ПИ (n=183)	ПА (n=26)	ГНП (n=65)	Выздоровление (n=207)	Смерть (n=67)	М (n=167)	Ж (n=107)
Общий белок (г/л)	59,2±2,2	66,8±2,5	58,9±2,7	52±3,5*	60,7±3,7	54,6±2,3	63,3±3,01	64,4±1,4
Альбумин (г/л)	31,9±2,03	37±4,5	30,32±3,3	28,3±0,8	32±2,3	29±1,4	36,6±8,2	32,9±4,5
Общий билирубин (мкмоль/л)	44,8±7,1	26,8±6,2	53,01±19,2	54,6±9,5*	29,9±3,8	50,1±21,6	55,09±18	41,13±17,14
АСТ (Ед/л)	87,5±16,5	79±7,5	83,02±24,8	100,4±13,6	65,2±6,5	96,8±8,5*	97,8±28,5	77,5±23,8
АЛТ (Ед/л)	113,4±5,2	119,7±4,7	92,9±21	127,6±24	67,7±14,8	108,7±9,7*	159,9±16,6*	106,7±19,7*
СРБ (мг/л)	113,3±13,02	59,9±3,02	87,12±10,8*	193±10,2**	77,6±8,3	150,2±13,8*	158±23,6*	76±13,6*
Креатинин (мкмоль/л)	140,6±5,1	99,2±18,4	124,7±40,7	197,8±61,8	117,9±11,4	207±24,3*	116,96±19,9	95,1±5,3
Мочевина (ммоль/л)	11,82±0,8	8,7±2,1	11,26±3,1	15,5±4,8	7,5±0,95	19±5,1*	8,5±1,98	6,5±0,95

Продолжение таблицы 15

Глюкоза (ммоль/л)	10,1±1,6	7,7±1,4	9,03±1,5*	13,7±1,8**	7,1±0,6	10,5±1,4*	8±0,7	11,8±5,5
K ⁺ (ммоль/л)	3,9±0,2	3,91±0,36	3,9±0,4	4,02±0,5	3,7±0,4	4,7±1,2	4,6±0,4	3,91±0,36
Ca ²⁺ (ммоль/л)	1,8±0,12	2,07±0,23	1,8±0,06	1,6±0,3	1,9±0,3	1,6±0,4	1,79±0,5	2,1±0,2
Na ⁺ (ммоль/л)	133,7±1,3	135,5±1,4	135,6±1,5	130,1±3,4	141±3,6	138,5±2,1	123,3±14,3	138,1±3,4
Cl ⁻ (ммоль/л)	95,4±3,03	98,8±2,2	95,02±2,5	92,4±6,1	106,4±2,3	96,3±3,1	98,2±4,6	100,8±2,05
Амилаза крови (Ед/л)	525,2±108,7	242,2±25,3	537±228,7	794,6±153*	432,2±18,9	1066±159*	370,4±99,6	728,8±307,3
Амилаза мочи (Ед/л)	1293,4±265	963,3±354,9	1571,7±423,9	1345,3±381	698,5±118,8	1942,6±552*	705,7±302,7	913,3±433,3

Примечание: ПИ – перипанкреатический инфильтрат

ПА – панкреатический абсцесс

ГНП – гнойно-некротический паранкреатит

*p<0,05 достоверность к группе больных с паранкреатическим инфильтратом, умерших к группе выздоровевших пациентов

**p<0,05 достоверность к группе больных с панкреатическим абсцессом

Исследование зависимости показателей биохимического анализа крови от клинического варианта течения панкреонекроза, от исхода заболевания позволило установить, что уровень СРБ, общего белка, общего билирубина, глюкозы, амилазы крови может выступать в качестве предиктора развития гнойно-некротического парапанкреатита. При развитии панкреатического абсцесса достоверно повышался уровень СРБ и глюкозы крови относительно показателей при развитии перипанкреатического инфильтрата ($p < 0,05$), что может выступать предиктором и в группе больных с парапанкреатическим абсцессом. Исследования показали, что у больных с летальным исходом в первую неделю лечения имеется тенденция к увеличению уровня ферментов печени (АСТ, АЛТ), СРБ, креатинина, мочевины, амилазы крови, диастазы мочи. Также отмечено изменение уровня СРБ, АЛТ в зависимости от пола, у мужчин эти показатели были достоверно выше чем у женщин ($p < 0,05$). В остальном, по половому признаку, четкой зависимости между повышением или снижением показателей у данных групп не получено ($p > 0,05$).

Таким образом, изменение концентрации в крови вышеперечисленных показателей носит однонаправленный характер в сторону увеличения, как в общей, так и во всех остальных группах больных на 1, 3, 5 сутки лечения. Однако, когда уровень показателей имеет значительные отклонения, которые свидетельствуют о развитии панкреатического абсцесса и гнойно-некротического парапанкреатита, это можно считать основанием для применения упреждающей терапии. Выявленные изменения показателей, по-видимому, могут выступать в качестве критериев прогнозирования течения заболевания и предположительного исхода.

3.2. Состояние центральной гемодинамики

Состояние сердечно-сосудистой системы было изучено у 93 пациентов с острым деструктивным панкреатитом на 1, 3, 5 сутки госпитального периода. Для оценки гемодинамики использовались следующие показатели: минутный объем сердца

(МОС), секундный объем сердца (СОС), систолический объем (СО), периферическое сосудистое сопротивление (ПСС).

В общей группе больных показатели были следующими: МОС – $3572,2 \pm 141$ мл, СОС – $56 \pm 5,4$ мл, СО – $39,5 \pm 4,3$ мл, ПСС – 2533 ± 154 дин/с/см⁻⁵. Исходя из полученных данных показатели сердечно-сосудистой системы имели отклонения от нормальных значений в зависимости от трансформации в дальнейшем асептического панкреонекроза. Так показатели минутного объема сердца имели снижение своих значений до $3400 \pm 92,5$ мл при развитии в дальнейшем панкреатогенного абсцесса, показатели секундного объема сердца снижались до $47 \pm 3,2$ мл при развитии гнойно-некротического парапанкреатита относительно парапанкреатического инфильтрата ($p < 0,05$). При развитии гнойно-некротического парапанкреатита имелось некоторое снижение секундного объема до $35 \pm 5,2$ мл и возрастание периферического сосудистого сопротивления выше границ нормы до $3157,5 \pm 1131$ дин/с/см⁻⁵. Достоверных различий между показателями СО и ПСС в зависимости от варианта течения деструктивного панкреатита выявлено не было ($p > 0,05$), (табл.16).

Таблица 16

Показатели центральной гемодинамики

Группы больных		Показатели			
		МОС (мл) (n=93)	СОС (мл) (n=93)	СО (мл) (n=93)	ПСС (дин/с/см ⁻⁵) (n=93)
Перипанкреатический инфильтрат (n=48)		$3907,4 \pm 124$	$58,1 \pm 3$	$39,1 \pm 2,4$	$2141,2 \pm 291,2$
Панкреатический абсцесс (n=21)		$3400 \pm 92,5^*$	$56,7 \pm 4,5$	$44,3 \pm 6,4$	$2500,7 \pm 399$
Гнойно-некротический парапанкреатит (n=24)		$3509,2 \pm 182$	$47 \pm 3,2^*$	$35 \pm 5,2$	$3157,5 \pm 1131$
Исход	Выздоровление (n=66)	$4048 \pm 226,3$	$64,2 \pm 4,3$	42 ± 13	2456 ± 452
	Смерть (n=27)	$3120 \pm 380^{**}$	$44,4 \pm 5,3^{**}$	$37,3 \pm 14,2$	$3482 \pm 208,2^{**}$
До 30 лет (n=14)		3923 ± 145	$60,2 \pm 6,8$	$38,4 \pm 8,7$	$2901 \pm 211,1$

Продолжение таблицы 16

Возраст	30-60 лет (n=65)	3502±125,4	58,3±9,4	42±14,6	3304±118,3**
	Более 60 лет (n=21)	3270±153,2**	50±3,3	36,6±5,8	2454±321,4
Пол	Муж (n=54)	3756±46,06	55,2±2	41,3±12	3147±56,4**
	Жен (n=39)	3521±24,2	52±4,2	39±16,7	2387±239
Общие данные (n=93)		3572,2±141	56±5,4	39,5±4,3	2533±154

*p<0,05 достоверность к группе больных с парапанкреатическим инфильтратом

**p<0,05 достоверность относительно аналогичных показателей внутри групп

Стоит отметить определенную зависимость при трансформации асептического панкреонекроза в благоприятные и неблагоприятные исходы. При летальном исходе происходит снижение МОС до 3120±380 мл (p<0,05), СОС до 44,4±5,3 мл (p<0,05), СО до 37,3±14,2 мл (p>0,05), ПСС возрастает до 3482±208,2 дин/с/см⁻⁵ (p<0,05) по отношению к выздоровевшим пациентам.

В зависимости от возраста пациентов тоже были определены некоторые изменения. Так показатели МОС были ниже нормы в возрастной группе старше 60 лет (3270±153,2 мл, p<0,05), значения СОС были снижены во всех возрастных группах с наименьшими значениями у пациентов старше 60 лет (50±3,3 мл, p>0,05) и в этом же возрасте со снижением СО до 36,6±5,8 (p>0,05). ПСС было с наибольшим значением в возрасте 30-60 лет (3304±118,3 дин/с/см⁻⁵, p<0,05). В то же время в зависимости от пола пациентов прослеживается повышение ПСС у мужчин до 3147±56,4 дин/с/см⁻⁵, p<0,05. В остальном существенных изменений не прослеживается.

Таким образом, показатели МОС, СОС могут являться предикторами развития течения асептического панкреонекроза и в то же время отклонения значений МОС, СОС, ПСС в совокупности могут свидетельствовать о неблагоприятном течении заболевания вплоть до летального исхода, что говорит уже о наличии системных циркуляторных расстройств при данной патологии на ранних этапах заболевания и

о влиянии синдрома системного воспалительного ответа, эндотоксикоза, острой боли на систему кровообращения пациентов.

3.3. Показатели симпато-адреналовой системы

Состояние вегетативной нервной системы в значительной степени связано с развитием и прогрессированием эндотоксикоза. В этой связи нами изучено 139 больных, поступивших в хирургическое отделение со стерильным панкреонекрозом. Мужчин было 73 (52,5%), женщин 66 (47,5%). Возраст колебался от 26 до 70 лет. Средний возраст составил 46 лет. В дальнейшем у 60 (43%) больных стерильный панкреонекроз трансформировался в перипанкреатический инфильтрат, у 26 (19%) в панкреатический абсцесс и у 53 (38%) развился гнойно-некротический парапанкреатит.

У 62 пациентов проводилось консервативное лечение. Оперативное вмешательство выполнено у 77 больных. У 29 (37,7%) человек выполнена лапаротомия, секвестрэктомия с удалением гнойных затеков, дренированием брюшной полости. У 68 (88%) пациентов выполнялись малоинвазивные пункционные вмешательства, лапароскопия. Летальные исходы наблюдались у 33,7% пациентов.

При оценке активности вегетативной нервной системы установлено, что при остром деструктивном панкреатите отмечается преобладание симпатического звена. В общей группе больных показатели вариационной пульсометрии были следующие: мода (M_0) – $0,65 \pm 0,08$ с., амплитуда моды (AM_0) – $69,2 \pm 3,1\%$, вариационный размах (ΔX) – $0,114 \pm 0,034$ с., индекс напряжения (ИН) – $915,9 \pm 58,57$ усл.ед.

У большей части больных было отмечено превалирование симпатикотонии и гиперсимпатикотонии, т.е. в этих случаях можно говорить о преобладании

симпатической нервной системы. Значения амплитуды моды и вариационного размаха свидетельствовали о умеренном преобладании тонуса симпатической нервной системы (СНС) на начальных этапах лечения при асептическом панкреонекрозе. Со стороны индекса напряжения выраженное преобладание СНС при всех вариантах развития асептического панкреонекроза. Статистически значимых ($p < 0,05$) различий показателей АМ₀, ΔХ, ИН по сравнению с группой с развитием парапанкреатического инфильтрата выявлено не было.

Показатели кардиоинтервалографии для разных групп больных в зависимости от пола, возраста, исхода заболевания и варианта течения представлены в таблице 17.

Таблица 17

Показатели вегетативной нервной системы

Группы больных		Показатели			
		М ₀ , с (n=139)	АМ ₀ , % (n=139)	ΔХ, с (n=139)	ИН, усл.ед. (n=139)
Перипанкреатический инфильтрат (n=60)		0,62±0,68	76,6±5,9	0,1±0,009	717±226,7
Панкреатический абсцесс (n=26)		0,6±0,06	65,08±13,06	0,13±0,05	1027±140
Гнойно-некротический парапанкреатит (n=53)		0,72±0,07	66,03±0,09	0,16±0,07	1003,7±298
Исход	Выздоровление (n=92)	0,68±0,19	62,5±11	0,08±0,02	626,8±67
	Смерть (n=47)	0,63±0,08	73,6±5,3	0,1±0,05	1066±207**
Возраст	До 30 лет (n=22)	0,72±0,17	62,3±15	0,13±0,07	885,8±154
	30-60 лет (n=83)	0,63±0,16	65,2±0,2	0,09±0,02	863±208
	Более 60 лет (n=34)	0,66±0,59	74,5±3,8	0,11±0,02	993,6±197
Пол	Муж (n=73)	0,72±0,007	69±0,47	0,12±0,03	972,9±56
	Жен (n=66)	0,59±0,01	72,4±0,55	0,13±0,004	893,7±107
Общие данные		0,65±0,08	69,2±3,1	0,114±0,034	915,9±58,57

* $p < 0,05$ достоверность относительно больных с парапанкреатическим инфильтратом

** $p < 0,05$ достоверность относительно аналогичных показателей внутри групп

В зависимости от исхода заболевания имеется определенная тенденция со стороны индекса напряжения в виде его возрастания на 41,2% при потенциальном летальном исходе.

Исходя из представленных данных можно сделать вывод о том, что в первые сутки заболевания клинически значимых изменений со стороны вариационной пульсометрии в отношении развития в дальнейшем гнойных осложнений нет. При остром деструктивном панкреатите на первые 5 суток госпитализации у больных преобладает тонус симпатической нервной системы. Что касается выявленных изменений со стороны индекса напряжения, то его нарастание может являться предпосылкой для неблагоприятного течения данного заболевания.

3.4. Структура эндогенной интоксикации у больных острым деструктивным панкреатитом

У 31 больного проведено исследование перитонеального выпота во время выполнения лапароскопии и на последующие 3-5 сутки госпитального периода на содержание промежуточных токсических соединений. В общей сложности было выделено 14 токсических веществ промежуточного метаболизма – альдегидов (ацетальдегид, пропионовый альдегид, н-масляный альдегид, изовалериановый альдегид, н-валериановый альдегид, изокапроновый альдегид), спиртов (этиловый спирт, н-пропиловый спирт, изобутиловый спирт, н-бутанол), кетонов (ацетон, диацетил, метилизобутилкетон, метилбутилкетон). В качестве контроля у 10 больных с кардиальным асцитом исследовалась асцитическая жидкость после выполнения лапароцентеза.

По полученным данным мы выявили повышение концентрации альдегидов (ацетальдегида, пропионового, н-масляного, н-валерианового) на 3-5 сутки

госпитального периода в 5-125 раз по отношению к группе контроля. При потенциальном развитии гнойно-некротического парапанкреатита по сравнению с группой, где развился парапанкреатический инфильтрат, концентрация ацетальдегида возрастала на 26% ($p < 0,05$), пропионового альдегида на 500% ($p < 0,05$), изовалерианового альдегида на 900% ($p < 0,05$), н-валерианового альдегида и изопропилового альдегида соответственно в 5 и 6 раз ($p < 0,05$). При развитии в дальнейшем панкреатогенного абсцесса по отношению к парапанкреатическому инфильтрату прослеживалась аналогичная тенденция. Рост концентрации альдегидов был существенный, но менее выражен ($p < 0,05$), (табл.18).

Таблица 18

Содержание альдегидов (масс % $\times 10^{-4}$) в перитонеальном выпоте при перипанкреатическом инфильтрате, панкреатическом абсцессе и гнойно-некротическом парапанкреатите в первую неделю асептического панкреонекроза

Показатели	Варианты клинического течения панкреонекроза			
	Перипанкреатический инфильтрат (n=16)	Панкреатический абсцесс (n=9)	Гнойно-некротический парапанкреатит (n=6)	Контроль (n=10)
Ацетальдегид	0,25 \pm 0,01*	0,27 \pm 0,014*	0,34 \pm 0,07*	0,05 \pm 0,0002
Пропионовый альдегид	0,01 \pm 0,001*	0,03 \pm 0,004**	0,05 \pm 0,002**	0,0004 \pm 0,000002
Н-масляный альдегид	0,02 \pm 0,0009*	0,01 \pm 0,0002**	0,01 \pm 0,003*	0,0057 \pm 0,0007
Изовалериановый альдегид	0,01 \pm 0,0002*	0,03 \pm 0,0009**	0,09 \pm 0,004**	0,06 \pm 0,0005
Н-валериановый альдегид	0,01 \pm 0,0008*	0,03 \pm 0,002**	0,05 \pm 0,003**	0,0085 \pm 0,0009
Изокапроновый альдегид	0,01 \pm 0,0007*	0,01 \pm 0,0008*	0,06 \pm 0,002**	0,048 \pm 0,0009

Примечание: * - достоверность к контролю ($p < 0,05$),
** - достоверность к предыдущей группе ($p < 0,05$)

Повышение концентрации в перитонеальном выпоте спиртов и кетонов по отношению к контрольной группе было аналогично. Их концентрация, в основном, увеличивалась в 1,7- 29,4 раз ($p < 0,05$). При потенциальном развитии гнойно-

некротического парапанкреатита по отношению к потенциальному развитию парапанкреатического инфильтрата концентрация ацетона возрастает на 42% ($p < 0,05$), метилизобутилкетона на 66,7% ($p < 0,05$), пропилового спирта на 64,7% ($p < 0,05$), изобутилового на 50% ($p < 0,05$), бутилового спирта на 44,5% ($p < 0,05$), концентрация метилбутилкетона снижается на 25% ($p < 0,05$), этилового спирта на 92,2% ($p < 0,05$), диацетила на 10% ($p > 0,05$).

При развитии панкреатичесредиского абсцесса относительно парапанкреатического инфильтрата данные изменения местами менее существенные, чем при развитии гнойно-некротического парапанкреатита, но дают основание говорить о изменении концентрации данных веществ в перитонеальном выпоте. Так концентрация ацетона возрастает на 13% ($p > 0,05$), метилизобутилкетона на 80% ($p < 0,05$), метилбутилкетона на 69% ($p < 0,05$), пропилового спирта на 79% ($p < 0,05$), изобутилового спирта на 20% ($p > 0,05$), бутилового спирта на 17% ($p > 0,05$), снижаются показатели диацетила на 70% ($p < 0,05$) и этилового спирта на 3% ($p > 0,05$) (табл.19).

Таблица 19

Содержание спиртов и кетонов (масс % $\times 10^{-4}$) в перитонеальном выпоте при перипанкреатическом инфильтрате, панкреатическом абсцессе и гнойно-некротическом парапанкреатите в первую неделю асептического панкреонекроза

Показатели	Варианты клинического течения панкреонекроза			Контроль (n=10)
	Парапанкреатический инфильтрат (n=16)	Гнойный оментобурсит (n=9)	Забрюшинная флегмона (n=6)	
Ацетон	8,37 \pm 0,96	9,61 \pm 0,98	14,4 \pm 1,1**	8,1 \pm 0,006
Метилизобутилкетон	0,01 \pm 0,0009*	0,05 \pm 0,002**	0,03 \pm 0,002**	0,0017 \pm 0,000017
Метилбутилкетон	0,04 \pm 0,0005*	0,13 \pm 0,009**	0,03 \pm 0,002**	0,006 \pm 0,00004
Диацетил	0,1 \pm 0,007*	0,03 \pm 0,003**	0,09 \pm 0,004**	0,06 \pm 0,0005
Этиловый спирт	5,03 \pm 0,28*	4,87 \pm 0,34*	3,39 \pm 0,21*	1,4 \pm 0,018
Н-пропиловый спирт	0,06 \pm 0,0004*	0,29 \pm 0,04**	0,17 \pm 0,09*	0,091 \pm 0,0005

Продолжение таблицы 19

Изобутиловый спирт	$0,04 \pm 0,0002^*$	$0,05 \pm 0,004^*$	$0,08 \pm 0,004^{**}$	$0,008 \pm 0,0006$
Н-бутанол	$0,05 \pm 0,0007^*$	$0,06 \pm 0,001^*$	$0,09 \pm 0,003^{**}$	$0,029 \pm 0,0008$

Примечание: * - достоверность к контролю ($p < 0,05$),
 ** - достоверность к предыдущей группе ($p < 0,05$)

Полученные результаты дают основание считать, что значительное повышение концентрации альдегидов в перитонеальном выпоте при стерильном панкреонекрозе может выступать одним из отправных критериев для развития гнойно-некротического парапанкреатита.

При углубленном анализе также было установлено, что более высокую концентрацию спиртов и кетонов в перитонеальном выпоте при отсутствии регресса со стороны клинической картины заболевания, в определенной степени можно рассматривать как появление предпосылок для ускорения инфицирования брюшинного пространства.

Представленные данные свидетельствуют о том, что изменение концентрации продуктов промежуточного обмена в зависимости от неосложненного и осложненного течения заболевания очевидно. Наиболее высокий уровень концентрации токсических соединений в перитонеальном выпоте прослеживался в ранние сроки заболевания при потенциальном развитии гнойно-некротического парапанкреатита. По-видимому, их концентрация может выступать одним из критериев при прогнозировании течения панкреонекроза.

Что касается оценки объема жидкости в сальниковой сумке по данным УЗИ, то существенность различий была установлена между потенциальным развитием гнойно-некротического панкреатита и парапанкреатического инфильтрата в первые 3 суток госпитального периода и составила соответственно $115 \pm 29,4$ и $45 \pm 9,6$ мл. Объем жидкости в брюшной полости в первые 3-5 сутки заболевания имел тенденцию к увеличению при потенциальном развитии в дальнейшем гнойных осложнений.

