

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Лобанов Леонид Сергеевич

**ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ В ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА ТЯЖЕСТИ
ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА ПРИ ФЕРМЕНТАТИВНОМ
ПЕРИТОНИТЕ**

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Владимир Владимирович Анищенко

Чита – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	10
1.1 Этиопатогенетические аспекты острого панкреатита.	11
1.2 Роль биологически активных веществ в патогенезе острого панкреатита.	13
1.3 Методы диагностики и оценки прогноза при остром панкреатите.	19
ГЛАВА 2 КЛИНИЧЕСКИЕ ГРУППЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	30
2.1 Клиническая характеристика исследуемых групп.	31
2.2 Методы исследования крови и перитонеальной жидкости.	34
2.3 Статистическая обработка полученных данных.	35
ГЛАВА 3 СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.	36
3.1 Характер патологических находок при лапароскопии по поводу острого панкреатита.	36
3.2 Изменения в брюшной полости в зависимости от длительности заболевания.	39
3.3 Клинико-лабораторные показатели у больных с различной по степени изменений лапароскопической картиной брюшной полости при остром панкреатите.	40
3.4 Состояние эзофагогастродуоденальной зоны и результаты компьютерной томографии при различной лапароскопической картине брюшной полости.	49
3.5 Лечебная тактика и результаты лечения у больных с различной степенью макроскопических патологических изменений при лапароскопии.	52
3.6 Биологические изменения в перитонеальной жидкости при остром деструктивном панкреатите.	61
3.6.1 Цитокиновый профиль в сыворотке крови.	61
3.6.2 Цитокиновый профиль в перитонеальной жидкости.	64
3.6.3 Аутоантитела к эндотелину-1.	66
3.6.4 Исследование гомоцистеина и цистеина сыворотки крови и перитонеальной жидкости.	67

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	70
ВЫВОДЫ.	82
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	84
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	85
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	87
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	110

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Острый панкреатит является одним из наиболее распространенных тяжелых заболеваний органов брюшной полости. Увеличение заболеваемости острым панкреатитом характерно для большинства стран мира и наблюдается, практически, во всех регионах России [5; 67; 207]. Окончательного решения проблемы ранней диагностики и лечения острого панкреатита не достигнуто, о чем свидетельствует высокая летальность при панкреонекрозе, достигающая 20–40 % [16; 22; 94; 95; 166]. Не всегда своевременно распознаются деструктивные формы острого панкреатита. Особые трудности в диагностике и оценке тяжести острого панкреатита возникают в ранний период болезни [5; 158; 208; 221].

Провести грань между различными формами острого панкреатита в самом начале заболевания сложно. В связи с этим, поиск новых подходов к оценке степени деструктивных изменений в ткани поджелудочной железы является актуальным [28; 69].

Степень разработанности темы диссертации

Важной задачей при лечении острого панкреатита является определение тяжести и прогноза болезни. Для указанной цели предложены многочисленные методы (APACHE II, III, SAPS, MODS, SOFA, Glasgow, Balthazar, Ranson и др.), которые основаны, в основном, на балльной оценке различных клинико-лабораторных показателей. Многие авторы отмечают наряду с их ценностью и ряд недостатков [16]. К основным из них относят трудоемкость, невозможность выполнения всех требуемых тестов, особенно в условиях ургентности. Наряду с этим прогностическая ценность большинства указанных методик проявляется лишь в периоды токсемии или осложнений острого панкреатита. Вместе с тем, известна необходимость выбора правильной тактики именно в первые часы болезни. В связи с этим, поиск и изучение новых способов

раннего определения прогноза течения острого панкреатита, является актуальным [16; 27].

Одним из важных и достоверных методов верификации диагноза является диагностическая лапароскопия, которая нередко позволяет проводить лечебные мероприятия, в частности, эвакуировать жидкостные скопления из брюшной полости при ферментативном перитоните [32; 90; 118; 146]. Лапароскопия при остром панкреатите, даже по косвенным признакам, позволяет во многом оценить ситуацию в брюшной полости. Не менее важным является изучение результатов лапароскопии с точки зрения прогноза тяжести течения болезни. При этом, появляется возможность забора патологической жидкости из брюшной полости для дальнейшего изучения [110].

Свойства перитонеального экссудата при остром панкреатите изучены недостаточно как в диагностическом, так и в прогностическом значении. Нет достаточно ясного представления о ферментативной активности перитонеального экссудата при различных вариантах течения заболевания, а также изменений указанных показателей в процессе лечения. Недостаточно изучено прогностическое значение динамики цитокинового профиля, а также уровень гомоцистеина, цистеина, аутоантител к эндотелину-1 в отделяемом из брюшной полости [34; 56; 116; 136]. Динамическое изучение свойств панкреатогенного экссудата с использованием биохимических и иммунных методов, позволило бы расширить возможности лапароскопии для диагностики, оценки прогноза тяжести течения острого панкреатита.

Цель исследования

Разработать критерии прогноза тяжести течения острого панкреатита по результатам лапароскопии.

Задачи исследования

1. Разработать по результатам лапароскопии систему балльной оценки изменений в брюшной полости при остром панкреатите и изучить возможность с

ее помощью прогнозирования тяжести течения острого панкреатита.

2. Сопоставить прогностические возможности предлагаемой оценочной шкалы с основными лабораторными показателями, инструментальными методами исследования при различных по тяжести вариантах деструктивного панкреатита.

3. Выяснить закономерности динамики некоторых биологически активных веществ: провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF), гомоцистеина и цистеина, аутоантител к эндотелину-1 в крови и перитонеальной жидкости при остром панкреатите легкой, средней и тяжелой степени.

4. Сопоставить прогностическую значимость разработанной на основе лапароскопий шкалы с известной прогностической системой (Balthazar).

Научная новизна

Предложена балльная оценка патологических находок в брюшной полости при остром панкреатите, ферментативном перитоните по результатам лапароскопии. Используя балльную оценку изменений в брюшной полости, возможно выделить в ранние сроки заболевания (первые 72 часа) две группы пациентов с умеренно-тяжелым и тяжелым течением острого панкреатита.

Изучены закономерности изменений лабораторных показателей в периферической крови и перитонеальном экссудате в сопоставлении с визуальной картиной изменений в брюшной полости.

Проведено сравнение прогностической значимости предлагаемой нами методики со шкалой оценки прогноза тяжести течения острого панкреатита по КТ-индексу (Balthazar, 2002).

Оформлена заявка на изобретение «Способ прогнозирования тяжести течения острого панкреатита» (приоритетная справка № 2016117025 от 20.04.2016 г.).

Теоретическая и практическая значимость работы

Предлагаемые критерии оценки патологических изменений в брюшной полости, обнаруженных при лапароскопии в 1–3 сутки от начала заболевания,

позволяют прогнозировать тяжесть течения острого панкреатита на ранних этапах болезни.

Биохимические и иммунные методы изучения перитонеального экссудата могут быть использованы для более точной диагностики степени тяжести и оценки прогноза течения острого деструктивного панкреатита, что расширяет возможности лапароскопии, позволяет более объективно судить о характере течения заболевания и оптимизировать лечебную тактику.

Методология и методы диссертационного исследования

Основой методологии диссертационной работы стали данные проведенных исследований в России и за рубежом по этиологии, эпидемиологии, патогенезу, диагностики и лечению острого панкреатита, а также способам прогнозирования тяжести течения заболевания. Методами настоящего исследования были: диагностическая лапароскопия, компьютерная томография, УЗИ, фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), изучение цитокинового профиля в крови и перитонеальной жидкости.

Положения, выносимые на защиту

1. Оценка визуальных патологических изменений, обнаруженных при лапароскопии в ранний период болезни (1–3 сутки), и предлагаемая система балльной оценки при остром панкреатите позволяют прогнозировать дальнейшее течение заболевания. При 1–6 баллах прогнозируется умеренно тяжелое течение, при 7–13 баллах – тяжелое течение.

2. Степень изменений лабораторных показателей и результатов инструментальных исследований, отражающих тяжесть течения заболевания, сопоставима с визуальной оценкой патологических изменений в брюшной полости, обнаруженных при лапароскопии.

3. В изучаемых группах наблюдается различная динамика некоторых биологически активных веществ, что может быть использовано для дополнительной оценки тяжести течения острого панкреатита.

Степень достоверности

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов настоящего исследования подтверждается достаточным количеством обследованных (всего обследовано 154 пациента с острым панкреатитом и 20 практически здоровых лиц), выбором современных методов исследования, адекватной оценкой изучаемых показателей, а также корректной статистической обработкой. Предложен способ прогнозирования тяжести течения острого панкреатита при ферментативном перитоните по результатам лапароскопии в ранние сроки заболевания (первые 72 часа). В диссертации использованы статистические методы, адекватные поставленным целям и задачам. Значимость различий между группами оценивали при помощи критерия Манна – Уитни, внутри группы – критерии Уилкоксона. Для сравнения качественных величин использовался критерий Хи-квадрат. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: 3-ей Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Научное общество патофизиологов Сибири» (Новосибирск, 2011); 11-ом съезде хирургов Российской Федерации (Волгоград, 2011); 16-ом съезде Российской ассоциации эндоскопических хирургов (Москва, 2013); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию Читинской государственной медицинской академии «Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины (Чита, 2013); на 19-ом съезде Российской ассоциации эндоскопических хирургов (Москва, 2016); на межрегиональной конференции с международным участием «III съезд хирургов Забайкальского края» (Чита, 2016).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии по хирургическим специальностям ПК-2 ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (Чита, 2016).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, номер государственной регистрации 01201152871.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в работу хирургических отделений ГУЗ Городская клиническая больница № 1 (г. Чита), в учебную программу кафедры факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 1 монография и 6 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 226 источниками, из которых 104 – зарубежных авторов. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 18 таблиц и 11 рисунков.

Личный вклад автора

Состоит в подборе пациентов, проведении клинического обследования, выполнении диагностической лапароскопии и других необходимых оперативных вмешательств, лечении данной группы пациентов. Автором был разработан дизайн исследования, проведена обработка полученных данных и их интерпретация, оформлена заявка на патент на изобретение.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В современную эпоху острый панкреатит является одним из наиболее распространенных тяжелых заболеваний органов брюшной полости. Увеличение заболеваемости острым панкреатитом характерно для большинства стран мира и наблюдается в нашей стране, практически, во всех регионах [5; 9; 22; 39; 49; 67; 94]. Так, по данным В. С. Савельева и соавт. (2008), в стационарах г. Москвы число больных с острым панкреатитом с 1996 по 2005 увеличилось более чем в два раза. Статистические данные о заболеваемости достаточно противоречивы, что связано с уровнем диагностики, неоднородностью лечебных учреждений и т. д. [15; 39; 94]. Заболеваемость составляет 10–40 случаев на 10 000 жителей в год [5; 114].

Рост заболеваемости связан с алкоголизацией населения, изменением характера питания и влиянием неблагоприятных этиологических факторов.

Важнейшие проблемы острого панкреатита – возникновение тяжелых осложнений и высокая летальность. По разным данным, смертность при панкреонекрозе достигает 20–40 %, а при инфицированном панкреонекрозе – до 60 % и выше [47; 94; 126]. У выживших пациентов значительно снижается работоспособность и качество жизни [48]. В последние десятилетия достигнуты заметные успехи в диагностике и лечении острого деструктивного панкреатита и его осложнений [22; 26; 38; 51; 52; 53; 121; 126; 139; 143; 145; 204]. Существенно изменилась хирургическая тактика [71; 72]. Широкое применение получили малоинвазивные технологии [5; 6; 62; 70; 90; 95; 96; 109; 118; 122; 134; 137; 141; 146; 148; 150; 157; 163; 167; 180; 194].

Вместе с тем, вопросы профилактики и лечения панкреатогенной инфекции представляют большие сложности. Полиорганная недостаточность и гнойно-септические осложнения являются основной причиной смерти при данном заболевании [4; 13; 42; 63; 85; 90; 150; 173; 185]. Трудной и далеко нерешенной задачей является прогнозирование развития событий при остром панкреатите. Таким образом, несмотря на значительный опыт клиницистов в панкреатологии,

окончательного решения проблемы ранней диагностики и лечения острого панкреатита не достигнуто [21; 43; 79; 83; 94; 166; 173; 177; 214; 216].

Наряду с ошибками в распознавании данной патологии, нередко допускается гипердиагностика. Не всегда своевременно распознаются деструктивные формы острого панкреатита. Существуют значительные расхождения в клинической трактовке разных форм острого панкреатита [10; 20; 112; 140; 168]. При использовании известных методов диагностики: определения активности амилазы крови и мочи, рентгенологические исследования брюшной и грудной полости, УЗИ, КТ, определение уровня кальция в крови, кислотно-щелочного состояния, различных показателей свертывающей системы крови и состояния гемостаза, ангиографии, эндоскопической ультрасонографии, термографического исследования, диагностической лапароскопии – не всегда возможно достоверно прогнозировать развитие болезни и ее осложнений [5; 8; 13; 28; 35; 126; 128; 144; 166; 226].

В большинстве случаев острый панкреатит имеет abortивное течение, в связи с чем достаточно быстро наступает улучшение состояния больного и выздоровление. Такое течение характерно для отечной формы или для легкого панкреатита, частота которого составляет около 80 % от всех случаев панкреатита. Примерно в 20 % процесс приобретает генерализованный характер [90; 94; 113; 115; 120; 126; 128; 138]. При этом происходят значительные деструктивные процессы в поджелудочной железе, заболевание приобретает злокачественный характер. Провести грань между различными формами острого панкреатита в самом начале заболевания сложно [13; 41; 67; 136; 208; 221]. В связи с этим поиск новых способов диагностики, позволяющих адекватно оценить тяжесть и прогноз патологического процесса, а также решить лечебно-тактические проблемы, несомненно, является актуальным [73].

1.1 Этиопатогенетические аспекты острого панкреатита

Данной проблеме посвящено множество исследований. Вместе с тем,

остается достаточно много вопросов, требующих дальнейшего изучения [22; 49; 54; 67; 94; 127; 165; 204]. Известно, что при остром панкреатите возникают различные по этиологии острые деструктивные изменения, преимущественно аутолитической природы, в паренхиме поджелудочной железы, окружающих ее тканях и органах, выраженность которых обуславливает существенные нарушения жизненно важных функций больного. Существует несколько теорий патогенеза панкреатита: ферментная, патобиохимическая, каналикулярная, сосудистая, нейрогенная, травматическая, инфекционно-аллергическая, вирусная, аутоиммунная, метаболическая, алкогольная [22; 49; 54; 67; 94; 127; 189; 204].

Большинство клиницистов признают, что наиболее тяжелые формы панкреатита развиваются при сочетании трех факторов: острой гипертензии в выводных протоках, гиперсекреции в ответ на пищевой раздражитель и внутрипротоковой активации панкреатических ферментов [22; 41; 49; 61; 67; 127; 201; 204].

Острая протоковая гипертензия и рефлюкс желчи возникает в результате блокады общей для протоков печеночно-панкреатической ампулы. Холелитиаз – наиболее частая причина возникновения острого панкреатита. Частота холелитиаза при данной патологии колеблется от 41,3 до 80 %, причем, у женщин конкременты выявляются в 2 раза чаще, чем у мужчин [2; 44; 79; 91; 94; 127; 212]. Установлено, что панкреатит развивается только у 15 % больных при наличии конкрементов в желчном пузыре и общем желчном протоке. Гипертензия в выводных протоках может возникнуть при спазме сфинктера ампулы, который может быть следствием нервно-рефлекторных влияний, возникающих при травме этой зоны, возбуждении блуждающего нерва, психических эффектов, проникновения в желчные протоки аскарид [41; 91; 94; 127].

Помимо билиарно-панкреатического рефлюкса, причиной протоковой гипертензии может оказаться дуоденально-панкреатический рефлюкс: давление в двенадцатиперстной кишке в период ее двигательной активности в ответ на пищевой раздражитель достигает 30–35 см водного столба, тогда как в общем желчном протоке оно равно 10–15 см водного столба. Поэтому, при дуоденостазе

и несостоятельности сфинктера панкреатического протока дуоденальное содержимое может проникать в дуктальную систему поджелудочной железы [49; 50; 61].

Вместе с тем, некоторые авторы склонны считать, что не всегда в возникновении гипертензии в протоках поджелудочной железы участвуют механические факторы. Возможны функциональные нарушения, которые приводят к возникновению острого панкреатита [67; 91; 191].

С этих позиций может быть объяснима высокая частота панкреатитов при желчнокаменной болезни. При отсутствии холедохолитиаза, казалось бы, нет прямых условий для возникновения гипертензии в Вирсунговом протоке, вместе с тем, именно у таких пациентов часто возникает острый панкреатит [94; 119].

Внутрипротоковая гипертензия, распространяясь на ацинусы, выстланные панкреоцитами, приводит к повреждению мембран и далее запускается каскад событий, приводящий к внутрипротоковой активации ферментов [14; 49; 204].

Важным условием возникновения острого панкреатита является гиперсекреция поджелудочной железы, возможная при наличии пищевого раздражителя. Алкоголь стимулирует секрецию поджелудочной железы через секретинный механизм за счет выделения значительного количества соляной кислоты, особенно при наличии сопутствующих алкоголизму изменениях в сосудах и жировом обмене (гиперлипидемия). Два основных фактора – желчнокаменная болезнь и алкоголизм являются причиной острого панкреатита в 80–90 % случаев [61; 67; 91; 94; 165; 200; 212]. Более редкими причинами являются травмы, опухоли, медикаментозные воздействия, аллергические реакции, расстройства баланса электролитов, интоксикации и хирургические вмешательства [49; 50; 94].

1.2 Роль биологически активных веществ в патогенезе острого панкреатита

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что, вместе с

разнообразием проявлений, патогенетические механизмы развития острого панкреатита протекают стандартно, в основном в три этапа. На первом происходит повреждение собственных тканей липо- и протеолитическими ферментами [22; 67; 127; 200]. Далее возникают очаги некроза ткани поджелудочной железы с повреждением протоковой системы и образованием токсогенного экссудата. На этом этапе имеет место асептический некроз с развитием ферментативного перитонита и парапанкреатита с пропитыванием окружающей клетчатки и развитием явлений эндотоксикоза, а в ряде случаев полиорганной недостаточности [14; 49; 67; 94; 178; 204]. На третьем этапе развивается воспалительная реакция в зоне некротического поражения поджелудочной железы, с развитием гнойно-септических осложнений [42; 74; 213]. По современным представлениям, одним из ведущих промоторов патологического процесса является трипсин, а выраженность патологических реакций объясняется синергизмом всех ферментных систем поджелудочной железы (трипсина, химотрипсина, липазы, фосфолипазы А, эластазы, карбокси-пептидазы, коллагеназы и др.). Активированные ферменты поджелудочной железы выступают в качестве первичных факторов агрессии, оказывая, при всем этом, не только местное, но и системное действие [14; 94; 200].

Первичное повреждение приводит к активации калликреин-кининовой системы с образованием вторичных факторов агрессии, таких, как гистамин, серотонин, брадикинин. Активация кининов вызывает стаз сосудов, увеличение проницаемости сосудистой стенки, нарушение микроциркуляции, микротромбозы. В результате возникает отек ткани поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки [3; 18; 45]. Нарушение метаболизма приводит к изменению pH тканей, что способствует более бурной активации проэнзимов. При этом могут возникать как локальные, так и обширные очаги жировых и геморрагических некрозов ткани, разрушение соединительно-тканых структур, капсулы и брюшины. Богатый ферментами экссудат поступает в брюшную полость.

Значительное число исследований посвящено патофизиологическим

механизмам развития местной и системной воспалительной реакции, нарушения микроциркуляции и системной гемодинамики, сердечной и дыхательной недостаточности [3; 14; 18; 45; 46; 187; 217]. Значительную роль в осуществлении указанных реакций отводят медиаторам воспаления (цитокинам). С ними связывают способность острого панкреатита быстро прогрессировать от лёгкой формы к тяжёлой. Развитие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) в значительной мере определяет тяжесть острого панкреатита [19; 66; 68; 97; 127]. Цитокины – низкомолекулярные белковые медиаторы, синтезируемые разными клетками организма. В норме их концентрация незначительна и создана для взаимодействия между продуцирующими их клетками и другими медиаторами воспаления. Цитокиновая система содержит в себе следующие основные классы, объединённых по характеру воздействия на другие клетки:

- 1) интерлейкины;
- 2) фактор некроза опухоли (TNF);
- 3) фактор роста и дифференцировки лимфоцитов;
- 4) фактор, стимулирующий пролиферацию макрофагов и гранулоцитов;
- 5) фактор роста мезенхимальных клеток.

Они действуют на различные клетки-мишени и стимулируют разные процессы (рост, дифференцировку, экспрессию некоторых мембранных антигенов) [1; 19; 55; 56; 57; 58]. Диапазоны активностей цитокинов в значимой степени перекрываются: один и тот же процесс может стимулироваться в клетке, более чем одним цитокином. Совокупность цитокинов иммунной системы образует «профиль цитокинов». Антигенная стимуляция приводит к секреции цитокинов «первой волны» – TNF, IL-1 и IL-6, которые индуцируют биосинтез регуляторного цитокина IL-2, также IL-3, IL-4, IL-5, интерферона и др. В свою очередь, цитокины «второй волны» оказывают влияние на биосинтез исходных цитокинов. Данное свойство позволяет регулировать, а также усиливать иммунный ответ, вовлекая в реакцию значительное количество медиаторов [29; 100; 102; 105; 115; 116; 184].

Избыточная продукция цитокинов и других медиаторов воспаления в ответ

на массивную микробную агрессию способствует высвобождению кининов, простагландинов, лейкотриенов, серотонина. Вместе с оксидом азота (NO) и другими активными кислородными радикалами, эти высокоактивные биологические вещества резко повышают проницаемость сосудов микроциркуляторного русла не только в брюшине, но и в тканях всего организма. Это приводит к нарастанию отека париетальной и висцеральной брюшины, развитию паралитической кишечной непроходимости, ферментативного перитонита, скоплению жидкости в кишечнике и в интерстициальном пространстве органов и тканей за пределами очага деструкции [135; 183]. Таким образом, происходит депонирование жидкости, выключение ее из циркуляции. В этом периоде становится отчетливо заметным обезвоживание организма, одновременно резко увеличивается проницаемость стенок капилляров, снижается тонус сосудов и периферическое сосудистое сопротивление, снижается ОЦК. На этом фоне возрастает активность свертывающей системы крови, развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [17; 29; 86; 99; 182]. На этом же этапе происходит синтез различных медиаторов воспаления, которым отводится значительная роль в патогенезе острого панкреатита. В эту группу входит множество активных химических соединений: помимо цитокинов – это интерфероны, активные кислородные радикалы ($\text{HO}^\cdot$, $\text{O}_2^\cdot$, $\text{ONOO}^\cdot$), система комплемента, стрессорные гормоны (катехоламин, кортизол, вазопрессин, гормоны роста и др.), фактор агрегации тромбоцитов [45; 78; 92; 193; 222]. Циркулирующие в крови цитокины непрерывно активируют макрофаги, лейкоциты и другие цитокин-продуцирующие клетки. Возникает неконтролируемая их продукция, они превращаются в фактор агрессии. В связи с этим, реакция организма на воспаление приобретает системный характер, возникает синдром системного ответа на воспаление [19; 66; 68; 81; 97; 130; 222]. В результате воздействия цитокинов, поверхность эндотелия сосудов приобретает повышенную тромбогенность и адгезивность, возникают микротромбозы, нарушается микроциркуляция, возникает массивная вазодилатация и гипоксия тканей. Развиваются отеки и гиповолемия, нарушается кровоснабжение жизненно

важных органов. На этом неблагоприятном фоне, возникает полиорганная недостаточность с последующими явлениями сепсиса и септического шока [60; 64; 66; 181].

Важную роль в патогенезе острого панкреатита играет активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [131]. Большое значение в развитии воспаления имеют свободные кислородные радикалы, продуцируемые активированными полиморфно-ядерными лейкоцитами наряду с цитокинами. Наиболее активным радикалом является оксид азота (NO). Он синтезируется не только лейкоцитами, но и эндотелием сосудов. Оптимальный уровень NO в крови необходим для поддержания нормального венозного тонуса, проницаемости сосудистой стенки и защиты клеток от повреждения [97; 100; 102; 129; 147; 161; 174].

Чрезмерная продукция оксида азота под влиянием цитокинов оказывает повреждающее действие на ткани, способствует снижению венозного тонуса и периферического сопротивления, развитию гипотензии, депонированию крови, развитию отека, возникновению полиорганной недостаточности и сепсиса [60; 64; 66; 202].

Первичное повреждение ацинарных клеток приводит к чрезмерному усилению в них процессов свободного радикального окисления, вызывающего антиоксидантную недостаточность и неконтролируемое перекисное окисление липидов, повышение активности лизосомальных ферментов, вследствие чего происходит дальнейшая аутоактивация панкреатических ферментов [54].

В. А. Кубышкин (2009) отмечает, что молекулярный механизм интрацеллюлярной активации протео- и липолитических ферментов остается одним из самых неясных звеньев патогенеза острого панкреатита, так как цитокиназа, как инициатор ферментативного взрыва не найдена ни в тканях поджелудочной железы, ни в крови, ни в лимфе. Поэтому не исключено, что, находясь внутри панкреацитов в неактивном состоянии, ферменты могут подвергаться атаке активных форм кислорода и переходить в активную форму в клетках и при выходе из них.

К настоящему времени появилось значительное количество работ, посвященных исследованию патогенеза острого панкреатита на молекулярном уровне, что позволяет существенно расширить знания о данной патологии [14; 18; 23; 54; 115; 127; 165; 200].

