

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Ким Денис Александрович

**ОБОСНОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ОСТРОМ
ТЯЖЕЛОМ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕМ ПАНКРЕАТИТЕ**

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Владимир Владимирович Анищенко

Новосибирск – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТЯЖЕЛОМ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ, МЕТОДАХ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1 Современные представления об этиологии и патогенезе острого панкреатита.	13
1.2 Классификация острого панкреатита.	17
1.3 Диагностика острого панкреатита.	19
1.4 Интегральная оценка тяжести состояния больных и прогноза заболевания при тяжелом остром панкреатите.	22
1.5 Современные показания к хирургическому лечению при тяжелом остром панкреатите.	30
1.6 Резюме.	32
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	34
2.1 Ретроспективное исследование.	34
2.1.1 Объекты исследования.	34
2.1.2 Методы исследования.	36
2.1.3 Консервативная терапия у больных с тяжелым острым панкреатитом. .	39
2.1.4 Статистическая обработка результатов исследования.	41
2.2 Проспективное исследование.	41
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	45
3.1 Результаты ретроспективного исследования.	45
3.1.1 Сравнительный анализ исследуемых групп при поступлении.	45
3.1.2 Показания и сроки оперативного вмешательства в исследуемых группах.	51
3.1.3 Хирургическое лечение и динамика учетных показателей после операции.	58

3.1.4 КТ-конфигурация некроза поджелудочной железы.	63
3.1.5 Общие результаты лечения в исследуемых группах.	70
3.2 Результаты проспективного исследования.	72
3.2.1 Методология ВЭЖХ в оценке прогноза течения тяжелого острого панкреатита.	72
3.2.2 Нормальные метаболиты сыворотки крови человека при тяжелом остром панкреатите.	75
3.2.3 Патологические метаболиты сыворотки крови человека при тяжелом остром панкреатите.	77
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.	83
ВЫВОДЫ.	92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	93
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	95
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	111
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Классификация острого панкреатита (Атланта, 1992)	114
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) Шкала APACHE II.	116
ПРИЛОЖЕНИЕ В (справочное) Шкала BISAP.	119
ПРИЛОЖЕНИЕ Г (справочное) Шкала Balthasar.	120

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Несмотря на обилие вариантов диагностического алгоритма и хирургической тактики при тяжелом остром панкреатите, сохраняется неудовлетворенность результатами лечения – длительные сроки госпитализации, значительное количество осложнений и высокая летальность (до 85 %) [1; 48; 85; 148]. Основные причины столь неутешительных результатов лечения объясняются ошибками диагностики, в том числе поздней верификацией диагноза, недооценкой степени тяжести и прогноза заболевания, а также отсутствием единого подхода в выборе сроков хирургического лечения [71; 42; 85]. Нерешенным и противоречивым остается вопрос оптимального алгоритма ранней диагностики острого панкреатита и прогноза течения заболевания [31; 65; 85]. Имеющийся на сегодня широкий спектр клинико-лабораторных методов исследования и интегральных шкал не нашел широкого применения в практической медицине в связи со сложностью методов, низкой информативностью, отсутствием прогностической значимости и дороговизной исследований [1; 23; 31; 105; 90].

Другим принципиальным вопросом остается выбор оптимальных сроков хирургического вмешательства. В российских и зарубежных литературных источниках приводятся диаметрально противоположные позиции. Ряд хирургов категорически отвергают хирургические операции в стерильную фазу заболевания [50; 80; 108], рекомендуя оперативные вмешательства не ранее 2–4 недель от начала заболевания. Другие считают необходимым оперативные вмешательства при распространенной стерильной некротической деструкции в ранние сроки [9; 79; 106]. Несмотря на имеющиеся противоречия в сроках хирургического лечения, сохраняется высокая летальность и длительные сроки госпитализации как при ранней хирургической тактике, так и при поздней. Ключевым моментом остается отсутствие объективных критериев, определяющих показания к хирургическому вмешательству, а принятие решения о ранней

операции базируется на неэффективности консервативной терапии и изменениях отдельных клинико-лабораторных показателей.

Степень разработанности темы диссертации

Ранняя диагностика тяжелого острого панкреатита и определение тяжести и прогноза заболевания играют ключевую роль в тактическом подходе к лечению заболевания. Для обозначенных целей рекомендованы многочисленные методы (APACHE II и III, SAPS, SOFA, BISAP, Balhazar, Ranson и др.), носящие интегральный характер и основанные на балльной оценке разных клинических и лабораторных показателей [10; 65; 87; 90; 147; 115]. Ряд авторов отмечают одновременно их ценность и ряд недостатков: трудоемкость, сложность выполнения требуемых тестов в условиях среднестатистических больниц, особенно в условиях ургентной хирургии. Другие новые маркеры тяжести и прогноза ТОП включают амилоид А, трипсин-активированный пептид, сывороточный ферритин и цитокины, такие как IL-6, IL-8, IL-12 и TNF- α [16; 62; 91]. В многоцентровом исследовании Wu Congye et al. (2015), в котором приняли участие 104 пациента с тяжелым острым панкреатитом, указанные маркеры не показали высокую информативность в сравнении с интегральной оценкой по шкале APACHE II, однако требовали больших экономических затрат и времени [105]. Многообещающим методом диагностики острого панкреатита и прогноза течения заболевания представляется метод выявления специфических метаболитов сыворотки крови путем высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [10; 47]. Однако в отношении диагностики и прогноза заболевания при остром панкреатите подобных исследований не обнаружено.