Большую клиническую значимость в структуре эндогенной интоксикации также имеют процессы свободнорадикального окисления. Нами были изучены прогностические возможности ЭПР плазмы крови у 14 больных с панкреонекрозом. В группу контроля включались здоровые лица (8 доноров), их показатели были следующими: q-фактор 2,17, усредненное значение КПЦ принималось за 100%. Исследования плазмы крови показали значительное изменение спектра ЭПР при развитии эндогенной интоксикации. Прежде всего это проявляется снижением q-фактора до $2,12 \pm 0,021$ ($p < 0,001$) на фоне падения КПЦ в 2 раза ($50,0 \pm 7,65\%$, $p < 0,001$). При оценке количества парамагнитных центров их величина значительно снижалась. Внедряя в клиническую практику метод электронного парамагнитного резонанса, мы можем количественно определять свободные радикалы и в определенной степени прогнозировать осложненное течение заболевания.

Заключение

В наших исследованиях у большей части больных изменения вегетативного гомеостаза характеризовались превалированием тонуса симпатического звена. Со стороны индекса напряжения при потенциальном летальном исходе его значения возрастали на 41,2%. В первые сутки заболевания клинически значимых изменений со стороны вариационной пульсометрии в отношении развития в дальнейшем гнойных осложнений не отмечено.

Со стороны анализов крови был выявлен лейкоцитоз выше $17,0 \times 10^9$ ед/л, повышение СОЭ в общей группе превышало норму в 3 раза ($46,6 \pm 3,7$ мм/час), лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) составил в среднем $3,46 \pm 0,56$. Со стороны биохимических показателей появление холемии, повышение общего билирубина ($32,7 \pm 6,4$ мкмоль/л), трансаминаз (аланинаминотрансфераза $182,97 \pm 52,84$ МЕ/л, аспаратаминотрансфераза $227,31 \pm 79,4$ МЕ/л), щелочной

фосфатазы ($328,47 \pm 77$ ед/л), амилазы ($513,57 \pm 80,9$ ед/л), сахара крови ($7,69 \pm 0,57$ ммоль/л) и С-реактивного белка ($165,16 \pm 41,77$ мг/л). Во всех случаях имело место повышение диастазы мочи, которая в среднем составила $2426,64 \pm 570,47$ ед/л.

При развитии гнойно-некротического парапанкреатита (ГНП) повышение СОЭ было в 3 раза больше, чем в группе без гнойных осложнений ($p < 0,05$) и 2 раза больше, чем у группы больных с развитием панкреатического абсцесса. ЛИИ имел наиболее высокие значения при дальнейшем развитии гнойно-некротического парапанкреатита и в категории больных с летальным исходом и составил $6,7 \pm 0,3$ и $6,03 \pm 0,24$ соответственно, свидетельствуя о наличии полиорганной дисфункции у больных. При развитии ГНП ЛИИ превышал значения больных с парапанкреатическим инфильтратом на 100% ($p < 0,05$), а с панкреатическим абсцессом на 19%. Снижение эритроцитов, значительное повышение ЛИИ, СОЭ, глюкозы, С-реактивного белка, общего билирубина, высокая амилаземия на 1, 3, 5 сутки госпитального периода достоверно отмечается у больных с развитием в дальнейшем ГНП. При развитии панкреатического абсцесса имел место повышенный уровень СРБ и глюкозы крови относительно парапанкреатического инфильтрата ($p < 0,05$). Установленные отклонения в анализах при различных вариантах течения панкреонекроза позволяют использовать данные критерии для оценки тяжести состояния пациентов и прогнозирования возможного инфицирования очагов некроза.

При оценке тяжести больных по шкале SAPSII установлена существенность различий между парапанкреатическим инфильтратом и гнойно-некротическим парапанкреатитом ($p < 0,05$). При развитии в дальнейшем ГНП значения достигают $40,5 \pm 3,3$ баллов в ранние сроки заболевания.

В результате изучения содержания токсических продуктов метаболизма в перитонеальном выпоте выявлено, что при дальнейшем развитии гнойно-некротического парапанкреатита по сравнению с группой, где развился парапанкреатический инфильтрат, значительно повышается содержание в

перитонеальном выпоте ацетальдегида, пропионового, изовалерианового альдегидов, н-валерианового альдегида и изопрпилового альдегида, ацетона, метилизобутилкетона, пропилового спирта, изобутилового, бутилового спирта ($p < 0,05$), концентрация метилбутилкетона и этилового спирта снижается ($p < 0,05$). Накопление перечисленных токсинов в перитонеальном выпоте при развитии панкреатического абсцесса было аналогичным, но менее существенным ($p < 0,05$).

Отмечена существенность различий при оценке объема жидкости в сальниковой сумке по данным УЗИ. При потенциальном развитии не отграниченных гнойных процессов в первые 3 суток заболевания объем жидкости в сальниковой сумке составлял более $115 \pm 29,4$ мл.

Исследования плазмы крови для оценки процессов свободнорадикального окисления методом электронного парамагнитного резонанса показали значительное изменение спектра ЭПР при развитии эндогенной интоксикации. Это проявляется в снижении q-фактора до $2,12 \pm 0,021$ ($p < 0,001$) на фоне падения КПЦ в 2 раза ($50,0 \pm 7,65\%$, $p < 0,001$) относительно здоровых лиц.

ГЛАВА 4. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

4.1. Генетические аспекты острого панкреатита

Клиническая значимость генетической предрасположенности к панкреонекрозу достаточно неопределенная и требует дальнейшего изучения. Нами изучены полиморфизмы генов ADH1B, CYP2C19 (*2/*3) у пациентов с острым деструктивным панкреатитом в зависимости от пола, возраста, возникших осложнений заболевания. Учитывая, что количество лиц женского пола с острым деструктивным панкреатитом возрастает, в данной группе мы рассмотрели частоту полиморфизма генов, используя гендерное разделение. Выбор данных генов был обусловлен тем, что частота их полиморфизма, возможно, связана с повышенным риском развития острого панкреатита. Анализ частоты полиморфизма генов проведен у 72 пациентов с деструктивным панкреатитом в возрасте от 25 до 79 лет. Генетические тестирования у больных включались в стационарные исследования на базе клинико-диагностической лаборатории Ярославского государственного медицинского университета и проводились в период с 2020-2022гг.

Среди пациентов данной группы мужчин было 44 (61,1%), женщин 28 (38,9%). Все обследуемые пациенты были в экстренном порядке госпитализированы в хирургический стационар. Хирургическое лечение ограничилось пункцией и дренированием жидкостных скоплений у 36 больных (50%). Остальные больные получали только консервативное лечение в соответствии с существующими клиническими рекомендациями. В фазе асептического панкреонекроза для профилактики развития гнойных осложнений назначались антибиотики широкого спектра действия (меропенем, имипенем, ванкомицин и тиенам). Общая летальность составила 5,5 %. Длительность пребывания в хирургическом стационаре составляла от 4 дней до 3 месяцев.

В качестве контроля проводились исследования у 42 условно здоровых людей в возрасте от 20 до 55 лет, которые проходили плановое хирургическое лечение по поводу грыж передней брюшной стенки. Среди них мужчин было 17, женщин 25.

Анализ полиморфизма исследуемых генов с позиции возрастных категорий, пола представлен в таблице 20.

Таблица 20

Частота полиморфизма генов ADH1B и CYP2C19 у больных панкреонекрозом в зависимости от пола и возраста в группе с генетическим исследованием

Группа больных		Возраст		
		До 39 лет (n = 25)	От 40 до 59 лет (n = 31)	От 60 до 79 лет (n = 16)
Панкреонекроз (n = 72)	Мужчины (n = 44)	15 (20,8%)	24 (33,3%)	5 (7%)
	Женщины (n = 28)	10 (13,9%)	7 (9,7%)	11 (15,3%)
Группа контроля (n = 42)	Мужчины (n = 16)	9 (21,4%)	2 (4,8%)	6 (14,3%)
	Женщины (n = 26)	11 (26,2%)	8 (19%)	6 (14,3%)

Что касается тяжести состояния больных, то в фазу развития асептического панкреонекроза тяжесть состояния по шкале SAPSII была от 26,4 до 82,6 баллов и определялась потенциальными вариантами течения воспалительного процесса. В дальнейшем у больных с развитием гнойно-некротического парапанкреатита максимальная величина баллов в фазу асептического панкреонекроза составила $71,4 \pm 21,2$.

По клиническому течению перипанкреатический инфильтрат в данной выборке пациентов в динамике наблюдался у 48 пациентов (66,7%), панкреатический абсцесс у 8 (11,1%) и гнойно-некротический парапанкреатит у 16 (22,2%).

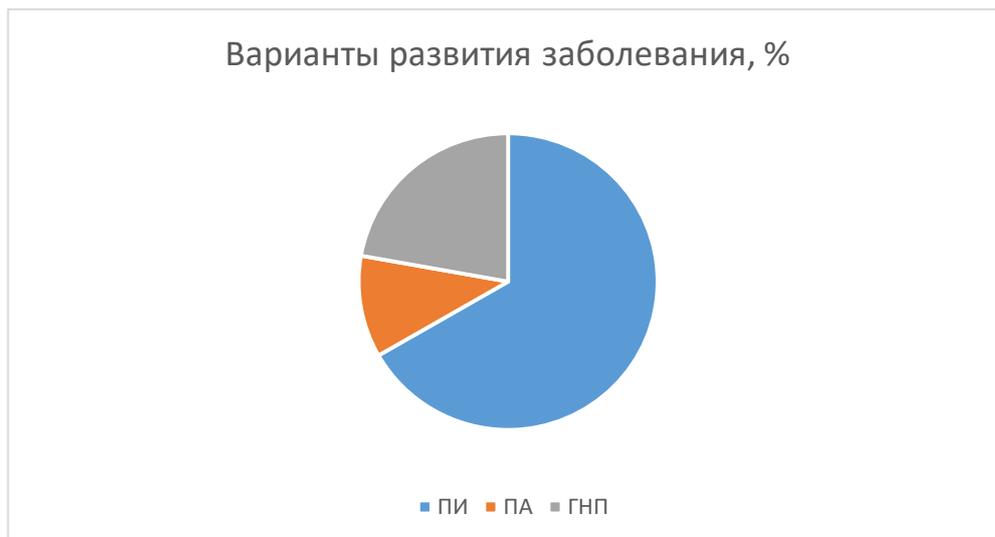


Рис. 3. Варианты развития заболевания.

Как видно из таблицы 21, высокая частота полиморфизма гена ADH1B (34,7%) характерна как для мужчин, так и для женщин. У лиц мужского пола встречалась с частотой 43,2%, у лиц женского пола вдвое меньше – 21,4%. В группе сравнения показатели существенно ниже и составили 2,4%. По общим данным мутации исследуемого гена встречались достоверно в 34,7% случаев ($p < 0,05$). Также из полученных данных следует то, что мутация гена ADH1B чаще ассоциирована с развитием заболевания у мужчин.

Частота мутации гена ADH1B при панкреонекрозе

Группа больных		Частота мутаций гена ADH1B (Arg47His)	
		ADH1*1 (норма)	ADH2*1 (мутация)
Панкреонекроз всего (n=72)		47 (65,3%)	25 (34,7%)*
Пол (n=72)	Мужчины (n=44)	25 (56,8%)	19 (43,2%)**
	Женщины (n=28)	22 (78,6%)	6 (21,4%)
Возраст (n=72)	До 39 лет (n=25)	20 (80%)	5 (20%)
	От 40 до 59 лет (n=31)	14 (45,2%)	17 (54,8%***)
	От 60 до 79 лет (n=16)	13 (81,3%)	3 (18,7%)
Группа сравнения (n=42)		41 (97,6%)	1 (2,4%)

Примечание: * - достоверность к группе контроля ($p < 0,05$)

** - достоверность к группе пациентов женского пола ($p < 0,05$)

*** - достоверность к другим возрастным группам ($p < 0,05$)

Что касается возрастного аспекта при мутации гена ADH1B, то наиболее часто деструктивный панкреатит в данной категории протекал у пациентов в возрасте от 40 до 59 лет (54,8%). Выявлена практически одинаково низкая частота полиморфизма гена ADH1B среди пациентов с началом заболевания в молодом (20%) и пожилом (18,7%) возрасте ($p < 0,05$).

Анализ полученных данных показал наличие у пациентов данной группы статистически значимых различий по частоте определяемых генов в зависимости от группы контроля, пола и в случаях к возрастной группе от 40-59 лет ($p < 0,05$).

В результате проведенных исследований была выявлена мутация варианта гена - СYP2C19*2 у 27 (37,5%) больных с панкреонекрозом. Данный генетический вариант у пациентов мужского пола определен в 29,5% наблюдений, а у женщин в 50%, что говорит о преобладании полиморфизма среди женщин ($p < 0,05$). В группе контроля полиморфизм варианта гена СYP2C19*2 выявлен в 4,8% случаев. Мутаций варианта гена - СYP2C19*3 у пациентов с панкреонекрозом и грыжами передней брюшной стенки выявлено не было (табл.22).

Таблица 22

Частота мутации при панкреонекрозе гена СYP2C19

Группа больных		Варианты гена СYP2C19			
		СYP2C19*2		СYP2C19*3	
		Норма	Мутация	Норма	Мутация
Панкреонекроз всего (n=72)		45 (62,5%)	27 (37,5%)*	72 (100%)	-
Пол (n=42)	Мужчины (n=44)	31 (70,5%)	13 (29,5%)	44 (100%)	-
	Женщины (n=28)	14 (50%)	14 (50%)**	28 (100%)	-
Возраст на момент начала заболевания (n=72)	До 39 лет (n=25)	19 (76%)	6 (24%***)	25 (100%)	-
	От 40 до 59 лет (n=31)	19 (61,3%)	12 (38,7%)	31 (100%)	-
	От 60 до 79 лет (n=16)	7 (43,8%)	9 (56,2%)	16 (100%)	-
Группа сравнения (n=42)		40 (95,2%)	2 (4,8%)	42 (100%)	-

Примечание: * - достоверность к группе контроля ($p < 0,05$)

** - достоверность к группе пациентов женского пола ($p < 0,05$)

*** - достоверность к другим возрастным группам ($p < 0,05$)

Что касается возраста на момент начала заболевания, то наблюдается тенденция к росту частоты мутаций с увеличением возраста. Так, в младшей возрастной группе доля мутаций варианта гена CYP2C19*2 составила 24%, в средней — 38,7%, в старшей — 56,2% ($p < 0,05$).

У пациентов мутации сразу в двух исследуемых генах (ADH1B, CYP2C19*2) среди мужчин были выявлены в 13 (29,5%) случаях, среди женщин в 6 (21,4%). Доля мутаций в возрастной категории младше 39 лет у 5 (20%) человек, от 40 до 59 лет у 12 (38,7%) человек, от 60 до 79 лет у 3 (18,7%).

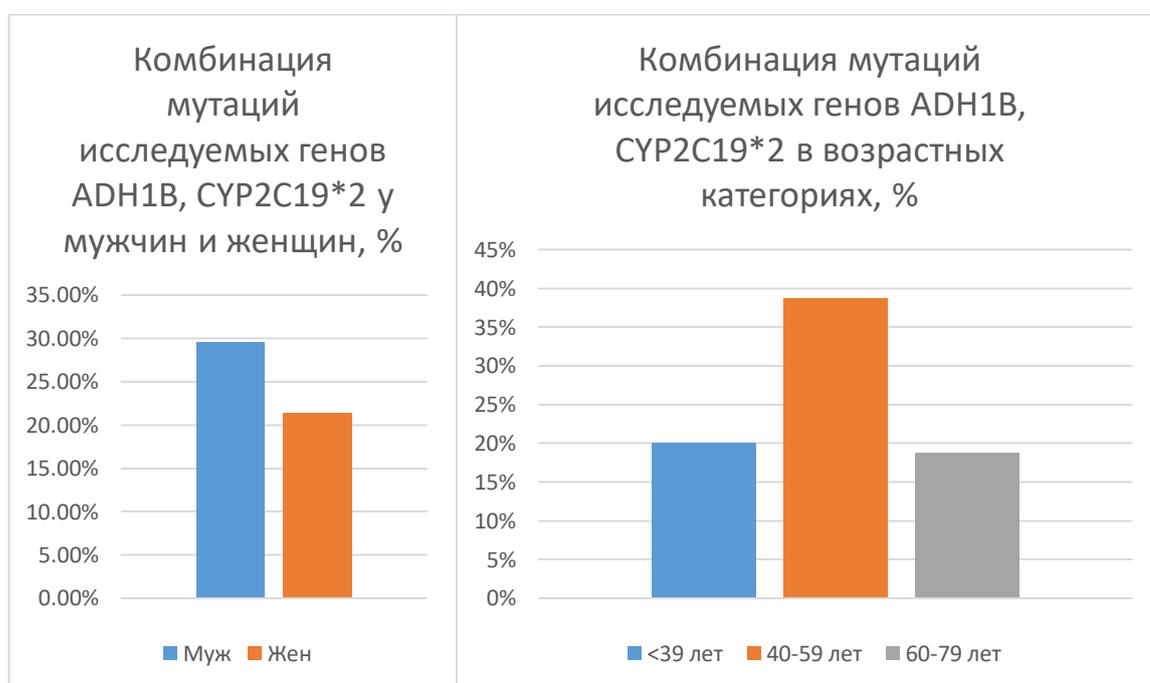


Рис. 4. Комбинации мутаций исследуемых генов в зависимости от пола и возраста.

Частота мутаций исследуемых генов нам также интересна с точки зрения результатов прогнозирования течения заболевания, а именно возникновения гнойных осложнений. Согласно полученным данным установлена определенная закономерность между частотой присоединения гнойных осложнений и частотой выявления мутаций в генах. Анализ таблицы 23 показал, что частота мутаций гена ADH1B наиболее выражена при появлении гнойных осложнений. При

панкреатическом абсцессе и гнойно-некротическом панкреатите мутации данного гена встречались у 50% и 43,8% больных соответственно. В тоже время при перипанкреатическом инфильтрате только в 29,2% случаев ($p<0,05$). Можно сделать вывод, что выявленные изменения, по-видимому, могут выступать в качестве критериев прогнозирования степени деструкции при данной патологии.

Таблица 23

Частота мутации генов ADH1B, CYP2C19 при различных вариантах течения деструктивного панкреатита

Гены/мутации	Варианты течения деструктивного панкреатита		
	Перипанкреатический инфильтрат (n=48)	Панкреатический абсцесс (n=8)	Гнойно-некротический парапанкреатит (n=16)
ADH1B Норма	34 (70,8%)	4 (50%)	9 (56,2%)
ADH1B Мутация	14 (29,2%)*	4 (50%)*	7 (43,8%)*
CYP2C19 Норма	32 (66,7%)	2 (25%)	11 (68,8%)
CYP2C19*2 Мутация	16 (33,3%)*	6 (75%)*	5 (31,2%)*
CYP2C19*3 Норма	48 (100%)	8 (100%)	16 (100%)

Примечание: % от числа пациентов в каждой группе

* - достоверность к группе контроля ($p<0,05$)

Что касается частоты мутации гена CYP2C19 (CYP2C19*2, CYP2C19*3), то она прослеживалась только со стороны варианта гена CYP2C19*2. Данный полиморфизм гена встречался с частотой 75% при панкреатическом абсцессе. В то же время при перипанкреатическом инфильтрате и гнойно-некротическом парапанкреатите частота мутаций была выше показателей нормы более чем в 8 раз, но существенных различий в них не прослеживалось. Можно предположить, что

частота мутации данного варианта гена может выступать в качестве предиктора только при потенциальном развитии панкреатического абсцесса. Вместе с тем мутаций со стороны варианта гена CYP2C19*3 при различных вариантах панкреонекроза не выявлено.

Интерпретируя данные таблицы, следует отметить, что у пациентов с панкреатитом, имеющих в анамнезе высокую частоту полиморфизма гена ADH1B и варианта гена CYP2C19*2 высокая вероятность (от 31,2% до 75%) возникновения гнойных осложнений при деструктивном панкреатите.

В случае комбинации мутаций в гене ADH1B и в варианте гена CYP2C19*2 имеются следующие данные в зависимости от варианта течения панкреонекроза: при развитии перипанкреатического инфильтрата комбинация мутаций выявлена в 14 (29,2%) случаях, при развитии панкреатического абсцесса в 4 (50%), гнойно-некротического парапанкреатита в 5 (31,2%), что является предиктором развития панкреатического абсцесса при полиморфизме гена ADH1B и варианта гена CYP2C19*2.

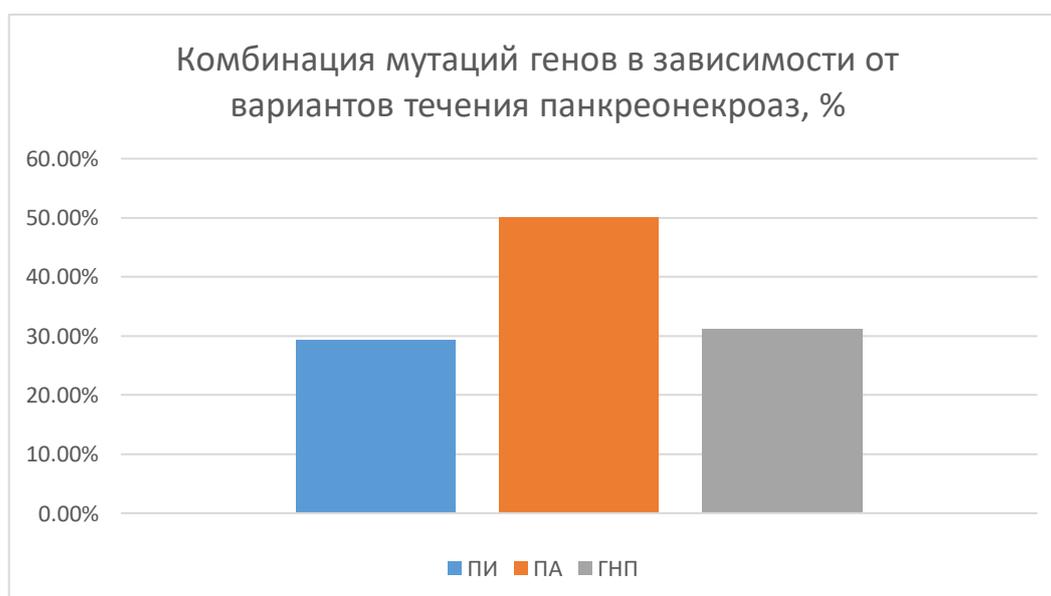


Рис. 5. Комбинация мутация генов в зависимости от вариантов течения панкреонекроза.