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что особого внимания заслуживают общие патофизиологические изменения в организме при остром панкреатите. Схема развития эндотоксикоза и других осложнений острого панкреатита выглядит следующим образом: биологически активные вещества различной природы, образующиеся в ткани железы, брюшной полости и забрюшинном пространстве, поступая в общий лимфо- и кровоток, приводят к развитию панкреатогенного шока и полиорганных нарушений. Уже с первых часов после начала острого панкреатита развивается синдром системной или генерализованной воспалительной реакции, являющийся пусковым механизмом синдрома полиорганной недостаточности [3; 33; 42; 60; 89; 181]. Современная концепция основана на ферментной теории патогенеза острого панкреатита, согласно которой все морфологические, функциональные и клинические проявления болезни объясняются патологическим местным и общим воздействием ферментов поджелудочной железы. В соответствии с этой теорией, протеолитические ферменты (химотрипсин, эластаза, фибринолизин и др.) активируются в тканях и протоках самой железы, а не в просвете кишечника, вызывая повреждение поджелудочной железы. Цитокиназа превращает трипсиноген в трипсин, который является активным началом в образовании в ткани поджелудочной железы и в плазме биологически активных веществ кининов, играющих исключительно важную роль в возникновении не только местных циркуляторных расстройств, но и общих гемодинамических нарушений [3; 41; 127; 162; 181].

В сложном процессе метаболического цикла метионин-цистеин, образуется аминокислота — гомоцистеин, которая обладает токсическим действием на различные виды клеток, в частности на эндотелий. Гомоцистеин вызывает повреждение клеток эндотелия. В условиях гипергомоцистеинемии происходит

нарушение микроциркуляции [25; 30; 31; 133; 171; 188; 210], а также угнетение противосвертывающей системы, способность тромбоцитов к агрегации, что повышает риск тромбозов. Установлено, что данное вещество вызывает повышенный синтез провоспалительного цитокина IL-6. В свою очередь IL-6 способствует процессам пролиферации мышечного слоя периферических сосудов, что также усиливает опасность тромбоэмболических осложнений [56; 57; 58].

К заболеваниям, при которых обнаружена гипергомоцистеинемия, относят патологические процессы пищеварительного тракта: язвенный колит, болезнь Крона, целиакия, гастриты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки [34]. При остром панкреатите роль гомоцистеина остается малоизученной [110].

Практически не изучена роль эндотелина при остром панкреатите. Одной из форм эндотелина, является эндотелин-1, маркерами которого являются аутоантитела к эндотелину-1. Установлено, что эндотелин-1 является сильным сосудосуживающим фактором. Обнаружено, что он образуется не только в эндотелии, но в других тканях, в частности, в гепатоцитах, эпителии почек, молочных желез и др. Выброс эндотелина-1, сопровождается такие процессы, как гипоксия, ишемия, стрессы [87; 116; 117; 154; 155; 161].

1.3 Методы диагностики и оценки прогноза при остром панкреатите

Клиническая картина острого панкреатита достаточно хорошо известна. Вместе с тем достаточно высок процент диагностических ошибок при данной патологии. Многое зависит от уровня оснащенности лечебного учреждения, квалификации персонала [39; 186].

Как и при любом заболевании внутренних органов, диагностика острого панкреатита строится на основании анализа жалоб, анамнеза болезни, результатах лабораторных и инструментальных методов исследований.

Известно, что одним из кардинальных признаков начальных этапов заболевания является болевой синдром [43; 50; 79; 80; 126]. Вторым по частоте

симптомом острого панкреатита является тошнота и многократная рвота, не приносящая больному облегчения, что обусловлено нарушениями моторики желудка и двенадцатиперстной кишки. Рвота встречается у 40–90 % больных [43; 50; 79]. Парез кишечника при остром панкреатите выражается в виде вздутия живота, больше в верхних отделах и ослабления перистальтических шумов кишечника. Последний симптом встречается в более 70 % случаях. [36; 43; 50; 79; 126; 162]. Частым симптомом заболеваний поджелудочной железы является слабость, так как при панкреатите происходит угнетение функции коры надпочечников. Желтуха, нестабильный, но достаточно нередкий синдром при заболеваниях поджелудочной железы, как правило, обусловлена сдавлением дистальной части общего желчного протока тканью поджелудочной железы, пораженной воспалением или объемным процессом. Гипергликемия отмечается у 5–10 % больных острым панкреатитом [43; 50; 79; 126; 195]. При объективном исследовании, обычно, определяют умеренную тахикардию (до 100–110 ударов в минуту). Артериальное давление может быть нормальным или даже повышенным вследствие выраженных болей в животе, так как раздражаются симпатические ганглии чревного ствола. В нередких случаях ферментной токсемии может наблюдаться артериальная гипотония. При пальпации живота часто определяется напряжение мышц передней брюшной стенки без признаков раздражения брюшины. Функциональное состояние жизненно важных внутренних органов, таких как печень, легкие, почки значительно не страдает. Вышеописанная клиника характерна для отечной (легкой) формы панкреатита, обозначаемой иногда абортивной, подразумевающей обратимость морфологических изменений в поджелудочной железе и достаточно высокую эффективность лечения. Наряду с этим, в ряде случаев имеет место прогрессирование процесса с развитием некроза поджелудочной железы, что сопровождается тяжелым течением, развитием осложнений и высокой летальностью. Клиническая картина некротического панкреатита во многом зависит от периода или стадии клинического течения болезни. В клинических рекомендациях Российского общества хирургов (2014) периоды течения панкреонекроза разделены на 2 стадии:

I фаза – ранняя, в свою очередь подразделяется на два периода:

- IA период, как правило, первая неделя заболевания. В этот период происходит формирование очагов некроза в паренхиме поджелудочной железы или окружающей клетчатке различного объёма и развитие эндотоксикоза;

- IB период, как правило, вторая неделя заболевания. Характеризуется реакцией организма на сформировавшиеся очаги некроза (как в поджелудочной железе, так и в парапанкреатической клетчатке). Клинически преобладают явления резорбтивной лихорадки, формируется парапанкреатический инфильтрат;

II фаза – поздняя, фаза секвестрации.

В отличие от отечной формы воспаления поджелудочной железы, при панкреонекрозе наблюдается более яркая клиническая симптоматика. Помимо симптомов, имеющих место при отечной форме острого панкреатита, нередко наблюдается снижение артериального давления, вплоть до шока, умеренный и даже выраженный лейкоцитоз, выраженная слабость, расстройство сна [94; 115; 125]. У 1/3 больных определяется симптом Щеткина – Блюмберга.

В фазе гнойных осложнений, таких как абсцесс поджелудочной железы или сальниковой сумки, гнойном и гангренозном панкреатите, секвестрации поджелудочной железы, абсцессе и флегмоне забрюшинной клетчатки и большого сальника, перитоните, появляется лихорадка в 100 % и ознобы в 90,7 % случаев. В 76 % случаев отмечен лейкоцитоз (до $18-20 \times 10^9/\text{л}$), со сдвигом формулы крови влево, резкое увеличение СОЭ, истощение [41; 220]. На стадии функциональной недостаточности внутренних органов, кроме симптомов острого панкреатита, выявляются также признаки функциональной недостаточности жизненно важных внутренних органов: легких, печени, почек, сердца и др. При выраженных расстройствах функции двух и более органов, говорят о полиорганной недостаточности. Таким образом, можно заключить, что часто клинические признаки острого панкреатита, особенно его деструктивные формы, не являются специфическими и могут наблюдаться при других острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости [39; 43; 50; 162; 203].

Большое значение в диагностике острого панкреатита имеют лабораторные и инструментальные методы исследования. Внимание клиницистов привлекают три наиболее изученных фермента: амилаза, липаза, трипсин. Повышение их активности в крови и моче большинство авторов связывают с острым панкреатитом [67; 76; 79; 126]. Принято считать, что достоверным лабораторным критерием диагностики острого панкреатита является активность амилазы в крови, превышающая нормальные показатели в 5–6 раз [67; 76; 79]. Амилаземия и амилазурия, с момента внедрения в клиническую практику метода Вольгемута (1907, 1908), считаются классическими ранними тестами, подтверждающими диагноз острого панкреатита. Чувствительность данного метода составляет 75–90 %, а специфичность 20–60 %. Длительное время считалось, что повышение активности амилазы в крови является достоверным признаком острого панкреатита. При тщательном анализе гомогенатов тканей человека, амилазная активность обнаружена также в слюнных железах, маточных трубах, легких, предстательной железе, в печени. Повышение уровня амилазы сыворотки крови может быть не только при заболевании поджелудочной железы. Так повышением уровня амилазы крови сопровождаются заболевания слюнных желез, в том числе инфекционный паротит, заболевания печени, желчевыводящих путей [22; 49; 126].

Ряд опухолей, в частности цистаденокарцинома придатков матки, рак легких, ободочной кишки и поджелудочной железы, могут вызывать гиперамилаземию. Повышение активности амилазы, может быть обусловлено всасыванием в брюшной полости ферментов, при таких поражениях, как ишемия, некроз органов брюшной полости, при перфорациях пищевода, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, острой кишечной непроходимости, при внематочной беременности [43]. При остром панкреатите активность амилазы в сыворотке крови часто повышается, а примерно у 20 % больных, с ясной клинической картиной острого панкреатита, гиперамилаземия не наблюдается [41; 49; 160; 178].

По мнению ряда авторов; активность сывороточной амилазы не

коррелирует с тяжестью панкреатита. Так при умеренно выраженном отечном панкреатите может наблюдаться очень высокая активность амилазы, с другой стороны, при тяжелом геморрагическом панкреатите регистрируется минимальное ее увеличение. Не выявлено определенной связи между активностью амилазы сыворотки и этиологическим фактором заболевания [49; 126; 173; 204].

Таким образом, на основании многих исследований можно полагать, что повышение активности амилазы сыворотки крови является важным, но не патогномоничным признаком острого панкреатита. Некоторые исследователи считают, что значительно более информативным показателем является определение активности липазы, так как кроме поджелудочной железы в организме нет других источников поступления в кровь данного фермента [41; 164; 172; 177]. По мнению ряда исследователей, специфичность липаземии гораздо выше, чем величина гиперاميлаземии. Активность протеолитических ферментов поджелудочной железы трипсина и химотрипсина в диагностике острого панкреатита имеет меньшую диагностическую ценность, так как эти ферменты участвуют в процессах свертывания крови, образования кининов, а также связываются ингибиторами протеаз. Известны и другие методы лабораторной диагностики острого панкреатита, основанные на определении уровня кальция в крови, кислотно-щелочного состояния, различных показателей свертывающей системы крови, состоянию гемостаза и т. д. Данные тесты используются с другими методами для оценки тяжести течения патологического процесса и развивающихся органных осложнений [7; 22; 23; 24; 108; 126; 151; 153; 197; 203; 206; 211; 223; 224].

Для выявления патологических изменений в поджелудочной железе широко применяются лучевые методы визуализации: УЗИ, КТ [43; 50; 59; 67; 79; 132; 190]. Ультразвуковое исследование является первым диагностическим неинвазивным методом исследования в диагностике острого панкреатита. Вместе с тем, в условиях ургентности данный метод имеет определенные ограничения. Поджелудочная железа четко определяется при УЗИ примерно у 50–75 %

больных, в остальных случаях ее бывает достаточно сложно обнаружить в результате выраженного метеоризма. Гораздо выше информативность ультразвукового исследования у больных в стадии гнойных осложнений деструктивного панкреатита [59; 67; 79; 126; 160; 177].

Компьютерная томография является одним из наиболее точных неинвазивных инструментальных методов диагностики острого панкреатита [35; 124]. По сравнению с УЗИ степень метеоризма не оказывает существенного влияния на качество изображения. Этим методом можно распознать интерстициальный панкреатит. Особенно отчетливо определяются участки гнойного расплавления поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки. Наряду с этим происходит активное внедрение в клиническую практику хирургических технологий с использованием лучевых методов [84]. Вместе с тем установлено, что достоверную информацию о состоянии поджелудочной железы и брюшной полости с помощью КТ, можно получить лишь на 3–5 сутки от начала заболевания [22; 94; 126; 162; 225].

С повсеместным внедрением лапароскопии значительно повысились диагностические возможности при абдоминальной патологии в целом и при остром панкреатите в частности. Особенно важное, на наш взгляд, значение диагностическая лапароскопия имеет в условиях ургентности, когда за короткое время необходимо провести дифференциальную диагностику с хирургической патологией, требующей экстренного хирургического вмешательства. Наряду с этим при подтверждении диагноза острого панкреатита и при наличии показаний к дренированию, лапароскопия носит уже лечебный характер [40]. Кроме того, лапароскопия может носить программируемый характер. В частности В. П. Сажин с соавт. в 1999 г. применили динамический эндовидеоконтроль за течением воспалительного процесса в поджелудочной железе и окружающей клетчатке. Лапароскопическое дренирование брюшной полости позволяет проводить контроль количества и характера перитонеальной жидкости, оценивать эффективность проводимого лечения. С помощью указанной технологии выполняются такие вмешательства, как оментобурсопанкреатоскопия,

миниинвазивные некрэктомии, биопсии, дренирования и т. д. [11; 12; 76; 79; 96; 101; 180].

Показанием к проведению лапароскопии, согласно национальным клиническим рекомендациям Российского общества хирургов (2014), является:

- 1) наличие у пациентов перитонеального синдрома с УЗ-признаками свободной жидкости в брюшной полости;
- 2) необходимость дифференциальной диагностики с экстренной хирургической патологией.

Одной из важнейших задач клиницистов на ранней стадии заболевания является определение формы острого панкреатита, а также прогнозирование дальнейшего течения заболевания, что необходимо для выбора оптимальной лечебной тактики [16; 67; 126; 128; 166; 204].

К сожалению, перечисленные и имеющиеся другие методы диагностики острого панкреатита, такие как ангиография (целиакография), эндоскопическая ультрасонография, термографическое исследование и другие, не позволяют прогнозировать развитие заболевания. В связи с этим продолжается изучение методов, позволяющих не только поставить правильный диагноз, но и прогнозировать течение заболевания [16; 209; 218; 219].

Существующие методы оценки тяжести и течения острого панкреатита (APACHE II, III, SAPS, MODS, SOFA, Glasgow, Balthazar, Ranson и другие) основаны, в основном, на балльной оценке различных клинико-лабораторных показателей [225]. Большинство из указанных методов оценивают тяжесть острого панкреатита. При этом индивидуальный прогноз течения острого панкреатита является недостаточно достоверным [75; 123; 144; 175; 198; 199; 205]. Наряду с их ценностью имеется множество недостатков. Основными недостатками являются трудоемкость, невозможность выполнения всех требуемых тестов в условиях большинства отечественных больниц, особенно в условиях неотложной помощи. Наряду с этим прогностическая ценность большинства указанных методик проявляется лишь в более поздние периоды развития острого панкреатита, в фазу токсемии, гнойных осложнений [8; 15; 16;

27; 196; 203]. Среди различных критериев прогноза течения острого панкреатита наиболее широко используются системы, основанные на изучении лабораторных параметров.

Система Ranson (1972) основана на изучении 11 различных параметров. В частности: возраст больного, лейкоцитоз, глюкоза в плазме крови, лактатдегидрогеназа сыворотки крови, трансаминазы (АСТ) сыворотки крови, показатели гематокрита, повышение уровня остаточного азота сыворотки крови, концентрация кальция, PO_2 -артериальной крови, дефицит оснований, расчетная потеря жидкости. При этом расчеты производятся с учетом возраста пациентов. Каждый показатель оценивается в интервале от 0 до 1 балла. Легкий панкреатит 0–2 балла, ожидаемая летальность до 5 %. Среднетяжелый 3–5 баллов, ожидаемая летальность 15–20 %. Тяжелый – 6–11 баллов (летальность 50 %). По данным Егорова М. С. (2011), шкала Ranson в течение первых двух суток от момента госпитализации не отражает стерильный или инфицированный характер процесса при остром панкреатите, однако, отражают тяжесть заболевания и динамику состояния больного. Информативность шкалы Ranson при поступлении больных с острым панкреатитом составила 36 %, а через 48 часов пребывания в стационаре – 96 % [16; 123; 144; 199].

Кнаус W. (1981) разработал систему APACHE (the Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation). Система APACHE включает 35 пунктов, отражающих функциональное состояние различных органов и систем. В 1985 г. Кнаус W. предложил новую систему – APACHE II. Данная система была более упрощенной и включала фактор экстренности госпитализации больного в стационар. Системы APACHE, APACHE II позволяют определять вероятность летального исхода. Данная система состоит из трех частей. Первая – показатель острых физиологических нарушений, который определяют с помощью 12 критериев. Вторая – возрастной показатель, который выражается в шести балльной системе. Третья – показатель хронических заболеваний. Результат по системе APACHE II определяется суммой баллов 3-х составных ее частей. В 1990 году С. Wilson и соавт. впервые применили шкалу APACHE II для оценки тяжести состояния

больных и прогноза течения острого панкреатита. По данным авторов, пограничный показатель между тяжелым течением и острым панкреатитом средней тяжести составил 9 баллов. Чувствительность шкалы APACHE II составила 82 %, специфичность – 76 % (данные сравнивали с оценкой по шкале Ranson и Glasgow). При показателях менее 9 баллов по шкале APACHE II летальность отсутствовала, осложнения наблюдали только у 6 % больных с острым панкреатитом. APACHE II позволяет оценить тяжесть состояния пациента, как при поступлении, так и по мере развития болезни, но требует большого количества сложных исследований (измерение газового состава и уровня кислотности артериальной крови). Данная система является весьма трудоемкой, требует выполнения многих тестов, не входящих в систему обязательного медицинского страхования для большинства отечественных лечебных учреждений. Наряду с этим прогностическая ценность данной системы появляется лишь в период разгара болезни [16; 123; 175; 198].

В 1991 году W. A. Knaus опубликовал новый вариант системы, названный APACHE III. Основные изменения в ней заключаются в добавлении новых биохимических маркеров (остаточный азот, билирубин, глюкоза, белок), более подробной балльной оценке изменений кислотно-основного равновесия (с анализом уровня кислотности и парциального напряжения углекислоты) и разработке собственной шкалы оценки неврологического статуса. Подобные изменения, а также введение коэффициентов категории заболевания, еще более усложнили шкалу, а, соответственно, и затруднили внедрение новой системы APACHE III в клиническую практику, в том числе и у больных острым панкреатитом.

J. L. Gall (1984) предложил систему SAPS (Simplified acute Physiology Score – упрощенная система оценки физиологической реакции). Данная шкала применима для прогнозирования течения любого заболевания, так как ориентирована на тяжесть интоксикации, независимо от причины ее возникновения и не предполагает сложных исследований, то есть, стандартизирована для отделений экстренной хирургии городских и районных

больниц. Указанная система состоит из 14 клинико-лабораторных критериев, каждый из которых оценивается от 0 до 4 баллов. Количество полученных баллов по системе SAPS менее 10 соответствует легкому течению заболевания, при показателях четыре балла у больных острым панкреатитом летальность отсутствует. 10 баллов и более указывают на тяжелое состояние пациента [222]. Летальный исход возможен при 10 баллах у 19 % больных, 20 баллах – у 50 %, свыше 21 балла – у 81 % больных. Системы оценки тяжести J. Ranson, SAPS, APACHE II и их аналоги позволяют установить тяжесть состояния и определить вероятность летальности в определенных группах больных, но, по мнению многих авторов, не обеспечивают индивидуального прогноза и, соответственно, не являются инструментом для принятия решения у конкретного больного [15; 16; 103]. Balthazar (2002) предложил способ оценки тяжести и прогноза исходов острого панкреатита с помощью компьютерной томографии [137]. Больным острым панкреатитом на основании данных компьютерной томографии определяют КТ-индекс тяжести по следующей шкале: степень А – нормальный вид поджелудочной железы – 0 баллов; степень В – увеличение размеров поджелудочной железы – 1 балл; степень С – признаки воспаления парапанкреатической клетчатки – 2 балла; степень Д – увеличение поджелудочной железы и наличие жидкости в переднем паранефральном пространстве – 3 балла; степень Е – скопление жидкости в 2-х и более областях парапанкреатической клетчатки – 4 балла. Объем некроза: < 30 % паренхимы – 2 балла; 30–50 % – 4 балла; > 50 % – 6 баллов. Тяжесть острого панкреатита (0–4 балла) + выраженность некроза (0–6 баллов) = индекс тяжести острого панкреатита.

Индекс тяжести менее 2 баллов – смертность низкая.

Индекс тяжести 7–10 баллов – смертность 17 %, вероятность развития сопутствующих заболеваний – 92 %. Данный метод возможен при наличии компьютерного томографа. Изменения в ткани поджелудочной железы определяются на 3–5 сутки от начала заболевания [35; 37]. В связи с этим применение метода в ранний период болезни (1–3 сутки), когда преимущественно

решают лечебно-тактические вопросы, не дает результатов. Для оценки тяжести острого панкреатита и прогноза развития заболевания предложена шкала первичной экспресс-оценки ряда клинических признаков, разработанная в НИИ СП имени И. И. Джанелидзе, г С-Петербург [5]. Оцениваются следующие критерии: перитонеальный синдром; олигурия (менее 250 мл за последние 12 часов); кожные симптомы (гиперемия лица, «мраморность», цианоз); систолическое артериальное давление менее 100 мм рт. ст.; энцефалопатия; уровень гемоглобина более 160 г/л; количество лейкоцитов более $14 \times 10^9/\text{л}$; уровень глюкозы крови более 10 ммоль/л; уровень мочевины более 12 ммоль/л; метаболические нарушения по данным ЭКГ; вишнёвый или коричнево-чёрный цвет ферментативного экссудата, полученного при лапароскопии (лапароцентезе); выявление при лапароскопии распространённого ферментативного парапанкреатита, выходящего за границы сальниковой сумки; наличие распространённых стеатонекрозов, выявленных при лапароскопии; отсутствие эффекта от базисной терапии. Если у пациента имеется 5 и более признаков из числа перечисленных, то с 95 % вероятностью у него имеется тяжёлая форма острого панкреатита, 2–4 признака – острый панкреатит средней степени, 0–1 признак – легкая форма острого панкреатита. Одним из перспективных направлений, на наш взгляд, является изучение свойств экссудата из брюшной полости, как с точки зрения оценки тяжести патологического процесса, так и прогнозирования развития дальнейших событий. При этом лабораторные исследования перитонеальной жидкости, несомненно, повышают диагностические и прогностические возможности лапароскопии. В доступной нам литературе отсутствуют данные о комплексных исследованиях, посвященных данной проблеме. Вместе с тем, при массовом применении диагностической и лечебной лапароскопии, появляется возможность как однократного, так и динамического изучения отделяемого из брюшной полости при остром панкреатите. Все вышеизложенное послужило поводом для нашей работы.

ГЛАВА 2 КЛИНИЧЕСКИЕ ГРУППЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

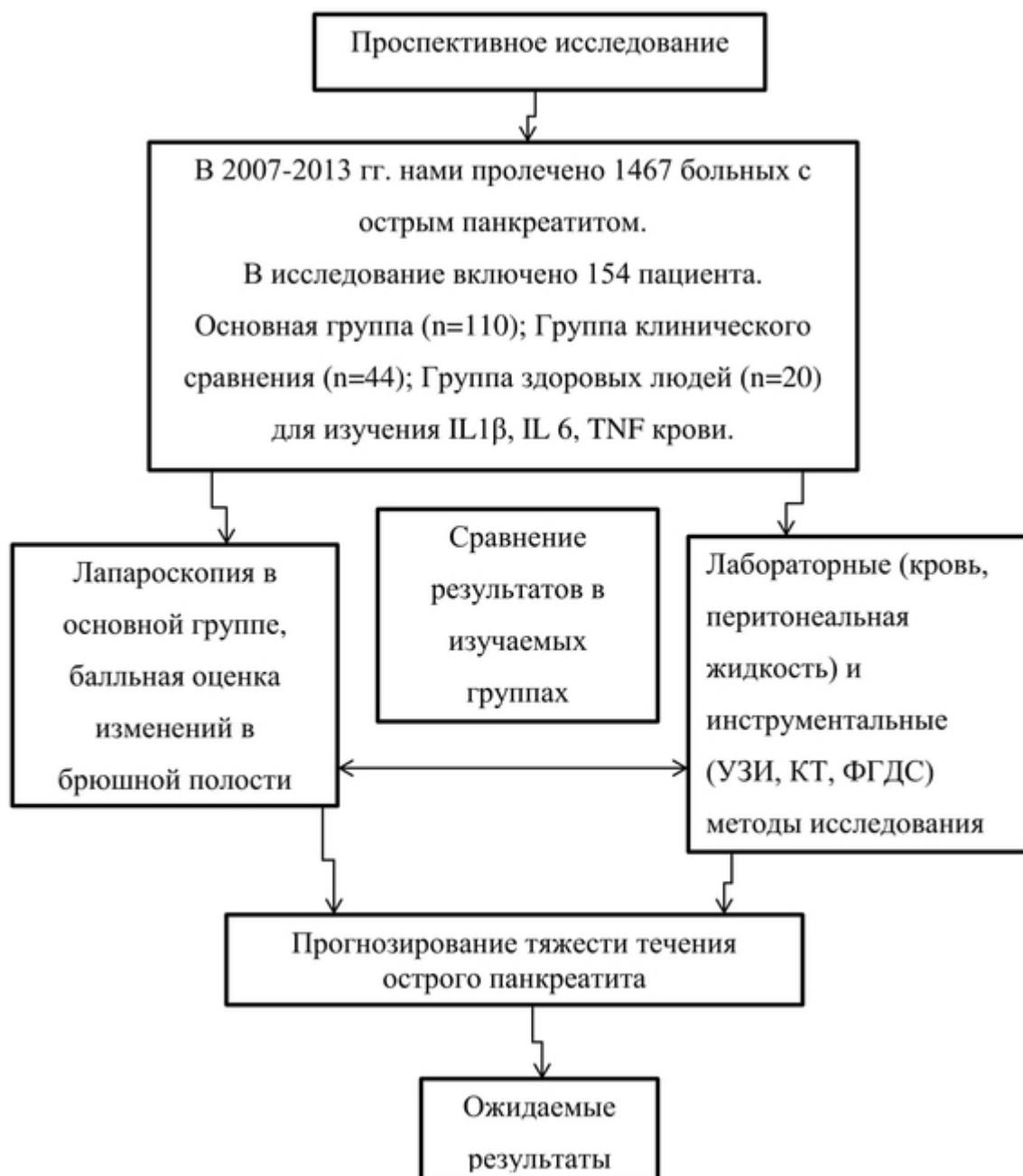


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.1 Клиническая характеристика исследуемых групп

Исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 2 от 06.11.2009 г.).

В 2007–2013 годах в ГУЗ Городская клиническая больница № 1 г. Читы было пролечено 1 467 пациентов с диагнозом острый панкреатит. Для исследования были отобраны 110 пациентов с острым деструктивным панкреатитом, осложненным ферментативным перитонитом, которым выполнялась лапароскопия в первые 72 часа от момента заболевания.

В группу клинического сравнения вошли 44 пациента с отечной формой острого панкреатита.

Критерием исключения явилась тяжелая сопутствующая патология сердца и легких с явлениями декомпенсации, механическая желтуха, возраст свыше 80 лет.

Изучена контрольная группа из 20 практически здоровых людей, у которых проведены исследования сыворотки крови на содержание IL-1 β , IL-6, TNF. Исследование контрольной группы было проведено в нашей клинике [110].

Использовалась классификация, принятая в Атланте в 1992 г. и её модификации, предложенные в г. Кочин в 2011 г. (Международная ассоциация панкреатологов, International Association of Pancreatology) и Международной рабочей группой по классификации острого панкреатита (Acute Pancreatitis Classification Working Group) в 2012 г.

У 10 больных с диагнозом цирроз печени исследована активность α -амилазы в асцитической жидкости.

Диагноз острого панкреатита ставился на основании общеклинических и лабораторных данных с обязательным исследованием биохимических показателей крови, исследованием диастазы мочи. Всем больным проводилось абдоминальное УЗИ на аппарате Logiq 400.

Показанием для проведения лапароскопии было:

1) наличие более 200 мл жидкости в брюшной полости по данным УЗИ или

КТ;

2) дифференциальная диагностика данного заболевания с другой неотложной патологией брюшной полости.

Наиболее частыми причинами развития острого панкреатита по данным анамнеза и клинического обследования были:

- 1) алкоголь и нарушение диеты – 57;
- 2) заболевания внепеченочных желчных протоков (желчнокаменная болезнь, холедохолитиаз) – 36;
- 3) другие смешанные или неясные причины – 17.

Все пациенты поступили в стационар в первые трое суток от начала заболевания.

Наиболее частые жалобы при поступлении:

- 1) интенсивные боли в эпигастральной области, нередко опоясывающего характера – 110 (100 %);
- 2) диспепсические расстройства – тошнота, рвота, метеоризм, расстройства стула – 77 (70,0 %);
- 3) слабость, тахикардия, нестабильная гемодинамика – 45 (40,9 %);
- 4) субфебрильная температура – 24 (21,8 %).

При исследовании периферической крови, лейкоцитоз со сдвигом формулы влево – у 89 пациентов (80,9 %). Биохимические исследования позволили установить повышение амилазы в крови и в моче – у 91 пациента (82,7 %). У 28 (25,5 %) больных установлено повышение билирубина свыше 30 ммоль/л. У 33 (30 %) пациентов отмечено повышение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ).

При УЗИ органов брюшной полости у 36 (30,6 %) обнаружены конкременты в желчном пузыре. Расширение общего желчного протока обнаружено в 11 случаях (10,0 %). Увеличение размеров поджелудочной железы, изменение эхогенности ткани поджелудочной железы при первичном исследовании установлено у 32 (29,1 %) пациентов. В 46 случаях (41,8 %) поджелудочная железа не визуализировалась или была видна фрагментарно из-за выраженного метеоризма.

ЭГДС выполнена в течение первых трех суток с момента начала заболевания 67 пациентам (43,5 %).

Компьютерную томографию поджелудочной железы выполняли на аппарате Siemens Somatom Emotion Duo, как правило, на 5–7 сутки с момента поступления, а также в более поздние сроки с целью оценки состояния паренхимы поджелудочной железы, парапанкреатических изменений и для диагностики жидкостных образований, как в брюшной полости, так и забрюшинном пространстве ($n = 140$). Мы сравнили наши данные со способом оценки тяжести течения острого панкреатита по данным компьютерной томографии [137].

Все больные с признаками деструктивного панкреатита, в зависимости от лапароскопической картины, были разделены на 2 подгруппы, по результатам балльной оценки патологических находок, которые мы обозначили следующим образом:

1) группа М (moderate – умеренный) – 75 человек (68,2 %), у которых были выявлены умеренные изменения в брюшной полости при наличии панкреатогенного экссудата;

2) группа G (gravis – тяжелый) – 35 человек (31,8 %) – с более выраженными патологическими изменениями в брюшной полости.

Диагноз острого панкреатита в контрольной группе выставлялся на основании клинической картины, данных биохимического исследования крови, результатов абдоминального УЗИ и КТ.

Диагностическую лапароскопию проводили по стандартной методике с использованием оборудования производителей «Эндомедиум» (г. Казань) или «Karl Storz» (Германия). Диагностическую лапароскопию проводили с использованием 5 мм лапароскопа с угловой оптикой 30°, используя параумбиликальный доступ. При обнаружении экссудата в брюшной полости вводили дренажную трубку, через которую собирали жидкость для исследования. Дренаж оставляли на несколько суток до прекращения выделения экссудата из брюшной полости.

Всем пациентам при поступлении назначалась консервативная терапия,

согласно протоколам диагностики и лечения острого панкреатита (СПб НИИ СП имени И. И. Джанелидзе – Багненко С. Ф. с соавт., 2006 г.)

Больным в последующем проводился УЗИ-контроль, динамическое наблюдение и консервативная терапия. Показанием к релапароскопии являлась необходимость в дополнительном дренировании и санации брюшной полости. Санация гнойных очагов в некоторых случаях выполнялась из минидоступа. Через установленные дренажи также собирали жидкость для исследования. При возникновении гнойных осложнений, некоторым пациентам проводилась лапаротомия с дренированием брюшной полости, забрюшинного пространства, при этом также проводили забор жидкости из брюшной полости.

Тактика и лечение больных с острым панкреатитом определялась тяжестью состояния, наличием или отсутствием признаков деструктивного поражения поджелудочной железы и возникающих в последующем осложнений. В процессе лечения проводилось периодическое исследование крови для определения активности ферментов, уровня билирубина, трансаминаз, шлаков и других показателей.

2.2 Методы исследования крови и перитонеальной жидкости

Исследования крови и перитонеальной жидкости проводились в городской клинической больнице № 1, а также на базе НИИ Молекулярной медицины ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Кровь забирали из локтевой вены в объеме 5 мл. Получали сыворотку после отстаивания крови при комнатной температуре в течение 30 минут, с последующим центрифугированием в течение 10 минут со скоростью 2 тыс. об./мин.

Перитонеальную жидкость получали во время лапароскопии и в послеоперационном периоде (3, 5, 10 сутки после лапароскопии), в зависимости от длительности истечения экссудата.

Активность α -амилазы крови, трансаминазы определяли оптимизированным энзимометрическим кинетическим методом. Полученные результаты выражали в

ед/л. Содержание билирубина определяли унифицированным методом Ендрасика – Грофа. Результаты выражали в мкмоль/л.

Уровень цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF в сыворотке венозной крови и перитонеальной жидкости определяли с использованием наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Измерение уровня цитокинов проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Уровень аутоантител к эндотелину-1 в сыворотке крови и перитонеальной жидкости оценивали методом ИФА, по методу Н. Н. Цыбикова и соавт. (2003). Класс аутоантител определяли стандартным методом с использованием реактивов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Уровень цистеина и гомоцистеина в сыворотке крови и перитонеальной жидкости определяли по методике А. А. Дутова с соавт. (2007). Результаты отражали в мкмоль/л.

2.3 Статистическая обработка полученных данных

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакета Statistica 6.1 для Windows. Для оценки нормальности распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро – Уилка. Если распределение совокупностей отличалось от нормального, то для описания использовали медиану, 25 и 75 процентиля. Для сравнения количественных признаков использовали U-критерий Манна – Уитни, критерий Уилкоксона. Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 , точный критерий Фишера.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Характер патологических находок при лапароскопии по поводу острого панкреатита

Характеристика основной группы по полу и возрасту приведена в таблице 1. Характеристика группы клинического сравнения приведена в таблице 2.

Таблица 1 – Характеристика основной группы по полу и возрасту (больные с острым деструктивным панкреатитом) n = 110

Пол	До 30 лет	30–50 лет	Свыше 50 лет	Всего
Мужчины	12	41	21	74 (67,3 %)
Женщины	5	19	12	36 (32,7 %)
Всего	17 (15,4 %)	60 (54,5 %)	33 (30,0 %)	110 (100 %)

Таблица 2 – Характеристика группы клинического сравнения по полу и возрасту (больные с отечной формой панкреатита) n = 44

Пол	До 30 лет	30–50 лет	Свыше 50 лет	Всего
мужчины	9	15	4	28 (63,6 %)
женщины	8	4	4	16 (36,4 %)
всего	13 (29,5 %)	23 (52,3 %)	8 (18,1 %)	44 (100 %)

Данные результатов лапароскопий у 110 больных представлены на рисунке 2.

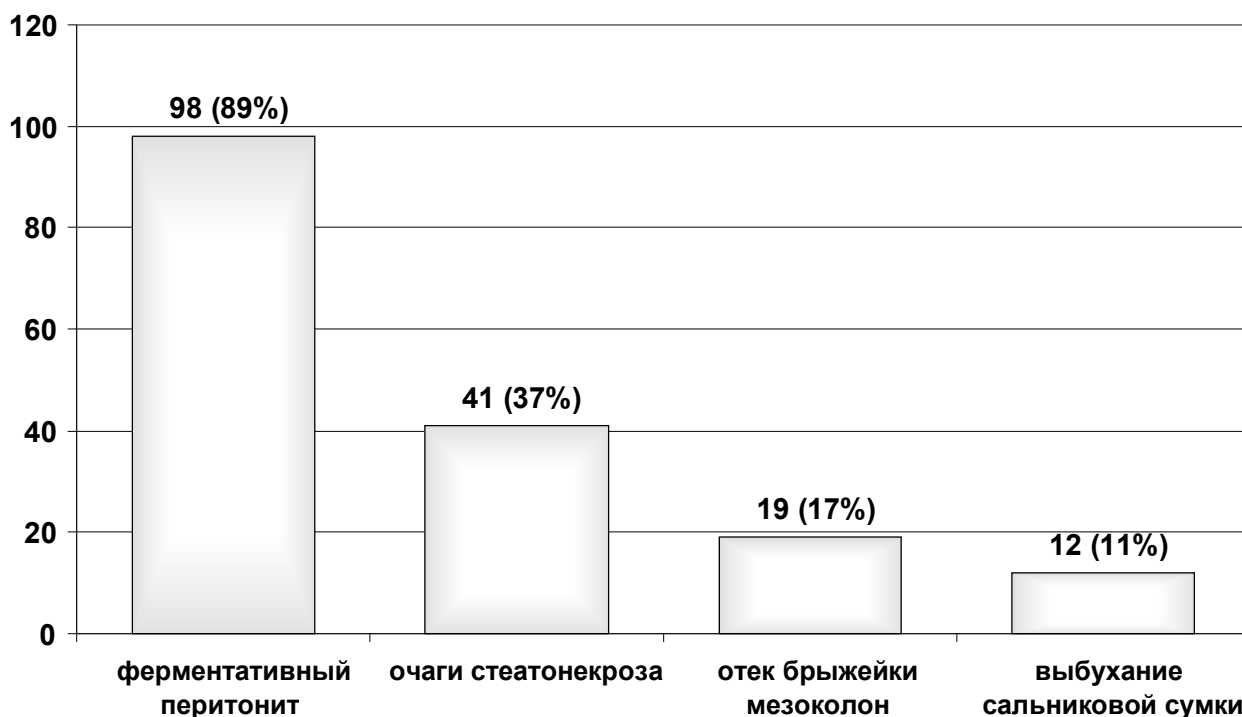


Рисунок 2 – Макроскопические находки в брюшной полости при деструктивном панкреатите

Наиболее частой находкой было наличие экссудата в брюшной полости. Жидкость определялась от небольшого объема в подпеченочном пространстве до значительного количества во всех отделах брюшной полости. По цвету и прозрачности экссудат был различного характера: от серозного прозрачного, до геморрагического мутного.

Вторым по частоте признаком были очаги стеатонекроза на париетальной и висцеральной брюшине, преимущественно располагавшиеся по брюшине подпеченочного пространства, желудка, большого сальника и т. д. Размеры стеатонекрозов, в большинстве случаев, варьировали от 0,3 см до 1,5 см в диаметре. В количественном отношении очаги стеатонекрозов можно разделить как одиночные и множественные. Нередко можно было определить отек в области брыжейки мезоколон. Более редким признаком, свидетельствующим о деструктивном панкреатите, явилось выбухание сальниковой сумки. В некоторых

случаях, особенно у больных с пониженным питанием, можно увидеть через желудочно-ободочную связку скопление темного экссудата в полости сальниковой сумки.

Таким образом, основными патологическими признаками острого деструктивного панкреатита при диагностической лапароскопии являются: экссудат, гиперемия брюшины, очаги стеатонекроза, переполнение сальниковой сумки, отек забрюшинного пространства.

Во многих случаях имело место сочетание указанных патологических находок. На основании анализа полученных при лапароскопии данных, нами предложена балльная оценка найденных патологических признаков острого панкреатита.

Для объективной оценки характера патологических находок нами учитывались только самые очевидные признаки, исключающие неоднозначную трактовку лапароскопической картины. К ним мы отнесли 5 основных признаков: количество, окраску и прозрачность экссудата, наличие очагов стеатонекроза и реакцию брюшины.

Предлагаемая система оценки патологических находок в брюшной полости выглядит следующим образом:

1) количество экссудата:

а) незначительное количество в одной анатомической области (ориентировочно до 300 мл – соответствует отграниченному перитониту) – 1 балл,

б) умеренное количество жидкости в двух-трех анатомических областях (300–1 000 мл – соответствует диффузному перитониту) – 2 балла,

в) значительное количество жидкости в разных отделах живота (свыше 1000 мл – соответствует распространенному перитониту) – 3 балла;

2) прозрачность:

а) полная – 1 балл,

б) неполная – 2 балла,

в) мутная – 3 балла;

- 3) характер экссудата:
 - а) серозный – 1 балл,
 - б) серозно-геморрагический – 2 балла,
 - в) геморрагический – 3 балла;
- 4) очаги стеатонекроза:
 - а) отсутствуют – 0 баллов,
 - б) единичные (до 5 в поле зрения) – 1 балл,
 - в) множественные (свыше 5 в поле зрения) – 2 балла;
- 5) гиперемия брюшины:
 - а) отсутствует – 0 баллов;
 - б) очаговый характер – 1 балл,
 - в) распространенный характер – 2 балла.

Максимально возможное количество баллов – 13, минимальное – 0 баллов.

По степени выраженности патологических признаков все пациенты с острым деструктивным панкреатитом разделены на 2 подгруппы:

М – (moderate – умеренный) до 6 баллов. С умеренно выраженными признаками острого деструктивного панкреатита;

G – (gravis – тяжелый) 7 и более баллов. С более тяжелыми признаками острого деструктивного панкреатита.

К группе М по результатам лапароскопий отнесено 75 больных. К группе G – 35 пациентов.

3.2 Изменения в брюшной полости в зависимости от длительности заболевания

Можно предполагать, что при остром панкреатите частота и характер лапароскопических находок зависит от длительности анамнеза. Вместе с тем конкретных данных в литературе нами не найдено. В связи с этим, мы разделили всех пациентов на 3 группы, в зависимости от интервала времени между началом заболевания и проведением лапароскопии. Достоверно отследить указанный

промежуток времени удалось у 74 больных. Изменения в брюшной полости оценивали по вышеприведенной балльной системе.

Полученные данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Изменения в брюшной полости в зависимости от длительности заболевания в баллах (Ме (25-й;75-й))

Сроки выполнения лапароскопии с момента заболевания	До 24 часов	24–48 часов	48–72 часа
Количество больных	n – 37	n – 21	n – 16
Оценка по балльной системе	5,27 (3,62; 6,57)	6,82 (4,47; 8,68) p > 0,05	8,63 (6,35; 10,4) p* > 0,05 p** > 0,05
Примечания: 1. p – уровень значимости различий между группами до 24 часов и 24–48 часов; 2. p* – уровень значимости различий между группами 24–48 часов и 48–72 часа; 3. p ** – уровень значимости различий между группами до 24 часов и 48–72 часа. Применен U-критерий Манна – Уитни.			

Имеется тенденция к увеличению средней балльной оценки в зависимости от сроков проведения лапароскопии, однако, различие статистически незначимо. Таким образом, группа пациентов, которым лапароскопия произведена в течение 72 часов от начала заболевания, может считаться однородной по данному признаку.

3.3 Клинико-лабораторные показатели у больных с различной по степени изменений лапароскопической картиной брюшной полости при остром панкреатите

В качестве дополнительных критериев диагностики и прогноза острого панкреатита, нами изучены ряд клинических и лабораторных показателей, как в периферической крови, так и в перитонеальной жидкости. Мы сопоставили

данные лапароскопии с основными клинико-лабораторными показателями.

В результате ранее проведенных в нашей клинике исследований [110], оказалось, что наиболее значимыми в ранний период острого панкреатита являются следующие тесты: уровень трансаминаз, количество лейкоцитов, количество палочко-ядерных нейтрофилов. Учитывая полученные данные, мы провели изучение указанных показателей у пациентов с разной по степени патологических изменений лапароскопической картиной острого панкреатита. Полученные данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Некоторые лабораторные показатели крови у пациентов с различной лапароскопической картиной острого панкреатита (Ме (25-й;75-й))

Группы сравнения	Отечный панкреатит n – 44	ОДП группа М n – 75	ОДП группа G n – 35
Количество лейкоцитов (10 ⁹ /л)	10,4 (9,5; 11,3)	12,8 (11,3; 13,8) p > 0,05	15,3 (14,2; 16,2) p* > 0,05 p** < 0,05
Количество палочко- ядерных нейтрофилов	5,3 (4,8; 6,1)	7,8 (6,2; 8,7) p > 0,05	12,4 (10,2; 13,3) p* < 0,05 p** < 0,05
АСТ (ед/л)	36,2 (31,2; 40,4)	49,7 (46,1; 54,3) p > 0,05	106,9 (97,1; 114,8) p* < 0,01 p** < 0,01
АЛТ (ед/л)	45,7 (40,2; 51,8)	54,8 (51,6; 58,2) p > 0,05	91,0 (85,9; 96,7) p* < 0,05 p** < 0,05
Примечания: 1. p – уровень значимости различий между отечным панкреатитом и группой М; 2. p* – уровень значимости различий между группами М и G; 3. p **– уровень значимости различий между отечным панкреатитом и группой G. Применен U-критерий Манна – Уитни.			

Как следует из представленных данных, отмечается увеличение лейкоцитов в периферической крови в наиболее неблагоприятной группе G, по сравнению с больными отечным панкреатитом. Вместе с тем не существует различий по данному показателю между группами отечного панкреатита и М. Также отсутствует различие между группами М и G. При изучении количества палочко-ядерных нейтрофилов, число последних заметно выше в группе G, по сравнению с другими группами, что указывает на отчетливый сдвиг влево. Аналогичная зависимость отмечается при изучении содержания трансаминаз. Последний показатель наиболее высок в группе G. Таким образом, имеется определенная зависимость между степенью патологических изменений в брюшной полости и приведенными лабораторными показателями.

Как известно, одним из важных элементов диагностики острого панкреатита, является активность амилазы крови и в моче. Значительно менее изучены закономерности уровня указанного фермента в экссудате из брюшной полости. Высокие цифры последней являются в значительной мере подтверждением диагноза. В среднем активность амилазы в перитонеальном экссудате в 2–3 раза выше, чем в крови и данный уровень сохраняется более длительное время. В качестве контроля нами исследована перитонеальная жидкость у 10 больных с циррозом печени. Полученные данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Активность амилазы в асцитической жидкости при циррозе печени и перитонеальном экссудате при остром деструктивном панкреатите (Ме (25-й, 75-й))

Исследуемая среда	Активность амилазы в ед/л (по Вольгемуту)
Асцитическая жидкость при циррозе печени n – 10	67 (22; 81)
Перитонеальный экссудат при остром деструктивном панкреатите n – 12	1 786 (660; 2 810) $p \leq 0,01$
Примечание: p – уровень значимости различий между активностью амилазы в перитонеальной жидкости при остром деструктивном панкреатите и асцитической жидкости при циррозе печени. Применен U-критерий Манна – Уитни.	

Таким образом, при дифференциальной диагностике с асцитической жидкостью показатели активности амилазы имеют значение. В асцитической жидкости уровень данного фермента не превышает норму, тогда как при остром деструктивном панкреатите отмечается стойкое его повышение в течение 5–10 суток от начала заболевания.

Мы провели изучение динамики активности амилазы в крови, моче и перитонеальной жидкости. В большинстве случаев исследования проводились в течение первых 5 суток с момента лапароскопии. Вместе с тем у ряда пациентов с длительным истечением экссудата, а также после повторных вмешательств исследование проводилось и в более поздние сроки до 10 суток. Активность α -амилазы, как в периферической крови, так и в перитонеальной жидкости значительно превышала норму. Полученные данные представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Активность α -амилазы в различных средах в ранний период острого панкреатита, взятых при первичной лапароскопии (Ме (25-й;75-й))

Активность амилазы (ед/л)	Отечный панкреатит n – 44	ОДП, группа М n – 64	ОДП, группа G n – 34
В крови	661 (270; 866)	755 (472; 1 080)	538 (368; 884)
В моче	445 (320; 560)	497 (290; 640)	684 (612; 772)
В перитонеальном экссудате	—	1 269 (795; 1 856)	1 855 (1 260; 2 420) p < 0,05
Примечание: p – уровень значимости различий активности α -амилазы в перитонеальной жидкости между группой М и G. Применен критерий Уилкоксона.			

Как следует из представленных данных, во всех средах активность α -амилазы во много раз превышала нормальные показатели. В крови активность α -амилазы в среднем была выше в 5–7 раз, чем у здоровых людей. Аналогичная картина сохранялась при исследовании мочи. Вместе с тем, не выявлено значимых колебаний α -амилазы крови и мочи в зависимости от тяжести лапароскопической картины. При исследовании α -амилазы в перитонеальной жидкости установлено, что данный показатель превышал норму в 10–15 раз. Активность указанного фермента в отделяемом из брюшной полости в 2–3 раза выше, чем в крови. При более неблагоприятной лапароскопической картине, т. е. в группе G, активность амилазы достоверно выше, чем в группе М.

Важное прогностическое значение, на наш взгляд, имеет изучение активности данного фермента в динамике заболевания. В таблице 7 представлены данные активности α -амилазы в крови.

Таблица 7 – Активность α -амилазы в крови в группах с различными по тяжести патологическими признаками в брюшной полости (ед/л) (Ме (25-й, 75-й))

Время исследования	1 сутки	3 сутки	5 сутки
Отечный панкреатит n – 44	n – 44 661 (270; 866)	n – 37 212 (64; 456) p < 0,01	n – 31 135 (55; 212) p* < 0,01 p** > 0,05
ОДП группа М n – 75	n – 64 755 (478; 960)	n – 62 321 (256; 412) p < 0,01	n – 46 273 (140; 336) p* < 0,05 p** > 0,05
ОДП группа G n – 35	n – 34 538 (386; 725)	n – 32 490 (298; 664) p > 0,05	n – 24 336 (212; 437) p* > 0,05 p** > 0,05
Примечания: 1. p – уровень значимости различий активности α -амилазы крови между 1 и 3 сутками; 2. p* – уровень значимости различий активности α -амилазы крови между 1 и 5 сутками; 3. p** – уровень значимости различий активности α -амилазы крови между 3 и 5 сутками. Применен критерий Уилкоксона.			

В группе больных с отечной формой панкреатита происходит отчетливое снижение активности α -амилазы почти в 3 раза к третьим суткам. На 5 сутки ее активность достоверно не отличается от нормальных показателей.

В группе М, с относительно благоприятной лапароскопической картиной, в 1 сутки отмечена наиболее высокая активность амилазы, но к 5 суткам происходит ее заметное снижение в 2,5 раза, но при этом остается выше нормы.

В группе G, с наиболее неблагоприятной лапароскопической картиной, изначально активность амилазы примерно в 5 раз выше нормы, но несколько ниже, чем в других группах. Вместе с тем отличие от других групп в 1 сутки обследования статистически недостоверно. В дальнейшем в данной группе

отмечается также снижение активности амилазы к 3 и 5 суткам, однако, оно происходило значительно медленнее, чем в других группах.

Динамика активности амилазы в перитонеальной жидкости представляет значительный интерес. Нами не найдено комплексных исследований, посвященных данной проблеме. Забор жидкости на анализ проводился при лапароскопии, затем исследовали жидкость, эвакуированную по дренажам из брюшной полости. По мере прекращения отделяемого дренажи удалялись, количество исследуемых пациентов, соответственно, уменьшалось. Полученные данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Активность α -амилазы в перитонеальной жидкости у пациентов с различными по тяжести патологическими признаками в брюшной полости (ед/л) (Ме (25-й, 75-й))

Сроки исследования	1 сутки	3 сутки	5 сутки	10 сутки
Группа М	n – 64 1 269 (674; 1 690)	n – 62 1 054 (612; 1 630)	n – 46 553 (330; 686) $p^{**} < 0,05$ $p^{***} < 0,05$	n – 24 255 (148; 421) $p^* < 0,05$ $p^{****} < 0,05$
Группа G	n – 34 1 855 (966; 2 574)	n – 32 2 010 (1 422; 2 654)	n – 24 724 (569; 812) $p^{**} < 0,01$ $p^{***} < 0,01$	n – 16 448 (286; 567) $p^* < 0,01$ $p^{****} < 0,01$

Продолжение таблицы 8

Сроки исследования	1 сутки	3 сутки	5 сутки	10 сутки
р между группами М и G	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Примечания: 1. р – уровень значимости различий активности α -амилазы в перитонеальной жидкости между группами М и G; 2. р* – уровень значимости различий активности α -амилазы в перитонеальной жидкости между 1 и 10 сутками; 3. р** – уровень значимости различий активности α -амилазы в перитонеальной жидкости между 1 и 5 сутками; 4. р*** – уровень значимости различий активности α -амилазы в перитонеальной жидкости между 3 и 5 сутками; 5. р**** – уровень значимости различий активности α -амилазы в перитонеальной жидкости между 3 и 10 сутками. Применен U-критерий Манна – Уитни, критерий Уилкоксона.				