Как показано в таблице 24, среди оперированных пациентов с панкреонекрозом мутация гена ADH1B встречается с частотой 28%. Основную группу среди оперированных (57%) больных с выявленным полиморфизмом гена ADH1B составили пациенты, которым была показана лапароскопия в экстренном порядке. В 19% случаев выполнялись малоинвазивные хирургические вмешательства, а именно пункция и дренирование жидкостных образований под ультразвуковым контролем. Среди пациентов, пролеченных консервативно, полиморфные варианты гена ADH1B были обнаружены в 50%, что на 22% больше, чем у оперированных больных.

Таблица 24

Частота полиморфизма генов ADH1B, CYP2C19*2
в зависимости от метода лечения

Группа больных	ADH1B Мутация	CYP2C19*2 Мутация
Оперированные больные (n=50)	14 (28%)	19 (38%)
- Лапароскопия (n=14)	8 (57%)	6 (42,9%)
- Пункция и дренирование жидкостных образований (n=36)	7 (19%)	13 (36%)
Больные без операции (n=22)	11 (50%)*	8 (36,4%)
Всего (n=72)	25 (34,7%)	27 (37,5%)

Примечание: * - достоверность к группе больных без операции в анамнезе (p<0,05)

Вариант гена CYP2C19*2 встречался с частотой 38% среди больных, которым была выполнена операция. При лапароскопии в 42,9% случаях, среди пациентов, которым выполнены малоинвазивные вмешательства под ультразвуковым

контролем в 36%. Полиморфный вариант CYP2C19*3 у данных больных обнаружен не был. Согласно полученным данным, зависимость объема оперативного пособия и частоты выявления мутации в гене не прослеживалась. Частота комбинации полиморфизма генов ADH1B, CYP2C19*2 у пациентов с оперативным вмешательством составила 28%, при лапароскопии – 42,9%, при ограниченном оперативном пособии - малоинвазивных пункции и дренировании 19,4%, без оперативного пособия частота полиморфизмов комбинации генов составила 36,4%.

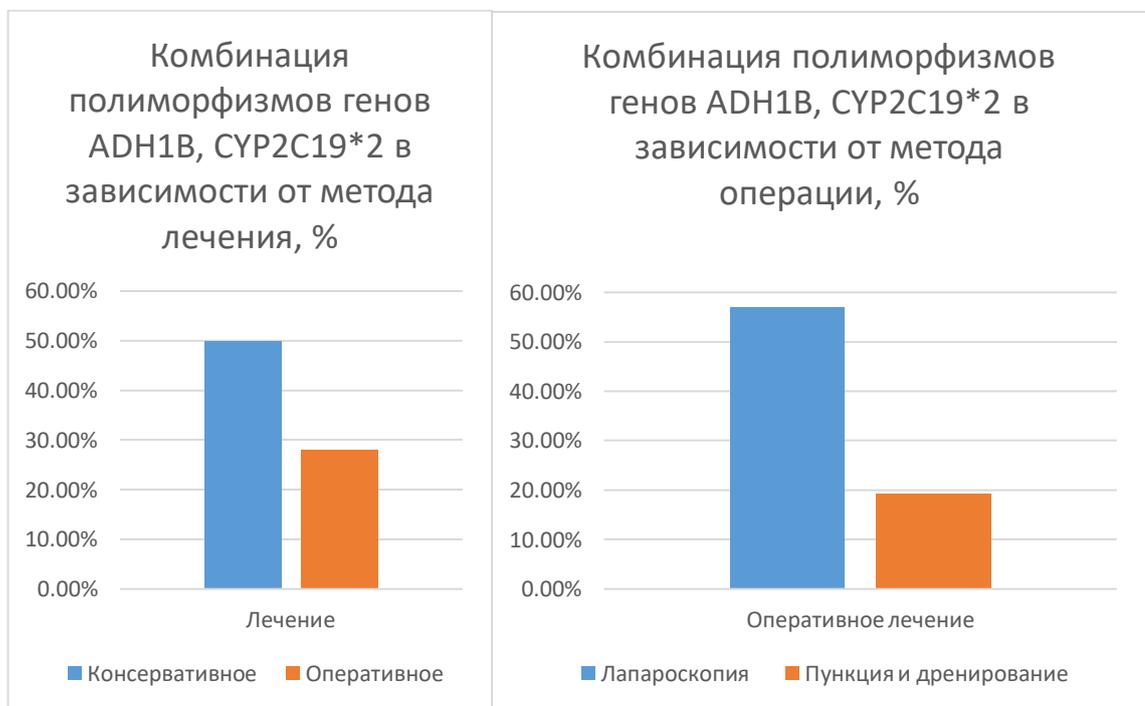


Рис. 6. Комбинация полиморфизмов генов в зависимости от метода лечения.

Согласно полученным данным, частота выявления комбинации полиморфизмов исследуемых генов не влияет на увеличение количества оперативных пособий.

Анализ таблицы 25 показал, что в группе с развитием перипанкреатического инфильтрата практически с одинаковой частотой 27,7% и 34% встречался полиморфизм генов ADH1B, CYP2C19*2 соответственно в группе выздоровевших

больных. В одном случае у единственного умершего пациента с перипанкреатическим инфильтратом выявлен полиморфизм гена ADH1B (100%).

Таблица 25

Частота полиморфизма генов ADH1B, CYP2C19*2
в зависимости от исходов заболевания

Группа больных / исход		Частота полиморфизма генов	
		ADH1B	CYP2C19*2
Перипанкреатический инфильтрат (n=48)	Выздоровление (n=47)	13 (27,7%)	16 (34%)
	Смерть (n=1)	1 (100%)*	-
Панкреатический абсцесс (n=8)	Выздоровление (n=8)	4 (50%)	6 (75%)
	Смерть (n=0)	-	-
Гнойно-некротический парапанкреатит (n=16)	Выздоровление (n=13)	5 (38,5%)	4 (30,8%)
	Смерть (n=3)	2 (66,7%)*	1 (33,3%)

Примечание: * - достоверность к группе умерших для каждого варианта течения заболевания (p<0,05)

В 50% наблюдений у выздоровевших больных при дальнейшем развитии панкреатического абсцесса определен полиморфизм гена ADH1B, а варианта гена CYP2C19*2 в 75% случаев, что говорит о том, что полиморфизм данного варианта гена преимущественно является предиктором развития панкреатического абсцесса. Смертельных исходов в этой группе наблюдений не было.

Полиморфизм гена ADH1B почти в 2 раза чаще, чем полиморфизм варианта гена CYP2C19*2 встречался у пациентов с гнойно-некротическим парапанкреатитом со

смертельным исходом (66,7%). По частоте встречаемости исследуемых полиморфизмов в группе выздоровевших различия выявлено не было ($p>0,05$).

Интерпретируя данные таблицы 25, можно сделать вывод, что статистически значимых отличий полиморфизма варианта гена CYP2C19*2 между группами со смертельным исходом и выздоровлением обнаружено не было. А полиморфизм гена ADH1B чаще ассоциирован с отрицательной динамикой течения заболевания, приводящей к смерти пациента. Возможно, имеющийся полиморфизм у пациентов способствует более тяжелому течению острого деструктивного панкреатита.

Как представлено в таблице 26, частота мутаций в гене ADH1B у женщин растет с увеличением случаев деструктивных гнойно-некротических процессов. Так, при развитии в дальнейшем перипанкреатического инфильтрата частота мутаций гена ADH1B составила 15,8%, при развитии панкреатического абсцесса — 33,3%, при развитии гнойно-некротического парапанкреатита — 33,3 %. Подобные данные получены и при изучении частоты варианта гена CYP2C19*2, частота мутаций которого также оказалась наиболее высока среди женщин, у которых развились отграниченные и не отграниченные гнойно-некротические процессы (100 %).

Женщины с острым деструктивным панкреатитом, у которых выявлен полиморфизм гена ADH1B, преимущественно получали консервативное лечение с частотой 57,1%. Однако при полиморфизме варианта гена CYP2C19*2 частота полиморфизма между оперированными больными и пролеченными консервативно не так уж различна. Так, полиморфный вариант выявлен у 42,9% женщин с консервативным лечением, тогда как при оперативном лечении полиморфизм выявлен у 52,4% пациенток.

Таблица 26

Частота полиморфизма генов ADH1B, CYP2C19*2 у женщин
в зависимости от вариантов течения, лечения и исходов заболевания

Группа больных (n=28)		Частота полиморфизмов генов	
		ADH1B (n=6)	CYP2C19*2 (n=14)
Варианты течения заболевания	Перипанкреатический инфильтрат (n=19)	3 (15,8%)	9 (47,4%)
	Панкреатический абсцесс (n=3)	1 (33,3%)	3 (100%)*
	Гнойно-некротический парапанкреатит (n=6)	2 (33,3%)	2 (100%)*
Лечение	Консервативное (n=7)	4 (57,1%) *	3 (42,9%)
	Оперативное (n=21)	2 (9,5%)	11 (52,4%)
Исход	Выздоровление (n=26)	5 (19,2%)	13 (50%)
	Смерть (n=2)	1 (50%)	1 (50%)

Примечание: * - достоверность внутри групп ($p < 0,05$)

При смертельном исходе заболевания одна пациентка имела полиморфизм гена ADH1B и полиморфизм варианта гена CYP2C19*2. Остальные мутации исследуемых генов выявлены у больных с благоприятным исходом заболевания в 19,2% и 50% случаев соответственно.

Частота полиморфизма генов ADH1B, CYP2C19*2 среди мужчин в зависимости от вариантов течения заболевания имеет отличие в большем проценте случаев наличия полиморфизма при дальнейшем развитии панкреатического абсцесса (60% для обоих генов). У мужчин с развитием распространенных гнойно-некротических процессов в отличие от формирования перипанкреатического инфильтрата разница в частоте полиморфизма составила 22,1% для гена ADH1B и 5,9% для варианта гена CYP2C19*2 (табл.27).

Таблица 27

Частота полиморфизма генов ADH1B, CYP2C19*2 у мужчин
в зависимости от вариантов течения, лечения и исходов заболевания

Группа больных (n=44)		Частота полиморфизмов генов	
		ADH1B (n=19)	CYP2C19*2 (n=13)
Варианты течения заболевания	Перипанкреатический инфильтрат (n=29)	11 (37,9%)	7 (24,1%)
	Панкреатический абсцесс (n=5)	3 (60%)	3 (60%)
	Гнойно-некротический парапанкреатит (n=10)	5 (50%)	3 (30%)
Лечение	Консервативное (n=15)	7 (46,7%)	5 (33,3%)
	Оперативное (n=29)	12 (41,4%)	8 (27,6%)
Исход	Выздоровление (n=42)	17 (40,5%)	13 (30,9%)
	Смерть (n=2)	2 (100%)*	-

Примечание: * - достоверность внутри групп ($p < 0,05$)

Наибольшая частота полиморфизмов генов зафиксирована при консервативном лечении. В группе со смертельным исходом умерло двое мужчин, у них был выявлен полиморфизм гена ADH1B, в группе выздоровевших больных полиморфизмы исследуемых генов выявлена в 40,5% и 30,9% случаев соответственно.

Согласно полученным данным, полиморфизмы исследуемых генов в отдельности у мужчин и женщин, как и в общей группе больных, чаще были зафиксированы при дальнейшем развитии распространенных форм деструктивных процессов, что, по-видимому, является предиктором данных вариантов течения заболевания.

Таблица 28

Влияние генов ADH1B, CYP2C19*2 на состояние вегетативное гомеостаза

Группа больных (n=72)	Частота полиморфизмов генов	
	ADH1B	CYP2C19*2
Эйтонический тонус ВНС (n=9)	2 (22,2%)	3 (33,3%)
Преобладание СНС (n=62)	22 (35,5%)*	24 (38,7%)
- умеренное (n=38)	12 (31,6%)	20 (52,6%)
- выраженное (n=24)	10 (41,7%)	4 (16,7%)
Преобладание ПСНС (n=1)	1 (100%)	-
- умеренное (n=1)	1 (100%)	-
- выраженное	-	-

Примечание: * - достоверность к группе больных с эйтоническим тонусом вегетативной нервной системы ($p < 0,05$)

Также нами был проведен анализ структуры полиморфизма генов относительно вегетативного гомеостаза. Из полученных данных следует, что наибольшая частота полиморфизма в исследуемых генах наблюдалась в группе пациентов с преобладанием симпатического звена вегетативной нервной системы (ВНС) (35,5% и 38,7%). Среди пациентов с сохраненным гомеостазом были выявлены мутации в гене ADH1B и в гене CYP2C19 в 2 (22,2%) и 3 (33,3%) случаях соответственно. При выраженном преобладании симпатической нервной системы (СНС) полиморфизм гена ADH1B встречался чаще (41,7%), чем при умеренном (31,6%). Полиморфизм варианта гена CYP2C19*2 напротив, встречался чаще более чем в 3 раза при умеренном влиянии симпатической нервной системы (52,6%), чем при выраженном (16,7%). В одном случае выявлен полиморфизм гена ADH1B при преобладании парасимпатической нервной системы (ПСНС) у одного больного. В связи с этим можно сделать вывод, что оказанное влияние на вегетативный гомеостаз с увеличением симпатической активности вегетативной нервной системы может быть связано с мутациями в исследуемых генах (табл.28).

Заключение

Проанализирован полиморфизм двух определяемых генов у 72 пациентов с острым деструктивным панкреатитом в зависимости от вариантов течения заболевания: с образованием перипанкреатического инфильтрата, панкреатического абсцесса, гнойно-некротического парапанкреатита, в зависимости от пола и возраста, от тонуса вегетативной нервной системы, подвергшихся консервативному и оперативному лечению.

Частота полиморфизма гена ADH1B среди пациентов с острым деструктивным панкреатитом составила 34,7%. Полиморфный вариант гена CYP2C19*2 выявлен в 37,5%, мутаций среди варианта гена CYP2C19*3 выявлено не было. В группе сравнения среди больных с грыжами передней брюшной стенки полиморфизм гена ADH1B был выявлен в 2,4% случаев, варианта гена CYP2C19*2 в 4,8%. Мутации гена ADH1B чаще наблюдались у мужчин (43,2%), чем у женщин (21,4%), а варианта гена CYP2C19*2 чаще у женщин (50%), чем у мужчин (29,5%).

Полиморфизм гена ADH1B был чаще выявлен у больных средней возрастной группы (54,8%) на момент начала заболевания, а варианта гена CYP2C19*2 в большей степени выявлен у больных старшей возрастной группы (56,2%). Можно сделать вывод, что повышение частоты мутаций гена ADH1B ассоциировано с развитием деструктивного панкреатита у мужчин в возрасте от 40 до 59 лет. Частота мутаций в гене CYP2C19*2 встречалась чаще среди женщин, чем среди мужчин и повышалась с увеличением возраста на момент начала заболевания.

При формировании у пациентов перипанкреатического инфильтрата частота полиморфизма гена ADH1B составляла 29,2%, при развитии панкреатического абсцесса и гнойно-некротического панкреатита достигала соответственно 50% и 43,8%. Частота полиморфизма варианта гена CYP2C19*2 при развитии перипанкреатического инфильтрата 33,3%, панкреатического абсцесса 75%, гнойно-некротического парапанкреатита 31,2%. Увеличение частоты мутации гена

ADH1B ассоциировано с формированием панкреатического абсцесса и гнойно-некротического панкреатита, а гена CYP2C19 преимущественно только панкреатического абсцесса.

При наличии в анамнезе оперативного пособия частота мутации в гене ADH1B составила 28%, в варианте гена CYP2C19*2 38%, а при консервативном лечении 50% и 36,4% соответственно, из чего следует, что частота выявления комбинации полиморфизмов исследуемых генов не влияет на увеличение количества оперативных пособий. В зависимости от объема оперативного вмешательства частота полиморфизмов в исследуемых генах доминировала в группе больных, которым была выполнена лапароскопия в экстренном порядке (57% и 42,9%).

В зависимости от исхода течения заболевания наибольшая частота полиморфизма для гена ADH1B выявлена при развитии перипанкреатического инфильтрата (100%) и гнойно-некротического парапанкреатита (66,7%) при смертельном исходе, при выздоровлении при развитии панкреатического абсцесса (50%), смертельных исходов в этой группе не наблюдалось. Частота полиморфизма варианта гена CYP2C19*2 доминировала у пациентов с благоприятным исходом заболевания до 75% случаев, наблюдался один смертельный исход при развитии гнойно-некротического парапанкреатита.

Выявлено, что частота мутаций в гене ADH1B и варианте гена CYP2C19*2 у женщин растет с увеличением случаев деструктивных гнойно-некротических процессов. Частота мутаций генов ADH1B, CYP2C19*2 среди мужчин в зависимости от вариантов течения заболевания имеет отличие в большем проценте случаев наличия полиморфизма при дальнейшем развитии панкреатического абсцесса.

У больных с полиморфизмом генов ADH1B, CYP2C19*2 отмечено преобладание симпатического звена нервной системы (35,5% и 38,7% соответственно). При умеренном преобладании симпатической нервной системы полиморфизм варианта гена CYP2C19*2 встречался в 5 раз чаще (52,6%), чем при

выраженном, а при полиморфизме гена ADH1B наоборот, мутации чаще встречались при выраженном преобладании СНС (41,7%). У пациентов с эйтоническим тонусом вегетативной нервной системы полиморфные варианты исследуемых генов выявлены с частотой не более 33,3%. У одного пациента выявлена мутация гена ADH1B при умеренном преобладании парасимпатической нервной системы.

Полученные данные, по-видимому, могут являться отправными для реализации персонализированного подхода при лечении данного контингента больных.

ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

5.1. Возможности прогнозирования острого асептического деструктивного панкреатита

Проблема прогнозирования развития осложненного течения острого деструктивного панкреатита в настоящее время остается очень актуальной. Исследования, проведенные в различное время, к сожалению, не привели к однозначному решению данного вопроса. Принимая во внимание основные положения доказательной медицины для решения данной проблемы, нами был использован многофакторный анализ методами логистической регрессии и дискриминантного анализа. Проводился нелинейный регрессионный анализ, в задачу которого входил анализ связи между несколькими независимыми переменными (предикторами). Для оценки качества моделей использовались регрессионные коэффициенты и такие показатели, как прогностическая мощность, доверительный интервал для отношения шансов по каждой переменной. Клиническое исследование проводилось ретроспективно. Проанализированные данные были получены из медицинских карт больницы в период с 2017 по 2022 год. Письменное информированное согласие было получено от всех пациентов. Нами была предпринята попытка прогнозирования наличия осложнений острого асептического деструктивного панкреатита, а именно возникнут ли у больного следующие осложнения или нет: перипанкреатический инфильтрат, панкреатический абсцесс, гнойно-некротический парапанкреатит. Для этого была проведена группировка существующего набора данных и разделение больных на две группы. Первая группа включала 274 пациента с острым деструктивным панкреатитом, у которых развились осложнения: перипанкреатический инфильтрат, панкреатический абсцесс, гнойно-некротический парапанкреатит.

Вторая контрольная группа включала 50 пациентов с острым асептическим деструктивным панкреатитом без перечисленных осложнений. Прогнозирование осуществлялось с учетом средних значений показателей, полученных на 1, 3, 5 сутки от начала заболевания. Это были показатели (переменные) кардиоинтервалографии: АМО (амплитуда моды), ИН (индекс напряжения); показатели оценки сердечно-сосудистой системы: МОС (минутный объем сердца), ПСС (периферическое сосудистое сопротивление); баллы шкалы оценки тяжести состояния SAPSII; вариант проведенной операции; сроки поступления в стационар; этиология заболевания. Для выбора переменных использовалась регрессионная прогностическая модель, которая позволила нам последовательно методом редукции множества признаков исключить несущественные переменные, сохранив наиболее важные переменные, отличающие группы друг от друга, для прогнозирования наличия осложнений. Для оценки прогностического влияния каждого из признаков, а также их возможной комбинации были использованы Receiver Operating Characteristic (ROC) Analysis и логистический регрессионный анализ. Данная модель, состоящая из количественных и качественных признаков, оказалась статистически значимой ($p < 0,0001$). Прогностическая мощность (коэффициент конкордации) составила 91%. Доверительный интервал от 90,6% до 96,2% (рисунок 7).

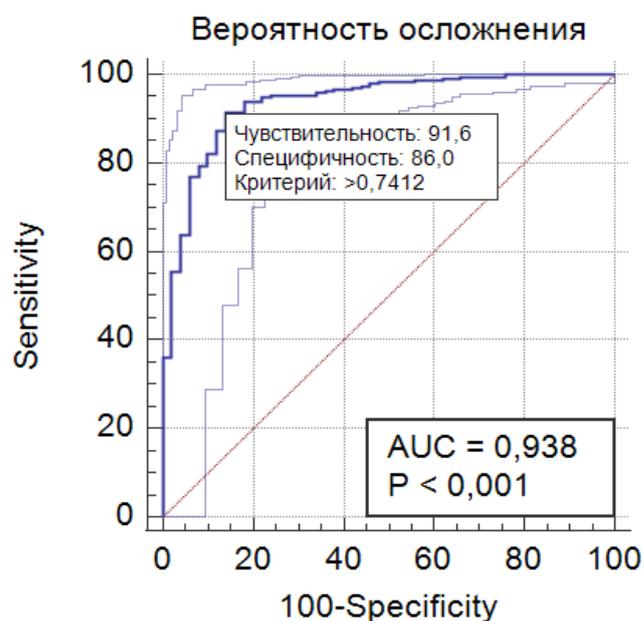


Рис. 7. ROC-кривые независимых переменных.

В дальнейшем по результатам логистической регрессии построено регрессионное уравнение. Для оценки статистической значимости всего уравнения в целом вычислялся χ^2 . С помощью критерия Хосмера-Лемешова оценивалось качество подгонки путём сравнения наблюдаемых частот и расчётных. В случае хорошего согласия для этой статистики уровень значимости составил более 5%. Формула уравнения логистической регрессии выглядит так:

$$\text{ППосл} = \text{АМ0} \times \text{ЗнП1} + \text{ИН} \times \text{ЗнП2} + \text{МОС} \times \text{ЗнП3} + \text{ПСС} \times \text{ЗнП4} + \text{SAPSII} \times \text{ЗнП5} + \text{ВО} \times \text{ЗнП6} + \text{СП} \times \text{ЗнП7} + \text{ЭЗ} \times \text{ЗнП7} + \text{Кон},$$

где ЗнП1...7 - коэффициент для соответствующего образца переменной, Кон - константа для данной совокупности, ППосл – результат решения уравнения, АМ0 – амплитуда моды, ИН – индекс напряжения, МОС – минутный объем сердца, ПСС – периферическое сосудистое сопротивление, SAPSII – баллы шкалы оценки тяжести, ВО – вариант проведенной операции, СП – сроки поступления в стационар, ЭЗ – этиология заболевания.