Как следует из представленных данных, в группе М, в течение первых трех суток, активность амилазы сохраняется на стабильно высоком уровне, при имеющейся тенденции к снижению. На 5 сутки происходит значительное, почти в 2 раза, снижение активности амилазы, а к 10 суткам еще более чем двукратное снижение. Вместе с тем, даже на 10 сутки активность фермента остается в два раза выше нормы. В группе G в первые сутки активность амилазы достоверно выше, чем в группе М. На 3-и сутки данный показатель оставался на стабильно высоком уровне, превышая аналогичный в группе М почти в два раза. К пятым суткам отмечалось резкое падение активности амилазы почти в 3 раза. Снижение, но уже не такое отчетливое, продолжалось и к 10 суткам. Вместе с тем, к данному периоду активность амилазы оставалась выше нормы, примерно в 4 раза. Активность амилазы в крови и перитонеальной жидкости при деструктивном панкреатите отображена на рисунке 3.

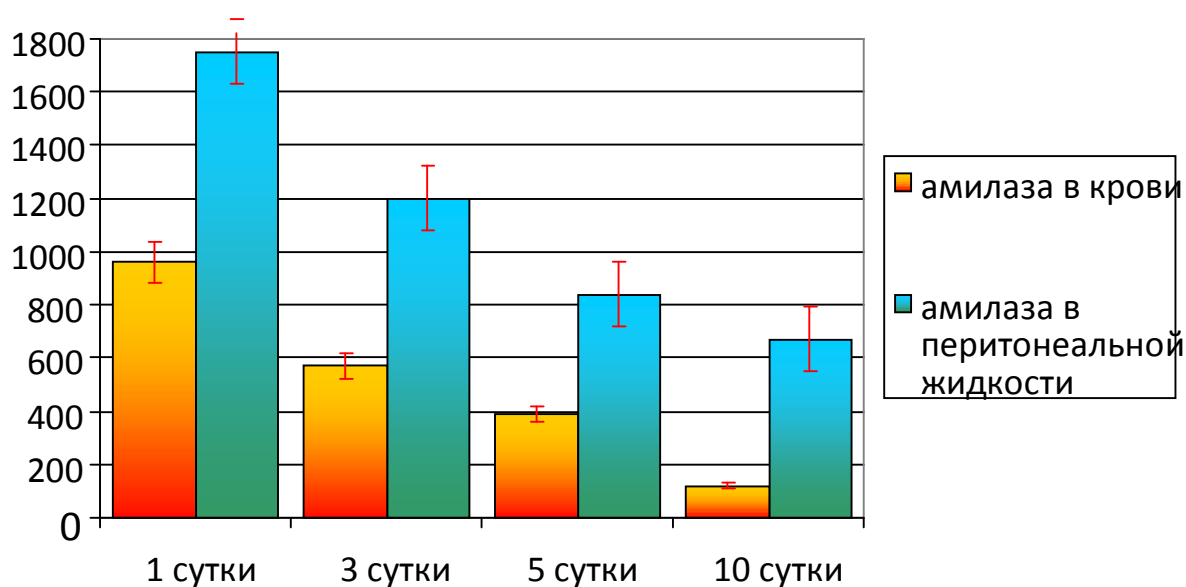


Рисунок 3 – Активность амилазы крови и перитонеальной жидкости при деструктивном панкреатите

Активность α -амилазы в перитонеальной жидкости при остром деструктивном панкреатите значительно выше, чем в крови и сохраняется более длительное время. Это связано с прямым поступлением в брюшную полость богатого ферментами экссудата, возникающего при деструкции поджелудочной железы и, соответственно, повреждения протоковой системы. Характер патологических находок при лапароскопии, по нашему мнению, является косвенными признаками интенсивности повреждения ткани поджелудочной железы. Поскольку количество, характер экссудата, степень его агрессивности по отношению к брюшине, вероятно, зависит от глубины и распространенности некроза. В благоприятной группе М активность амилазы была ниже, чем в группе G. В группе М нормализация указанных показателей происходила значительно быстрее, чем в группе G.

3.4 Состояние эзофагогастродуоденальной зоны и результаты компьютерной томографии при различной лапароскопической картине брюшной полости

Состояние верхних отделов пищеварительного тракта при остром панкреатите представляет интерес, как с точки зрения оценки степени тяжести заболевания, так и прогноза. Показанием к проведению эзофагогастродуоденоскопии в нашей клинике является дифференциальная диагностика с патологией пищеварительного тракта, а также неясные боли в верхнем этаже брюшной полости. ФГДС проведена в исследуемой нами группе в течение первых трех суток с момента начала заболевания 67 пациентам (43,5 %). Полученные данные представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Частота острых эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки при различных формах острого панкреатита

Группы острого панкреатита	Острые эрозивно-язвенные поражения		Сумма
	есть	нет	
Отечный панкреатит	4	21	25
Группа М	8	11	19
Группа G	15	8	23
Всего	27	40	67
Примечание: Значение критерия $\chi^2 = 12,097$. Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p < 0,01$ составляет 9,21. Связь между частотой острых эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки и различными по степени тяжести группами острого панкреатита статистически значима ($p < 0,01$).			

Установлено, что при остром панкреатите, более чем у 40 % больных, развиваются эрозивно-язвенные поражения в верхних отделах пищеварительного тракта. Их частота и осложнения зависят от степени тяжести и длительности течения острого панкреатита. Указанные патологические изменения слизистой происходят в результате нарушения микроциркуляции в стенке желудка, что,

вероятно, носит системный характер при остром панкреатите. С этих позиций для нас представило интерес изучить данные ЭГДС и сопоставить их с результатами лапароскопий. Отмечается достоверное увеличение частоты эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки при среднетяжелом и тяжелом течении острого деструктивного панкреатита, по сравнению с отечной формой.

Несомненно, важным методом для оценки тяжести течения острого панкреатита является компьютерная томография.

Больным на 5–7 сутки с момента заболевания, а также по показаниям в более поздние сроки, выполнялась компьютерная томография органов брюшной полости.

При первичной компьютерной томографии в группе больных с отечным панкреатитом ($n = 34$) у 12 (35,3 %) пациентов изменений в брюшной полости и забрюшинном пространстве не было обнаружено. У 22 (64,7 %) пациентов обнаружено увеличение поджелудочной железы, из них у 4 (11,7 %) – признаки воспаления в парапанкреатической клетчатке. Изменения по шкале Balthazar в группе отечного панкреатита составили от 0 до 3 баллов.

При компьютерной томографии у больных группы М ($n = 75$) определяли увеличение поджелудочной железы у 64 (85,3 %) пациентов. Инфильтрация парапанкреатической клетчатки обнаружена у 75 (100 %) пациентов. Сглаженность контуров поджелудочной железы у 53 (70,6 %) пациентов. Жидкость в брюшной полости обнаружена у 70 (93,3 %) пациентов. Некрозы ткани поджелудочной железы различного объема у 32 (41,3 %) пациентов. Изменения по шкале Balthazar в группе М составили от 2 до 8 баллов.

При компьютерной томографии у больных группы G ($n = 31$) определяли увеличение поджелудочной железы в 25 (80,6 %) случаях. Инфильтрация парапанкреатической клетчатки и жидкостные скопления были выражены в 100 % случаев. При внутривенном контрастировании объем некроза поджелудочной железы более 30 % был обнаружен у 27 (87,1 %) пациентов. Изменения по шкале Balthazar в группе G составили от 5 до 10 баллов.

В целом указанная система имеет высокую прогностическую ценность.

Количество случаев, выходящих за рамки прогнозной оценки, составило 21. При расчете чувствительности метода по формуле:

$$Se = (TP / D) \times 100 \%,$$

где Se (sensitivity) – чувствительность;

TP – истинные положительные результаты;

D – общее количество исследуемых в группе.

Чувствительность метода составила

$$(119 / 140) \times 100 \% = 85,0 \, \%.$$

При умеренно тяжелом и тяжелом течении

$$(89 / 106) \times 100 \% = 83,9 \, \%.$$

Чувствительность предлагаемого нами способа прогнозирования тяжести течения острого панкреатита, рассчитанная по вышеприведенной формуле, составила 79,0 % для умеренно тяжелого и тяжелого течения болезни.

Сравнение шкалы оценок по результатам лапароскопии (1–3 сутки с момента заболевания) и шкалой Balthazar представлены в таблицах 10 и 11.

Таблица 10 – Сопоставление шкалы оценки прогноза тяжести течения острого панкреатита по результатам лапароскопии и оценки по шкале Balthazar (в баллах)

Метод исследования, количество несовпадений	Группа М (n = 75)	Группа G (n = 35)
Лапароскопическая оценка (1–3 сутки болезни)	1–6 баллов	7–13 баллов
Количество несовпадений с прогнозом	13	10
Шкала Balthazar (КТ выполнена на 5–7 сутки болезни)	2–8 балла (n = 75)	5–10 баллов (n = 31)
Количество несовпадений с прогнозом	7	10

Таблица 11 – Сопоставление шкалы оценки прогноза тяжести течения острого панкреатита по результатам лапароскопии и оценки по шкале Balthazar с использованием критерия χ^2

Метод исследования	Совпало с прогнозом	Не совпало с прогнозом	Всего
Лапароскопия (группа М и G)	87	23	110
Шкала Balthazar (группа М и G)	89	17	106
Примечание: Значение критерия $\chi^2 = 0,849$, $p > 0,05$. Таким образом, балльная оценка изменений в брюшной полости при диагностической и лечебной лапароскопии, сопоставима по прогностической ценности со шкалой Balthazar. Проведенная по строгим показаниям лапароскопия и балльная оценка патологических изменений в брюшной полости, позволяют прогнозировать дальнейшее течение заболевания.			

3.5 Лечебная тактика и результаты лечения у больных с различной степенью макроскопических патологических изменений при лапароскопии

Далее нами был проведен анализ лечебной тактики, частоты осложнений и летальности в указанных группах.

Консервативная терапия отеочного панкреатита включала в себя голод, аспирацию желудочного содержимого, местную гипотермию, анальгетики, спазмолитики, инфузионную терапию в объеме до 40 мл на 1 кг массы тела пациента с форсированием диурезом в течение 24–48 часов.

При умеренно-тяжелом остром панкреатите консервативная терапия дополнялась введением ингибиторов секреции поджелудочной железы препаратами для улучшения реологических свойств крови, антиоксидантной и антигипоксантажной терапией.

При тяжелом остром панкреатите вышеуказанное лечение дополнялось проведением экстракорпоральных методов детоксикации (плазмаферез, гемофильтрация по показаниям), ранней энтеральной поддержкой, коррекцией гиповолемических нарушений, назначением дезагрегантной антитромботической терапии, выполнением эпидуральной блокады. Парапанкреатический инфильтрат

требовал назначения антибактериальной терапии (цефалоспорины III-IV поколений или фторхинолоны II-III поколений в сочетании с метронидазолом, препараты резерва – карбапенемы).

Объем лечебных мероприятий у больных в группе М: из 75 пациентов данной группы диагностическая лапароскопия в сочетании с дренированием брюшной полости выполнена в 63 случаях (84,0 %). При этом, у 33 больных (44,0 %) данная операция оказалась единственной.

Пациентам на фоне консервативной терапии в 1–3 сутки от начала заболевания, наряду с диагностикой произведено малоинвазивное дренирование брюшной полости. Показанием было небольшое или умеренное количество серозного или серозно-геморрагического прозрачного экссудата. В данной ситуации выполняли блокаду круглой связки печени и дренирование брюшной полости трубкой через параумбиликальный прокол. При введении дренажа, последний направляли в подпеченочное пространство. В последующем проводилась консервативная терапия, наблюдение за количеством отделяемого, забор жидкости на исследование. Повторные операции в группе М проведены 30 пациентам (40,0 %). Преимущественно это были программированные вмешательства, направленные на обеспечение адекватного дренирования брюшной полости (рисунок 4).



Рисунок 4 – Малоинвазивное дренирование брюшной полости

Релапароскопии с расширенным дренированием проводились от 1 до 4 раз, в различные сроки от 3 до 18 суток с момента поступления в стационар.

Показанием было наличие значительных жидкостных скоплений в различных анатомических областях брюшной полости, а также сальниковой сумки. Под эндотрахеальным наркозом производили релапароскопию, эвакуировали жидкость из брюшной полости и выполняли дренирование подпеченочного пространства и подвздошных областей через дополнительные проколы.

У 9 пациентов (12 %) произведена лапаротомия, санация, дренирование гнойных очагов. Открытые операции проведены в сроки от 15 до 23 суток.

Объем лечебных мероприятий в группе G: как приводилось выше, в данной группе из 35 пациентов, при лапароскопии обнаружены значительно более тяжелые патологические признаки острого деструктивного панкреатита. Всем выполнена диагностическая лапароскопия, дренирование брюшной полости.

У 23 больных (65,7 %) на фоне консервативной терапии выполнена релапароскопия с расширенным дренированием брюшной полости. У 16 пациентов (45,7 %) в последующем проведена лапаротомия, санация, дренирование гнойных очагов. Количество открытых вмешательств у пациентов составило от 1 до 5. Объем лечебных мероприятий в группах представлен на рисунке 5.

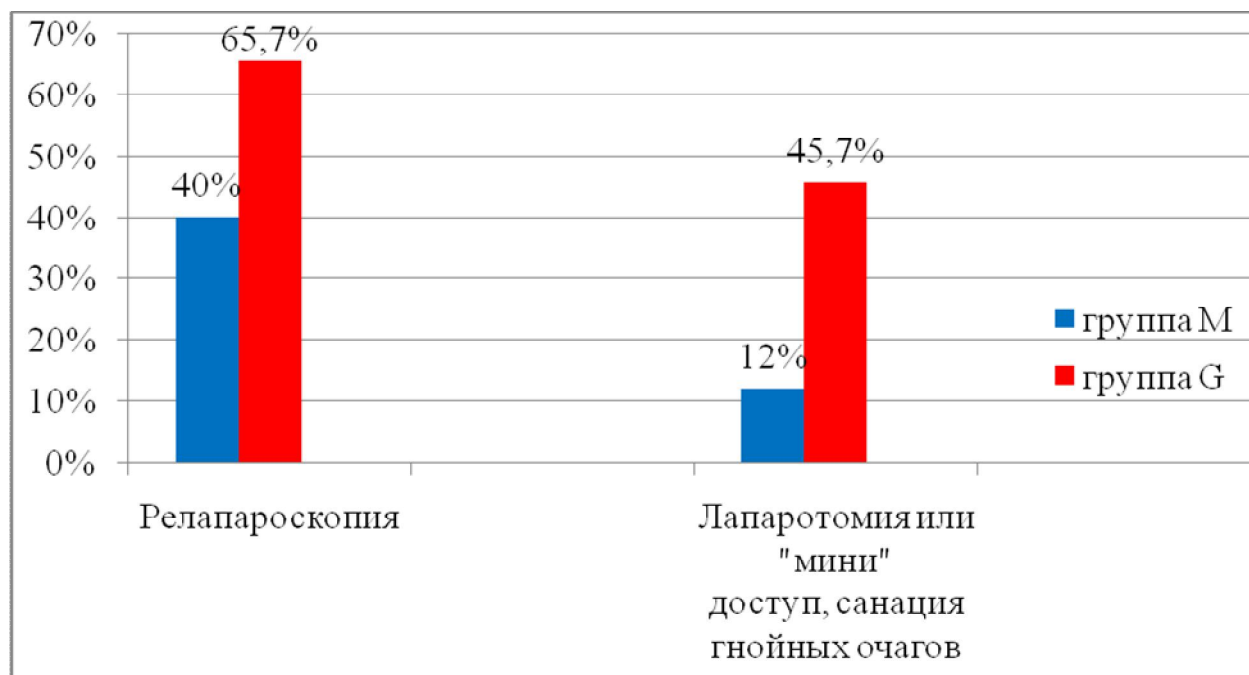


Рисунок 5 – Объем оперативных вмешательств в группах М и G

Всего из 110 больных с острым деструктивным панкреатитом умерло 24. В группе пациентов с отечной формой панкреатита летальных исходов не было. Общая летальность составила 21,8 %. В группе М умерло 9 больных из 75 (12,0 %), в группе G – 15 из 35 (42,9 %). Летальность представлена на рисунке 6.

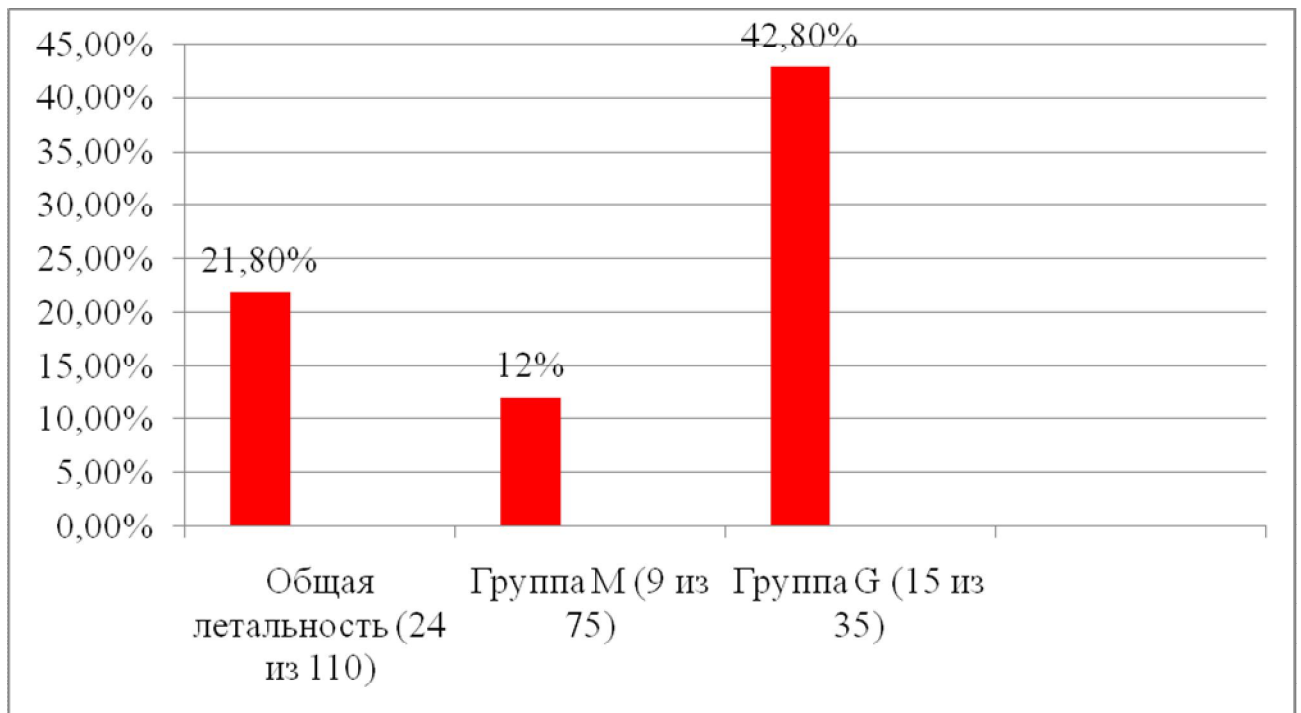


Рисунок 6 – Летальность в изучаемых группах

В таблице 12 приведены данные о сроках лечения, осложнениях и летальности в группах больных, сформированных по балльной оценке патологических изменений в результате проведенной лапароскопии.

Таблица 12 – Балльная оценка прогноза тяжести течения острого панкреатита в сопоставлении с критериями прогноза (сроки лечения, осложнения, летальность)

Оценка по данным лапароскопии в баллах	Число больных	Прогноз течения острого панкреатита по результатам балльной оценки	Сроки лечения* (сутки)	Осложнения**	Летальность***
1–6 баллов	75	Умеренно-тяжелый панкреатит (группа М)	$20,3 \pm 3,7$	19 (25,3 %)	9 (12,0 %)
7–13 баллов	35	Тяжелый панкреатит (группа G)	$36,1 \pm 4,8$ $p^* < 0,05$	26 (74,3 %) $p^{**} < 0,05$	15 (42,9 %) $p^{***} < 0,05$

Примечания:

1. * – сроки лечения в группе тяжелого панкреатита выше ($p < 0,05$, значение t-критерия Стьюдента 2,61, критическое значение t-критерия Стьюдента при $p = 0,05$ составляет 1,984);

2. ** – согласно классификации принятой в Атланте (1992) и её модификации, предложенные в г. Кочин в 2011 г. (Международная Ассоциация Панкреатологов, International Association of Pancreatology) и Международной рабочей группой по классификации острого панкреатита (Acute Pancreatitis Classification Working Group) в 2012 г.:

ранние осложнения (до 2 недель от начала болезни): панкреатогенный шок, ферментативный перитонит, токсемия, органная недостаточность;

поздние осложнения (свыше 2 недель от начала болезни): гнойно-септические осложнения, панкреатические свищи, аррозивные кровотечения, псевдокисты.

Критерий $\chi^2 = 23,656$, $p^{**} < 0,01$. Точный критерий Фишера (двусторонний) – 0,00000, $p^{**} < 0,05$. Количество осложнений в группе тяжелого панкреатита выше.

3. *** – летальность в группе тяжелого панкреатита выше. Критерий $\chi^2 = 13,321$, $p^{***} < 0,01$. Точный критерий Фишера (двусторонний) – 0,00048, $p^{***} < 0,05$.

Клинические примеры:

Пример 1. Больной 46 лет поступил в экстренном порядке с выраженным болевым синдромом, через 12 часов от начала заболевания. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, из-за выраженной пневматизации кишечника поджелудочная железа не видна, определяется

умеренное количество жидкости в брюшной полости. Предварительный диагноз: Острый панкреатит? Учитывая жидкость в брюшной полости, выполнена лапароскопия. В подпеченочном пространстве и по правому латеральному каналу, а также между петель кишечника, обнаружено около 500 мл (2 балла) прозрачного (1 балл) серозного экссудата (1 балл). Очагов стеатонекрозов не выявлено (0 баллов), гиперемия брюшины отсутствует (0 баллов). При исследовании перитонеального экссудата активность α -амилазы составила 1 460 ед. Клинический диагноз: Острый деструктивный панкреатит. Сумма баллов – 4. Прогноз: умеренно-тяжелое течение. Брюшная полость дренирована трубкой. Назначена консервативная терапия. Дополнительно к базисной стандартной схеме лечения назначена противовоспалительная терапия. На 3–7 сутки у больного появились умеренно выраженные признаки токсемии. При компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства на 6 сутки заболевания – признаки парапанкреатита и очагового некроза поджелудочной железы. К 8 суткам отделяемое из брюшной полости прекратилось. К 10 суткам отмечается положительная динамика. Нормализовалась температура тела. Контроль КТ на 14 сутки, отек забрюшинного пространства значительно уменьшился, формируется небольшая киста в области тела поджелудочной железы до 15 мм в диаметре. Лабораторные показатели в норме. Выписан на 19 сутки с выздоровлением.

Пример 2. Больная 58 лет. Госпитализирована через 60 часов с момента заболевания. В течение пяти лет страдает желчнокаменной болезнью, 2–3 раза в год возникают приступы печеночной колики после погрешностей в диете, от оперативного лечения воздерживалась. При поступлении выраженные боли в верхних отделах живота, умеренный лейкоцитоз, трансаминазы, билирубин у верхней границы нормы. Активность амилазы сыворотки крови 244 ед/л, при норме 110 ед/л. При ультразвуковом исследовании около 1 литра жидкости во всех отделах брюшной полости. Наличие жидкости в брюшной полости явилось показанием для выполнения диагностической лапароскопии, при которой обнаружено около 1 000 мл (2 балла), прозрачного (1 балл), серозно-геморрагического выпота

(2 балла), единичные пятна стеатонекроза на большом сальнике (1 балл). Брюшная полость дренирована трубкой. Сумма баллов – 6. Прогноз: умеренно-тяжелое течение. Активность α -амилазы в перитонеальном экссудате составила 860 ед/л. При проведении КТ на 5 сутки заболевания выявлено увеличение размеров поджелудочной железы, инфильтрация парапанкреатической клетчатки, объем некроза менее 30 % (4 балла по шкале Balthazar). На 17 сутки выполнена лапаротомия из минидоступа, вскрыт и дренирован абсцесс сальниковой сумки. Сроки госпитализации составили 26 койко-дней. Выписана с выздоровлением. Через 3 месяца в плановом порядке выполнена лапароскопическая холецистэктомия.

Пример 3. Больной 39 лет. Предварительный диагноз: острый панкреатит. Госпитализирован через 36 часов от начала заболевания. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлено значительное количество (более 1 000 мл) жидкости. Учитывая наличие жидкости в брюшной полости, выполнена лапароскопия. В подпеченочном пространстве, между петель кишечника и в полости малого таза, обнаружено более 1,5 литров (3 балла), мутного экссудата (3 балла), темно-коричневого цвета (3 балла), множественные очаги стеатонекроза (2 балла), париетальная и висцеральная брюшина ярко гиперемирована на всем протяжении (2 балла). Сумма баллов – 13, что соответствует тяжелому течению острого панкреатита. Больному проведено дополнительное дренирование подпеченочного пространства, подвздошных областей. Назначена консервативная терапия с усиленным инфузионным компонентом и антибиотикотерапией. На 5 сутки выполнена КТ, обнаружен субтотальный некроз поджелудочной железы с выраженным отеком забрюшинной клетчатки. На 7 сутки на фоне нарастающей полиорганной недостаточности наступила смерть больного.

Пример 4. Больная 52 года, поступила через 36 часов от начала заболевания, с жалобами на интенсивные боли в верхних отделах живота, тошноту, многократную рвоту. В анамнезе желчнокаменная болезнь. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости в желчном пузыре

обнаружено два ярких эхосигнала, стенка 3 мм, общий желчный проток 7 мм в диаметре, поджелудочная железа видна фрагментарно, эхогенность повышена, умеренное количество жидкости в брюшной полости. Амилаза в крови 2 236 ед. Учитывая наличие жидкости в брюшной полости, выполнена лапароскопия. Обнаружено значительное количество – свыше 1 литра жидкости в верхних отделах живота, между петель кишечника и в полости малого таза (3 балла), мутной (3 балла), характер экссудата – геморрагический (3 балла), брюшина гиперемирована на всех видимых участках (2 балла). Очагов стеатонекроза не обнаружено. Сумма баллов – 11. Прогноз – тяжелое течение. Брюшная полость дренирована трубкой. Начата консервативная терапия. Количество отделяемого из живота на 5 сутки заболевания оставалось значительным. Амилаза в перитонеальном экссудате составила 3 240 ед. В связи с этим под эндотрахеальным наркозом произведена релапароскопия и расширенное дренирование живота. Состояние больной улучшилось, однако с 8 суток наступает ухудшение состояния, выраженная интоксикация, лихорадка. По данным компьютерной томографии органов брюшной полости, забрюшинного пространства на 8 сутки заболевания, отмечается субтотальный некроз поджелудочной железы, с осумкованными жидкостными скоплениями в животе и забрюшинной клетчатке. Клинически нарастают явления интоксикации. Амилаза в крови в пределах нормы, в перитонеальном экссудате в 3–4 раза выше нормы. На 14 сутки произведена лапаротомия. В брюшной полости умеренное количество – около 500 мл темно-бурой жидкости, петли кишечника с налетом фибрина. При ревизии поджелудочной железы обнаружены некротизированные фрагменты ткани, которые были удалены. Поджелудочная железа грязно-серого цвета. В забрюшинной клетчатке вскрыто несколько жидкостных образований с признаками нагноения, общим объемом до 300 мл. Брюшная полость, сальниковая сумка и забрюшинное пространство дренировано. В последующем состояние пациентки оставалось тяжелым. Длительное время отделяемое по дренажам было значительным, с примесью гноя. Постепенно сформировался панкреатический свищ. Состояние больной стабилизировалось через 35 суток с

момента поступления. Нормализовалась температура, отделяемое из сальниковой сумки постепенно уменьшалось. Выписана с выздоровлением на 47 сутки.

Таким образом, совокупность патологических находок при лапароскопии и оценка их по сумме баллов, являются важными прогностическими факторами, с помощью которых можно оценить тяжесть течения и исход заболевания.

3.6 Биологические изменения в перитонеальной жидкости при остром деструктивном панкреатите

Известно, что в патогенезе острого панкреатита существенная роль принадлежит биологически активным веществам (БАВ). Вместе с тем недостаточно изученной является прогностическая ценность динамики БАВ. Достаточно противоречивы данные об их взаимосвязи с клиническими особенностями и тяжестью острого панкреатита. Малоизученными являются указанные закономерности в перитонеальном экссудате.

3.6.1 Цитокиновый профиль в сыворотке крови

Одной из поставленных задач было изучение цитокинового профиля, как в периферической крови, так и в перитонеальной жидкости.

На первом этапе сравнили содержание цитокинов в периферической крови у больных с острым панкреатитом, взятой непосредственно перед проведением лапароскопии, с аналогичными результатами, полученными при исследовании контрольной группы из 20 здоровых людей, сходных по возрастным-половым показателям. Уровень цитокинов в сыворотке крови представлен в таблице 13.

Таблица 13 – Содержание цитокинов в сыворотке крови у больных с острым панкреатитом (пг/мл) (Ме (25-й, 75-й))

Цитокины	Здоровые n = 20	Острый панкреатит n = 20
IL-1 β	28,4 (8,92; 36,22)	358,9 (181,5; 512,8) p < 0,01
IL-6	18,3 (11,4; 22,9)	121,4 (45,4; 212,9) p < 0,01
TNF	11,04 (7,7; 14,2)	74,9 (36,2; 111,3) p < 0,01
Примечание: p – уровень значимости различий цитокинов крови при остром панкреатите и у здоровых лиц. Применен U-критерий Манна – Уитни.		

Как следует из представленных данных, в исследуемой группе отмечено достоверное увеличение содержания цитокинов. Так отмечено увеличение IL-1 β более чем в 12 раз, IL-6 более чем в 6 раз, TNF в 7 раз. Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных с различными формами острого панкреатита представлено в таблице 14.

Таблица 14 – Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных с различными формами острого панкреатита (пг/мл) (Ме (25-й, 75-й))

Форма заболевания	Цитокины	1 сутки	5 сутки	10 сутки
Отечная n = 20	IL-1 β	503,9 (235,1; 766,2)	322,3 (266,8; 479,0) p < 0,01	97,6 (49,3; 128,6) p* < 0,01
	IL-6	43,2 (28,4; 72,6)	57,4 (32,1; 84,3) p > 0,05	41,7 (22,9; 56,3) p* > 0,05
	TNF	56,7 (24,6; 68,2)	119,2 (44,1; 147,7) p < 0,01	63,5 (35,0; 82,5) p* < 0,05

Продолжение таблицы 14

Форма заболевания	Цитокины	1 сутки	5 сутки	10 сутки
Деструктивная группа М n = 24	IL-1 β	213,5 (168,2; 244,2)	304,8 (239,4; 436,7) p < 0,05	296,5 (226,1; 344,5) p* > 0,05
	IL-6	57,9 (50,1; 68,7)	112,2 (75,3; 126,0) p < 0,01	174,0 (137,3; 196,0) p* < 0,01
	TNF	137,2 (96,6; 149,0)	84,1 (64,9; 96,3) p < 0,01	126,8 (99,6; 167,4) p* < 0,01
Деструктивная группа G n = 22	IL-1 β	367,4 (322,6; 408,1)	453,8 (336,2; 501,4) p < 0,05	117,3 (101,5; 146,8) p* < 0,01
	IL-6	35,6 (28,4; 42,2)	188,3 (138,0; 223,4) p < 0,01	96,1 (67,9; 122,0) p* < 0,01
	TNF	67,1 (49,9; 78,6)	199,4 (134,7; 243,2) p < 0,01	24,1 (11,6; 27,2) p* < 0,01
Примечания: 1. p – уровень значимости различий концентрации цитокинов крови между 1 и 5 сутками наблюдения; 2. p* – уровень значимости различий концентрации цитокинов крови между 5 и 10 сутками наблюдения. Применен критерий Уилкоксона.				

Как следует из представленных данных, наиболее высокое содержание IL-1 β в 1 сутки обнаружено при отечной форме острого панкреатита, которое превышало контрольные показатели более чем в 15 раз, но затем на 5 и 10 сутки с момента первичного исследования происходило его заметное снижение.

Вместе с тем при отечной форме не установлено значимых изменений IL-6, уровень которого лишь незначительно превышал контрольные показатели.

Содержание TNF при данной форме заболевания вначале был лишь несколько выше контрольных показателей, однако, к 5 суткам отмечен его достоверный рост, более чем в два раза, а к 10 суткам происходило снижение до исходного уровня.

При остром деструктивном панкреатите, среди больных группы М, также отмечены исходно высокие цифры IL-1 β , которые, более чем в 5 раз, превышали контрольные показатели, однако в последующем высокий уровень IL-1 β сохранялся или даже несколько возрастал. Отмечено достоверное увеличение IL-6 в данной группе на 5-е, а затем и на 10-е сутки.

Уровень TNF значительно превышал норму, к 5 суткам отмечается снижение концентрации TNF, а 10 суткам повышение.

При деструктивном панкреатите в группе G установлено, что содержание IL-1 β в первые сутки, более чем в 10 раз выше, чем в контроле, затем к 5 суткам этот показатель несколько возрастал, а к 10 суткам отмечено его достоверное снижение почти в 4 раза. Аналогичные изменения происходили с уровнем IL-6 и TNF.

3.6.2 Цитокиновый профиль в перитонеальной жидкости

Уровень цитокинов в жидкости из брюшной полости у больных с деструктивным панкреатитом представлен в таблице 15.

Таблица 15 – Уровень цитокинов в жидкости из брюшной полости у больных с деструктивным панкреатитом (пг/мл) (Ме (25-й, 75-й))

Деструктивный панкреатит	Цитокины	1 сутки	5 сутки	10 сутки
Группа М n = 24	IL-1 β	206,6 (163,1; 238,4)	95,1 (76,5; 116,3) p < 0,01	17,3 (14,6; 19,3) p* < 0,01 p** < 0,01
	IL-6	11,8 (6,7; 14,9)	59,2 (44,0; 71,9) p < 0,01	39,4 (28,2; 45,6) p** < 0,01
	TNF	22,7 (17,0; 25,7)	14,4 (8,6; 17,2) p < 0,01	1,8 (0,0; 2,4) p* < 0,01 p** < 0,01
Группа G n = 22	IL-1 β	411,2 (324,5; 476,2)	287,5 (210,0; 322,6) p < 0,01	122,4 (79,8; 146,3) p* < 0,01 p** < 0,01
	IL-6	45,4 (33,8; 51,6)	66,7 (46,1; 84,4) p=0,040	77,2 (58,2; 99,0)
	TNF	12,6 (7,0; 14,2)	19,2 (15,3; 26,7) p < 0,01	10,5 (8,5; 12,3) p* < 0,01
Примечания: 1. p – уровень значимости различий концентрации цитокинов в перитонеальном экссудате между 1 и 5 сутками наблюдения; 2. p* – уровень значимости различий концентрации цитокинов в перитонеальном экссудате между 5 и 10 сутками наблюдения; 3. p** – уровень значимости различий концентрации цитокинов в перитонеальном экссудате между 1 и 10 сутками наблюдения. Применен критерий Уилкоксона.				

Как следует из представленных данных, в группе М наиболее высокое содержание IL-1 β в перитонеальной жидкости обнаружено в первые сутки – $206,6 \pm 17,7$. Затем к пятым суткам этот показатель снижался более чем в два раза, а к 10 почти в двенадцать раз от исходного. Содержание IL-6, напротив, в первые сутки составило 11,8 пг/мл, а затем несколько возрастало к 5 суткам и оставалось примерно на одном уровне. Содержание TNF было изначально низким в перитонеальной жидкости и затем прогрессивно снижалось до минимальных показателей.

В группе G отмечено, что уровень IL-1 β в первые сутки был в 2 раза выше, чем в группе М, затем также происходило его снижение, но его уровень сохранялся на более высоких цифрах, по сравнению с группой М. В группе G не выявлено достоверных изменений содержания IL-6, хотя в целом его уровень был несколько выше, чем в группе М. Также не выявлено колебаний содержания TNF.

3.6.3 Аутоантитела к эндотелину-1

Проведено исследование уровня аутоантител класса IgG к эндотелину-1 в периферической крови у больных с отечным и деструктивным панкреатитом, а также в перитонеальной жидкости при ферментативном перитоните.

Полученные данные представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Уровень аутоантител класса IgG к эндотелину-1 в крови и перитонеальном экссудате при остром панкреатите (единица оптической плотности) Me (25-й; 75-й)

Форма панкреатита	Исследуемая среда	1 сутки	5 сутки
1. Отечная n = 12	кровь	0,266 (0,19; 0,29) p* > 0,05 p** < 0,01 p*** < 0,05	0,322 (0,24; 0,37) p > 0,05 p* < 0,01 p** < 0,01 p*** > 0,05

Продолжение таблицы 16

Форма панкреатита	Исследуемая среда	1 сутки	5 сутки
2. Деструктивная n = 12	кровь	0,198 (0,16; 0,22)	0,165 (0,12; 0,18) p > 0,05
3. Деструктивная n = 10	перитонеальная жидкость	0,139 (0,11; 0,17)	0,128 (0,09; 0,15) p > 0,05
Примечание: 1. p – уровень значимости различий между 1 и 5 сутками исследования; 2. p* – уровень значимости различий между концентрацией аутоантител к эндотелину-1 в крови между отечным и деструктивным панкреатитом; 3. p** – уровень значимости различий между концентрацией аутоантител к эндотелину-1 между отечным панкреатитом (кровь) и деструктивным панкреатитом (перитонеальный экссудат); 3. p*** – уровень значимости различий между концентрацией аутоантител к эндотелину-1 при деструктивном панкреатите в крови и перитонеальном экссудате. Применен U-критерий Манна – Уитни, критерий Уилкоксона.			

Установлено, что у больных отечной формой уровень аутоантител в первые сутки был выше, чем при деструктивном панкреатите, а к 5 суткам титр аутоантител заметно возрастал. При деструктивном панкреатите имела тенденция к снижению содержания аутоантител к 5 суткам, как в крови, так и в перитонеальной жидкости, однако достоверного различия между двумя последними показателями не установлено. При исследовании уровня аутоантител в перитонеальной жидкости, статистически значимых изменений в их содержании в 1 и 5 сутки не установлено.

3.6.4 Исследование гомоцистеина и цистеина сыворотки крови и перитонеальной жидкости

Как известно, важная роль в процессе инициации воспаления отводится продуктам обмена метионина – гомоцистеину и цистеину, роль которых в патогенезе острого панкреатита до конца не ясна. Нами проведено изучение

указанных показателей в динамике при остром панкреатите с различной по тяжести лапароскопической картиной. Данные представлены в таблицах 17 и 18.

Таблица 17 – Содержание гомоцистеина у больных острым панкреатитом (ммоль/литр) Ме (25-й; 75-й)

Форма панкреатита	Среда	1 сутки	5 сутки
1. Отечная n = 12	кровь	11,3 (9,45; 12,22)	13,6 (12,40; 14,73)
2. Деструктивная n = 12	кровь	20,3 (17,62; 22,78)	17,1 (14,89; 19,02)
3. Деструктивная n = 10	перитонеальная жидкость	11,6 (9,6; 12,10) p* < 0,01 p** > 0,05 p*** < 0,01	7,3 (6,88; 7,71) p* < 0,05 p** < 0,01 p*** < 0,01
Примечания: 1. p* – уровень значимости различий концентрации гомоцистеина крови между отечным и деструктивным панкреатитом; 2. p** – уровень значимости различий концентрации гомоцистеина при отечном панкреатите (кровь) и деструктивном панкреатите (перитонеальный экссудат); 3. p*** – уровень значимости различий между концентрацией гомоцистеина при деструктивном панкреатите в крови и перитонеальном экссудате. Применен U-критерий Манна – Уитни.			

При анализе результатов следует, что в первые сутки уровень гомоцистеина в крови заметно выше при деструктивном панкреатите, по сравнению с отечной формой. В динамике данный показатель остается на стабильно высоком уровне. Содержание гомоцистеина при отечной форме находится в пределах нормы и даже на 5 сутки его содержание достоверно не изменяется. В перитонеальной жидкости данный показатель также не отличается от исходных цифр.

Таблица 18 – Уровень цистеина у больных с острым панкреатитом (ммоль/литр)
(Ме (25-й; 75-й))

Форма панкреатита	Среда	1 сутки	5 сутки
Отечная n = 12	кровь	67,5 (43,2; 78,9)	42,1 (30,6; 47,2) p < 0,05
ОДП n = 12	кровь	61,4 (39,6; 77,8)	86,8 (62,9; 104,7) p < 0,05
ОДП n = 10	перитонеальная жидкость	41,5 (32,6; 53,1)	33,6 (24,8; 41,0) p > 0,05
Примечание: p – уровень значимости различий уровня цистеина между 1 и 5 сутками. Применен критерий Уилкоксона.			

Как следует из представленных данных, содержание цистеина в крови у больных с отечным и деструктивным панкреатитом в первые сутки достоверно не отличается, однако на 5 сутки при отечной форме происходит снижение его уровня, более чем в 1,5 раза, вместе с тем, при деструктивном панкреатите отмечается увеличение данного показателя на 5 сутки. В перитонеальной жидкости уровень цистеина несколько ниже, чем в крови и имеется тенденция к его снижению на 5 сутки, однако, различие статистически незначимо.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно предполагать, что при возникновении деструкции в ткани поджелудочной железы происходит выброс значительного количества биологически активных веществ. В частности, нарастает содержание провоспалительных цитокинов. Их уровень значительно превышает норму. Затем наблюдается достаточно сложный дисбаланс при лапароскопически различной по степени тяжести картине в брюшной полости. Так, например, при более благоприятном варианте деструктивного панкреатита (группа М), уровень IL-1 β в два раза ниже, чем при неблагоприятном (группа G), но затем в течение 10 суток происходит его снижение в 4–10 раз. В целом, изучение динамики биологически активных веществ, несомненно, перспективно с точки зрения изучения патогенеза, так и с практических клинических целей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выполнении данной работы мы ставили основную цель разработать критерии прогноза тяжести течения острого панкреатита по результатам лапароскопии.

Адекватная оценка степени тяжести острого панкреатита и прогноза течения заболевания остается сложной, особенно на ранних этапах болезни [15; 16; 75; 103; 158; 159; 208; 216].

Изучение острого панкреатита, как чрезвычайно непредсказуемого по течению заболевания, привело к попыткам оценки его тяжести с помощью многопараметрических систем. Эти системы в ряде случаев позволяют объективно оценить тяжесть острого панкреатита (панкреонекроза), выбрать оптимальную для данного больного лечебную тактику и прогнозировать исход заболевания. Известно, что кардинальное значение при панкреонекрозе имеют системные патологические реакции (иммунные, сосудистые, гемодинамические и метаболические), используемые системы (шкалы) основаны на оценке именно этих процессов [5; 8; 65; 79; 104; 123; 144; 175; 198].

Несомненно, что для определения диагностической и лечебной тактики необходимо учитывать критерии степени тяжести острого панкреатита.

Острый панкреатит имеет множество классификаций. Одной из распространённых является классификация, принятая в Атланте в 1992 г. [142] и её модификации, предложенные в г. Кочин в 2011 г. (Международная Ассоциация Панкреатологов, International Association of Pancreatology) и Международной рабочей группой по классификации острого панкреатита (Acute Pancreatitis Classification Working Group) в 2012 г. В ней определены основные критерии тяжести острого панкреатита. По классификации Атланты 1992 года выделяют:

- легкий (нетяжелый) острый панкреатит. Сопровождается минимальной дисфункцией органов и гладким выздоровлением. Основной патологический феномен – интерстициальный отек поджелудочной железы;
- тяжелый (деструктивный) острый панкреатит. Сопровождается

нарушением функций органов и/или местными осложнениями (некроз с инфекцией, ложные кисты или абсцесс). Чаще всего является проявлением развития панкреонекроза, хотя и больные отечным острым панкреатитом могут иметь клиническую картину тяжелого острого панкреатита. Следует отметить, что данная классификация неоднократно пересматривалась и дополнялась. По данным Боброва О. Е. (2008), лишь около трети хирургов в дальнем Зарубежье используют ее в своей практике.

В ранее проведенных в нашей клинике исследованиях, изучена прогностическая ценность известных и применяемых клинико-лабораторных методов. Сделан вывод о том, что в самом начале болезни у больных с различным прогнозом заболевания практически не выявлено ни одного теста, который позволял бы достоверно оценить прогноз острого панкреатита.

Для оценки тяжести острого панкреатита предложены различные способы, основанные, преимущественно, на балльной оценке различных клинико-лабораторных показателей. Множество работ посвящено изучению положительных и отрицательных сторон оценки острого панкреатита с помощью интегральных шкал. Чаще упоминаемыми являются шкалы: APACHE II, SAPS, MODS, SOFA, Glasgow, J. Ranson, Balthazari др. [15; 16; 103; 107; 123; 144].

Система APACHE II [15; 16; 173] характеризуется как динамичная, которая позволяет оценить тяжесть состояния пациента, как при поступлении, так и по мере развития болезни. Требуется большое количество сложных исследований (измерение газового состава и уровня кислотности артериальной крови), а учет показателей обычно проводится с помощью компьютерных программ, что затрудняет применение этой системы при оказании помощи пациентам с острыми хирургическими заболеваниями.

Для оценки тяжести острого панкреатита и прогнозирования возможной смерти пациентов может быть успешно использована система SAPS (Simplified acute Physiology Score – упрощенная система оценки физиологической реакции) [8; 9; 65]. Система SAPS применима для прогнозирования течения любого заболевания, так как ориентирована на тяжесть интоксикации (независимо от

причины ее возникновения).

Широко известна шкала Ranson [212]. Прогностические признаки Ranson, включают 11 показателей, каждый из которых оценивается в 1 балл. Для оценки степени органной дисфункции используются шкалы MODS, SOFA.

Более адекватным к условиям отечественной клиники можно отнести способ, предложенный Ю. Г. Боженковым с соавт. в 2003 году [4; 91], который позволяет определить прогноз течения острого панкреатита на ранних стадиях болезни. Прогностическое значение такой схемы заключается в наличии нескольких признаков: многократная рвота, не приносящая облегчения; олиго- или анурия, увеличение размеров поджелудочной железы при ультразвуковом исследовании; наличие выпота от розового до коричневого цвета при лапароскопическом исследовании или двух клинико-инструментальных и двух клинико-лабораторных критериев (гипергликемия более 10 ммоль/л; содержание гемоглобина более 150 г/л) указывает на наличие острого панкреатита средней тяжести или тяжелого течения. При выявлении меньшего количества вышеуказанных критериев в первые шесть часов заболевания прогноз течения заболевания следует считать легким. К недостаткам такой схемы следует отнести невозможность дифференцировки прогноза средней тяжести и тяжелого течения острого панкреатита [15].

Достаточно адаптированной, по нашему мнению, для отечественных клиник представляется шкала тяжести физиологического состояния (ТФС), предложенная М. И. Филимоновым и соавт. [94]. В ранее проведенных в нашей клинике исследованиях проведено изучение прогностической ценности данной шкалы в ранние сроки (1-е сутки) от начала заболевания.

По нашим данным, оценка ТФС, была наиболее достоверна у больных с отечной формой панкреатита. Вместе с тем, при определении степени тяжести и прогноза деструктивного панкреатита в ранний период болезни, указанная методика не дает достаточного представления о последующем развитии заболевания [110].

Несомненно, что вышеуказанные способы, помимо положительных

моментов, имеют и известные недостатки. К основным из них относятся: трудоемкость и длительность подсчетов, необходимость выполнения дорогостоящих исследований, отсутствие возможностей выполнения всех необходимых тестов во многих лечебно-профилактических учреждениях. Указанные методы не получили широкого распространения в отечественной клинической практике, особенно на уровне районных и небольших городских больниц. Использование указанных методов, весьма затруднено в условиях ургентного поступления пациентов. Большинство приведенных оценочных методов являются интегральными. Наиболее близким, к предлагаемому нами способу, является метод подсчета индекса на основании компьютерной томографии [137]. По нашим данным, указанный метод имеет высокую прогностическую ценность при остром панкреатите, его чувствительность, по нашим данным, составила 83,9 %. Аналогичные данные приводятся и в других исследованиях. Как известно, КТ является признанным «золотым стандартом» в диагностике, мониторинге развития болезни и осложнений при остром деструктивном панкреатите, особенно важна информация о состоянии паренхимы ПЖ и забрюшинного пространства. Несомненным преимуществом КТ является высокоточная диагностика формирующихся жидкостных скоплений и зон некроза ткани поджелудочной железы.

По мнению многих авторов, проблема разработки объективных своевременных и доступных широкому кругу лечебных учреждений прогностических схем сохраняет свою актуальность. Ее решение позволит улучшить результаты лечения больных деструктивным панкреатитом путем дифференцированного выбора тактики, планирования длительности антибактериальной и инфузионной терапии, своевременного назначения парентерального и искусственного энтерального питания [15; 16; 88; 98; 106; 152; 156; 169; 170; 176; 179; 215]. Данное обстоятельство явилось поводом для настоящего исследования.

С внедрением в медицинскую практику лапароскопии, значительно расширились диагностические и лечебные возможности при остром панкреатите

[96]. Вместе с тем, остается немало проблем, которые требуют решения. Сложности представляет определение формы острого панкреатита, а также прогноза, в ранние сроки болезни.

Нами предпринята попытка оценить прогностическую значимость макроскопических патологических признаков в брюшной полости при данной патологии. Разработать по результатам лапароскопии систему балльной оценки изменений в брюшной полости при остром панкреатите и изучить возможность, с ее помощью, прогнозирования тяжести течения острого панкреатита.

Для того, чтобы избежать субъективности в интерпретации лапароскопических находок, нами изучены в качестве критериев наиболее частые и «узнаваемые» патологические признаки. Такие, как количество, окраску и прозрачность экссудата, наличие очагов стеатонекроза и реакцию брюшины. На основании полученных данных, предложена балльная система оценки обнаруженных патологических признаков, что позволило выделить две группы пациентов с острым деструктивным панкреатитом, с относительно благоприятным и более тяжелым вариантом по лапароскопической картине. Для клинического сравнения изучена группа пациентов с отечной формой острого панкреатита. Анализ исходов болезни в указанных группах свидетельствует об определенной взаимосвязи величины балльной оценки лапароскопической картины с прогнозом острого панкреатита. Летальность составила в группе М – 12,0 %, в группе G – 42,9 %. Среди пациентов с отечной формой панкреатита летальных исходов не было. Одной из наших задач явилось сопоставление прогностической ценности, разработанной на основе лапароскопий шкалы с одной из известных и хорошо изученных прогностических систем. Наиболее близкой, на наш взгляд, системой является метод определения КТ-индекса (Balthazar 1990). Указанный способ представляет балльную систему на основе показателей только одного метода – компьютерной томографии.