Коэффициенты и стандартные ошибки

Переменные	Коэффициент	Стандартная ошибка	Wald	P
АМ0,% вп	0,11540	0,022993	25,1883	<0,0001
SAPSII	0,057594	0,021117	7,4387	0,0064
Варианты операций	0,65631	0,24858	6,9710	0,0083
ИН, усл.ед. вп	-0,0017707	0,00043851	16,3057	0,0001
МОС цг	0,0010290	0,00030593	11,3136	0,0008
ПСС цг	0,00060773	0,00028559	4,5282	0,0333
Сроки поступления в стационар	0,67365	0,23414	8,2778	0,0040
Этиология	-1,29324	0,35639	13,1676	0,0003
Константа	-11,80512	42,12335	0,07854	0,7793

Для некоторых переменных предусмотрена перекодировка значений для вставки в формулу:

Перекодировка значений переменных

Переменные	Варианты	Значения для вставки в формулу
Сроки поступления в стационар (СП)	На 1 сутки	101
	На 2 сутки	102
	На 3 сутки	103
	На 4 сутки	104
Этиология заболевания (ЭЗ)	Опухоль	101
	Травма	102
	Желчекаменная болезнь	103
	Алкоголь	104
	Неизвестно	105
Варианты операций (ВО)	Нет	101
	Дренирование под УЗИ	102
	Лапароскопия с дренированием	103
	Лапаротомия с дренированием	104
	Лапаротомия (люмботомия) со вскрытием гнойных затеков	105

Если прогностический коэффициент ниже или равен 0,7412, то прогнозируют низкую вероятность осложнений в виде образования перипанкреатического инфильтрата, панкреатического абсцесса, гнойно-некротического парапанкреатита острого асептического деструктивного панкреатита, а если выше - то прогнозируют высокую вероятность этих осложнений.

Для статистического анализа использовалась программа MedCalc® Statistical Software version 22.026 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024).

Операционные характеристики прогностической модели представлены в следующих таблицах 31-32.

Таблица 31

Анализ кривой ROC

Площадь под кривой ROC (AUC)	0,938
Стандартная ошибка	0,0184
95% Доверительный интервал	0,906 to 0,962

Таблица 32

Операционные характеристики модели

Индекс Юдена J	0,7761
Связанный критерий	>0,7412145
Чувствительность	91,61
Специфичность	86,00

Методами многомерной статистики выделены достоверно значимые показатели, которые влияют на развитие осложнений асептического панкреонекроза с высокой степенью прогностической мощности, и объединение которых усиливает прогностическую модель.

Клинический пример.

Пример 1. Пациент М., 46 лет, был госпитализирован в хирургическое отделение по экстренным показаниям с клиникой острого деструктивного панкреатита на фоне употребления алкоголя на 1 сутки от начала заболевания. Показатели вариационной пульсометрии на основании ЭКГ на момент поступления: АМо - 60,4%, ИН - 511,2 усл.ед. Показатели сердечно-сосудистой системы: МОС - 5100 мл/мин, ПСС – 3000 дин/с/см⁻⁵. Баллы SAPSII составили – 27,3 балла. По экстренным показаниям была выполнена лапароскопия с санацией и дренированием. Выполнено решение уравнения регрессии:

$$\text{ППосл} = 60,4 \times 0,1154 + 511,2 \times (-0,0017707) + 5100 \times 0,001029 + 3000 \times 0,00060773 + 27,3 \times 0,057594 + 103 \times 0,65631 + 101 \times 0,67365 + 104 \times (-1,29324) - 11,80512 = 4,077$$

В результате решения регрессионного уравнения полученное значение оказалось выше прогностического коэффициента, который равен 0,7412, что означает наличие высокого риска развития перипанкреатического инфильтрата, панкреатического абсцесса, гнойно-некротического парапанкреатита. При дальнейшем наблюдении у пациента развился перипанкреатический инфильтрат.

Далее нами был проведен дискриминантный анализ прогнозирования в ранние сроки заболевания (первые 5 суток) оценки вероятности развития в дальнейшем одного из вариантов течения асептического панкреонекроза: развитие перипанкреатического инфильтрата или панкреатического абсцесса, или гнойно-некротического парапанкреатита и, как следствие, оценка выбора метода лечения.

Для этого была проведена группировка существующего набора данных. В исследование вошли 274 пациента с острым деструктивным панкреатитом, у которых развились осложнения: перипанкреатический инфильтрат, панкреатический абсцесс, гнойно-некротический парапанкреатит. Соответственно они были разделены на 3 группы. Методами многомерной статистики выделены достоверно значимые показатели, влияющие друг на друга и на развитие того или

инового варианта течения заболевания. Прогнозирование осуществлялось с учетом средних значений показателей, полученных на 1, 3, 5 сутки от начала заболевания. К таким показателям (переменным) относятся: пол; наличие мутаций в генах ADH1B, CYP2C19; показатели кардиоинтервалографии: M0 (мода), AM0 (амплитуда моды), ΔX (вариационный размах); показатель оценки сердечно-сосудистой системы - CO (систолический объем сердца); баллы шкалы оценки тяжести состояния SAPSII.

Описание и обоснование проводимых статистических процедур

Для определения совокупного влияния учитываемых параметров на различия между группами (т.е. на варианты развития патологических процессов), а также предельных собственных значений для каждой группы, необходимо было применить методы математического моделирования, учитывающие большой набор параметров оценки состояния, и исследовать информацию о взаимодействии изучаемых характеристик. Для этого используются процедуры дискриминантного анализа. Это позволяет ответить на следующие вопросы: можно ли отличить одну группу от другой по заданному набору параметров оценки состояния. В какой степени эти переменные могут обеспечить дифференциацию? Какие переменные наиболее прогностически «благоприятны».

Основная идея дискриминантного анализа заключается в том, чтобы определить, различаются ли группы по среднему значению переменной (или линейной комбинации переменных), а затем использовать эту переменную для предсказания принадлежности нового члена к определенной группе.

Дискриминантный анализ проводился с использованием метода пошагового включения с учетом эффекта мультиколлинеарности. На каждом шаге изучались все переменные исследования для выявления переменной, которая в наибольшей степени способствовала различиям между группами. На этом шаге переменная включалась в модель и переходила на следующий шаг. После первой процедуры дискриминантного анализа были подсчитаны случаи, которые были неправильно

классифицированы. Это свидетельствовало о том, что они не принадлежат к выделяемым группам. Дискриминантный анализ позволил провести первую классификацию на основе различий в группах, которые могут быть включены в базовый состав. После этого, набор переменных снова сокращался, и для новых наблюдений этот набор переменных позволял не только получить соответствующее классификационное значение для каждой переменной в матрице классификации, но и предсказать распределение группировок, получив значение лямбды Уилкса (λ), характеризующее степень дифференциации выявленных переменных. Значение лямбды Уилкса трактовалось следующим образом. Значение лямбды Уилкса равное 1, указывает на отсутствие дискриминации, а значение, близкое к нулю – на хорошую дискриминацию.

После первоначальной процедуры дискриминантного анализа были подсчитаны случаи, которые были неправильно классифицированы. После их исключения анализ повторялся, лямбда Уилкса (λ) уменьшалась, а комбинация переменных варьировалась. Проводя анализ несколько раз подряд, учитывая и исключая ошибочные классификации, удалось значительно снизить значение λ Уилкса, получив удовлетворительный набор дискриминантных переменных.

Дискриминантный анализ проводился как для базы, содержащей базовый набор обследований. После построения матрицы классификационных функций для каждой переменной в модели были разработаны формулы дискриминантного анализа, применимые к каждому пациенту, которые решались три раза для каждого вида лечения, полученные значения сравнивались, и выбиралось лечение с наибольшим значением. Формула дискриминантного анализа выглядит следующим образом:

$$\text{Патологический процесс (ПП)} = \text{П}_1 \times \text{ЗнП}_1 + \text{П}_2 \times \text{ЗнП}_2 + \dots + \text{П}_x \times \text{ЗнП}_x + \text{Кн},$$

где $\text{ЗнП}_{1..2,x}$ – наблюдаемое значение соответствующей переменной выборки; Кн – константа для данной выборки; ПП – результат решения уравнения как позиция, указанная для данного пациента в качестве категориального значения в

дискриминантном уравнении. Решив это уравнение три раза, т.е. для каждого варианта патологии, можно получить соответствующее категориальное значение. Каждый новый случай будет принадлежать к той группе, которая алгебраически максимизирует классификационное значение.

Качество предлагаемых решений оценивалось процедурой ROC-анализа с расчетом значимых показателей и построением характеристических кривых.

Для статистического анализа использовались программы STATISTICA (TIBCO Software Inc. Data Science Workbench, version 14. <http://tibco.com>; 2022) и MedCalc® Statistical Software version 22 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023) в среде Windows.

Описание процедур дискриминации

Параметры иницирующей процедуры дискриминантного анализа по всем вошедшим в анализ переменным для трех вариантов развития патологических процессов представлены в таблице 33.

Таблица 33

Параметры иницирующей процедуры дискриминантного анализа по значимым переменным

Переменная	Показатель					
	лямбда Уилкса	частная лямбда	F-критерий(2,255)	p-значение	Толерантность	R-квадрат
Пол	0,216944	0,954245	6,1135	0,002551	0,575691	0,424309
Возрастная категория	0,209976	0,985911	1,8220	0,163803	0,845051	0,154949
Длительность заболевания	0,208857	0,991192	1,1330	0,323684	0,961853	0,038147
Сроки поступления	0,209029	0,990376	1,2390	0,291410	0,830606	0,169394
Этиология	0,210251	0,984618	1,9919	0,138560	0,824035	0,175965
Генные полиморфизмы	0,623775	0,331878	256,6770	0,000000	0,671548	0,328452
Кол-во выпота	0,208504	0,992868	0,9159	0,401486	0,846848	0,153152
Варианты операций	0,208714	0,991869	1,0452	0,353138	0,941463	0,058537
МОС	0,207579	0,997293	0,3460	0,707816	0,766956	0,233044

Продолжение таблицы 33

СОС	0,208052	0,995025	0,6375	0,529461	0,569474	0,430526
СО	0,214150	0,966694	4,3929	0,013314	0,860037	0,139963
ПСС	0,210094	0,985355	1,8950	0,152426	0,712859	0,287141
М0, с	0,223716	0,925357	10,2847	0,000051	0,604717	0,395284
АМ0, %	0,214444	0,965367	4,5742	0,011176	0,575691	0,424309
ΔХ, с	0,214903	0,963305	4,8569	0,008509	0,845051	0,154949
ИИ, усл.ед.	0,212066	0,976192	3,1095	0,046318	0,684825	0,315175
SAPSII	0,222637	0,929840	9,6203	0,000094	0,648378	0,351622

Примечание: лямбда Уилкса=0,20702, аппроксимированное значение F (34,510)=17,968, p<0,0000.

Оценивание возможностей дискриминации данных проводилось выделением статистически значимых канонических корней и распределением наблюдаемых значений в двумерной системе координат процедурой канонического анализа. В таблице 34 представлены вычисленные квадраты расстояния Махаланобиса между рассматриваемыми процессами.

Таблица 34

Квадраты расстояния Махаланобиса

	1-Инфильтрат	2-Абсцесс	3-Флегмона
1-Инфильтрат	0,00000	27,53457	8,023257
2-Абсцесс	27,53457	0,00000	8,575428
3-Флегмона	8,02326	8,57543	0,000000

В таблицах 35, 36 и 37 представлены выделенные статистически значимые канонические корни, матрица факторной структуры и средние значения канонических переменных.

Таблица 35

Критерий хи-квадрат с выделенными корнями

канонические корни	Собств. знач.	Канонич. R	Уилкса Лямбда	Хи-квад.	p-уров.
1	3,044115	0,867598	0,207017	414,2127	0,000000
2	0,194455	0,403483	0,837202	46,7326	0,000075

Матрица факторной структуры

Переменная	Кор. 1	Кор. 2
Пол	0,080321	-0,092801
Возрастная категория	-0,132116	-0,172166
Длительность заболевания	0,052453	0,102046
Сроки поступления	0,055238	-0,149567
Этиология	0,004127	-0,034248
Генные полиморфизмы	-0,792190	-0,042713
Кол-во выпота	-0,025049	-0,115258
Варианты операций	0,005971	-0,141429
МОС	0,051171	-0,130359
СОС	0,100937	0,058608
СО	0,100393	-0,174614
ПСС	-0,105390	-0,279651
М0, с	-0,119612	-0,293406
АМ0, %	0,133005	-0,401334
ΔX , с	-0,084634	-0,385911
ИН, усл.ед.	-0,235127	0,135406
SAPSI	-0,016903	0,051927

Таблица 37

Средние значения канонических переменных

Переменная	Кор. 1	Кор. 2
1-Инфильтрат	1,12730	0,113554
2-Абсцесс	-4,06331	0,883076
3-Флегмона	-1,59027	-0,685217

По результатам канонического анализа, для визуализации того, как функции дискриминируют между тремя группами, была построена диаграмма рассеяния (рисунок 8) значений дискриминирующих переменных (по виду патологического процесса).

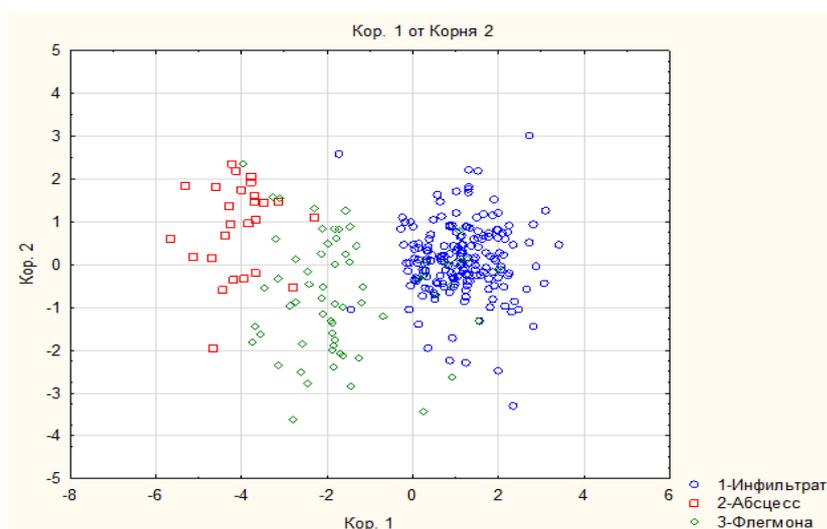


Рис. 8. Диаграмма рассеяния значений дискриминирующих переменных – первый процедурный вариант.

В данном случае после первой процедуры дискриминантного анализа получено достаточно высокое значение лямбды Уилкса, и также значительное количество ошибок классификации, что потребовало выполнения дополнительных процедур дискриминации до получения минимально возможных значений лямбды Уилкса и минимизации ошибок классификации.

Произведено несколько последовательных процедур учета и исключения всех ошибок классификации, что позволило добиться значимого снижения лямбды (от 0,22 до 0,04) Уилкса и устраивающего клинически значимого набора дискриминирующих переменных.

Параметры финализирующей процедуры дискриминантного анализа по всем вошедшим в анализ переменным для трех вариантов развития патологических процессов представлены в таблице 38.

Таблица 38

Параметры финализирующей процедуры дискриминантного анализа по значимым переменным

Переменная	Показатель					
	лямбда Уилкса	частная лямбда	F-критерий(2,264)	p-значение	Толерантность	R-квадрат
Пол	0,024065	0,094875	7,1304	0,000964	0,616059	0,383941
Гены	0,070152	0,032546	273,5701	0,000000	0,729731	0,270269
SAPSII	0,025138	0,090827	13,3308	0,000003	0,727035	0,272965
ИН, усл.ед.	0,023244	0,098226	2,3833	0,042329	0,719856	0,280144
СО	0,023519	0,097080	3,9691	0,020029	0,952713	0,047287
АМ0, %	0,023578	0,096837	4,3110	0,014378	0,790907	0,209092
?X, с	0,023905	0,095510	6,2053	0,002325	0,816820	0,183180
М0, с	0,024511	0,093150	9,7066	0,000086	0,625188	0,374812

Примечание: лямбда Уилкса=0,03702, аппроксимированное значение F (16,528)= 36,062, p< 0,0000.

Оценивание возможностей дискриминации данных проводилось выделением статистически значимых канонических корней и распределением наблюдаемых значений в двумерной системе координат процедурой канонического анализа. В таблице 39 представлены вычисленные квадраты расстояния Махаланобиса между рассматриваемыми процессами.

Таблица 39

Квадраты расстояния Махаланобиса

	1-Инфильтрат	2-Абсцесс	3-Флегмона
1-Инфильтрат	0,00000	25,83562	7,202067
2-Абсцесс	25,83562	0,00000	7,753039
3-Флегмона	7,20207	7,75304	0,000000

В таблицах 40, 41 и 42 представлены выделенные статистически значимые канонические корни, матрица факторной структуры и средние значения канонических переменных.

Таблица 40

Критерий хи-квадрат с выделенными корнями

канонические корни	Собств. знач.	Канонич. R	Уилкса Лямбда	Хи-квад.	р-уров.
1	2,839852	0,859984	0,228325	395,0936	0,000000
2	0,140597	0,351092	0,876734	35,1900	0,000010

Таблица 41

Матрица факторной структуры

Переменная	Кор. 1	Кор. 2
Пол	-0,083393	0,105473
Гены	0,820037	0,086324
SAPSII	0,017633	-0,060296
ИН, усл.ед.	0,243771	-0,148522
СО	-0,104383	0,200769
AM0, %	-0,138727	0,465903
?X, с	0,086632	0,457682
MO, с	0,123081	0,350491

Таблица 42

Средние значения канонических переменных

Переменная	Кор. 1	Кор. 2
1-Инфильтрат	-1,08452	-0,098924
2-Абсцесс	3,95747	-0,742302
3-Флегмона	1,51028	0,585966

По результатам канонического анализа, для визуализации того, как функции дискриминируют между тремя группами, была построена диаграмма рассеяния (рисунок 9) значений дискриминирующих переменных (по виду патологического процесса).

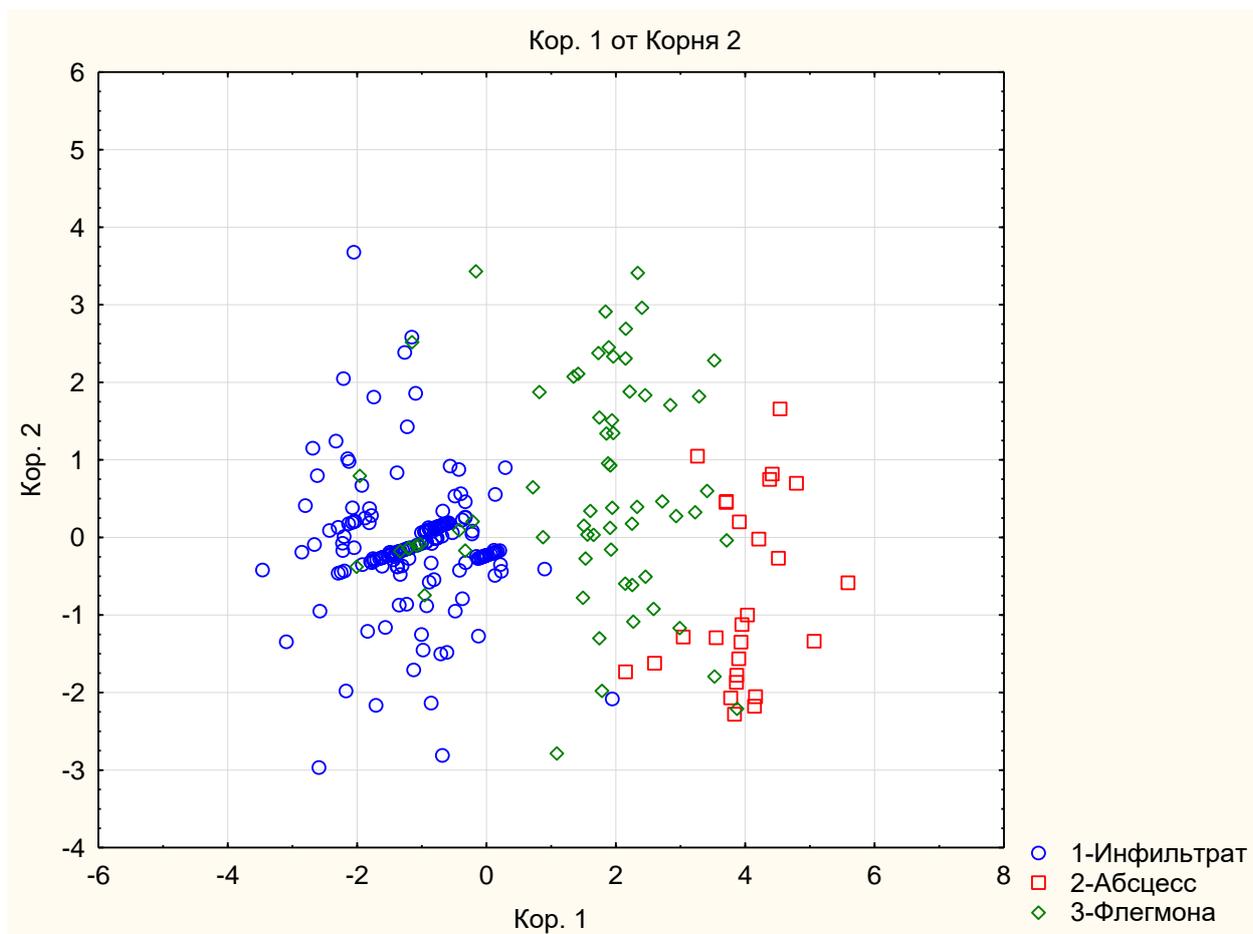


Рис. 9. Диаграмма рассеяния значений дискриминирующих переменных – окончательный процедурный вариант.