Чувствительность предлагаемого нами способа составила 79,0 %, что сопоставимо с чувствительностью шкалы Бальтазара. Вместе с тем, если больному показано выполнение лапароскопии, можно в течение нескольких

минут оценить патологическую картину в брюшной полости и прогнозировать тяжести течения острого панкреатита. Это важно в условиях ургентной клиники для решения тактических задач.

В сформированных по прогнозируемой тяжести течения группах острого панкреатита проведено изучение основных клинико-лабораторных и биохимических показателей. Мы ставили перед собой задачу – выяснить закономерности динамики некоторых биологически активных веществ: провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF), гомоцистеина и цистеина, аутоантител к эндотелину-1 в крови и перитонеальной жидкости при остром панкреатите легкой, средней и тяжелой степени.

В результате проведенных исследований, обнаружена связь между степенью патологических изменений в брюшной полости и известными лабораторными показателями. Имеется прямая корреляция между рядом – отечный панкреатит–М–G и количеством лейкоцитов, палочко-ядерных нейтрофилов, содержанием трансаминаз и уровнем α -амилазы. При оценке различных по степени тяжести форм острого деструктивного панкреатита аналогичные данные приводятся многими авторами [94; 115]. При изучении цитокинового профиля нами установлено, что при остром панкреатите уровень всех провоспалительных цитокинов значительно выше, чем у здоровых людей. Парфенов И. П. с соавт. (2011) полагает, что при остром панкреатите происходит активация генов TNF, IL-6 и других, в результате количество указанных белков в течение нескольких часов нарастает в ткани поджелудочной железы. Это приводит к миграции нейтрофилов через стенки посткапиллярных вен. При этом степень лейкоцитарной инфильтрации поджелудочной железы коррелирует со степенью ССВО и тяжестью острого панкреатита [207].

Нами проведено изучение динамики основных провоспалительных цитокинов. Установлено, что в крови уровень IL-1 β в 1 сутки наиболее высок при отечном панкреатите, но затем происходит его заметное снижение, к 10 суткам – более чем в пять раз. В тоже время, в группе М данный показатель остается относительно стабильным. В группе G, наиболее неблагоприятной в

прогностическом плане, до 5 суток уровень данного белка относительно стабилен, а к 10 суткам происходит его значительное снижение (рисунок 7).

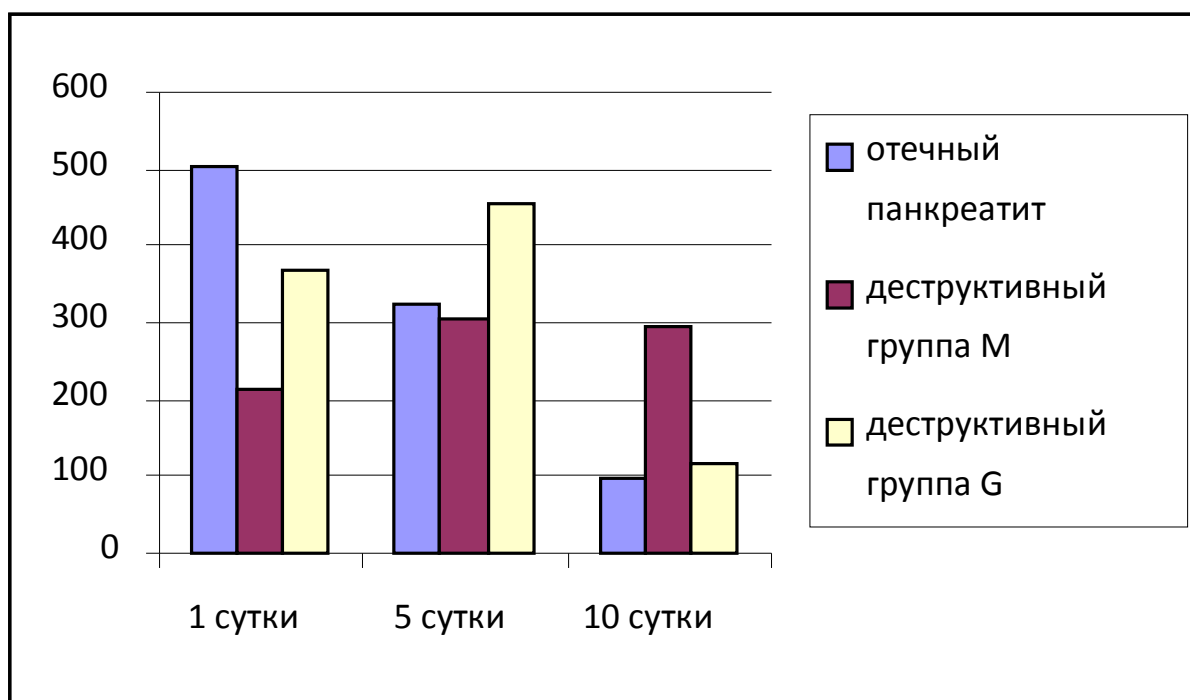


Рисунок 7 – Уровень IL-1β в крови у больных острым панкреатитом (пг/мл)

Последнее, вероятно, связано со снижением способности цитокинпродуцирующих клеток к синтезу IL-1β. Другой механизм снижения уровня IL-1β может быть обусловлен быстрой элиминацией этого лимфогена специфическими внутриклеточными пептидазами и (или) резким повышением концентрации аутоантител к IL-1β [192]. Этими же механизмами можно объяснить динамику IL-6 и TNF (рисунок 8).

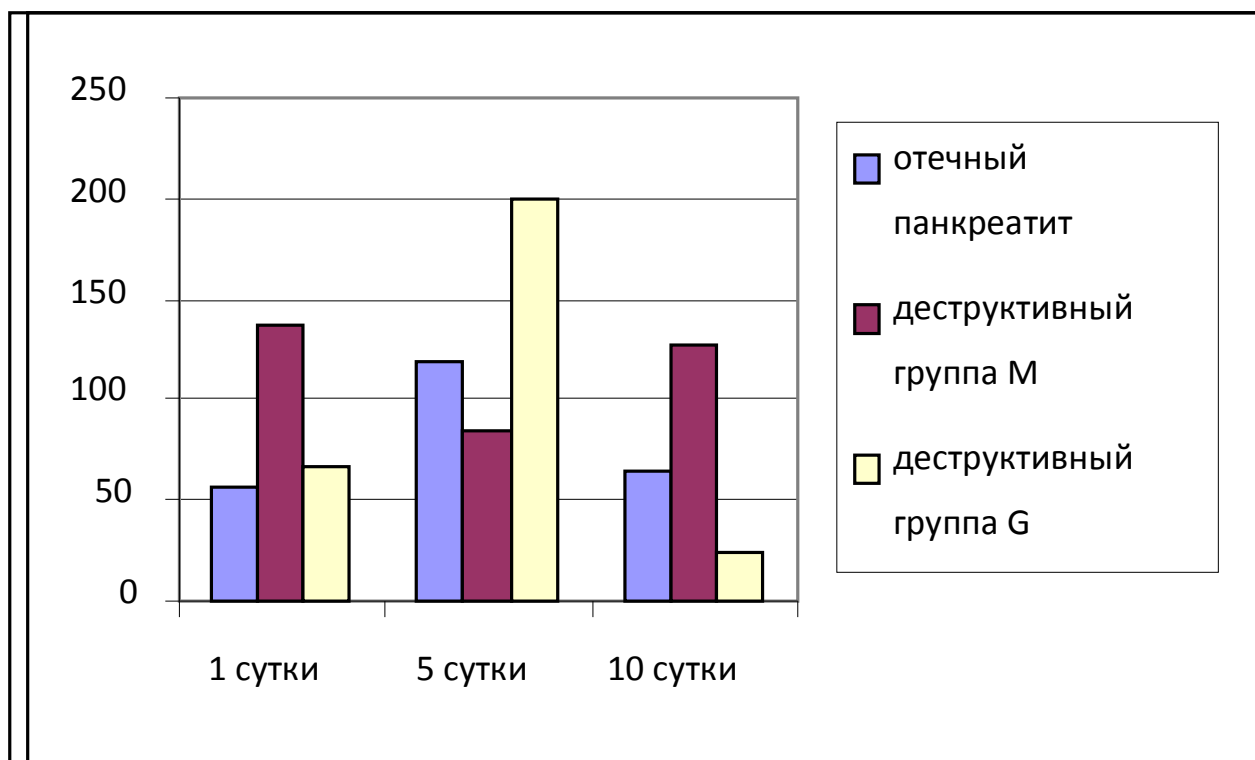


Рисунок 8 – Уровень TNF в крови у больных острым панкреатитом (пг/мл)

Следует указать, что все провоспалительные цитокины в группе G значительно снижались к 10 суткам заболевания, что сопровождалось высокой летальностью. Этот сдвиг может свидетельствовать в пользу прогностически неблагоприятного снижения уровня исследуемых цитокинов к концу срока наблюдения.

Интересно обсудить динамику провоспалительных цитокинов в перитонеальной жидкости при остром панкреатите (рисунки 9, 10 и 11).

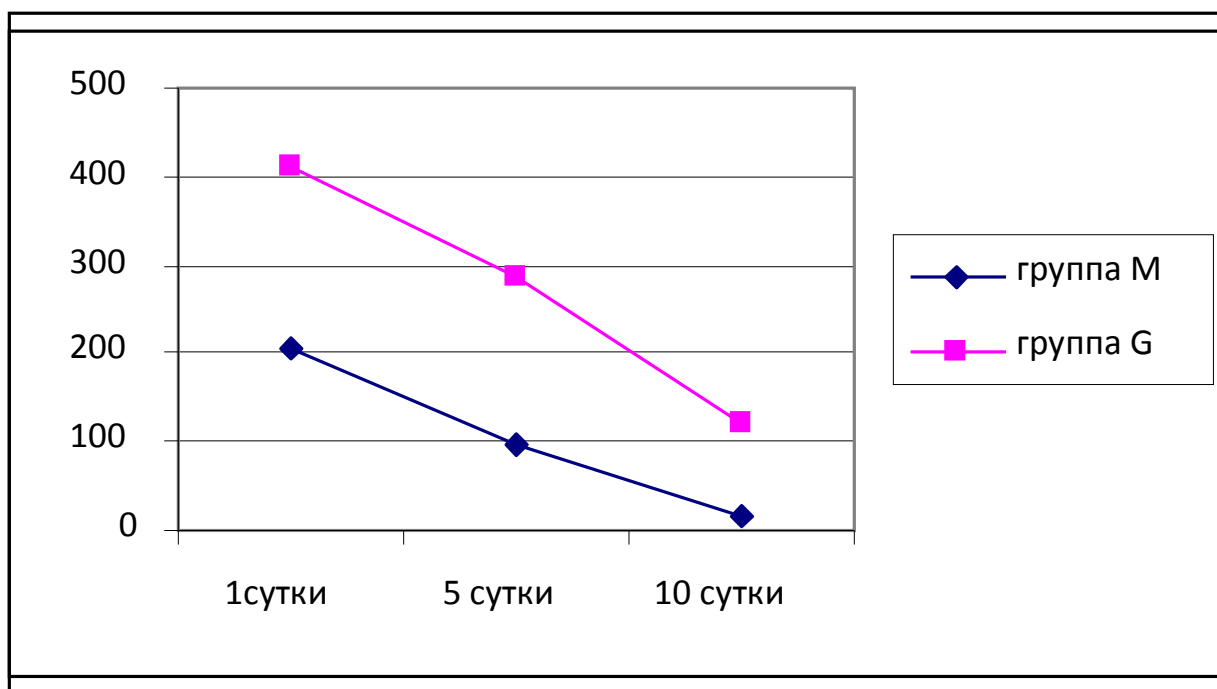


Рисунок 9 – Уровень IL-1 β в перитонеальной жидкости при остром деструктивном панкреатите (пг/мл)

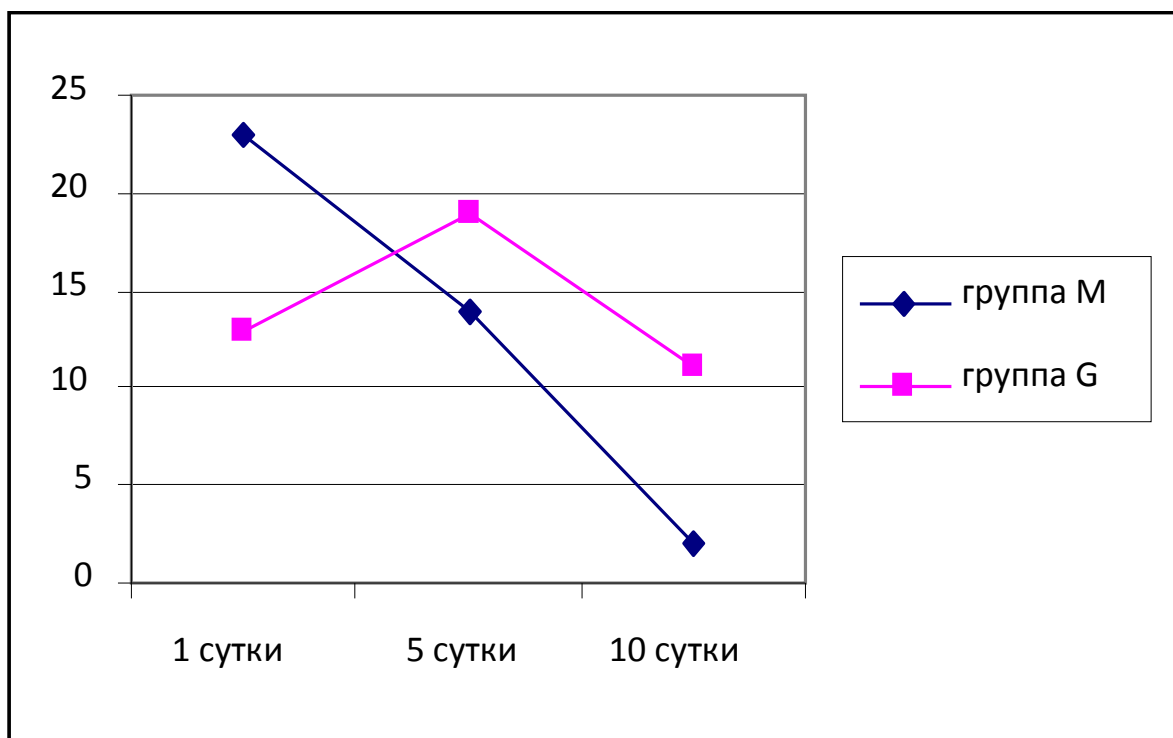


Рисунок 10 – Уровень TNF в перитонеальной жидкости у больных с острым панкреатитом (пг/мл)

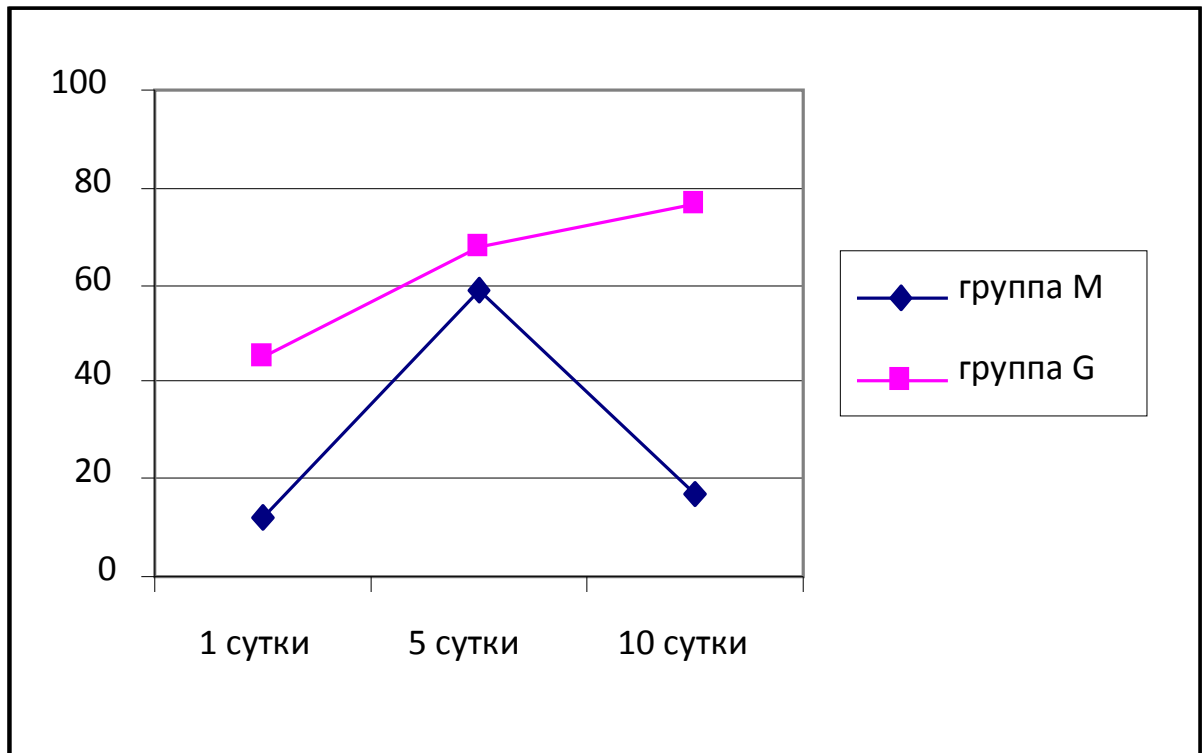


Рисунок 11 – Уровень IL-6 в перитонеальной жидкости при остром деструктивном панкреатите (пг/мл)

По известным причинам не представлялось возможным определить уровень цитокинов в перитонеальной жидкости у здоровых лиц и у больных отечной формой острого панкреатита. Тем не менее, в 1 сутки заболевания в группе М и G уровень IL-1 β на порядок превышает показатели этого цитокина в сыворотке крови у здоровых лиц. Резко повышается уровень цитокинов на 5 сутки заболевания, причина резкого повышения содержания цитокинов в экссудате, вероятно, связана с активацией фагоцитирующих клеток мезотелия продуктами некроза поджелудочной железы. Не исключено, что цитокины ресорбируются из брюшной полости в общий кровоток и, тем самым, обеспечивают увеличение концентрации цитокинов в крови. Также, как и в крови, при тяжелой форме острого панкреатита к 10 суткам заболевания уровень IL-1 β и TNF резко снижается, что позволяет назвать этот сдвиг прогностически неблагоприятным.

Как известно, гипергомоцистеинемия возникает при многих патологических процессах [30; 31; 34; 171; 188]. По нашим данным, уровень гомоцистеина в крови

при панкреонекрозе достоверно выше, чем при отечной форме острого панкреатита. К 5 суткам происходит его некоторое снижение. При отечной форме, напротив, есть тенденция к повышению уровня гомоцистеина в динамике. Однако, различие незначимо. В перитонеальной жидкости исходно уровень гомоцистеина почти в два раза ниже, чем в крови и к 5 суткам происходит его достоверное снижение, что может быть связано с дефицитом эндогенного метионина.

При изучении содержания цистеина установлено, что данный показатель практически одинаков в крови при отечной форме и остром деструктивном панкреатите. Однако, при отечной форме острого панкреатита к 5 суткам он снижается в 1,5 раза, а при панкреонекрозе возрастает также почти в 1,5 раза.

При изучении содержания аутоантител к эндотелину-1 установлено, при отечной форме этот показатель выше, чем при остром деструктивном панкреатите и к 5 суткам происходит его повышение, что можно расценить как прогностически благоприятный признак. При остром деструктивном панкреатите обратная динамика. При исходном более низком содержании аутоантител имеет место тенденция к их снижению, как в крови, так и перитонеальной жидкости, что соответствует неблагоприятному варианту течения острого панкреатита. Такую динамику уровня АТ к эндотелину-1 можно объяснить как иммуностимулирующими эффектами высокой концентрации эндотелина-1, что наблюдается при отечном панкреатите [110]. Однако, при остром деструктивном панкреатите уровень аутоантител снижается, что, вероятно, связано с проявлениями антиидиотипических эффектов системы иммунитета [116; 192].

Одним из прогностических факторов при остром панкреатите является состояние слизистой верхних отделов пищеварительного тракта. Показана связь между степенью тяжести острого панкреатита и частотой острых эрозивно-язвенных поражений слизистой верхних отделов пищеварительного тракта [111]. Нами получены аналогичные данные, которые мы связываем с тяжелыми нарушениями микроциркуляции не только в ткани поджелудочной железы, но и в других органах пищеварительного тракта. При этом данные

нарушения связаны со степенью тяжести острого панкреатита.

Одним из важнейших диагностических тестов является определение амилазы в перитонеальном экссудате. Данный показатель превышает аналогичный в крови в 2–3 раза и сохраняется значительно дольше на высоких цифрах по сравнению с кровью. Аналогичные данные приводятся в других исследованиях [5].

Сочетание трех признаков: 1) боль в животе, 2) наличие жидкости в брюшной полости, 3) повышение уровня амилазы в перитонеальной жидкости в 3–4 раза выше нормы является патогномоничным признаком острого деструктивного панкреатита. В более неблагоприятной по изменениям в брюшной полости группе G уровень данного фермента выше, чем в группе M, и снижение его происходит медленней. К 5-м суткам активность α -амилазы из брюшной полости падает, как в группе M, так и G почти в два раза. Вместе с тем, в группе G содержание α -амилазы остается на стабильно высоком уровне, тогда как в более благоприятной группе M происходит ее двукратное снижение.

Таким образом, изучение изменений в брюшной полости при деструктивном панкреатите, интерпретация основных патологических находок, является важным не только для диагностики, но и для оценки прогноза острого панкреатита. Исследование биологических особенностей перитонеального экссудата позволяет расширить диагностические и прогностические возможности лапароскопии при данной патологии.

ВЫВОДЫ

1. На основании результатов лапароскопий разработана балльная оценка патологических изменений брюшной полости при остром панкреатите, которая позволяет прогнозировать тяжесть течения заболевания. При 1–6 баллах прогнозируется умеренно тяжелое течение, при 7–13 баллах – тяжелое течение. Чувствительность способа составила при умеренно тяжелом и тяжелом течении – 79,0 %. Разработанная методика позволяет в ранние сроки выделить две группы больных и проводить соответствующую терапию.

2. Установлено, что имеется взаимосвязь между тяжестью патологических изменений в брюшной полости и основными лабораторными критериями, а также результатами инструментальных исследований, отражающими тяжесть течения острого панкреатита.

3. Информативным диагностическим тестом является определение активности α -амилазы в перитонеальном экссудате, уровень которой выше в 2–3 раза, чем в крови. В перитонеальном экссудате повышенное содержание указанного фермента сохраняется более длительное время, чем в крови.

4. При остром панкреатите отмечено значительное увеличение содержания провоспалительных цитокинов (в 6–12 раз) в сыворотке крови (IL-1 β , IL-6, TNF) в 1 сутки во всех группах. К неблагоприятным признакам следует отнести резкое снижение провоспалительных цитокинов к 10 суткам, после промежуточного подъема их концентрации на 5 сутки течения заболевания. В перитонеальной жидкости к благоприятным признакам можно отнести постепенное снижение уровня IL-1 β и TNF. К неблагоприятным – стабильно повышенный уровень IL-6 и TNF, а также резкие колебания концентрации IL-1 β (122–411 пг/мл).

5. Содержание гомоцистеина в крови при остром деструктивном панкреатите выше, чем при отечной форме. Уровень цистеина в крови к 5 суткам при отечном панкреатите снижается в 1,5 раза. Прогностически неблагоприятный признак – снижение уровня аутоантител к эндотелину-1.

6. Результаты балльной оценки патологических изменений в брюшной

полости при лапароскопии сопоставимы (чувствительность метода 79,0 %) со шкалой оценки тяжести острого панкреатита по результатам компьютерной томографии Balthazar (83,9 %).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При поступлении больного в первые 72 часа от момента заболевания с клинической картиной острого панкреатита, при наличии жидкости в брюшной полости, рекомендовано выполнение лапароскопии. При проведении лапароскопии рекомендуется оценить патологические изменения в брюшной полости в баллах. Балльная оценка проводится в течение нескольких минут, не требует дорогостоящих методов диагностики и позволяет выделить 2 группы больных. При результате от 1 до 6 баллов прогнозируется умеренно тяжелое течение острого панкреатита. При сумме баллов 7 и более, прогнозируется тяжелое течение острого панкреатита.