Для предсказания того, к какой из групп наиболее вероятно будет отнесен патологический процесс у каждого конкретного больного, была проведена процедура классификации. Результатом проведенной классификации стала матрица функций классификации (таблица 43), содержащая все учтенные наблюдения, корректно классифицированные на диагонали матрицы.

Матрица функций классификации

Переменные	Группы		
	1-Инфильтрат	2-Абсцесс	3-Флегмона
Пол	580,7	577,0	579,2
Гены	232,9	242,1	237,7
SAPSII	7,6	7,8	7,7
ИН, усл.ед.	1,8	1,8	1,8
СО	11,9	11,6	11,9
АМО, %	9,3	9,2	9,4
?X, с	-1655,2	-1650,6	-1621,9
МО, с	1707,7	1694,2	1714,2
Константа	-43244,5	-43815,1	-43606,3

Полученные функции классификации позволили вычислить классификационные значения (метки) для вновь изучаемых объектов по формуле. В итоге, для решения вопроса, к какой группе относится новый объект исследования, необходимо закодированное число, характеризующее учитываемую переменную подставить в формулу:

$$ПП = П1 \times ЗнП1 + П2 \times ЗнП2 + \dots + Пx \times ЗнПx + Кн,$$

где $ЗнП1..2,x$ – наблюдаемое значение соответствующей переменной выборки; $Кн$ – константа для данной выборки; $ПП$ – результат решения уравнения как классификационное значение уравнения дискриминации. Решая данное уравнение трижды, то есть для каждого патологического процесса, получаем соответствующее классификационное значение. Каждый новый случай будет относиться к той группе, для которой вычисленное классификационное значение максимально алгебраически.

Для оценки качества предлагаемого решения был использован ROC-анализ. Операционные характеристики модели представлены в таблице 44.

Прогностическая мощность составила 91,49%. Доверительный интервал от 84,85% до 95,35%. При построении прогностической модели был достигнут

диапазон вариабельности величин в пределах обозначенных цифр: 42162,53 – 44716,99.

Таблица 44

Операционные характеристики прогностической модели

Показатель	Значение	«-» 95% ДИ	«+» 95% ДИ
Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,969	0,941	0,986
чувствительность (Se)	95,59	87,6	99,1
специфичность (Sp)	87,38	82,1	91,6
предсказательная ценность положительного результата (PPV)	71,4	63,5	78,2
предсказательная ценность отрицательного результата (NPV)	98,4	95,2	99,5
отношение правдоподобия положительного результата теста (PLR)	7,57	5,27	10,89
отношение правдоподобия отрицательного результата теста (NLR)	0,05	0,017	0,15
индекс Юдена (J)	0,8297	0,7572	0,881
диагностическая эффективность теста (точность) (Acc)	91,49	84,85	95,35

Точность диагностики – это мера способности теста различать целевое состояние и работоспособность. Его можно определить количественно с помощью таких показателей, как чувствительность и специфичность, прогностические

значения, коэффициенты правдоподобия, площадь под кривой ROC, индекс Юдена и отношение диагностических шансов. Эти показатели относятся к различным аспектам диагностической процедуры, таким как дискриминационные свойства теста или его прогностическая способность.

Чувствительность и специфичность – два распространенных показателя точности диагностики. Чувствительность – это доля истинно положительных случаев, которые правильно идентифицируются тестом, в то время как специфичность – это доля истинно отрицательных случаев, которые правильно идентифицируются тестом. Площадь под кривой ROC (AUC) – это глобальный показатель точности диагностики, который ничего не говорит нам об отдельных параметрах, таких как чувствительность и специфичность. AUC варьируется от 0,5 до 1,0, причем более высокие значения указывают на лучшую точность диагностики. Тест с AUC от 0,9 до 1,0 считается отличным, в то время как тест с AUC от 0,8 до 0,9 считается очень хорошим.

Коэффициент диагностических шансов (Ass) - еще один глобальный показатель диагностической точности, который используется для общей оценки дискриминационной способности диагностических процедур и для сравнения диагностических тестов. Ass представляет собой отношение шансов положительного результата у субъектов с патологическим процессом к шансам у субъектов без такового.

Тест с высокой специфичностью и чувствительностью, и низким уровнем ложноположительных и ложноотрицательных результатов имеет высокий Ass. Ass зависит от критериев, используемых для определения патологического процесса, и его спектра патологических фаз, стадий, сопутствующей патологии и т.д.

Подводя итог, точность диагностики – это мера способности теста различать целевое состояние и работоспособность. Его можно определить количественно с помощью таких показателей, как чувствительность и специфичность, прогностические значения, коэффициенты правдоподобия, площадь под кривой

ROC, индекс Юдена и отношение диагностических шансов. Эти показатели относятся к различным аспектам диагностической процедуры и могут использоваться для оценки дискриминационных свойств теста или его прогностической способности.

Для некоторых переменных предусмотрена перекодировка значений для вставки в формулу:

Таблица 45

Перекодировка значений переменных

Переменные	Варианты	Значения для вставки в формулу
Пол	Мужской	101
	Женский	102
Гены	Нет мутации	101
	Есть мутация	102

Клинический пример.

Пример 2. Пациентка Ж., 37 лет, была госпитализирована в хирургическое отделение по экстренным показаниям с клиникой острого деструктивного панкреатита. Причиной панкреонекроза явилась желчекаменная болезнь: холедохолитиаз, вклиненный камень большого дуоденального сосочка. Показатели вариационной пульсометрии на основании ЭКГ на момент поступления: $M0 - 0,75$ с, $AMo - 75\%$, $\Delta X - 0,06$ сек, $ИН - 406$ усл.ед. Показатель сердечно-сосудистой системы: $CO - 40$ мл. Баллы SAPSII составили – 22,4 балла. У пациентки мутаций в гене ADH1B и CYP2C19 не обнаружено. Выполнено решение уравнения регрессии 3 раза для каждой модели – инфильтрат, абсцесс, флегмона (см.табл.43):

$$\text{ППинф} = 102 \times 580,7 + 101 \times 232,9 + 22,4 \times 7,6 + 406 \times 1,8 + 40 \times 11,9 + 75 \times 9,3 + 0,06 \times (-1655,2) + 0,75 \times 1707,7 - 43244,5 = 42765,8$$

$$\text{ППабс} = 102 \times 577 + 101 \times 242,1 + 22,4 \times 7,8 + 406 \times 1,8 + 40 \times 11,6 + 75 \times 9,2 + 0,06 \times (-1650,6) + 0,75 \times 1694,2 - 43815,1 = 42722,1$$

$$\text{ППфл} = 102 \times 579,2 + 101 \times 237,7 + 22,4 \times 7,7 + 406 \times 1,8 + 40 \times 11,9 + 75 \times 9,4 + 0,06 \times (-1621,9) + 0,75 \times 1714,2 - 43606,3 = 42752,5$$

В результате решения уравнения полученное максимальное значение оказалось в первом уравнении, что означает наличие высокого риска развития перипанкреатического инфильтрата, а развитие гнойных осложнений в виде образования панкреатического абсцесса и гнойно-некротического парапанкреатита с низкой вероятностью.

Новизна предлагаемого решения заключается в том, что впервые у пациентов с асептическим панкреонекрозом возможно прогнозировать на ранних сроках заболевания вариант течения патологического процесса. Учитывая имеющиеся прогнозы, мы можем еще на раннем этапе лечения, для предупреждения развития инфицирования очагов некроза, окружающих тканей назначать с целью профилактики бета-лактамы антибиотики из группы карбапенемов (имипинем, меропенем). Благодаря развитию интенсивной терапии в настоящее время все больше пациентов с асептическим панкреонекрозом выживают и все больше пациентов приходится на фазу гнойных осложнений. Мы считаем, что профилактика инфицирования реальна, она действительно снижает количество больных с инфицированными формами панкреонекроза и, соответственно, количество неблагоприятных исходов во вторую фазу заболевания.

5.2. Оценка качества жизни больных с панкреонекрозом

Оценка качества жизни была проведена у 73 больных на основании анкетирования. Все они ранее получали стационарное лечение в хирургическом отделении в сроки от 9 месяцев до 5 лет назад с диагнозом острой деструктивный панкреатит. Пациенты самостоятельно заполняли анкету в опроснике SF-36. Общая

выборка больных в зависимости от вариантов течения заболевания, у которых удалось собрать сведения, представлена в таблице 46.

Таблица 46

Показатели качества жизни у пациентов с деструктивным панкреатитом в зависимости от вариантов течения заболевания, включенные в исследование по методичке «SF-36»

Показатели качества жизни	Общие данные (n=73)	Варианты течения		
		ПИ (n=40)	ПА (n=10)	ГНП (n=23)
PF	71,13±8,2	77,48±4,3	74,56±7,4	62±4,6*
RP	72,12±10,2	85,43±6,6	81,25±5,0	65,23±7,9
BP	71,68±7,2	79,44±7,0	74,63±6,5	70,6±7,5
GH	58,19±5,7	64,55±5,6	65,24±3,6	45,4±8,0**
VT	70,7±6,2	74,86±5,8	82,44±5,7	54,22±4,8***
SF	67,72±11,4	71,67±9,0	68,68±7,4	63,7±8,5
RE	73,4±13,7	79,24±8,7	75,67±7,2	65,52±7,5
MH	64,97±6,3	67,34±5,6	68,18±8,4	57,32±5,7
PHsum	46,18± 4,6	49,99±7,0	49,21±6,6	43,23±8,6
MHsum	47,42±6	48,5±6,7	48,88±4,7	43,3±7,0

Примечание: ПИ – перипанкреатический инфильтрат; ПА – панкреатический абсцесс; ГНП – гнойно-некротический парапанкреатит.

* - достоверность к группе больных с ПИ (p<0,05)

** - достоверность к группе больных с ПА (p<0,05)

*** - достоверность к группе больных с ПИ и ПА (p<0,05)

Как показано в таблице, большинство больных, прошедших опрос, относились к пациентам, у которых течение заболевания сопровождалось образованием перипанкреатического инфильтрата - 54,8%. У 31,5% больных сопровождалось образованием гнойно-некротического панкреатита. Существенно меньше данных собрано о пациентах с образованием панкреатического абсцесса – 13,7% наблюдений.

Из полученных данных следует, что все показатели качества жизни имеют склонность к снижению при перенесенном панкреатическом абсцессе и еще ниже при перенесенном гнойно-некротическом панкреатите относительно перипанкреатического инфильтрата. Наиболее это выражено среди показателей

физического функционирования (PF), общего состояния здоровья (GH), жизненной активности (VT) при перенесенном ГНП, они достоверно уменьшаются относительно ПИ и ПА ($p < 0,05$). По-видимому, данная тенденция связана с тем, что группа больных с тяжелым течением панкреонекроза зачастую подвергается хирургическому лечению от малоинвазивных щадящих манипуляций до обширных оперативных пособий. Сохранение симптомов заболевания продолжительное время для каждого конкретного пациента имеет большее значение, поскольку улучшение самочувствия и степень удовлетворенности жизнью в психоэмоциональном и социальном аспектах напрямую зависит от этого. Интенсивность боли (BP) чаще обусловлена видом операции. У больных без гнойных осложнений этот показатель был самый высокий, так как данный вариант течения заболевания не предусматривает выполнение обширных оперативных вмешательств, а иногда ограничивается выполнением малоинвазивных методик или вовсе без них. Помимо физического компонента страдает и психологический статус больных. Уровни психического здоровья и эмоционального состояния снижаются на 15% и 17,3% соответственно.

Таким образом, больные, перенесшие асептический панкреонекроз с образованием перипанкреатического инфильтрата в отдаленном периоде в большинстве случаев достигают хорошего уровня здоровья. Пациенты, перенесшие гнойно-некротические осложнения зачастую имеют неудовлетворительные отдаленные результаты в виде снижения в разной степени показателей качества жизни, что, возможно, требует продолжения консервативной терапии, а иногда и повторных операций для устранения последствий панкреонекроза и хирургических вмешательств.

Распределение показателей качества жизни в зависимости от пола и вида проведенного лечения представлено в таблице 47.

Исходя из этих данных, можно сделать вывод о том, что достоверных различий по показателям качества жизни среди пациентов с панкреонекрозом мужского и

женского пола нет ($p>0,05$). Физическое функционирование (PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP) и интенсивность боли (BP) физического компонента здоровья выше у больных женского пола на 14,8%, 24,8% и 11% соответственно. А уровень общего состояния здоровья (GH) физического компонента здоровья оказался больше среди мужчин на 7%. Уровень жизненной активности (VT) и социального функционирования (SF) психического компонента здоровья выше среди женщин на 15,6% и 19,2% соответственно. А уровень ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE) и психического здоровья (MH) психического компонента здоровья оказался больше среди мужчин на 15,7% и 9,8%.

Таблица 47

Показатели качества жизни у пациентов с деструктивным панкреатитом в зависимости от пола и вида проведенного лечения

Показатели качества жизни	Общие данные (n=73)	Лечение		Пол	
		Консервативное (n=40)	Оперативное (n=34)	М (n=45)	Ж (n=28)
PF	71,13±8,2	78±8,4	53,2±8,3*	66±9,3	77,6±5,4
RP	72,12±10,2	77,13±5,5	55,17±5,5*	61,2±11,3	81,4±7,7
BP	71,68±7,2	76,5±3,6	67,4±2,2*	63,8±8,3	71,7±8
GH	58,19±5,7	55,37±5,2	37,44±4,3*	63,7±6,7	59,2±6,8
VT	70,7±6,2	72,12±5,3	64,15±9,8	65,8±7,3	78±6,9
SF	67,72±11,4	68,5±7,6	61,9±11	58,8±12	72,8±1,2
RE	73,4±13,7	75,4±1,3	66,4±4,2*	71,5±14,8	60,3±9,8
MH	64,97±6,3	65,45±10,6	57±5,4	65,4±6,7	59±5,4
PH	46,18±4,6	47,96±6,3	39,48±5,1	45,3±4,2	48,9±7
MH	47,42±6	46,4±4,2	45,89±5,4	51,5±5,7	42,3±7,8

Примечание: * - достоверность к группе больных с консервативным лечением ($p<0,05$).

Анализируя таблицу в зависимости от вариантов лечения, заметными становятся различия между всеми показателями физического компонента здоровья ($p<0,05$). Физическое функционирование (PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP), интенсивность боли (BP), общее состояние здоровья (GH) оказались выше у пациентов с консервативным лечением на 31,8%, 28,5%,

12% и 32,4% соответственно ($p < 0,05$). При этом у оперированных пациентов показатели психологического компонента здоровья оказались ниже, но достоверность снижения получена только у компонента ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE) на 11,9% ($p < 0,05$). Показатели жизненной активности (VT), социального функционирования (SF), психологического здоровья (MH) у оперированных больных ниже на 11%, 9,6% и 11,6% соответственно ($p > 0,05$). Ухудшение показателей физического состояния у пациентов после оперативного лечения в разной степени связано с большим радикализмом, нежели после консервативного лечения, болевым синдромом на фоне погрешности в питании или болевым синдромом на фоне соблюдения строгой диеты, с эндокринной и экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, частыми обострениями заболевания. Вид проведенного лечения также сказывается и на эмоциональном фоне больных, их ролевом функционировании в обществе. Можно сделать вывод, что после проведенного оперативного лечения пациенту труднее не только в физическом плане, но и в психологическом справиться с заболеванием и его последствиями.

5.3 Результаты лечения больных с асептическим панкреонекрозом

Острый деструктивный панкреатит по настоящее время остается одной из наиболее важных проблем в экстренной хирургии. Летальность в позднюю фазу течения заболевания при гнойно-септических осложнениях довольно существенна. Это происходит ввиду неуклонного роста заболеваемости с течением времени, а также увеличения количества больных во II фазу заболевания вследствие улучшения результатов раннего лечения пациентов в I фазу. Наше исследование проведено для оценки возможности применения антибиотиков резерва в ранние сроки госпитального периода с острым асептическим деструктивным панкреатитом на основании выявленных клинических критериев с целью

сокращения количества инфицированных форм панкреонекроза в позднем периоде заболевания. Подобный подход требует объективизации оценки клинических критериев для достоверного прогнозирования течения заболевания, что во многом предопределяет выбор тактики лечения и, соответственно, конечные результаты лечения. Полученные результаты собственных исследований реализованы нами на конкретном клиническом материале в период с 2017 по 2022 год.

Основу работы составили 274 больных с острым деструктивным панкреатитом. Мужчин было 167 (61%) человек, женщин 107 (39%). Средний возраст составил 54,5 лет. Все пациенты были госпитализированы в хирургический стационар в экстренном порядке. В зависимости от поставленных задач все пациенты были разделены на 2 группы (см.табл.48). В первой группе наблюдались 190 (69,3%) пациентов, у которых раннее профилактическое назначение антибактериальных не выполнялось. Летальность наблюдалась у 52 человек. Во второй группе 84 (30,7%) пациента, у которых на основании многофакторного анализа с помощью выявленных клинически значимых критериев течения острого деструктивного панкреатита в ранние сроки его развития были предприняты попытки прогнозирования течения заболевания. Летальность составила 15 человек. При высокой вероятности развития гнойных осложнений с профилактической точки зрения в ранние сроки заболевания назначались антибиотики широкого спектра действия – Имипенем, Меропенем, Ванкомицин в соответствующих дозах, начиная с 5-7 дня пребывания в отделении. Длительность назначения составляла 10-14 дней. Антибиотикопрофилактику получили все 84 пациента.

Распределение больных I группы и II группы по вариантам течения заболевания

Группы	Варианты течения заболевания		
	Перипанкреатический инфильтрат (n=183)	Панкреатический абсцесс (n=26)	Гнойно-некротически парапанкреатит (n=65)
(n=190)	121 (63,7%)	20 (10,5%)	49 (25,8%)
(n=84)	62 (73,8%)	6 (7%)	16 (19%)

Примечание: I группа – пациенты без профилактического назначения антибиотиков.

II группа – пациенты с профилактическим назначением антибиотиков.

Из 190 больных I группы у 121 (63,7%) пациентов наблюдалось развитие перипанкреатического инфильтрата и оментобурсита, у 20 (10,5%) – панкреатического абсцесса, у 49 (25,8%) гнойно-некротического-парапанкреатита. Во II группе на фоне проведения профилактической антибиотикотерапии у 62 (73,8%) пациентов сформировался перипанкреатический инфильтрат, у 6 (7,1%) выявлен панкреатический абсцесс, у 16 (19,1%) больных гнойно-некротический парапанкреатит.

У пациентов обеих групп диагностика заболевания и лечение проводилось по общепринятым стандартам, различие состояло только в назначении или не назначении антибактериальной терапии в ранние сроки заболевания с профилактической целью. В процессе обследования и лечения использовались традиционные лабораторные и инструментальные методы исследования, включая ультразвуковой метод исследования. В отделении реанимации и интенсивной терапии проводилась комплексная многокомпонентная инфузионная терапия с коррекцией органных расстройств. Выполнялись как классические оперативные вмешательства – лапаротомии, вскрытие и дренирование сальниковой сумки, брюшной полости, люмботомии, некрсеквестрэктомии, так и преимущественно

малоинвазивные методы лечения – лапароскопические санации, дренирования жидкостных образований под ультразвуковым контролем.

На основании спектра проведенных исследований в первые пять суток с момента развития асептического панкреонекроза клинически значимыми критериями для назначения упреждающей терапии явились: уровень С-реактивного белка, общего билирубина, глюкозы крови, амилазы крови, диастазы мочи, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), токсические вещества промежуточного метаболизма (ацетальдегид, пропионовый альдегид, изовалериановый альдегид, н-валериановый альдегид, изокапроновый альдегид, ацетон, метилизобутилкетон, пропиловый спирт, изобутиловый спирт, бутиловый спирт), количество баллов по шкале оценки тяжести SAPSII, объем экссудата при лапароскопической санации, полиморфизм генов ADH1B, CYP2C19. Получение высоких значений данных критериев явилось характерным для развития инфицированных форм заболевания. Представляется вполне обоснованным раннее мониторирование этих показателей, как одних из важных критериев прогнозирования течения острого деструктивного асептического панкреонекроза.

Сравнительный анализ средних значений определенных клинических критериев в первые 5 суток заболевания не показал достоверных отличий в обеих группах больных с острым асептическим деструктивным панкреатитом, кроме исследования на наличие мутаций в генах ADH1B и CYP2C19 (см.табл.49). Во II группе больных количество мутаций превышало на 10,3% и 16,4% соответствующих генов. Но в отличие от нормы эти показатели выше и превышают средние значения больных с развитием перипанкреатического инфильтрата, что и явилось показанием к упреждающей терапии во II группе.

Сравнительная оценка показателей клинических критериев у больных ОДП в ранние сроки заболевания в I и II группах (M±m)

Клинические критерии	I группа (n=190)	II группа (n=84)
СРБ (мг/л)	87±12	100±59
Общий билирубин (мкмоль/л)	53±9	51±5,2
Глюкоза (ммоль/л)	7,4±1,8	6,6±2
Амилаза крови (ед/л)	518±29,7	528±42,2
Диастаза мочи (ед/л)	1064±90	1426±496
ЛИИ (ед)	3,5±0,16	4,1±0,5
Ацетальдегид	0,28±0,012	0,31±0,08
Пропионовый альдегид	0,02±0,002	0,03±0,005
Изовалериановый альдегид	0,04±0,005	0,06±0,009
Н-валериановый альдегид	0,03±0,002	0,04±0,005
Изокапроновый альдегид	0,03±0,004	0,04±0,006
Ацетон	10,2±1	11±1,2
Метилизобутилкетон	0,04±0,003	0,05±0,006
Пропиловый спирт	0,17±0,08	0,21±0,02
Изобутиловый спирт	0,05±0,004	0,06±0,004
Бутиловый спирт	0,08±0,005	0,07±0,003
SAPSII (баллы)	30,4±2	32±4
Лапароскопическая санация (мл)	611±118	870±307
Мутация гена ADH1B (n=25)	12 (6,1%)	13 (16,4%)
Мутация гена CYP2C19 (n=27)	10 (5,1%)	17 (21,5%)

Характер и количество выполненных оперативных вмешательств у пациентов с острым деструктивным панкреатитом в I и II группах в сравнительном анализе представлены в таблице 50.

Таблица 50

Характер и количество оперативных вмешательств, выполненных у больных ОДП в I и II группах

Характер оперативных вмешательств	Количество операций	
	I группа (n=190)	II группа (n=84)
Дренирование жидкостных образований сальниковой сумки, забрюшинного пространства под УЗИ контролем	23 (12%)	10 (11,9%)
Лапароскопическая санация	80 (42%)	38 (45,2%)
Лапаротомия, дренирование сальниковой сумки, брюшной полости	6 (3%)	4 (4,8%)
Вскрытие и дренирование флегмоны, абсцесса. Оментобурсостомия	34 (17,9%)	8 (9,5%)
Итого выполненных операций	143 (75%)	60 (71,4%)

Из данных, приведенных в таблице 50 следует, что в обеих группах больных наиболее часто выполнялась лапароскопическая санация брюшной полости, которая являлась основным базовым оперативным вмешательством. Так, лапароскопия и дренирование брюшной полости выполнялись в I группе в 80 (42%) случаях, во II группе – в 38 (45,2%) случаях. При этом в двух группах также отдавали предпочтение малоинвазивным вмешательствам под ультразвуковым контролем. Лапаротомию и дренирование сальниковой сумки, брюшной полости в асептической фазе панкреонекроза у пациентов I и II группы проводили крайне редко. При наличии больших гнойно-некротических скоплений в сальниковой сумке и забрюшинной клетчатке и формировании ферментативных затеков особое внимание уделяли полноценным традиционным декомпрессионным операциям — широким срединным лапаротомиям, оментобурсостомиям, люмботомиям с

дренированием. В первой группе такие операции произведены 34 (17,9%) людям, а во второй 8 (9,5%).

Как уже указывалось ранее, у пациентов с острым деструктивным панкреатитом на момент поступления осуществлялось прогнозирование течения заболевания путем мониторинга показателей кардиоинтервалографии: АМ0 (амплитуда моды), ИН (индекс напряжения); показателей оценки сердечно-сосудистой системы: МОС (минутный объем сердца), ПСС (периферическое сосудистое сопротивление); баллов шкалы оценки тяжести состояния SAPSII; учитывались варианты проведенных операции, сроки поступления в стационар, этиология заболевания. Данные показатели подвергались методам многофакторного анализа, а именно проводился анализ методом логистической регрессии для того, чтобы определить возникнут ли у исследуемых пациентов осложнения в виде образования перипанкреатического инфильтрата, панкреатического абсцесса, гнойно-некротического парапанкреатита. Если прогностический коэффициент был выше 0,7412, то мы прогнозировали высокую вероятность перечисленных осложнений и переходили к следующему этапу статистического анализа, с помощью которого прогнозировали вариант течения заболевания. С помощью таких показателей как пол пациента, наличие мутаций в генах ADH1B, CYP2C19, показателей кардиоинтервалографии: М0 (мода), АМ0 (амплитуда моды), ΔХ (вариационный размах), показателей оценки сердечно-сосудистой системы - СО (систолический объем сердца), баллы шкалы оценки тяжести состояния SAPSII нами проводился дискриминантный анализ, с помощью которого мы прогнозировали вероятность возникновения одного из перечисленных осложнений.

Результаты статистических анализов позволили четко стратифицировать пациентов II группы по вероятности возникновения гнойных осложнений, что существенно нам помогало в объективизации оценки прогноза течения заболевания. Они являлись важными дополнительными объективными критериями для профилактического назначения антибактериальной терапии. Выбор

антибиотиков был обусловлен широтой спектра действия на грамположительные, грамотрицательные и анаэробные бактерии, бактерицидными свойствами при инфицированном панкреонекрозе, обладанием адекватного проникновения в ткани поджелудочной железы.

При ретроспективном исследовании течение асептического панкреонекроза в I группе в дальнейшем привело к развитию перипанкреатического инфильтрата в 121 (63,7%) случаях, панкреатического абсцесса в 20 (10,5%) случаях, гнойно-некротического парапанкреатита в 49 (25,8%). Во II группе наблюдений после применения антибактериальной терапии частота вариантов течения асептического панкреонекроза была следующей: количество перипанкреатических инфильтратов составило 62 (73,8%) случаев или увеличилось в 1,2 раз (на 13,7%) по сравнению с I наблюдаемой группой. В тоже время частота панкреатического абсцесса и гнойно-некротического парапанкреатита уменьшилась и наблюдалась соответственно в 6 (7,1%) и в 16 (19,1%) случаев или уменьшилась в 1,5 раза (на 33%) и в 1,3 раза (на 26%) соответственно по сравнению с аналогичными показателями I группы наблюдений (рисунок 10). Уровень летальности во второй группе был ниже на 8%.



Рис. 10. Частота развития вариантов течения заболевания в зависимости от назначения антибактериальной терапии в I и II группах.

Результаты данных исследований дают основание считать, что использование упреждающей антибактериальной терапии с помощью выявленных клинических и метаболических критериев является целесообразным и оптимальным с точки зрения снижения инфицированных деструктивных форм заболевания и улучшения результатов лечения. В случае высокой вероятности развития панкреатического абсцесса и гнойно-некротического паранекротита антибактериальная терапия должна быть обязательна в ранние сроки от начала развития панкреонекроза (на 5-7 сутки). Предпочтение стоит отдавать антибиотикам резерва.

Заключение

При прогнозировании осложненного течения острого асептического деструктивного панкреатита в виде образования перипанкреатического инфильтрата, панкреатического абсцесса, гнойно-некротического парапанкреатита выявлены наиболее значимые неуправляемые факторы риска: показатели кардиоинтервалографии: AM0 (амплитуда моды), ИН (индекс напряжения); показатели оценки сердечно-сосудистой системы: МОС (минутный объем сердца), ПСС (периферическое сосудистое сопротивление); баллы шкалы оценки тяжести состояния SAPSII; вариант проведенной операции; сроки поступления в стационар; этиология заболевания. Если прогностический коэффициент ниже или равен 0,7412, то прогнозируют низкую вероятность осложнений в виде образования перипанкреатического инфильтрата, панкреатического абсцесса, гнойно-некротического парапанкреатита острого асептического деструктивного панкреатита, а если выше - то прогнозируют высокую вероятность этих осложнений. Прогностическая мощность равна 91%. Чувствительность 91,6% и специфичность вероятностной модели 86% Доверительный интервал в пределах 90,6%-96,2%.

Для прогнозирования конкретного из трех вариантов течения асептического панкреонекроза (перипанкреатический инфильтрат, панкреатический абсцесс, гнойно-некротический парапанкреатит) выявлены следующие переменные: пол; наличие мутаций в генах ADH1B, CYP2C19; показатели кардиоинтервалографии: M0 (мода), AM0 (амплитуда моды), ΔX (вариационный размах); показатель оценки сердечно-сосудистой системы - СО (систолический объем сердца); баллы шкалы оценки тяжести состояния SAPSII. Ядром дискриминантного анализа является построение трех дискриминантных формул. После того как уравнения получены, выбираем самое большое полученное значение в целях прогнозирования его принадлежности к какому-либо варианту течения заболевания. Максимальное

значение является максимально оправданным. Минимальное значение не рассматривается. Прогностическая мощность составила 91,49%. Чувствительность – 95,59%, специфичность 87,38%. Доверительный интервал в пределах 84,85%-95,35%. При построении прогностической модели была достигнута вариабельная величина в пределах обозначенных цифр: 42162,53-44716,99.

При анализе качества жизни у 73 пациентов с панкреонекрозом установлено, что качество жизни пациентов определяется характером местных осложнений и видом лечебных мероприятий. Все показатели качества жизни имеют склонность к снижению при перенесенном панкреатическом абсцессе и еще ниже при перенесенном гнойно-некротическом панкреатите относительно перипанкреатического инфильтрата. Наиболее это выражено среди показателей физического функционирования (PF), общего состояния здоровья (GH), жизненной активности (VT) при перенесенном ГНП, они достоверно уменьшаются относительно ПИ и ПА ($p < 0,05$). Интенсивность боли (BP) чаще обусловлена видом операции. У больных без гнойных осложнений этот показатель был самый высокий. Уровни психического здоровья и эмоционального состояния снижаются на 15% и 17,3% соответственно при развитии гнойно-некротических осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Работа основана на ретроспективном и проспективном анализе клинических наблюдений и специально проведенных исследований у 274 больных с панкреонекрозом на базе ГБУЗ Клинической больницы №9 г. Ярославля за период 2017-2022г. Из этого числа мужчин было 167 (61%), женщин 107 (39%), у которых были установлены через 2-4 недели с момента госпитализации следующие варианты клинического течения панкреонекроза: образование перипанкреатического инфильтрата (183 больных – 66,8%), панкреатического абсцесса (26 больных – 9,5%), гнойно-некротического парапанкреатита (65 больных – 23,7%). Возраст больных в среднем составлял 54,5 лет (от 23 до 94 лет). У данных пациентов проводилось прогнозирование вариантов течения острого деструктивного панкреатита в первые пять суток с момента поступления в хирургический стационар в асептическую фазу заболевания.

Самой распространенной причиной заболевания был алкогольно-алиментарный фактор. В общей сложности он наблюдался больше чем у половины больных (56,2%). На втором месте была желчекаменная болезнь с частотой в 25,9%, чаще болели женщины старше 60 лет (59%). При этом у 1,5% панкреонекроз имел травматический характер в результате выполнения эндоскопической папиллосфинктеротомии. У 42% больных причину острого панкреатита установить не удалось.

Большинство пациентов поступили в стационар на 1 сутки от начала заболевания - 97 пациентов (35,4%), на 2 сутки – 56 (20,4%), на 3 сутки – 64 (23,4%), на 4 сутки и позднее – 57 (20,8%). Длительность заболевания до госпитализации в 59 случаев (21,5%) не превышала 6 часов, в 61 случае (22,3%) колебалась от 6 до 12 часов. Суточная длительность имела место в 33,6% случаев – 92 пациента.

Всем поступающим больным проводилось комплексное обследование по общепринятой схеме, с использованием традиционных клинических,

лабораторных и ультразвуковых методов исследования. Для оценки тяжести состояния пациентов использовалась шкала SAPSII.

У 151 больного было выполнено хирургическое вмешательство, которое сводилось к малоинвазивным методам лечения. 118 (58,1%) больным выполнялась лапароскопическая санация брюшной полости и дренирование. Пункции и дренирование жидкостных образований под контролем УЗИ выполнены у 33 (16,3%) пациентов. Традиционные открытые вмешательства со вскрытием абсцессов и флегмон выполнены у 42 больных (20,7%).

У всех больных проведены клинические наблюдения и комплексная оценка показателей периферической крови, центральной гемодинамики, симпатoadреналовой системы, структуры эндогенной интоксикации в первые 5 суток от начала госпитализации в хирургический стационар. Для объективизации тяжести состояния исследования показателей крови, центральной гемодинамики, симпатoadреналовой системы проводились ретроспективно на 1, 3, 5 сутки с момента госпитализации у больных с асептическим панкреонекрозом. Исходы развития заболевания на момент исследования нам были известны. По клиническому течению у данных больных перипанкреатический инфильтрат наблюдался в 66,8%, панкреатический абсцесс составил 9,5%, а гнойно-некротический парапанкреатит 23,7%.

Выявлена определенная зависимость тяжести течения заболевания от количества объема жидкости в сальниковой сумке, брюшной полости, от концентрации токсических соединений в перитонеальном выпоте, от изменений спектра электронного парамагнитного резонанса, изменений в общих и биохимических анализах, оценки состояния вегетативной нервной системы, оценки тяжести по шкале SAPSII.

При оценке показателей периферической крови установлены довольно значительные изменения в зависимости от дальнейшей трансформации

асептического панкреонекроза. При развитии ГНП повышение СОЭ было в 3 раза больше, чем в группе без гнойных осложнений ($p < 0,05$) и в 2 раза больше, чем у группы больных с развитием панкреатического абсцесса. ЛИИ имел наиболее высокие значения при дальнейшем развитии гнойно-некротического парапанкреатита и составил $6,7 \pm 0,3$, свидетельствуя о наличии полиорганной дисфункции у больных. При развитии ГНП ЛИИ превышал значения больных с парапанкреатическим инфильтратом на 100% ($p < 0,05$), а с панкреатическим абсцессом на 19%.

В группе больных асептическим панкреонекрозом с развитием в дальнейшем панкреатического абсцесса и гнойно-некротического парапанкреатита в начальной стадии заболевания по сравнению с группой больных с развитием в дальнейшем парапанкреатического инфильтрата отмечено снижение уровня эритроцитов более чем до $3,8 \pm 0,16$ или более чем на 25,2% ($p < 0,05$). Со стороны уровня гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов существенных изменений в данном направлении не прослеживается. Полученные данные (показатели эритроцитов, СОЭ, ЛИИ) можно рассматривать, по-видимому, в качестве предикторов для прогнозирования течения асептического панкреонекроза со всеми вытекающими последствиями.

Значительное повышение тромбоцитов, ЛИИ, СОЭ, глюкозы, С-реактивного белка, высокая амилаземия на 1, 3, 5 сутки госпитального периода достоверно отмечалось у больных с развитием в дальнейшем ГНП. Установлено довольно значительное повышение СРБ при развитии гнойных осложнений относительно парапанкреатического инфильтрата. При развитии панкреатического абсцесса СРБ увеличивался на 31,2%, а при развитии гнойно-некротического парапанкреатита на 69% ($p < 0,05$), что является предиктором его развития.

При развитии в дальнейшем гнойно-некротического парапанкреатита уровень общего билирубина достигал $54,6 \pm 9,5$ мкмоль/л относительно парапанкреатического инфильтрата ($p < 0,05$).

Со стороны уровня трансаминаз, кальция, хлора, натрия существенных изменений при развитии в дальнейшем парапанкреатического инфильтрата, панкреатического абсцесса, гнойно-некротического парапанкреатита выявлено не было. Что касается амилазы мочи, то данные показатели на протяжении первых пяти суток были стойко повышены во всех группах и, соответственно, они не могут выступать в качестве предикторов развития того или иного варианта течения панкреонекроза.

Использование данных критериев явилось одним из оснований для применения интенсивной антибактериальной терапии в данный период заболевания.

При оценке активности вегетативной нервной системы установлено, что при остром деструктивном панкреатите отмечается преобладание симпатического звена с увеличением индекса напряжения на 41,2% при потенциальном летальном исходе. В общей группе больных показатели вариационной пульсометрии были следующие: мода (M_o) – $0,65 \pm 0,08$ с., амплитуда моды (AM_o) – $69,2 \pm 3,1\%$, вариационный размах (ΔX) – $0,114 \pm 0,034$ с., индекс напряжения (ИН) – $915,9 \pm 58,57$ усл.ед.

Степень тяжести состояния больных определялась с помощью оценки по шкале SAPSII и составила в среднем $39,6 \pm 13,2$ баллов. Установлена существенность различий между парапанкреатическим инфильтратом и гнойно-некротическим парапанкреатитом при оценке тяжести больных по шкале SAPSII и изучении содержания токсических продуктов метаболизма в перитонеальном выпоте ($p < 0,05$). При развитии в дальнейшем ГНП значения SAPSII достигают $40,5 \pm 3,3$ баллов в ранние сроки заболевания. Также значительно повышается содержание в перитонеальном выпоте ацетальдегида на 26% ($p < 0,05$), пропионового на 500% ($p < 0,05$), изовалерианового на 900% ($p < 0,05$) альдегидов, н-валерианового альдегида и изопропилового альдегида соответственно на 500% и 600% ($p < 0,05$), ацетона на 42% ($p < 0,05$), метилизобутилкетона на 66,7% ($p < 0,05$), пропилового спирта на 64,7% ($p < 0,05$), изобутилового на 50% ($p < 0,05$), бутилового спирта на

44,5% ($p < 0,05$), концентрация метилбутилкетона и этилового спирта снижается на 25% и 92,2% соответственно ($p < 0,05$). Накопление перечисленных токсинов в перитонеальном выпоте при развитии панкреатического абсцесса было аналогичным, но менее существенным ($p < 0,05$). Так концентрация ацетона возрастает на 13% ($p > 0,05$), метилизобутилкетона на 80% ($p < 0,05$), метилбутилкетона на 69% ($p < 0,05$), пропилового спирта на 79% ($p < 0,05$), изобутилового спирта на 20% ($p > 0,05$), бутилового спирта на 17% ($p > 0,05$), снижаются показатели диацетила на 70% ($p < 0,05$) и этилового спирта на 3% ($p > 0,05$).

Полученные результаты дают основание считать, что значительное повышение концентрации альдегидов, спиртов и кетонов в перитонеальном выпоте при стерильном панкреонекрозе может выступать одним из отправных критериев для развития гнойно-некротического парапанкреатита.

Исследования плазмы крови для оценки процессов свободнорадикального окисления методом электронного парамагнитного резонанса показали значительное изменение спектра ЭПР при развитии эндогенной интоксикации. Это проявляется в снижении q -фактора до $2,12 \pm 0,021$ ($p < 0,001$) на фоне падения КПЦ в 2 раза ($50,0 \pm 7,65\%$, $p < 0,001$) относительно здоровых лиц. При оценке количества парамагнитных центров их величина значительно снижалась.

По данным УЗИ с целью оценки объема жидкости в сальниковой сумке существенность различий была установлена между потенциальным развитием гнойно-некротического панкреатита и парапанкреатического инфильтрата в первые 3 суток госпитального периода и составила соответственно $115 \pm 29,4$ и $45 \pm 9,6$ мл. Объем жидкости в брюшной полости в первые 3-5 суток заболевания имел тенденцию к увеличению при потенциальном развитии в дальнейшем гнойных осложнений.

Таким образом анализ полученных данных и проведенная оценка клинической картины пациентов с панкреонекрозом позволили выявить определенную

зависимость тяжести течения заболевания от количества объема жидкости в сальниковой сумке, брюшной полости, от концентрации токсических соединений в перитонеальном выпоте, от изменений спектра электронного парамагнитного резонанса, изменений в общих и биохимических анализах, оценки состояния вегетативной нервной системы, оценки тяжести по шкале SAPSII.

Изучение полиморфизмов генов ADH1B, CYP2C19 (*2/*3) у 72 пациентов с острым деструктивным панкреатитом в зависимости от пола, возраста, возникших осложнений заболевания позволило установить определенную закономерность между частотой присоединения гнойных осложнений и частотой выявления мутаций в генах. Частота мутаций гена ADH1B наиболее выражена при появлении гнойных осложнений. При панкреатическом абсцессе и гнойно-некротическом панкреатите мутации данного гена встречались у 50% и 43,8% больных соответственно. В тоже время при перипанкреатическом инфильтрате только в 29,2% случаев ($p < 0,05$).

Что касается частоты мутации гена CYP2C19 (CYP2C19*2, CYP2C19*3), то она прослеживалась только со стороны варианта гена CYP2C19*2. Данный полиморфизм гена встречался с частотой 75% при панкреатическом абсцессе. В то же время при перипанкреатическом инфильтрате и гнойно-некротическом парапанкреатите частота мутаций была выше показателей нормы более чем в 8 раз, но существенных различий в них не прослеживалось. Можно предположить, что частота мутации данного варианта гена может выступать в качестве предиктора только при потенциальном развитии панкреатического абсцесса. Вместе с тем мутаций со стороны варианта гена CYP2C19*3 при различных вариантах панкреонекроза не выявлено.

Можно сделать вывод, что у пациентов с панкреатитом, имеющих в анамнезе высокую частоту полиморфизма гена ADH1B и варианта гена CYP2C19*2 высокая вероятность (от 31,2% до 75%) возникновения гнойных осложнений при

деструктивном панкреатите. Полиморфизм гена ADH1B чаще ассоциирован с отрицательной динамикой течения заболевания, приводящей к смерти пациента. Возможно, имеющийся полиморфизм у пациентов способствует более тяжелому течению острого деструктивного панкреатита.

Также нами был проведен анализ структуры полиморфизма генов относительно вегетативного гомеостаза. Из полученных данных следует, что наибольшая частота полиморфизма в исследуемых генах наблюдалась в группе пациентов с преобладанием симпатического звена вегетативной нервной системы (ВНС) (35,5% и 38,7%).

При прогнозировании осложненного течения острого асептического деструктивного панкреатита выявлены наиболее значимые неуправляемые факторы риска: показатели кардиоинтервалографии - AM0 (амплитуда моды), ИН (индекс напряжения); показатели оценки сердечно-сосудистой системы: МОС (минутный объем сердца), ПСС (периферическое сосудистое сопротивление); баллы шкалы оценки тяжести состояния SAPSII; вариант проведенной операции; сроки поступления в стационар; этиология заболевания. Производился учет значений данных показателей на первые 5 суток с момента госпитализации, и с их средними значениями составлялось регрессионное уравнение, в результате чего мы получали прогностический коэффициент. Если прогностический коэффициент ниже или равен 0,7412, то прогнозируют низкую вероятность осложнений в виде образования перипанкреатического инфильтрата, панкреатического абсцесса, гнойно-некротического парапанкреатита, а если выше - то прогнозируют высокую вероятность этих осложнений.

Для прогнозирования конкретного из трех вариантов течения асептического панкреонекроза (перипанкреатический инфильтрат, панкреатический абсцесс, гнойно-некротический парапанкреатит) выявлены следующие переменные: пол; наличие мутаций в генах ADH1B, CYP2C19; показатели кардиоинтервалографии: M0 (мода), AM0 (амплитуда моды), ΔX (вариационный размах); показатель оценки

сердечно-сосудистой системы - CO (систолический объем сердца); баллы шкалы оценки тяжести состояния SAPSII. Выполнялось построение трех дискриминантных уравнений по трем вариантам развития заболевания с соответствующими им коэффициентами, куда вносились средние значения переменных на первые 5 суток с момента госпитализации больных. Самое большое полученное значение в результате решения уравнений определяло его принадлежность к какому-либо варианту течения заболевания.

При анализе качества жизни у 73 пациентов с панкреонекрозом выявлена связь между качеством жизни и характером местных осложнений, видом лечебных мероприятий. Выявлено, что все показатели качества жизни имеют склонность к снижению при перенесенном панкреатическом абсцессе и еще ниже при перенесенном гнойно-некротическом панкреатите относительно перипанкреатического инфильтрата, а также снижаются у пациентов после перенесенного оперативного лечения. Наиболее это выражено среди показателей физического функционирования, общего состояния здоровья, жизненной активности, ролевого функционирования, обусловленного физическим и эмоциональным состоянием, интенсивности боли ($p < 0,05$).