2. Лечение в выделенных группах проводится согласно клинических рекомендаций Российского общества хирургов для больных с умеренно тяжелым и тяжелым течением острого панкреатита.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
БАВ	биологически активные вещества
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДСС	дренирование сальниковой сумки
ИП	интерстициальный панкреатит (синоним: отечный, легкий)
ИФН	интерферон
КТ	компьютерная томография
ОДП	острый деструктивный панкреатит (панкреонекроз)
ОП	острый панкреатит
ОЦК	объем циркулирующей крови
ОЭЯП	острые эрозивно-язвенные поражения
ПЖ	поджелудочная железа
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПОН	полиорганный недостаток
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ССВО	синдром системного воспалительного ответа
ТФС	шкала тяжести физиологического состояния
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФАТ	фактор агрегации тромбоцитов
ФГДС	фиброгастродуоденоскопия
ФИПМ	фактор ингибиции передвижения макрофагов
ЭРХПГ	эндоскопическая ретроградная холангио- панкреатография
ЭУС	эндоскопическая ультрасонография
APACHE – the acute	шкала оценки острых и хронических

physiology age chronic health evaluation	функциональных изменений
CARS – compensatory antiinflammatory response syndrome	синдром компенсаторного ответа
IL	интерлейкин
NO	оксид азота
MODS – multiple organ dysfunction score	шкала оценки полиорганной дисфункции
SAPS – simplified acute physiology score	упрощенная шкала оценки острых функциональных изменений
SOFA – sequential organ failure assessment	шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом
TNF	фактор некроза опухолей

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова, Ю. Н. О системе цитокинов / Ю. Н. Александрова // Педиатрия. – 2007. – № 3. – С. 125–127.
2. Алехнович, А. В. Возможности малоинвазивных эндоскопических вмешательств при остром билиарном панкреатите / А. В. Алехнович, Д. Н. Панченков, Ю. В. Иванов // Эндоскопическая хирургия. – 2013. – № 4. – С. 4.
3. Анищенко, В. В. Новые возможности ранней диагностики гибели панкреоцитов и прогнозирования тяжести развивающегося некроза по электрической активности поджелудочной железы в эксперименте / В. В. Анищенко, А. В. Трубачева, В. Т. Долгих // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 4. – С. 52.
4. Ачкасов, Е. Е. Постнекротические осложнения острого панкреатита: клиника, диагностика, профилактика, лечение : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27 / Ачкасов Евгений Евгеньевич ; ММА им. И. М. Сеченова. – М., 2008. – 36 с.
5. Багненко, С. Ф. Использование иммунологических показателей для определения степени тяжести острого деструктивного панкреатита и вероятности развития гнойных осложнений / С. Ф. Багненко, В. Р. Гольцов, Л. Н. Пивоварова // Инфекция в хирургии. – 2012. – Т. 10, №1. – С. 11–16.
6. Бебуришвили, А. Г. Малоинвазивные технологии в диагностике и лечении осложнений абдоминальной хирургии / А. Г. Бебуришвили, И. В. Михин, А. Н. Акинчину // Эндоскопическая хирургия. – 2006. – № 5. – С. 25–29.
7. Белоусов, В. А. Новое в диагностике и лечении острого панкреатита с учетом роли наследственных факторов : дис. ... канд. мед. наук : 14. 01. 17 / Белоусов Василий Александрович ; Курск. гос. мед. ун-т. – Курск, 2014. – 123 с.
8. Бескосный, А. А. Критерии прогноза тяжелого течения острого панкреатита / А. А. Бескосный, С. А. Касумьян // Анналы хирургической гепатологии. – 2003. – № 6. – С. 24–32.
9. Благовестнов, Д. А. Комплексная диагностика и лечение острого панкреатита : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27 / Благовестнов Дмитрий

Алексеевич ; Российс. мед. акад. последип. обр. – М, 2006. – 50 с.

10. Острый панкреатит: от унификации классификации к единой диагностической и лечебной доктрине / О. Е. Бобров [и др.] // Хирургия Украины. – 2008. – № 2. – С. 66–69.

11. Бомбизо, В. А. Ранние миниинвазивные вмешательства в лечении тяжелого острого панкреатита: за и против / В. А. Бомбизо, П. Н. Булдаков, А. Ю. Бердинских // Тезисы XII съезда хирургов России. – Ростов н/Д. – 2015. – С. 121.

12. Брискин, Б. С. Эволюция взглядов на хирургическое лечение острого деструктивного панкреатита // Б. С. Брискин, О. Х. Хамидов, Ю. Р. Алияров / Анналы хирург. гепатологии. – 2009. – Т. 14, № 3. – С. 63–69.

13. Бухвалов, А. Г. Возможности снижения числа послеоперационных осложнений и летальных исходов при гнойно-деструктивных осложнениях небилиарного острого тяжелого панкреатита / А. Г. Бухвалов, Н. М. Грекова, Ю. В. Лебедева // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1, Ч. 1. – С. 41–45.

14. Винник, Ю. С. Острый панкреатит: патогенез, клиника, лечение : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.17 / Винник Юрий Семенович ; Крас. гос. мед. акад. – Красноярск, 2000. – 55 с.

15. Винник, Ю. С. Объективная оценка тяжести больных острым панкреатитом с помощью прогностических шкал / Ю. С. Винник, С. В. Миллер, Е. В. Онзуль // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – Т. 66, № 6. – С. 13–17.

16. Винник, Ю. С. Диагностическая ценность интегральных шкал в оценке степени тяжести острого панкреатита и состоянии больного / Ю. С. Винник, С. С. Дунаевская, Д. А. Антюфьева // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – № 1. – С. 90–94.

17. Витковский, Ю. А. Взаимодействие лейкоцитов и тромбоцитов с эндотелием и ДВС-синдромом / Ю. А. Витковский, Б. И. Кузник, А. В. Солпов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2006. – № 1. – С. 15–28.

18. Власов, А. П. Метаболические нарушения при остром панкреатите / А. П. Власов // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – № 2. – С. 90–94.

19. Воеводин, Д. А. Цитокиногормональные взаимодействия: положение об иммуноэндокринной регуляторной системе / Д. А. Воеводин, Г. Н. Розанова // Педиатрия. – 2006. – № 1. – С. 94–102.
20. Воробей, А. В. Международная классификация острого панкреатита (Атланта, 1992) – современные тенденции в пересмотре / А. В. Воробей, А. А. Литвин, В. М. Хоха // Новости хирургии. – 2010. – Т. 18, № 10. – С. 149–159.
21. Галеев, Ш. И. Пути оптимизации диагностики и лечения острого деструктивного панкреатита : автореф. ... дис. канд. мед. наук : 14.01.17 / Галеев Шамиль Ибрагимович ; СПб. гос. мед. акад. им. И. И. Мечникова – СПб, 2010. – 24 с.
22. Гальперин, Э. И. Лекции по гепатобилиарной хирургии / Э. И. Гальперин. – М., 2011. – 536 с.
23. Гельфанд, Б. Р. Прокальцитонин-тест в комплексной оценке тяжести состояния больных с острым панкреатитом / Б. Р. Гельфанд // Consilium-Medicum. – 2003. – № 2. – С. 18–21.
24. Анестезиология и интенсивная терапия: практическое руководство / Б. Р. Гельфанд [и др.] ; под ред. Б. Р. Гельфанда. – М. : Литтерра, 2006. – 576 с.
25. Гипергомоцистеинемия в клинической практике / В. С. Ефимов [и др.]. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2013. – 80 с.
26. Глабай, В. П. Периоперационные осложнения метода "открытого" живота при тяжелом остром панкреатите / В. П. Глабай // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН. – 2012. – № 4, Ч. 2. – С. 233–234.
27. Острый панкреатит: современная классификационная система (обзор литературы) / Н. М. Грекова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 60.
28. Григорьев, Е. Г. Оценка состояния и жизнеспособности поджелудочной железы при панкреонекрозе по данным интраоперационного ультразвукового исследования / Е. Г. Григорьев, О. В. Молчанова, М. В. Садах // Инфекция в хирургии. – 2012. – Т. 10, № 4. – С. 33–38.
29. Гринев, М. В. Цитокин-ассоциированные нарушения

микроциркуляции (ишемически-реперфузионный синдром) в генезе критических состояний / М. В. Гринев, К. М. Гринев // Хирургия. – 2010. – № 12. – С. 70–76.

30. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме / И. И. Мирошниченко [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 45–49.

31. Давыдчик, Э. В. Связь гипергомоцистеинемии с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом / Э. В. Давыдчик, В. А. Снежицкий, Л. В. Никонова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 1. – С. 9–13.

32. Интеллектуальная хирургия панкреонекроза / Д. Б. Демин [и др.] // Тез. докл. XIX съезда РОЭХ. – М., 2016. – С. 289.

33. Дибиров, М. Д. Прогностические факторы и патогенетическое лечение панкреатогенного эндотоксикоза / М. Д. Дибиров, М. В. Костюченко, Ю. И. Рамазанова // Инфекция в хирургии. – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 32–37.

34. Дунаевская, С. С. Значение гипергомоцистеинемии в оценке тяжести острого панкреатита / С. С. Дунаевская, Ю. С. Винник, Д. А. Антюфриева // Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – № 3.

35. Дюжева, Т. Г. Ранние КТ-признаки прогнозирования различных форм парапанкреонекроза / Т. Г. Дюжева, Е. В. Джус, В. Ш. Рашишвили // Анналы хирург. гепатологии. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 54–63.

36. Дюжева, Т. Г. Роль повышения внутрибрюшного давления в развитии полиорганной недостаточности при тяжелом остром панкреатите / Т. Г. Дюжева, А. В. Шефер // Анналы хирург. гепатологии. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 11–17.

37. Дюжева, Т. Г. Конфигурация некроза поджелудочной железы и дифференцированное лечение острого панкреатита / Т. Г. Дюжева, Е. В. Джус, А. В. Шефер // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – № 1. – С. 92–98.

38. Выбор хирургического лечения гнойных осложнений панкреонекроза / А. С. Ермолов [и др.] // XVI Междунар. конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ : материалы конг. – Екатеринбург, 2009. – С. 71.

39. Диагностика и лечение острого панкреатита / А. С. Ермолов [и др.]. –

М. : Изд. Дом Видар, 2013. – 384 с.

40. Затевахин, И. И. Оценка объема органных и внеорганных поражений при остром деструктивном панкреатите и ее влияние на летальность / И. И. Затевахин, М. Ш. Цициашвили, М. Д. Будурова // *Анналы хирургии*. – 2002. – № 1. – С. 14–18.

41. Затевахин, И. И. Панкреонекроз / И. И. Затевахин, М. И. Цициашвили, М. Д. Будурова. – М., 2007. – 223 с.

42. Множественные осложнения острого деструктивного панкреатита / Т. М. Зигинова [и др.] // *Вестник хирургии*. – 2008. – № 6. – С. 123–124.

43. Зубрицкий, В. Ф. Диагностика деструктивного панкреатита / В. Ф. Зубрицкий, А. Л. Левчук, К. А. Покровский. – М. : Миклош, 2010. – 144 с.

44. Изменение значений сосудистого тонуса после лапароскопической холецистэктомии / Ю. С. Ханина [и др.] // *Эндоскопическая хирургия*. – 2009. – № 1. – С. 115–116.

45. Иммуномодулирующая регуляция системного ответа у больных панкреонекрозом / Ю. С. Винник [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2007. – Т. 12, № 3. – С. 170.

46. Иммунный ответ, воспаление. Учебное пособие по общей патологии / А. А. Майборода [и др.]. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 112 с.

47. Калиев, А. А. Клинико-анатомическое и экспериментальное обоснование оптимизации комплексного лечения острого деструктивного панкреатита : дис. ... д-ра мед.наук : 14.03.01 / Калиев Асет Аскерович ; Оренб. гос. мед. ун-т. – Оренбург, 2014. – 44 с.

48. Козлов, В. А. Малоинвазивная технология лечения распространенного панкреонекроза / В. А. Козлов, А. Г. Макаровичкин // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН*. – 2012. – № 4, Ч. 2. – С. 234–235.

49. Кондратенко, П. Г. Острый панкреатит / П. Г. Кондратенко, А. А. Васильев, М. В. Конькова. – Донецк, 2008. – 352 с.

50. Костюченко, А. Л. Неотложная панкреатология / А. Л. Костюченко,

В. И. Филин. – СПб., 2000. – 480 с.

51. Красильников, Д. М. Хирургическая тактика у больных с деструктивными панкреатитами / Д. М. Красильников, А. В. Абдульянов, М. А. Бородин // Практическая медицина. – № 5 (29). – 2008. – С. 3–6.

52. Красильников, Д. М. Оптимизация хирургического лечения больных панкреонекрозом / Д. М. Красильников, А. В. Абдульянов, М. А. Бородин // Анналы хирург. гепатологии. – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 66–71.

53. Хирургическое лечение панкреонекроза / И. А. Криворучко [и др.] // Актуальные проблемы хирургической гепатологии : материалы XX междунар. конгр. ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ. – Донецк, 2013. – С. 189–190.

54. Кубышкин, В. А. Острый панкреатит / В. А. Кубышкин // Тихоокеан. мед. журн. – 2009. – № 2. – С. 48–52.

55. Кузник, Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б. И. Кузник. – Чита : Экспресс-издательство, 2010. – 832 с.

56. Кузник, Б. И. Цитокины и система гемостаза. I Цитокины и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз / Б. И. Кузник // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – № 2 (50). – С. 12–22.

57. Кузник, Б. И. Цитокины и система гемостаза. II Цитокины и коагуляционный гемостаз / Б. И. Кузник // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – № 3 (51). – С. 9–29.

58. Кузник, Б. И. Цитокины и система гемостаза. III Цитокины и фибринолиз / Б. И. Кузник // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – № 4 (52). – С. 17–27.

59. Кукош, М. В. Острый деструктивный панкреатит / М. В. Кукош, М. С. Петров. – Нижний Новгород : Изд-во Нижегородской гос. мед. академии, 2006. – 124 с.

60. Лубянский, В. Г. Роль органо-тканевых барьеров в формировании системной воспалительной реакции и нейтрализации токсинов при панкреонекрозе, выбор рациональной тактики комплексного хирургического

лечения / В. Г. Лубянский, В. Ф. Черненко, А. Р. Алиев // Вестн. эксперим. и клин. хирургии. – 2011 – Т. 4, № 1. – С. 51–56.

61. Острый панкреатит. Дифференцированная лечебно-диагностическая тактика / М. В. Лысенко [и др.]. – М. : Литтерра, 2010. – С. 164.

62. Малоинвазивные технологии в комплексном лечении панкреонекроза : XII Всероссийский съезд эндоскопических хирургов / С. А. Афендулов [и др.]. – М., 2009. – С. 119–122.

63. Маркелова, Н. М. Современные представления о хирургической тактике дренирующих операций при остром деструктивном панкреатите / Н. М. Маркелова, В. С. Тюрюмин, Ю. С. Винник // Сиб. мед. обозрение. – 2011. – Т. 68, № 2. – С. 6–11.

64. Сравнительная характеристика коэффициентов эндогенной интоксикации при тяжелом остром панкреатите / С. Б. Матвеев [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – М. : Медицина, 2013. – № 5. – С. 5–7.

65. Медведев, О. И. Оценка факторов риска тяжести и прогноза персистентной органной дисфункции у больных с острым деструктивным панкреатитом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.20 / Медведев Олег Игоревич ; Башкирский гос. мед ун-т. – Красноярск, 2012. – 22 с.

66. Межирова, Н. М. Патофизиологические и диагностические аспекты синдрома системного воспалительного ответа / Н. М. Межирова, В. В. Данилова, С. С. Овчаренко // Медицина неотложных состояний. – 2011. – № 1-2. – С. 32–33.

67. Панкреатит / Н. В. Мерзликин [и др.] // М., 2014. – 528 с.

68. Межирова, Н. Д. Патофизиологические и диагностические аспекты синдрома системного воспалительного ответа / Н. М. Межирова, В. В. Данилова, С. С. Овчаренко // Медицина неотложных состояний. – 2011. – № 1-2 (32–33). – С. 34–40.

69. Метод электродиагностики гибели клеток поджелудочной железы в условиях экспериментального панкреонекроза / В. В. Анищенко [и др.] // Медицинская техника. – 2015. – № 4. – С. 21–23.

70. Осложнения и летальность при миниинвазивном лечении острого

некротического панкреатита / Д. В. Мизгирёв [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 66–71.

71. Миллер, С. В. Лечение больных острым деструктивным панкреатитом / С. В. Миллер, Ю. С. Винник, О. В. Теплякова // *Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова*. – 2012. – № 5. – С. 24–30.

72. Миронов, В. И. Хирургическое лечение острого панкреатита. Спорные и нерешенные вопросы / В. И. Миронов, П. В. Шелест // *Сибирский медицинский журнал*. – 2008. – Т. 77, № 2. – С. 95–101.

73. Миронов, П. И. Стратификация пациентов с острым деструктивным панкреатитом по тяжести заболевания / П. И. Миронов, И. И. Лутфарахманов // *Клиническая анестезиология и реанимация*. – 2007. – № 1. – С. 14–23.

74. Михайлусов, С. В. Особенности течения панкреонекроза / С. В. Михайлусов, Е. В. Моисеевкова, М. С. Эштреков // *Новости хирургии*. – 2011. – Т. 19, № 2. – С. 26–30.

75. Морозов, С. В. Прогнозирование течения острого панкреатита / С. В. Морозов, В. Т. Долгих, А. Б. Рейс // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2010, № 5. – С. 11–14.

76. Неотложная хирургия. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи населению Уральского Федерального округа / под ред. М. И. Прудкова. – Екатеринбург, 2013. – 88 с.

77. Нестеренко, Ю. А. Панкреонекроз в новом тысячелетии / Ю. А. Нестеренко, С. В. Михайлусов, В. В. Лаптев // *Неотложная и специализированная хирургическая помощь : тезисы докладов 1 Конгресса московских хирургов*. – М., 2005. – С. 104–106.

78. Оксид азота и показатели окислительного стресса у больных с обострением хронического панкреатита / Л. В. Винокурова [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2011. – № 2. – С. 75–84.

79. Острый панкреатит (протоколы, диагностика и лечения) [электронный ресурс] / С. Ф. Багненко [и др.]. – М., 2014. – Режим доступа: <http://pancreonecrosis.ru/ostriy-pancreatit-protokoli-diag>(12.10.2014).

80. Павликова, Е. Ю. Диагностика панкреонекроза и его послеоперационных осложнений / Е. Ю. Павликова // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2010. – № 10.

81. Парфенов, И. П. Современные представления о роли цитокинов в патогенезе острого панкреатита / И. П. Парфенов, В. А. Белоусов, А. Л. Ярош // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. : Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 15. – № 16 (111). – С. 40–45.

82. Паскарь, С. В. Дифференцированное лечение больных острым деструктивным панкреатитом / С. В. Паскарь // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 26–29.

83. Плаксин, К. В. Сравнение факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов оперированных по поводу острого панкреатита в ранней фазе заболевания / К. В. Плаксин, Е. В. Нишневич, В. А. Багин // Тез. докл. XIX съезда РОЭХ. – М., 2016.

84. Погребняков, В. Ю. Рентгенохирургические вмешательства в лечении панкреонекроза / В. Ю. Погребняков, П. А. Иванов, И. Д. Лиханов // Анналы хирургической гепатологии. – 2007. – Т. 7, № 3. – С. 220.

85. Подолинский, С. Г. Алгоритм лечения тяжёлого панкреатита / С. Г. Подолинский, В. В. Становенко, В. Ю. Мартов // Материалы XVI междунар. конгр. хирургов-гепатологов. – Екатеринбург, 2009. – С. 89.

86. Попенов, С. А. Основы микроциркуляции / С. А. Попенов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2008. – № 1. – С. 5–19.

87. Попов, Е. В. Эндотелины: происхождение, физиологические эффекты и возможная роль в патологии / Е. В. Попов // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 5. – С. 3–13.

88. Постоянная вено-венозная гемофильтрация в комплексном лечении тяжелого острого панкреатита / И. В. Александрова [и др.] //Анестезиология и реаниматология. – 2011. – № 3. – С. 54–58.

89. Проценко, С. И. Морфогенез геморрагического панкреонекроза и его коррекция сочетанием сандостатина и малоинвазивных методов : автореф. дис. ...

д-ра мед.наук : 14.03.02 : 14.01.17 / Проценко Светлана Ивановна ; НИИ рег. патол. и патоморф. СО РАМН. – Новосибирск, 2011. – 39 с.

90. Прудков, М. И. Эволюция инфицированного панкреонекроза, топическая диагностика и лечение гнойных осложнений / М. И. Прудков, Ф. В. Галимзянов // Анналы хирургической гепатологии. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 42–51.

91. Пугаев, А. В. Острый панкреатит / А. В. Пугаев, Е. Е. Ачкасов. – М. : Профиль, 2007. – 336 с.

92. Роль цитокинов в развитии острого панкреатита / М. А. Агапова [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – № 3. – С. 85 – 91.

93. Алгоритм обследования и лечения больных острым панкреатитом / Г. С. Рыбаков [и др.] // Хирургия. – 2008. – № 4. – С. 20–26.

94. Савельев, В. С. Панкреонекрозы / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич. – М. : МИА, 2008. – С. 364.

95. Саганов, В. П. Дифференциально-тактический подход к лечению острого деструктивного панкреатита : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.17 / Саганов Владислав Павлович ; Бурят. гос. ун-т. – Улан-Удэ, 2014. – 307 с.

96. Сажин, В. П. Эндоскопическая абдоминальная хирургия / В. П. Сажин, А. В. Фёдоров, А. В. Сажин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 512 с.

97. Салиенко, С. В. Иммунологические аспекты патогенеза острого деструктивного панкреатита и коррекция нарушений рекомбинантным IL-2 / С. В. Салиенко, Е. В. Маркелова, Б. А. Сотниченко // Цитокины и воспаление. – 2006. – № 4. – С. 46–50.

98. Использование метаболической терапии и методов гемокоррекции в интенсивной терапии острого панкреатита / В. А. Самарцев [и др.] // РМЖ. – 2009. – № 17 (14). – С. 892–894.

99. Сапожников, Ю. А. Некоторые особенности гемостаза у больных острым панкреатитом / Ю. А. Сапожников, А. А. Рудик, Н. В. Воробьев // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 43–45.

100. Саранчина, Ю. В. Значение ИЛ-1 β при развитии воспаления /

Ю. В. Саранчина, Е. С. Агеева, О. В. Штыгашева // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – № 2 – С. 149–151.

101. Программированная санационная лапароскопия в лечении перитонита / В. М. Седов [и др.] // Вестник хирургии. – 2008. – Т. 167, № 1. – С. 86–91.

102. Серебренникова, С. Н. Влияние цитокинов на клетки очага воспаления / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский // Проблемы и перспективы современной науки: сборник научных трудов. – 2009. – Т. 2. – С. 136–143.

103. Сипливый, В. А. Объективная оценка тяжести и индивидуализированный прогноз при остром панкреатите / В. А. Сипливый, Е. А. Шаповалов, Д. В. Евтушенков // Матер. XIV междунар. конф. хирургов-гепатологов России и стран СНГ. – СПб., 2007. – С. 227–228.

104. Скутова, В. А. Вопросы лечебно-диагностической тактики и прогнозирования септических осложнений при остром деструктивном панкреатите / В. А. Скутова, С. Ю. Абросимов, С. А. Касумьян // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т. 14, № 4. – С. 351–357.

105. Сыновец, О. А. Модуляция цитокинового каскада как один из патогенетических механизмов формирования острого экспериментального панкреатита / О. А. Сыновец // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – № 6. – С. 37 – 42.

106. Тарасенко, В. С. Иммунотерапия панкреонекроза / В. С. Тарасенко, В. Л. Аверкиев. – Оренбург : ОрГМА, 2013. – 110 с.

107. Тимербулатов, В. М. Прогнозирование течения и исходов при остром деструктивном панкреатите / В. М. Тимербулатов, Р. Р. Фаязов, И. Х. Ишмухамедов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2008. – № 5. – С. 58–64.

108. Тимербулатов, В. М. Сравнительный анализ балльной оценки тяжести острого панкреатита / В. М. Тимербулатов, Т. И. Мустафин, М. В. Тимербулатов // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2008. – Т. 167, № 2. – С. 79–81.

109. Торбунов, А. С. Роль малоинвазивных оперативных вмешательств в лечении острого деструктивного панкреатита / А. С. Торбунов, Д. К. Сорокин,

А. Б. Пискун // Материалы XII всерос. съезд эндоскопических хирургов. – М., 2009. – С. 78.

110. Троицкая, Н. И. Патофизиологические механизмы изменения микроциркуляции при различных формах острого панкреатита : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.03 / Троицкая Наталья Игоревна ; Читинск. гос. мед. акад. – Чита, 2013. – 119 с.

111. Трухань, И. В. Прогнозирование развития, профилактика и лечение эрозивно–язвенных поражений гастродуоденальной зоны у больных острым панкреатитом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Трухань Ирина Викторовна ; Волг. гос. мед. ун-т. – Волгоград, 2012. – 22 с.

112. Уровень цитокинов и аутоантител к ним в сыворотке крови и назальном секрете при хроническом полипозном риносинусите / Е. В. Егорова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2010. – № 1. – С. 67–69.

113. Федоровский, В. В. Современная международная классификация острого панкреатита – очередной пересмотр / В. В. Федоровский // Медицина и образование Сибири. Сетевое научное издание НГМУ. – 2015. – № 3. – С. 48.

114. Фирсова, В. Г. Острый панкреатит: современные подходы к консервативному лечению / В. Г. Фирсова, В. В. Паршиков // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т. V, № 2. – С. 479–485.

115. Фирсова, В. Г. Особенности морфологических изменений твердой фазы биологических жидкостей при деструктивном панкреатите / В. Г. Фирсова, В. В. Паршиков, Ю. П. Потехина // Анналы хирургической гепатологии. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 79–85.

116. Фирсова, В. Г. Тяжелый острый панкреатит: современные возможности консервативного лечения / В. Г. Фирсова, В. В. Паршиков // Современные технологии в медицине. – 2012. – № 3. – С. 126–12.

117. Цыбиков, Н. Н. Аутоантитела – абзимы к эндотелину-1 / Н. Н. Цыбиков, П. П. Терешков, Б. И. Кузник // Забайкальский медицинский вестник. – 2011. – № 1. – С. 100–104.

118. Черкасов, М. Ф. Опыт видеолапароскопии в диагностике и лечении

острого панкреатита / М. Ф. Черкасов, В. А. Бондаренко // Тез. докл. XIX съезда РОЭХ. – М., 2016. – С. 376.

119. Чистов, А. А. Диагностика, оценка тяжести и комплексное лечение деструктивного панкреатита с использованием прогностических критериев : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Чистов Андрей Александрович ; Ниж. гос. мед. акад. – Нижний Новгород, 2002. – 24 с.

120. Шалимов, А. А. Хирургия поджелудочной железы / А. А. Шалимов. – Симферополь : Таврида, 1997. – 560 с.

121. Шаповальянц, С. Г. Оперативные вмешательства при остром деструктивном панкреатите / С. Г. Шаповальянц, А. Г. Мыльников, В. П. Паньков // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 26–29.