Что касается результатов лечения исследуемых больных, то назначение упреждающей антибактериальной терапии антибиотиками резерва – Имипенем, Меропенем, Ванкомицин в ранние сроки панкреонекроза с целью профилактики развития инфицированных форм привело к снижению частоты развития панкреатического абсцесса в 1,5 раза, гнойно-некротического парапанкреатита в 1,3 раз, при этом частота количества случаев с развитием перипанкреатического инфильтрата возрастает в 1,3 раз.

Полученные результаты исследований свидетельствуют о имеющихся лабораторных, клинических, метаболических критериях, существенные изменения показателей которых в ранние сроки заболевания при остром деструктивном панкреатите имеют зависимость от вида формирования патологического процесса.

Показатели с наиболее существенными отклонениями позволяют нам использовать их в клинической работе для прогнозирования возможного осложненного течения заболевания и назначения упреждающей антибактериальной терапии в ранние сроки заболевания для профилактики инфицирования очагов некроза.

ВЫВОДЫ

1. При асептическом панкреонекрозе смешанная форма деструкции поджелудочной железы наблюдалась более чем в половине случаев (61,7%). В возрастном аспекте преобладают больные от 25 до 60 лет. Частота лапароскопических санаций превышает 50% на фоне повышения лейкоцитарного индекса интоксикации ($3,46 \pm 0,56$ ед.) и тяжести степени пациентов по шкале SAPSII ($39,6 \pm 13,2$ баллов).

2. При асептическом панкреонекрозе выраженность нарушений в организме зависит от возможных вариантов его трансформации. При вероятном развитии гнойно-некротического панкреатита по сравнению с больными с формированием парапанкреатического инфильтрата наблюдалось повышение СОЭ (в 3 раза), ЛИИ (в 2 раза), С-реактивного белка (в 3,2 раза). При этом объем жидкости в сальниковой сумке возрастает ($115 \pm 29,4$ мл).

3. Структура эндогенной интоксикации при асептическом панкреонекрозе в основном определяется наличием в перитонеальном выпоте спиртов, альдегидов и кетонов. Их концентрация по сравнению с контролем возрастает в 1,7-125 раз. При потенциальном развитии гнойно-некротического панкреатита увеличивается содержание ацетона (на 72%), пропилового и бутилового спирта (на 183% и 80%) при снижении концентрации этанола (на 33%) в плазме крови и количества парамагнитных центров.

4. Повышение частоты полиморфизмов генов ADHВ1 и CYP2C19 при асептическом панкреонекрозе ассоциируется со степенью его тяжести, риском оперативного вмешательства и симпатической активностью. При инфицированном панкреонекрозе частота их мутаций по гетерозиготному варианту наблюдается в 30%-60% случаев. На этом фоне имеет место снижение качества жизни пациентов преимущественно за счет физической активности.

5. При прогнозировании течения асептического панкреонекроза с использованием методов логистической регрессии и дискриминантного анализа наиболее значимыми клиническими критериями являются показатели кардиоинтервалографии, показатели оценки сердечно-сосудистой системы, баллы шкалы оценки тяжести состояния SAPSII, вариант проведенной операции, сроки поступления в стационар, этиология заболевания, пол, наличие мутаций в генах ADH1B, CYP2C19. Чувствительность и специфичность для регрессионного анализа составляет 91,6% и 86%, для дискриминантного 95,59% и 87,38% соответственно.

6. На фоне стерильного панкреонекроза в случае прогнозирования его трансформации в гнойно-некротическую форму целесообразно назначение антибиотиков широкого спектра действия. Их применение снижает частоту дренирующих полостных операций на 70%, количество случаев развития панкреатических абсцессов снижается в 1,5 раза, гнойно-некротических парапанкреатитов в 1,3 раз. При этом частота случаев парапанкреатических инфильтратов возрастает в 1,2 раз, а уровень летальности снижается на 8%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценка тяжести асептического панкреонекроза базируется на комплексном анализе данных ультразвукового исследования, лапароскопии и мониторинга показателей витальных функций организма.

2. При нарастании объема жидкости при асептическом панкреонекрозе в свободной брюшной полости показана лапароскопическая санация. Продолжительность дренирования определяется степенью регресса развивающихся нарушений.

3. Прогнозирование течения асептического панкреонекроза позволяет использовать персонализированный подход и проводить упреждающую терапию.

4. При прогнозировании вероятного перехода асептического панкреонекроза в гнойно-некротические формы показано превентивное назначение антибиотиков широкого спектра действия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агапов, К.В. Особенности применения синтетического аналога соматостатина в терапии панкреонекроза (клинико-экспериментальное исследование) / К.В. Агапов, А.А. Шутов, М.Д. Поливода и др. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 12. – С. 71-76.
2. Акимов, В.П. Острые хирургические заболевания органов брюшной полости: Руководство под ред. В.П. Акимова / В.П. Акимов, Л.А. Левин, К.Г. Кубачев и др. – 2-е изд., испр. и доп. – Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 2021. – 256 с.
3. Александров, Д.А. Пути оптимизации хирургического лечения больных с различными формами панкреонекроза: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27 / Александров Денис Анатольевич. С., 2005. – 242 с.
4. Александрова, Е.Д. Оптимизация антисекреторного компонента интенсивной терапии тяжелой формы острого панкреатита / Е.Д. Александрова, Д.В. Садчиков, А.В. Кулигин // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2016. – № 6. – С. 83-85.
5. Алиев, С.А. Инфицированный панкреонекроз: Состояние проблемы и альтернативные подходы к хирургическому лечению / С.А. Алиев, Н.Ю. Байрамов, Э.С. Алиев // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2015. – № 1 – 2. – С. 75 – 83.
6. Андреев, А.В. Лечение инфицированного панкреонекроза с помощью миниинвазивных вмешательств / А.В. Андреев, В.Г. Ившин, В.Р. Гольцов // Анналы хирургической гепатологии. – 2015. – Т.20. – № 3. – С. 110-116.
7. Багненко, С.Ф. Проблемные вопросы современной неотложной панкреатологии / С.Ф. Багненко, В.Р. Гольцов, В.В. Стожаров и др. // Актуальные вопросы неотложной хирургии (острый панкреатит, гнойные осложнения острого панкреатита): сборник научных трудов. – 2006. – С. 87-88.

8. Багненко, С.Ф. Острый панкреатит - современное состояние проблемы и нерешенные вопросы // Альманах института хирургии им. А. В. Вишневского. – 2008. – №3. – С. 104-112.
9. Багненко, С.Ф. Классификация острого панкреатита: современное состояние проблемы / С.Ф. Багненко, В.Р. Гольцов, В.Е. Савелло и др. // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2015. – № 5. – С. 86-92.
10. Баевский, Р.М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 3. – С. 108-127.
11. Байчоров, Э.Х. Использование комплексного метода в лечении больных с гнойными осложнениями острого панкреатита / Э.Х. Байчоров, Р.Р. Байрамуков, В.И. Мыскин // Малоинвазивные технологии в неотложной хирургии. – 2002. – С. 20-21.
12. Благовестнов Д.А. Комплексная диагностика и лечение острого панкреатита: дис. ... д-ра мед. наук / Благовестном Дмитрий Алексеевич. М., 2006. - 296 с.
13. Бебуришвили, А.Г. Двадцатилетний опыт применения грудной эпидуральной анестезии при лечении больных панкреонекрозом / Бебуришвили А.Г., Зюбина Е.Н., Попов А.С. // Вестник ВолГМУ. – 2016. – № 3 (59). – С. 62-69.
14. Бенсман, В.М. Хирургические решения, определяющие исход лечения инфицированного панкреонекроза / В.М. Бенсман, Ю.П. Савченко, С.Н. Щерба // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2018. – № 8. – С. 12-17.
15. Болоков, М.С. Оптимальная тактика ведения больных с острым деструктивным панкреатитом / М.С. Болоков, Б.Н. Гурмиков, Ю.З. Шашев и др. // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2018. – №1. – С. 32.
16. Боринская, С.А. Влияние аллелей гена ADH1B и уровня образования на характер потребления алкоголя у российских мужчин / С.А. Боринская, А.А. Ким, А.В. Рубанович и др. // Acta Naturae (русскоязычная версия). – 2013. – Т. 5. – № 18. – С. 103-110.

17. Брискин, Б.С. Хирургическая тактика при гнойно-септических осложнениях панкреонекроза / Б.С. Брискин, О.Х. Халидов, Г.С. Рыбаков // Актуальные вопросы неотложной хирургии (острый панкреатит, гнойные осложнения острого панкреатита): сборник научных трудов пленума проблемных комиссий. – 2006. – С. 94-95.
18. Бурневич, С.З. Диагностическая и лечебная тактика при стерильном и инфицированном панкреонекрозе: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27 / Бурневич Славомир Збигневич. М., 2005. – 262 с.
19. Власов, А.П. Роль микроциркуляторных расстройств в прогрессировании острого панкреатита / А.П. Власов, С.Г. Анашкин, Т.И. Власова и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19. – № 4. – С. 83-88.
20. Винник, Ю.С. Оценка тяжести панкреатогенного иммунодефицита в условиях хирургического стационара / Ю.С. Винник, С.С. Дунаевская // Тезисы докладов XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Санкт-Петербург. – 2017. – С. 57-58.
21. Винник, Ю.С. Особенности нарушения гемостаза при остром панкреатите / Ю.С. Винник, С.С. Дунаевская, В.А. Фокин и др. // Медицинское обозрение. – 2018/ – С. 3-4.
22. Власов, А.П. Нарушения микроциркуляции в ассоциации с полиморфизмом гена eNOS (C774T) в прогрессировании острого панкреатита / А.П. Власов, В.А. Трофимов, Ш.А.С. Аль-Кубайси и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2021. – Т. 26. – № 2. – С. 101-109.
23. Володченко, Н.П. Малоинвазивные технологии в лечении острого панкреатита / Н.П. Володченко, П.И. Иванощук, О.Н. Денискин и др. // Амурский медицинский журнал. – 2017. – № 2 (18). – С. 47-49.
24. Габриэль, С.А. Эндоскопические чреспапиллярные вмешательства в диагностике и лечении больных с заболеваниями органов панкреатобилиарной зоны / С.А. Габриэль, В.М. Дурлештер, В.Ю. Дынько и др. // Хирургия. Журнал им.

Н.И. Пирогова. – 2015. – № 1. – С. 30-34.

25. Галлямов, Э.А. Современные технологии лечения инфицированного панкреонекроза: дифференцированный подход / Э.А. Галлямов, М.А. Агапов, О.Э. Луцевич и др. // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2020. – №25 (1). – С. 69-78.

26. Галлямов, Э.А. Сравнительная оценка минимально инвазивных методик лечения инфицированного панкреонекроза / Э.А. Галлямов, М.А. Агапов, Ю.Б. Бусырев и др. // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2020. - №3. – С. 22-28.

27. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г. Панкреонекроз: неиспользованные резервы лечения. Дискуссионные вопросы к круглому столу / Э.И. Гальперин, Т.Г. Дюжева // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2007. – №12. – С. 46-50.

28. Гостищев, В.К. Варианты хирургического лечения острого деструктивного панкреатита / В.К. Гостищев, А.Н. Афанасьев, О.Е. Селиванова // *Вестник СурГУ. Медицина*. – 2012. – № 3 (13). – С. 72-83.

29. Громов, М.С. Качество жизни больных после перенесенного острого панкреатита / М.С. Громов, Д.А. Александров, В.С. Тарасенко и др. // *Анналы хирургии*. – 2010. – № 2. – С. 28-34.

30. Грицюк, А.М. Прогнозирование, профилактика, диагностика и лечение гнойно-септических осложнений панкреонекроза: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Грицюк Анатолий Михайлович. М., 2005. – 114 с.

31. Дарвин, В.В. Острый деструктивный панкреатит: современное хирургическое лечение / В.В. Дарвин, С.В. Онищенко, Е.А. Краснов и др. // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2014. – Т. 19. – № 4. – С. 76-82.

32. Дарвин, В.В. Тяжелый острый панкреатит: факторы риска неблагоприятного исхода и возможности их устранения / В.В. Дарвин, С.В. Онищенко, Е.В. Логинов и др. // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2018. – Т. 23. - № 2. – С. 76-82.

33. Дибиров, М.Д. Прогностические факторы и патогенетическое лечение панкреатогенного эндотоксикоза / М.Д. Дибиров, М.В. Костюченко, Ю.И. Рамазанова и др. // *Инфекции в хирургии*. – 2011. – № 2. – С. 32-37.

34. Дибиров, М.Д. Факторы риска при панкреонекрозе / М.Д. Дибиров, М.В. Косаченко, Л.В. Домарев и др. // Инфекции в хирургии. – 2016. – Т. 14. – № 4. – С. 34-37.
35. Дибиров, М.Д. Принципы «обрыва» панкреонекроза в скоромощной больнице / М.Д. Дибиров, Л.В. Домарев, Е.А. Шитиков и др. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – № 1. – С. 73-77.
36. Дибиров, М.Д. Профилактика и лечение нарушений - факторов риска при панкреонекрозе / М.Д. Дибиров, Г.С. Рыбаков, Г.С. Халидов и др. // Анналы хирургии. – 2017. – Т. 22. – № 4. – С. 211-216.
37. Дибиров, М.Д. Абдоминальный сепсис: новый диагностический алгоритм, концепция подхода / М.Д. Дибиров, Н.Н. Хачатрян Н.Н. // Медицинская газета. – 2017. – Т. 31. – С. 11-49.
38. Дибиров, М.Д. Диагностика и лечение билиарного панкреатита / М.Д. Дибиров, Н.Н. Хачатрян, Л.В. Домарев и др. // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т. 16. – № 1 - 2. – С. 97-100.
39. Дибиров, М.Д. Эффективность и безопасность октреотида в комплексном лечении острого панкреатита / М.Д. Дибиров, А.М. Магомедалиев, М.В. Косаченко // Инфекции в хирургии. – 2019. – Т.17, № 2-3. – С. 3-10.
40. Дибиров, М.Д. Проблемы лечения больных панкреонекрозом и панкреатогенным сепсисом / М.Д. Дибиров, Г.С. Рыбаков, А.И. Исаев и др. // Нестираемые скрижали: сепсис et cetera: Сборник материалов конференции Ассоциации общих хирургов, приуроченной к юбилею кафедры общей хирургии ЯГМУ. – Ярославль, 2020. – С. 89-92.
41. Дибиров, М.Д. Результаты 300 стентирований вирсунгова протока при остром панкреатите / М.Д. Дибиров, Н.Н. Хачатрян, С.А. Ерин // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – № 11. – С. 86-92.

42. Дибиров, М.Д. Клинические аспекты деструктивного панкреатита / М.Д. Дибиров, А.М. Магомедалиев, М.В. Косаченко и др. // Инфекции в хирургии. – 2020. – Т. 18. – № 1-2. – С. 61-65.
43. Дибиров, М.Д. Актуальные вопросы хирургии: сборник научных статей, посвященный 75-летию со дня рождения заведующего кафедрой общей хирургии имени профессора М.И. Гульмана КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России Юрия Семеновича Винника и 100-летию создания Первого хирургического отделения Клинической больницы «РЖД-Медицина» города Красноярска / Под редакцией: А.В. Протопопов, П.А. Шестерня, С.В. Папельницкий и др. // «Версо», 2023. – 222 с.
44. Дубровина, Д.Е. Лапароскопическая санация при деструктивном панкреатите: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Дубровина Дина Евгеньевна. Я., 2007. - 125 с.
45. Дюжева, Т.Г. Конфигурация некроза поджелудочной железы и дифференцированного лечения острого панкреатита / Т.Г. Дюжева, Е.В. Джус, А.В. Шефер А.В. и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18. – С. 92-102.
46. Ермолов, А.С. Диагностика и лечение острого панкреатита / А.С. Ермолов, П.А. Иванов, Д.А. Благовестнов и др. — Москва: Видар, 2014. — 382 с.
47. Жданов, А.В. Стентирование главного панкреатического протока в лечении острого постманипуляционного панкреатита / А.В. Жданов, Е.А. Корымасов, Н.Н. Навасардян // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – № 1. – С. 33-39.
48. Заболотских, И.Б. Расчетные методы контроля гемодинамики в абдоминальной хирургии / И.Б. Заболотских, А.Б. Шевырев, И.А. Станченко // Вестник интенсивной терапии. – 1998. – № 4. – С. 6-8.
49. Запорожченко, Б.С. Хирургическое лечение тяжелых форм острого панкреатита / Б.С. Запорожченко, П.Т. Муравьев, И.Е. Бородаев // Тезисы докладов XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – 2017. – С. 64-65.

50. Затевахин, И.И. Абдоминальная хирургия. Национальное руководство: краткое издание под ред. И.И. Затевахины / И.И. Затевахин, А.И. Кириенко, В.А. Кубышкина. – Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2016. – 912 с.
51. Зельтер, П.М. Диагностика острого панкреатита в рамках Атлантской классификации / П.М. Зельтер, Д.В. Соловов, Е.К. Крамм // Конгресс российского общества рентгенологов и радиологов, Москва, 06–08 ноября 2019 года. – Москва: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье». - 2019. – С. 69.
52. Зубрицкий, В.Ф. Отдаленные результаты хирургического лечения больных панкреонекрозом / В.Ф. Зубрицкий, К.А. Покровский, М.В. Забелин // Военно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 330. – № 12. – С. 43.
53. Имаева, А.К. Прогнозирование развития острого панкреатита на основании молекулярно-генетического исследования / А.К. Имаева, Л.Ф. Галлямова, Т.И. Мустафин и др. // Молекулярная медицина. – 2021. – Т. 19. – № 2. – С. 34-40.
54. Кальф-Калиф, Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом действии / Я.Я. Кальф-Калиф // Врач, дело. – 1941. – №1. – С. 31-35.
55. Киселев, В.В. Диагностические критерии степени кишечной недостаточности у больных с тяжелым острым панкреатитом / В.В. Киселев, М.С. Жигалова, Ю.С. Тетерин и др. // Высокотехнологическая медицина. – 2023. – Т. 10. – № 2. – С. 43-58.
56. Климов, А.Е. Особенности хирургической тактики при тяжелом остром панкреатите / А.Е. Климов, Н.В. Лебедев и др. // Нестираемые скрижали: сепсис et cetera: Сборник материалов конференции Ассоциации общих хирургов, приуроченной к юбилею кафедры общей хирургии ЯГМУ. – Ярославль, 2020. – С. 388-389.
57. Кожаметов С.К. Современные принципы лечения острого деструктивного панкреатита / С.К. Кожаметов, Д.У. Ислямов, Б.А. Еркин и др. // Астана медициналық журналы. – 2021. – Т. 107. – №1. – С. 63-68.

58. Колотушкин, И.А. Оценка влияния октреотида на динамику летальности у больных панкреонекрозом / И.А. Колотушкин, С.И. Балныков, М.Ю. Троханов и др. // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2014. – № 4. – С. 88-94.
59. Корымасов, Е.А. Прогнозирование течения панкреонекроза с помощью компьютерного моделирования объема и характера поражения поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки / Е.А. Корымасов, М.Ю. Хорошилов, П.М. Зельтер и др. // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. – 2019. – № 6 (42). – С. 216-222.
60. 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.
61. Красильников, Д.М. Результаты оперативного лечения пациентов с тяжелыми формами панкреонекроза / Д.М. Красильников, И.В. Зайнуллин, Р.А. Зефирова // Тезисы докладов XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – 2017. – С. 67-68.
62. Кубышкин, В.А. Вопросы классификации острого панкреатита / В.А. Кубышкин, О.В. Мороз, Ю.А. Степанова и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2012. – Т. 17. – № 2. – С. 86-94.
63. Кулезнева, Ю.В. Чрескожные вмешательства при гнойно-некротических осложнениях панкреонекроза / Ю.В. Кулезнева, О.В. Мороз, Р.Е. Израилов и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2015. – Т. 20. - № 2. – С. 90 – 97.
64. Логинов, Е.В. Стентирование панкреатического протока у пациентов с панкреонекрозом / Е.В. Логинов, В.В. Дарвин // Вестник СурГУ. Медицина. – 2024. – Т. 17. – № 1. – С. 26-33.
65. Мартов, Ю.Б. Острый деструктивный панкреатит / Ю.Б. Мартов, В.В. Кирковский, В.Ю. Мартов. – Москва: Мед. лит., 2001. – 80 с.
66. Метелев, А.С. Значение летучих жирных кислот в комплексной диагностике и лечении постнекротических осложнений острого панкреатита: дис. ... канд. мед.

наук: 14.01.17 / Метелев Александр Сергеевич. Т., 2020. – 123 с.

67. Можаровский, В.В. Влияние стентирования главного панкреатического протока на результаты лечения больных с острым панкреатитом / В.В. Можаровский, А.Г. Мутных, И.Н. Жуков и др. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 9. – С. 13-17.

68. Можейко, Л.А. Патогенетические механизмы развития хронического алкогольного панкреатита и формирования камней / Л. А. Можейко // Оренбургский медицинский вестник. – 2020. – Т. 8. – № 1(29). – С. 5-12.

69. Нарталайков, М.А. Комплексное лечение осложненного некротического панкреатита / М.А. Нарталайков, Т.П. Гвоздик, В.Д. Дорофеев // Тезисы докладов XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – 2017. – С. 71-72.

70. Нестеренко, Ю.А., Шаповальянц С.Г., Лаптев В.В. Панкреонекроз (клиника, диагностика, лечение) / Ю.А. Нестеренко, С.Г. Шаповальянц, В.В. Лаптев. – Москва: Б. и., 1994. – 264 с.

71. Нестеренко, Ю.А. Современные аспекты лечения деструктивного панкреатита / Ю.А. Нестеренко, В.В. Лаптев, С.Г. Шаповальянц // Хирургия. – 1988. – № 10. – С.16-21.

72. Новиков, С.В. Эволюция классификации тяжести острого панкреатита (обзор литературы) / С.В. Новиков, М.Л. Рогаль // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2021. – № 2. – С. 3-11.

73. Омелянович, Д.А. Отдаленные результаты лечения тяжелого острого панкреатита: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Омелянович Дмитрий Александрович. М., 2016. – 122 с.

74. Острый панкреатит: Клинические рекомендации. Москва, 2020 г. – 66 с.

75. Пархисенко, Ю.А. История развития хирургической анатомии органов гепатопанкреатобилиарной зоны / Ю.А. Пархисенко, А.К. Воронцов, Р.С.

Калашник и др. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – №4. – С. 172-181.

76. Первова, О.В. Первые результаты транслюминального дренирования псевдокист поджелудочной железы под ЭУС-наведением / О.В. Первова, Д.В. Черданцев, П.С. Жегалов и др. // Молодой ученый. - 2015. - № 11. - С. 703-708.

77. Пивоварова, Л.П. Биомаркеры воспаления как предикторы тяжести острого панкреатита в I фазе заболевания / Л.П. Пивоварова, М.И. Громов, А.Е. Демко и др. // Джанелидзеvские чтения: Сборник научных трудов научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2023. – С. 134-137.

78. Подолужный, В.И. Острый панкреатит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении / В.И. Подолужный // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – № 4. – С. 62-71.

79. Политов, С.Я. Значимость амилазного теста в прогнозе летальности больных панкреонекрозом в первые трое суток от начала заболевания / С.Я. Политов, С.И. Балныков // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2016. – Т. 24. – № 1. – С. 103-108.

80. Прудков, М.И. Минимально инвазивная хирургия некротизирующего панкреатита / М.И. Прудков, А.М. Шулутко, Ф.В. Галимзянов и др. – Екатеринбург: Урал. ун-та, 2001. – 48 с.

81. Ревишвили, А.Ш. Состояние экстренной хирургической помощи в Российской Федерации / А.Ш. Ревишвили, А.В. Федоров, В.П. Сажин и др. // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. – 2019. – № 3. – С. 88-97.

82. Рыбаков, Г.С. Эндоскопические технологии в лечении острого деструктивного панкреатита / Г.С. Рыбаков, В.П. Ивлев, Р.М. Шихахмедов и др. // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т. 16. – № 1-2. – С. 48.

83. Рыбачков, В.В. Лапароскопическая санация при деструктивном панкреатите / В.В. Рыбачков, И.Г. Дряженков, А.К. Уткин и др. // Анналы хирургии. – 2010. – № 6. – С. 60-64.

84. Рыбачков, В.В. Эндогенная интоксикация при неотложных хирургических заболеваниях: дис. ... д-ра мед. наук / Рыбачков Владимир Викторович. М., 1988. - 245 с.
85. Савельев В.С. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения (проект) / В.С. Савельев, М.Л. Филимонов, Б.Р. Гельфанд и др. // *Consilium medicum*. - 2001. - Т. 3, № 6. - С. 273-279.
86. Савельев, В.С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / В.С. Савельев, М.М. Абакумов, В.В. Андриашкин и др. – Москва: Триада-Х, 2004. – 640 с.
87. Савин, Д.В. Острый тяжелый панкреатит как хирургическая проблема на современном этапе / Д.В. Савин, Д.Б. Демин, Л.М. Железнов // *Медицинская наука и образование Урала*. – 2022. – Т. 23. – № 1 (109). – С. 132-135.
88. Саганов, В.П. Хирургия острого панкреатита / В.П. Саганов, В.Е. Хитрихеев, Е.Н. Цыбиков и др. // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2010. – № 2. – С. 88-91.
89. Самарцев, В.А. Экспертная система оценки степени тяжести острого панкреатита / В.А. Самарцев, В.А. Гаврилов, А.Ю. Сидоренко // Тезисы докладов XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – 2017. – С. 77-78.
90. Самгина, Т.А. Полиморфизм ILE462VAL гена CYP1A1 и его роль в формировании предрасположенности к острому небилиарному панкреатиту / Т.А. Самгина, О.Ю. Бушуева, П.М. Назаренко и др. // *Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии: сборник трудов конференции* – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2016. – С. 55.
91. Семенов, Д.Ю. Сравнение шкал для оценки степени тяжести острого панкреатита / Д.Ю. Семенов, А.Н. Щербюк, С.В. Морозов и др. // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. – 2020. – Т. 179, № 1. – С. 31-38.
92. Совцов, С.А. Диагностика и лечение панкреатогенного перитонита / С.А. Совцов, О.А. Струнина и др. // *Хирургия*. – 2001. – № 11. – С. 39-43.

93. Степченков, Р.П. Тактика оказания неотложной помощи больным с панкреонекрозом // Врач скорой помощи. – 2020. – № 6. – С. 33-37.
94. Тарасенко, В.С. Коррекция эндотоксикоза у больных панкреонекрозом / В.С. Тарасенко, В.Д. Лазарев, В.Е. Проскурякова // Тезисы докладов XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – 2017. - С. 84-85.
95. Тарасенко, В.С. Диагностика гнойных осложнений панкреонекроза / В.С. Тарасенко, Д.Б. Демин, Д.В. Волков и др. // Неотложная и специализированная хирургическая помощь: Матер. 1 конгр. моск. хирургов. – 2005. – С. 114-115.
96. Тарасенко, В.С. Патоморфологические механизмы развития острого панкреатита / В.С. Тарасенко // Инноватика и экспертиза: научные труды. – 2016. – № 3 (18). – С. 175-183.
97. Тищенко А.М. Изменение тактики лечения острого панкреатита в свете пересмотра классификации Atlanta 2012 года /А.М. Тищенко, Е.В. Мушенко, Р.М. Смачило // Новости хирургии. — 2015. — Т. 23. — №6. — С. 693-701. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2015.6.693>.
98. Толстой, А.Д. Шок при остром панкреатите / А.Д. Толстой, В.П. Панов, Е.В. Захарова и др. – Санкт-Петербург: Скиф, 2004. – 64 с.
99. Федоров, А.Г. Острый панкреатит. Панкреонекроз / А.Г. Федоров, С.В. Давыдова, В.А. Иванов и др. – Москва: Российский университет дружбы народов (РУДН), 2021. – 74 с.
100. Федоровский, В.В. Выбор метода лечения при остром панкреатите с вовлечением брюшинной клетчатки / В.В. Федоровский // Тезисы докладов XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – 2017. – С. 87.
101. Фирсова, В.Г. Острый панкреатит: морфологические аспекты течения заболевания / В.Г. Фирсова, В.В. Паршиков, С.С. Кузнецов и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19. – № 1. – С. 86-95.

102. Фирсова, В.Г. Хирургическое лечение больных острым панкреатитом в стерильную стадию и при билиарной этиологии заболевания / В.Г. Фирсова // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2022. – Т. 15. – № 1(54). – С. 74-84.
103. Фирсова, В.Г. Современный взгляд на экспериментальные модели острого панкреатита / В.Г. Фирсова, В.А. Горский, М.Д. Дибиров // Инфекции в хирургии. – 2022. – Т. 20. – № 1-2. – С. 3-9.
104. Халадова Л.М. Показатели заболеваемости и смертности при остром панкреатите как индикатор состояния медицинской помощи на региональном уровне / Л.М. Халадова, Г.Э. Зангионов, А.М. Карсанов // Журнал «Научный лидер». – 2023. №25 (123). – С. 26-28.
105. Хомерики Н.М. Патогенетически обоснованные подходы к лечению панкреатитов / Н.М. Хомерики, С.Г. Хомерики // Фарматека. – 2007. – № 13 (147). – С. 74–78.
106. Черданцев, Д.В. Профилактика и лечение посттравматического панкреонекроза у больных с закрытой травмой брюшной полости / Д.В. Черданцев, О.В. Первова, Ю.С. Винник и др. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 1. – С. 73-77.
107. Черданцев, Д.В. Особенности клинической картины у больных с инфицированными формами панкреонекроза / Д.В. Черданцев, О.В. Первова, Д.Ш. Курбанов и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 28-35.
108. 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. № 18 (3). – С. 70-78.
109. Шабунин, А.В. Опыт применения транслюминальной секвестрэктомии в лечении больных панкреонекрозом в стадии секвестрации / А.В. Шабунин, И.Ю.

Коржева, В.В. Бедин и др. // Московский хирургический журнал. – 2018. № 63 (5). С. 16-21.

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

111. Шабунин, А.В. Выбор лечебной стратегии у пациентов с панкреонекрозом в зависимости от фазы заболевания / А.В. Шабунин, В.В. Бедин, И.Ю. Коржева и др. // Вестник хирургии Казахстана. – 2022. – №1. – С. 60.

112. Шабунин, А.В. Сочетание малотравматичных способов секвестрэктомии в лечении пациента с инфицированным панкреонекрозом / А.В. Шабунин, М.М. Тавобилов, А.Ю. Лукин и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 12 (184). – С. 119-123.

113. Шаврина, Н.В. Ультразвуковое исследование в диагностике и лечении абсцессов брюшной полости / Н.В. Шаврина, А.С. Ермолов, П.А. Ярцев и др. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 11. – С. 29-36.

114. Шляхова, М.А. Анализ современного состояния летальности от острого панкреатита / М.А. Шляхова, В.А. Марийко, М.С. Казаков // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – №4. – С. 66-70.

115. Шульпекова, Ю.О. Роль генетических факторов в развитии и прогрессировании панкреатита / Ю.О. Шульпекова, С.С. Кардашева, А.В. Охлобыстин и др. // Вопросы детской диетологии. – 2020. – Т. 18. – № 3. – С. 19-28.

116. Ali, U.A. Risk of recurrent pancreatitis and progression to chronic pancreatitis after a first episode of acute pancreatitis / U.A. Ali, Y. Issa, J.C. Hagens et al. // Clinical gastroenterology and hepatology. – 2016. – Vol. – 14. – P. 738-46.

117. Ammori, B.J. Pancreatic surgery in the laparoscopic era / B.J. Ammori // Pancreas. – 2003. – №4. – P. 187-192.

118. Asim Riaz, H.M. The Evaluation of Inflammatory Biomarkers in Predicting Progression of Acute Pancreatitis to Pancreatic Necrosis: A Diagnostic Test Accuracy Review / H.M. Asim Riaz, Z. Islam, L. Rasheed et al. // *Healthcare (Basel)*. – 2022. – Vol. – 22. – P. 27. <https://doi: 10.3390/healthcare11010027>.
119. Avanesov, M. Diagnosing acute pancreatitis - Clinical and radiological characterisation of patients without threefold increase of serum lipase / M. Avanesov, A. Loser, S. Keller et al. // *Europe Journal Radiology*. – 2017. – Vol. 95. – P. 278-285.
120. Balthazar, E.J., Freeny PC, vanSonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis / E.J. Balthazar, P.C. Freeny, E. vanSonnenberg // *Radiology*. – 1994. – Vol. 193. – № 2. – P. 297-306.
121. Banks, P.A. 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. – P. 102-111. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>.
122. Baron, T.H. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis / T.H. Baron, C.J. DiMaio, A.Y. Wang // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. – 158. – P. 67-75.
123. Beger, H.G. Natural history of necrotizing pancreatitis / H.G. Beger, B. Rau, R. Isenmann // *Pancreatol-ogy*. – 2003. – Vol. 3. – P. 93-101.
124. Beger, H.G. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management / H.G. Beger, B.M. Rau // *World J Gastroenterol*. – 2007. – Vol. 13. – P. 5043-5051.
125. Bollen, T.L. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited / T.L. Bollen, H.C. van Santvoort, M.G. Besselink et al. // *Br J Surg*. – 2008. – Vol. 95. – № 1. – P. 6-21. <https://doi.org/10.1002/bjs.6010>.
126. Boyarinov, G.A. Hemofiltration in Patients with Severe Acute Pancreatitis (Review) / G.A. Boyarinov, P.S. Zubeyev, K.V. Mokrov et al. // *Modern Technologies in Medicine*. – 2020. – Vol. 12. – № 1. – P. 105-125.

127. Bradley, E.L. A clinically based classification system for acute pancreatitis / E.L. Bradley // Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis. – 1993. – Vol. 128. – P. 586-490.
128. Bradley, E.L. Management of severe acute pancreatitis: a surgical odyssey / E.L. Bradley, D.D. Nadine // Annals of surgery. – 2010. - Vol. 251, № 1. - P.6-17.
129. Brunschot, S. Minimally invasive and endoscopic versus open necrosectomy for necrotising pancreatitis: a pooled analysis of individual data for 1980 patients / S. van Brunschot, R.A. Hollemans, O.J. Bakker et al. // Gut. – 2018. – 67. - № 4. – P. 697-706. doi:10.1136/gutjnl-2016-313341.
130. Dellinger, E. P. Determinant based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation / Dellinger E. P., Forsmark C. E., Layer P. et al. // ann. Surg. – 2012. – Vol. 254. – № 6. – P. 875-880.
131. Endo, A. Comparative effectiveness of elemental formula in the early enteral nutrition management of acute pancreatitis: a retrospective cohort study / A. Endo et al. // Ann Intensive Care. – 2018. – № 8. – P. 14-16.
132. Faraj, T.A. Host defenses against metabolic endotoxaemia and their impact on lipopolysaccharide detection / T.A. Faraj, C.L. McLaughlin, C. Erridge // Int Rev Immunol 2017. – Vol. 36. – P. 125-144.
133. Fernandez-Cruz, L. Minimally invasive surgery of the pancreas in progress / L. Fernandez-Cruz, G.M. Cesar-Borges, A. Lopez-Boado // Langenbecks Arch Surg. – 2005. – Vol. 390. – P. 342-354.
134. Garg, R. Management of Hypertriglyceridemia Induced Acute Pancreatitis / R. Garg, T. Rustagi // Biomed Res Int. - 2018. – P. 11-12. [https://doi: 10.1155/2018/4721357](https://doi.org/10.1155/2018/4721357).
135. Choi, J.H. 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. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2014.08.001>

136. Gliem, N. Management of Severe Acute Pancreatitis: An Update / N. Gliem, C. Ammer-Herrmenau, V. Ellenrieder et al. // *Digestion*. – 2021. – Vol. – 102. – P. 503-507.
137. Culetto, A. Genetic Testing in Young Adult Patients with Idiopathic Acute Pancreatitis / A. Culetto, M. Rouanet, B. Bournet et al. // *American Journal of Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 113. P. 624.
138. Gong, M. Prolonged intermittent renal replacement therapy combined with hemoperfusion can improve early recovery of moderate and severe acute pancreatitis, especially in patients with acute kidney injury / M. Gong, H. Pan, X. Yang et al. // *Blood purification*. – 2023. – Vol. 52. – № 1. – P. 75-85.
139. Guo, Y.Y. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: progress on disease mechanisms and treatment modalities / Y.Y. Guo, H.X. Li, Y. Zhang // *Discov Med*. – 2019. – Vol. 147. – P. 101-109.
140. Hamada, S. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan / S. Hamada et al. // *Research committee of intractable disease of the pancreas // Pancreas*. – 2014. – Vol. 43. – № 8. – P. 1244-1248. <https://doi:10.1097/MPA.0000000000000200>.
141. Iannuzzi, J.P. 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. – P. 122-134. <https://doi:10.1053/j.gastro.2021.09.043>.
142. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Group IAP/APA (International Association of Pancreatology/American Pancreatic Association) Acute Pancreatitis Guidelines // *Pancreatology*. – 2013. – Vol. 13. – № 5. – P. 1-15.
143. Jalaly, N.Y. An Evaluation of Factors Associated with Pathogenic PRSS1, SPINK1, CTFR, and/ or CTRC Genetic Variants in Patients with Idiopathic Pancreatitis / N.Y. Jalaly, R.A. Moran, F. Fargahi et al. // *Am J Gastroenterol*. – 2017. – Vol. 112. – P. 9.

144. Kokosis, G. Surgical management of necrotizing pancreatitis: an overview / G. Kokosis, A. Perez, T.N. Pappas // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 43. – P. 16106-16112.
145. Knaus, W.A. APACHE II: a severity of disease classification system / W.A. Knaus, E.A. Draper, D.P. Wagner et al. // *DP Crit Care Med.* – 1985. – Vol. 13. – P. 29.
146. Krishna, S.G. The Changing Epidemiology of Acute Pancreatitis Hospitalizations: A Decade of Trends and the Impact of Chronic Pancreatitis / S.G. Krishna, A. K. Kamboj, P.A. Hart et al. // *Pancreas.* – 2018. – Vol. 46. – P. 482-488.
147. Kumar, S. Risk Factors Associated with Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis: Lessons from inspire / S. Kumar, C.Y. Ooi, S. Werlin et al. // *JAMA Pediatr.* – 2016. – Vol. 170. - № 6. – P. 1-17.
148. Lankisch, P.G. Acute pancreatitis / P.G. Lankisch, M. Apte, P.A. Banks // *Gastroenterologija Sankt-Peterburga.* – 2017. – Vol. 2. – P. 3-12.
149. Layer, P. Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance (pancrea). Determinant-based classification of acute pancreatitis severity. International multidisciplinary classification of acute pancreatitis severity: the 2013 German edition / P. Layer, E.P. Dellinger, C.E. Forsmark et al. // *Z Gastroenterol.* -2013. – Vol. 51. - № 6. P. 544-550. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1335526>.
150. Masson, E. A conservative assessment of the major genetic causes of idiopathic chronic pancreatitis: data from a comprehensive analysis of PRSS1, SPINK1, CTRC and CFTR genes in 253 young French patients / E. Masson, J.M. Chen, M.P. Audrezet et al. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. № 8. – P. 1-9.
151. Mikó, A. Computed Tomography Severity Index vs. other indices in the prediction of severity and mortality in acute pancreatitis: a predictive accuracy meta-analysis / A. Mikó, E. Vigh, P. Mátrai et al. // *Front. Physiol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1002.
152. Morihisa, H. Bile Acids and Pancreatic Disease / H. Morihisa, T. Shimosegawa // *Bile Acids and Pancreatic Disease.* – 2017. – Vol. 12. – P. 169-176. https://doi:10.1007/978-4-431-56062-3_12.

153. Morteale, K.J. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome / K.J. Morteale, W. Wiesner, L. Intriere et al. // *AJR Am J Roentgenol.* – 2004. – Vol. 183. – P. 5.
154. Muto, Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of biapenem, a carbapenem antibiotic, in rat experimental model of severe acute pancreatitis / Y. Muto, Y. Mikami, S. Sakakibara et al. // *Pancreas.* – 2008. – Vol. 36. – P. 32.
155. Noel, R. Index versus delayed cholecystectomy in mild gallstone pancreatitis: results of a randomized controlled trial / R. Noel, U. Arnelo, L. Lundell et al. // *HPB (Oxford).* – 2018. – Vol. 20. – P. 932-938.
156. Pedersen, C. Fecal Enterobacteriales enrichment is associated with increased in vivo intestinal permeability in humans / C. Pedersen, U.Z. Ijaz, E. Gallagher et al. // *Physiol Rep.* – 2018. – Vol. 6. – P. 16-19.
157. Petrov, M. S. Global Epidemiology and Holistic Prevention of Pancreatitis / M.S. Petrov, D. Yadav // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* - 2019. - Vol. 16. - P. 175-184.
158. Pinton, P. Calcium and apoptosis: ER-mitochondria Ca²⁺ transfer in the control of apoptosis / P. Pinton, C. Giorgi, R. Siviero et al. // *Oncogene.* – 2008. - Vol. 27. – P. 6407-6418. <https://doi:10.1038/onc.2008.308>.
159. Portelli, M. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management / M. Portelli, C.D. Jones // *Hepatobiliary pancreatic diseases international.* – 2017. – Vol. 16 (2). – P. 155-159.
160. Rana, S. S. Clinical significance of presence and extent of extrapancreatic necrosis in acute pancreatitis / S.S. Rana, V. Sharma, R.K. Sharma et al. // *Journal Gastroenterology and Hepatology.* – 2015. – Vol. 30. – № 4. – P. 794-798.
161. Setiawan, V.W. Prospective Study of Alcohol Drinking, Smoking, and Pancreatitis: The Multiethnic Cohort / V.W. Setiawan, S.J. Pandol, J. Porcel et al. // *Pancreas.* – 2016. – Vol. – 45. – P. 819-25.
162. Sha, R.P. Molecular mechanisms of pancreatic injury / R.P. Sha, A. Saluja // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 27. – № 5. – P. 444-451.

163. Shao, Y. Inhibition of caspase-11-mediated pyroptosis alleviates acute kidney injury associated with severe acute pancreatitis in rats / Y. Shao, C. Li C, Y. Jiang et al. // *Journal of investigative surgery*. – 2023. – Vol. 36. – № 1. – P. 1-7. <https://doi:10.1080/08941939.2022.2142868>.
164. Taglieri, E. Analysis of risk factors associated with acute pancreatitis after endoscopic papillectomy / E. Taglieri, O. Micelli-Neto, E.A. Bonin et al. E.A. // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10. – P. 4132. <https://doi:10.1038/s41598-020-60941-3>.
165. Trikudanathan, G. Current Concepts in Severe Acute and Necrotizing Pancreatitis: An Evidence-Based Approach / G. Trikudanathan, D.R.J. Wolbrink, van H.C. Santvoort et al. // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 156. P. 1994-2007.
166. Wall, I. Decreased morbidity and mortality in patients with acute pancreatitis related to aggressive intravenous hydration / I. Wall, N. Badalov, R. Baradarian // *Pancreas*. – 2011. – Vol. 40. – P. 47-50.
167. Wang, T. Intra-Abdominal Pressure Reduction After Percutaneous Catheter Drainage Is a Protective Factor for Severe Pancreatitis Patients with Sterile Fluid Collections / T. Wang, L.Y. Liu, H. Luo // *Pancreas*. – 2016. – Vol. 45. P. 33.
168. Whitcomb, D. A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35 / D. Whitcomb, R. Preston, C. Aston et al. // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110. – P. 80. <https://doi:10.1053/gast.1996.v110.pm8964426>.
169. Witt, H. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis / H. Witt, W. Luck, H.C. Hennies et al. // *Nat Genet*. – 2000. – Vol. 25. – P. 6.
170. Uhi, W. IAP Guidelines for the surgical management of acute pancreatitis / W. Uhi, A. Warshaw, C. Imrie et al. // *Pancreatology*. – 2002. – № 2. – P. 73.
171. Zhao, K. Acute Pancreatitis Revised Atlanta Classification and the Role of Cross-Sectional Imaging / K. Zhao, S.Z. Adam, R.N. Keswani R.N. et al. // *American Journal of Roentgenology*. – 2015. – Vol. 205. – P. 32–41.

172. Zou, W.B. SPINK1, PRSS1, CTSC, and CFTR Genotypes Influence Disease Onset and Clinical Outcomes in Chronic Pancreatitis / W.B. Zou, X.Y. Tang, D.Z. Zhou et al. // Clin Transl Gastroenterol. – 2018. – Vol. 9. - № 11. – P. 204. [https://doi: 10.1038/s41424-018-0069-5](https://doi.org/10.1038/s41424-018-0069-5).