122. Ярема, И. В. Роль и место малоинвазивных, в том числе транскутанных пункционно–дренирующих технологий, в лечении острого панкреатита тяжелого течения / И. В. Ярема, В. С. Фомин, Ю. Л. Скрыпкин // Эндоскопическая хирургия. – 2013. – № 4. – С. 80.

123. A comparison of the Ranson, Glasgow, and APACHE II scoring systems to a multiple organ system score in predicting patient outcome in pancreatitis / S. L. Taylor [et al.] // Am. J. Surg. – 2005. – Vol. 189. – P. 219–2.

124. A study of radiological scoring system evaluating extrapancreatic inflammation with conventional radiological and clinical scores in predicting outcomes in acute pancreatitis. / V. Sharma [et al.] // Ann Gastroenterol. – 2015. – Vol. 28, № 3. – P. 399–404.

125. Abu-Zidan, F. M. Severity of acute pancreatitis / F. M. Abu-Zidan, M. J. Bonham, J. A. Windsor // Brit. J. Surg. – 2000. – Vol. 87, № 8. – P. 1019–1023.

126. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment / J. K. Carroll [et al.] // Am. Fam. Physician. – 2007. – Vol. 75. – P. 1513–1520.

127. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis / G. Wang [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15, Is. 12. – P. 1427–1430.

128. American College of Gastroenterology Guidelain (ACG): Management of Acute Pancreatitis / S. Tenner, J. Baillie, J. De Witt, S. Swaroop // Am. J. Gastroenterol.

– 2013. – Vol. 108. – P. 1400–1415.

129. Anggard, E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine / E. Anggard // *Lancet*. – 1994. – Vol. 343. – P. 1199–1206.

130. Anticytokine autoantibodies in chronic rhinosinusitis / N. N. Tsybirov [et al.] // *Allergy and Asthma Proceedings*. – 2015. – № 36 (6). – P. 26–33.

131. Antioxidant and calcium channel blockers counteract endothelial barrier injury induced by acute pancreatitis in rats / X. D. Wang [et al.] // *Scand J. Gastroenterol*. – 1995. – Vol. 30. – P. 1129 – 1136.

132. Application of contrast-enhanced ultrasound in cystic pancreatic lesions using a simplified classification diagnostic criterion [Electronic resource] / Z. Fan [et al.] // *Bio Med Res. Int*. – 2015. – Vol. 2015. – 8 p.

133. Association between depressive symptoms and serum concentrations of homocysteine in men: a population study / T. Tolmunen [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr*. – 2004. – Vol. 80. – P. 1574 –1578.

134. Babu, B. I. Practical strategies for case selection in minimally invasive necrosectomy / B. I. Babu, A. K. Siriwardena // *Pancreatol*. – 2009. – Vol. 9 (1-2). – P. 9–12.

135. Bacterial Lipopolysaccharide and Tumor Necrosis Factor Alpha synergistically increase expression of human endothelial adhesion molecules through activation of NK-kB and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways / H. P. A. Jersmann [et al.] // *Infection and Immunity*. – 2001. – Vol. 69. – № 3. – P. 1273–1279.

136. Bakoyiannis, A. Pathophysiology of acute and infected pancreatitis / A. Bakoyiannis, S. Delis, C. Dervenis // *Infect. Disord. Drug. Targets*. 2010. – Vol. 10. – № 1. – P. 2.

137. Balthazar, E. J. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation / E. J. Balthazar // *Radiology*. – 2002. – Vol. 223. – P. 603–613.

138. Banks, P. A. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of Atlanta classification and definitions by international consensus // P. A. Banks, T. L. Bollen, C. Dervenis [et al.] // *Gut*. – 2013. – Vol. 62. – P. 102–111.

139. Banks, P. A. Evaluation of factors that have reduced mortality from acute pancreatitis over the past 20 years / P. A. Banks // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 35, № 1. – P. 50–60.
140. Bansal, S. Implementation of the revised in Atlanta , and a determinant based on the severity classifications in acute pancreatitis / S. Bansal [et al.] // *British Journal of Surgery.* – 2016. – Vol. 103, issue 4. – P. 427–433.
141. Beger, H. G. Severe acute pancreatitis: clinical course and management / H. G. Beger, B. M. Rau // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13. – P. 1043–1051.
142. Bradley, E. L. A clinically based classification system for acute pancreatitis / E. L. Bradley // *Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis (Atlanta, September 11, through 13, 1992).* – *Arch Surg.* – 1993. – Vol. 128. – P. 586–590.
143. Buchler, M. Surgical strategies in acute pancreatitis / M. Buchler, W. Uhl, H. G. Beger // *Hepatogastroenterology.* – 2003. – Vol. 40, № 6. – P. 563–568.
144. Cho, J. H. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis / J. H. Cho, T. N. Kim, H. H. Chung // *World J Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21 (8). – P. 2387–94.
145. Chu, L. P. Clinical effects of pulse high–volume hemofiltration on severe acute pancreatitis complicated with multiple organ dysfunction syndrome / L. P. Chu, J. J. Zhou // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* – 2013. – Vol. 17, № 1. – P. 78–83.
146. Cirocchi, R. Minimally invasive necrosectomy versus conventional surgery in the treatment of infected pancreatic necrosis: a systematic review and a meta-analysis of comparative studies / R. Cirocchi, S. Trastulli, J. Desiderio // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* – 2013. – Vol. 23, № 1. – P. 8–20.
147. Clancy, B. M. Nitric oxide: a novel mediator of inflammation / B. M. Clancy, S. B. Abramson // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1995. – Vol. 210. – P. 93–201.
148. Connor, S. Surgery in the treatment of acute pancreatitis-minimal access pancreatic necrosectomy / S. Connor, M. G. Raraty, N. I. Lowes // *Scand J. Surg.* – 2005. – Vol. 94 (2). – P. 135–14.

149. Continuous hemodiafiltration using a polymethyl methacrylate membrane hemofilter for severe acute pancreatitis / R. Abe [et al.] // *Contrib Nephrol.* – 2010. – Vol. 166. – P. 54–63.
150. Contrast-enhanced ultrasonography of the pancreas / N. Faccioli [et al.] // *Pancreatology.* – 2009. – Vol. 9, Is. 5. – P. 560–566.
151. Disorders of hemostasis during the surgical management of severe necrotizing pancreatitis / D. Radenkovic [et al.] // *Pancreas.* – 2004. – Vol. 29, № 2. – P. 152 – 156.
152. Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis / C. D. Johnson [et al.] // *Gut.* – 2001. – Vol. 48. – P. 62–69.
153. Dunaevskaya, S. S. Prediction of the possible outcome in severe acute pancreatitis / S. S. Dunaevskaya, D. A. Antyufrieva // *Vrach–aspirant = Doctor–graduate student.* – 2013. – Vol. 56 (1.1). – P. 203–207.
154. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis / A. Buter [et al.] // *Br J. Surg.* – 2002. – Vol. 89. – P. 298–302.
155. Endothelin-1 enhances fibrogenic gene expression, does not promote DNA synthesis or apoptosis in hepatic stellate cells / M. Koda [et al.] // *Comparative Hepatology.* – 2006. – Vol. 5, № 5. – P. 349–404.
156. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms / S. Heinrich [et al.] // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 243. – № 2. – P. 154–168.
157. Feasibility of minimally invasive approaches in patients with infected necrotizing pancreatitis / M. G. Besselink [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2007. – Vol. 94. – P. 604–608.
158. Fisher, J. M. The «Golden Hours» of management in acute pancreatitis / J. M. Fisher, T. B. Gardner // *Am J Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107. – № 8. – P. 1146–1150.
159. Flint, R. Early physiological response to intensive care as a clinically relevant approach to predicting the outcome in severe acute pancreatitis / R. Flint,

J. A. Windsor // Arch. Surg. – 2004. – Vol. 139. – P. 438–443.

160. Frossard, J. L. Acute pancreatitis / J. L. Frossard, M. L. Steer, C. M. Pastor // Lancet. – 2008. – Vol. 371 (9607). – P. 143–52.

161. Garaliene, V. Endothelium and nitric oxide / V. Garaliene // Medicina. – 2008. – Vol. 44. – P. 564–569.

162. Garip, G. Effects of disease severity and necrosis on pancreatic dysfunction after acute pancreatitis / G. Garip, E. Sarandöl, E. Kaya // World J Gastroenterol. – 2013 – Vol. 19 (44). – P. 8065–8070.

163. Generoso, U. Classical, minimally invasive necrosectomy or percutaneous drainage in acute necrotizing pancreatitis. Does changing the order of the factors change the result? / U. Generoso // Journal of the Pancreas. – 2010. – Vol. 11. – № 4. – P. 415–417.

164. Giovannini, M. The place of endoscopic ultrasound in bilio-pancreatic pathology / M. Giovannini // Gastroenterol. Clin. Biol. – 2010. – Vol. 34, № 8–9. – P. 436–445.

165. Gu, H. Necro-inflammatory response of pancreatic acinar cells in the pathogenesis of acute alcoholic pancreatitis / H. Gu, J. Werner, F. Bergmann // Cell Death Dis. – 2013. – Issue 4 (10). – P. 145–149.

166. Hamada, T. Japanese severity score for acute pancreatitis well predicts inhospital mortality: a nationwide survey of 17,901 cases / T. Hamada, H. Yasunaga // J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19. – P. 345–348.

167. Hammaarstrom, L. E. Effect of endoscopic sphincterotomy and interval cholecystectomy on late outcome after gallstone pancreatitis / L. E. Hammaarstrom, H. Stridbeck // Br. J. Surg. – 2002. – Vol. 85 (3). – P. 333–336.

168. Hansen, B. O. New classification of acute pancreatitis / B. O. Hansen, P. N. Schmidt // Ugeskr Laeger. – 2011. – Vol. 173, № 1. – P. 42–44.

169. Hyperbaric oxygen therapy for severe acute pancreatitis / C. Christophi [et al.] // Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 22 (11). – P. 2042–2046.

170. Hyperbaric oxygen therapy reduces severity and improves survival in severe acute pancreatitis / M. Nikfarjam [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 2007. – Vol. 11 (8). – P. 1008–1015.

171. Hyper homocysteinaemia at various forms of pancreatitis / A. V. Naumov [et al.] // *Acta Biochimica Polonica*. – 2008. – Vol. 55(3). – P.19.
172. Imaging of the pancreas. Acute and Chronic Pancreatitis. With contributions by numerous experts / eds. J. Emil, J. Megibow. – New York, 2013. – 402 p.
173. Ince, A. T. Pathophysiology, classification and available guidelines of acute pancreatitis / A. T. Ince, B. Baysal // *Turk J Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 25. – Issue 4. – P. 351–357.
174. Inhaled nitric oxide attenuates reperfusion inflammatory responses in humans / M. Mathru [et al.] // *Anesthesiology*. – 2007. – Vol. 106. – P. 275–282.
175. Johnson, C. D. Combination of APACHE-II Score and an Obesity Score (APACHE-O) for the Prediction of Severe Acute Pancreatitis / C. D. Johnson, S. K. C. Toh, M. J. Campbell // *Pancreatology*. – 2004. – Vol. 4. – № 1. – P. 1–6.
176. Kaliev, A. A. The use of ozone therapy and small doses of direct current in the complex treatment of sterile pancreatic necrosis / A. A. Kaliev, B. S. Zhakiev, G. A. Eleuov // *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk. Annals of the Russian academy of medical sciences*. – 2014. – № 1-2. – P.16–18.
177. Know, R. S. How should acute pancreatitis be diagnosed in clinical practice? / R. S. Know, P. A. Banks // *Clinical pancreatology for practicing gastroenterology and surgeons*. – Malden, MA : Blacwell. – 2005. – Vol. 4. – P. 34–39.
178. Lankisch, P. G. Clinical perspectives in pancreatology: compliance with acute pancreatitis guidelines in Germany / P. G. Lankisch, B. Weber-Dany, M. M. Lerch // *Pancreatology*. – 2005. – Vol. 5. – P. 591–593.
179. Lankisch, P. G. Pharmacological Prevention and Treatment of Acute Pancreatitis: Where Are We Now? / P. G. Lankisch // *Digestive Diseases*. – 2006. – Vol. 24. – № 1-2. – P. 324–326.
180. Laparoscopic pancreatic surgery: what now and what next? / E. A. Warner [et al.] // *Curr. Gastroenterol. Rep*. – 2009. – Vol. 11 (2). – P. 128–133.
181. Le Mee, J. Incidence and reversibility of organ failure in the course of sterile or infected necrotizing pancreatitis / J. Le Mee // *Arch. Surg*. – 2001. – Vol. 136. – P. 1386–1390.

182. Lenhart, D. K. MDCT of Acute Mild (Nonnecrotizing) Pancreatitis: Abdominal Complications and Fate of Fluid Collection / D. K. Lenhart, E. J. Balthazar // *AJR*. – 2008. – Vol. 190. – P. 643–649.
183. Leppaniemi, A. Open abdomen after acute pancreatitis / A. Leppäniemi // *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* – 2008. – Vol. 34. – P. 17–23.
184. Li, D. Association between IL-1 β , IL-8, and IL-10 polymorphisms and risk of acute pancreatitis / D. Li, J. Li, L. Wang // *Genet Mol Res.* – 2015 – № 14 (2). – P. 6635–41.
185. Life-saving decompression in abdominal compartment syndrome and severe acute pancreatitis / M. Jonsson [et al.] // *Lakartidningen*. – 2008. – Vol. 105. – № 40. – P. 2770–2771.
186. Magnetic Resonance Cholangiopancreatography (MRCP). Biliary and Pancreatic Ducts / R. Manfredi [et al.]. – New York, 2013. – 225 p.
187. Mahieu, L. M. Prediction of nosocomial sepsis in neonates by means of a computer-weighted bedside scoring system (NOSEP Score) / L. M. Mahieu // *Crit. CareMed.* – 2000. – Vol. 28. – P. 2026–2033.
188. Malinow, M. R. Plasma concentrations of total homocysteine predict mortality risk / M. R. Malinow // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – Vol. 74. – P. 3.
189. Mantadakis, E. Acute pancreatitis with rapid clinical improvement in a child with isovaleric acidemia / E. Mantadakis, I. Chrysafis // *Case Rep. Pediatr.* – 2013. – Vol. 37. – P. 235–238.
190. Marino, K. A. Surgical treatment of complicated pancreatic pseudocysts after acute pancreatitis / K. A. Marino, L. E. Hendrick, S. W. Berman // *The American Journal of Surgery*. – 2016. – Vol. 211, issue 1 – P. 109–114.
191. McDonald, J. Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology / J. McDonald. – New York, 2010. – 549 p.
192. Meager, A. Cytokine regulation of cellular adhesion molecule expression in inflammation / A. Meager // *Cytokine and growth factor reviews*. – 1999. – Vol. 10. – P. 27–39.
193. Mimidis, K. Alteration of platelet function, number and indexes during

acute pancreatitis / K. Mimidis, V. Papadopoulos, J. Kotsianidis // *Pancreatology*. – 2004. – Vol.4, № 1. – P. 22–27.

194. Minimally invasive techniques in pancreatic necrosis / U. Navaneethan [et al.] // *Pancreas*. 2009. – Vol. 38, Is. 8. – P. 867–875.

195. Mofleh, I. A. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors / I. A. Mofleh // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14 (5). – P. 675–84.

196. Modified Computed Tomography Severity Index for Evaluation of Acute Pancreatitis and its Correlation with Clinical Outcome: A Tertiary Care Hospital Based Observational Study / I. A. Banday [et al.] // *J Clin Diagn Res.* – 2015. – № 9 (8). – P. 1–5.

197. Morbimortality indicators in severe acute pancreatitis / T. De Campos [et al.] // *JOP*. – 2008. – Vol. 9. – № 6. – P. 690–697.

198. Mortality Probability Model III and Simplified Acute Physiology Score II: Assessing Their Value in Predicting Length of Stay and Comparison to APACHE IV / E. E. Vasilevskis [et al.] // *Chest*. – 2009. – Vol. 136. – P. 89–101.

199. Neoptolemos, J. P. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study / J. P. Neoptolemos, E. A. Kemppainen, J. M. Mayer // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – P. 1955–1960.

200. Nepomnyashchikh, L. M. Pathomorphological study of the pancreas during phospholipase A2-induced experimental pancreatic necrosis / L. M. Nepomnyashchikh, V. G. Viskunov // *Bul. Experim. Boil. Med.* – 2011. – Vol. 150, № 3. – P. 387–391.

201. Nepomnyashchikh, L. M. Ultrastructure of acinar cell injuries in experimental acute pancreatitis created by common bile duct ligation / L. M. Nepomnyashchikh // *Bul. Experim. Boil. Med.* – 2011. – Vol. 150, № 6. – P. 747–752.

202. Nitric oxide-dependent human acrosomal loss induced by PPCM (SAMMA) and by nitric oxide donors occurs by independent pathways: basis for synthesis of an improved contraceptive microbicide / R. A. Anderson [et al.] // *J. Androl.* – 2009. – Vol. 30. – P. 168–182.

203. Papachristou, G. I. Obesity Increases the Severity of Acute Pancreatitis: Performance of APACHE-0 Score and Correlation with the Inflammatory Response / G. I. Papachristou // *Pancreatology*. – 2006. – Vol. 6, № 4. – P. 279–285.
204. Pathophysiology of acute pancreatitis / M. Bhatia [et al.] // *Pancreatology*. – 2005. – Vol. 5. – P. 132–144.
205. Pearce, C. B. Machine Learning Can Improve Prediction of Severity in Acute Pancreatitis Using Admission Values of APACHE II Score and C-Reactive Protein / C. B. Pearce // *Pancreatology*. – 2006. – Vol. 6, № 1-2. – P. 123–131.
206. Percutaneous lavage as primary treatment for infected pancreatic necrosis / D. Sleeman Cheung [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2011. – Vol. 212, Is. 4. – P. 748–752.
207. Petrov, M. S. Early nasogastric tube feeding versus nil per os in mild to moderate acute pancreatitis: A randomized controlled trial / M. S. Petrov, K. Mc Ilroy, L. Grayson // *Clin. Nutr.* – 2012. – Vol. 38. – P. S0261–0284.
208. Phillip, V. Early phase of acute pancreatitis: Assessment and management / V. Phillip, J. S. Steiner, H. Algül // *World J Gastrointest Pathophysiol.* – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 158–168.
209. Platelet function in acute experimental pancreatitis / T. Hackert [et al.] // *J. Gastrointest Surg.* – 2007. – Vol. 11, № 1. – P. 439 – 444.
210. Prospective study of homocysteine and MTHFR 667TT genotype and risk for venous thrombosis in a general population – result from the HUNT 2 study / I. A. Naess [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2008. – Vol. 141. – P. 529–535.
211. Rahman, S. H. Macrophage Migration Inhibitory Factor is an Early Marker of Pancreatic Necrosis in Acute Pancreatitis / S. H. Rahman, Kr. V. Menon // *Offic. J. Internat. Hepat. Pancreat. Biliar. Assoc.* – 2006. – Vol. 8, Supp. 1. – P. 164.
212. Ranson, J. H. C. Acute pancreatitis: pathogenesis, outcome and treatment / J. H. C. Ranson // *Clin. Gastroenterol.* – 1984. – Vol. 13. – № 9. – P. 843–863.
213. Rao, C. Implications of Culture Positivity in AcutePancreatitis: Does the Source Matter? / C. Rao, D. K. Bhasin, S. S. Rana // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 21. – P. 297.
214. Rau, B. Biochemical Severity Stratification of Acute Pancreatitis:

Pathophysiological Aspects and Clinical Implication / B. Rau, H. G. Beger, M. K. Schilling // Intensive care medicine: annual update / ed. J.-L. Vincent. – Berlin, 2004. – P. 499–515.

215. Sun, J. K. Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients / J. K. Sun // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19, № 6. – P. 917–922.

216. Survey of trends in minimally invasive intervention for necrotizing pancreatitis / B. P. Loveday [et al.] // ANZJ Surg. – 2011. – Vol. 81 (1-2). – P. 56–64.

217. Szentkereszty, Z. Effects of various drugs (flunixin, pentoxifylline, enoxaparin) modulating micro-rheological changes in cerulean-induced acute pancreatitis in the rat / Z. Szentkereszty, R. Kotan, F. Kiss // Clin. Med. – 2013. – Vol. 246. – P. 90–95.

218. Triester, S. L. Prognostic factors in acute pancreatiti / S. L. Triester, K. V. Kowdley // J. Clin. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 34, № 2. – P. 167–176.

219. Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis / J. Werner [et al.] // Pancreatology. – 2002. – № 2. – P. 565–573.

220. Vasiliadis, K. The role of open necrosectomy in the current management of acute necrotizing pancreatitis: a review article / K. Vasiliadis, C. Papavasiliou // ISRN Surg. – 2013. – Vol. 13. – P. 579–602.

221. Veit, P. Early phase of acute pancreatitis: Assessment and management / P. Veit, J. M Steiner, H. Algul // World J Gastrointest Pathophysiol. – 2014. – Vol. 5, № 3. – P.158–168.

222. Vitkovsky, Yu. Cytokine influence on lymphocyte–platelet adhesion / Yu. Vitkovsky, B. Kuznik, A. Solpov // Thrombosis and Haemostasis. – 2001. – Suppl. – P. 2711.

223. Wacker, C. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis / C. Wacker // Lancet. – 2013. – Vol. 12. – P. 70323–70327.

224. Werner, J. Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis / J. Werner // Pancreatol. – 2003. – Vol. 3, № 2. – P. 115–127.

225. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines / M. Besselink [et al.] // IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis // Pancreatology. – 2013. – Vol. 13. – P. 1–15.

226. Zhang, J. Comparison of the BISAP scores for predicting the severity of acute pancreatitis in Chinese patients according to the latest Atlanta classification / J. Zhang, M. Shahbaz, R. Fang // J Hepatobiliary Pancreat Sci. – 2014. – Vol. 21, № 9. – P. 689–694.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Дизайн исследования.	С. 30
2.	Рисунок 2 – Макроскопические находки в брюшной полости при деструктивном панкреатите.	С. 37
3.	Рисунок 3 – Активность амилазы крови и перитонеальной жидкости при деструктивном панкреатите.	С. 48
4.	Рисунок 4 – Малоинвазивное дренирование брюшной полости. . . .	С. 54
5.	Рисунок 5 – Объем оперативных вмешательств в группах М и G. . .	С. 55
6.	Рисунок 6 – Летальность в изучаемых группах.	С. 56
7.	Рисунок 7 – Уровень IL-1 β в крови у больных острым панкреатитом (пг/мл).	С. 76
8.	Рисунок 8 – Уровень TNF в крови у больных острым панкреатитом (пг/мл).	С. 77
9.	Рисунок 9 – Уровень IL-1 β в перитонеальной жидкости при остром деструктивном панкреатите (пг/мл).	С. 78
10.	Рисунок 10 – Уровень TNF в перитонеальной жидкости у больных с острым панкреатитом (пг/мл).	С. 78
11.	Рисунок 11 – Уровень IL-6 в перитонеальной жидкости при остром деструктивном панкреатите (пг/мл).	С. 79
12.	Таблица 1 – Характеристика основной группы по полу и возрасту (больные с острым деструктивным панкреатитом) n = 110.	С. 36
13.	Таблица 2 – Характеристика группы клинического сравнения по полу и возрасту (больные с отечной формой панкреатита) n = 44. . .	С. 36
14.	Таблица 3 – Изменения в брюшной полости в зависимости от длительности заболевания в баллах (Ме (25-й;75-й).	С. 40
15.	Таблица 4 – Некоторые лабораторные показатели крови у пациентов с различной лапароскопической картиной острого панкреатита (Ме (25-й;75-й).	С. 41
16.	Таблица 5 – Активность амилазы в асцитической жидкости при	

	циррозе печени и перитонеальном экссудате при остром деструктивном панкреатите (Ме (25-й, 75-й)).	С. 43
17.	Таблица 6 – Активность α -амилазы в различных средах в ранний период острого панкреатита, взятых при первичной лапароскопии (Ме (25-й;75-й)).	С. 44
18.	Таблица 7 – Активность α -амилазы в крови в группах с различными по тяжести патологическими признаками в брюшной полости (ед/л) (Ме (25-й, 75-й)).	С. 45
19.	Таблица 8 – Активность α -амилазы в перитонеальной жидкости у пациентов с различными по тяжести патологическими признаками в брюшной полости (ед/л) (Ме (25-й, 75-й)).	С. 46
20.	Таблица 9 – Частота острых эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки при различных формах острого панкреатита.	С. 49
21.	Таблица 10 – Сопоставление шкалы оценки прогноза тяжести течения острого панкреатита по результатам лапароскопии и оценки по шкале Balthazar(в баллах).	С. 51
22.	Таблица 11 – Сопоставление шкалы оценки прогноза тяжести течения острого панкреатита по результатам лапароскопии и оценки по шкале Balthazar использованием критерия χ^2	С. 52
23.	Таблица 12 – Балльная оценка прогноза тяжести течения острого панкреатита в сопоставлении с критериями прогноза (сроки лечения, осложнения, летальность).	С. 57
24.	Таблица 13 – Содержание цитокинов в сыворотке крови у больных с острым панкреатитом (пг/мл) (Ме (25-й, 75-й)).	С. 62
25.	Таблица 14 – Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных с различными формами острого панкреатита (пг /мл) (Ме (25-й, 75-й)).	С. 62
26.	Таблица 15 – Уровень цитокинов в жидкости из брюшной полости у больных с деструктивным панкреатитом (пг/мл) (Ме (25-й, 75-й)).	С. 65

27. Таблица 16 – Уровень аутоантител класса IgG к эндотелину-1 в крови и перитонеальном экссудате при остром панкреатите (единица оптической плотности) Ме (25-й; 75-й). С. 66
28. Таблица 17 – Содержание гомоцистеина у больных острым панкреатитом (ммоль/литр) Ме (25-й; 75-й). С. 68
29. Таблица 18 – Уровень цистеина у больных с острым панкреатитом (ммоль/литр) (Ме (25-й; 75-й). С. 69