Несмотря на имеющийся в литературных данных диссонанс в выборе сроков оперативного вмешательства, нами не обнаружено публикаций по сравнительному анализу послеоперационных изменений интегральных шкал и воспалительных маркеров у больных, оперированных в разные сроки, также и не встречаются данные по изучению корреляционной взаимосвязи интегральных шкал APACHE II, BISAP, внутрибрюшного давления и С-реактивного белка при

остром панкреатите.

Цель исследования

Улучшение результатов хирургического лечения больных с острым тяжелым некротизирующим панкреатитом.

Задачи исследования

1. Сопоставить и оценить динамику изменений С-реактивного белка, интегральных шкал APACHE II, BISAP и внутрибрюшного давления при тяжелом остром панкреатите.
2. Сравнить данные интегральных шкал с результатами компьютерной томографии брюшной полости с контрастированием, оценить тяжесть и прогноз заболевания при различной конфигурации некроза поджелудочной железы.
3. На основании результатов исследования предложить и обосновать показания к раннему хирургическому вмешательству у больных с тяжелым острым панкреатитом.
4. Разработать метод раннего прогнозирования тяжелого течения острого панкреатита с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии, определить его диагностическую и прогностическую значимость.

Научная новизна

В представленной работе проведен сравнительный анализ хирургического лечения больных с тяжелым острым панкреатитом, оперированных в ранние и поздние сроки заболевания. Изучена роль внутрибрюшного давления, С-реактивного белка, интегральных шкал APACHE II и BISAP в выборе хирургической тактики, доказана их прямая корреляционная взаимосвязь. Проведен анализ локализации и глубины некроза поджелудочной железы по данным КТ брюшной полости с контрастным усилением, проведена оценка тяжести и прогноза заболевания при различной конфигурации некроза поджелудочной железы.

Впервые разработан метод раннего прогнозирования тяжелого течения острого панкреатита с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, исследованы диагностические и прогностические возможности метода в определении показаний к хирургическому вмешательству.

На основании проведенного исследования предложены и обоснованы критерии, определяющие показания к раннему хирургическому вмешательству при тяжелом остром панкреатите.

Теоретическая и практическая значимость работы

В настоящей работе показаны критерии выбора ранних сроков хирургического вмешательства при тяжелом остром панкреатите, предложена и обоснована тактика определения тяжести и прогноза заболевания. По результатам проведенного исследования раннее хирургическое лечение в сроки до четырех суток с момента поступления в сравнении с «активно-выжидательной» тактикой статистически значимо снижает риски развития полиорганной недостаточности, улучшает прогноз заболевания, снижает длительность госпитализации пациента в стационаре и отделении реанимации, позволяет снизить летальность до 10 %. Предложен новый метод диагностики тяжелого течения острого панкреатита, основанный на применении высокоэффективной жидкостной хроматографии. Разработка и внедрение данного метода диагностики позволила снизить летальность за счёт своевременной оценки тяжести состояния и прогноза заболевания, а также определить сроки и своевременность хирургического и консервативного лечения. Метод является простым, дешевым, доступным для использования в условиях практического здравоохранения и не требует дорогостоящего оборудования. Новизна предложенного метода прогнозирования течения острого панкреатита подтверждена патентом РФ № 2637637 от 05 декабря 2017 г.

Методология и методы диссертационного исследования

Основой методологии диссертационной работы стали данные проведенных

российских и зарубежных исследований по этиологии, эпидемиологии, патогенезу, особенностям диагностики и хирургического лечения тяжелого острого панкреатита. Методы настоящего исследования выбраны следующие: оценка С-реактивного белка крови, интегральная оценка тяжести состояния больных по APACHE II и BISAP, динамический мониторинг внутрибрюшного давления, анализ КТ-томограмм брюшной полости с контрастированием, высокоэффективная жидкостная хроматография сыворотки крови.

Исследование выполнено с учетом принципов статистического анализа. Полученные данные обработаны с использованием стандартных методов медицинской статистики.

Исследования проведены в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации и с соблюдением этических норм и правил, предусмотренных Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено комитетом по этике ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 80 от 17 декабря 2015 г.).

Положения, выносимые на защиту

1. При тяжелом остром панкреатите интегральные шкалы APACHE II, BISAP, уровень С-реактивного белка и внутрибрюшное давление имеют прямую корреляционную связь.
2. Глубокий поперечный некроз (50 % и более) проксимальных отделов поджелудочной железы по данным компьютерной томографии брюшной полости характеризуется более тяжелым состоянием больных и менее благоприятным прогнозом течения заболевания.
3. Тяжелый острый панкреатит, сопровождающийся абдоминальным компартмент-синдромом или стойкой внутрибрюшной гипертензией

(18 мм рт. ст. и более), уровнем С-реактивного белка более 250 мг/л, показателями интегральных шкал APACHE II более 25 баллов, BISAP более 3 баллов и глубоким некрозом проксимальных отделов поджелудочной железы, служит показанием к раннему хирургическому вмешательству.

4. Высокоэффективная жидкостная хроматография сыворотки крови может быть использована для прогнозирования тяжелого течения острого панкреатита и определения сроков хирургического лечения.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертации в ретроспективном исследовании основывается на обследовании и лечении 40 пациентов с тяжелым острым панкреатитом, о чем свидетельствуют записи в медицинских картах стационарных больных, представленные на проверку первичной документации. В проспективном исследовании проведен хроматографический анализ 81 пробы сыворотки крови, в том числе 29 больных с тяжелым острым панкреатитом.

Нормальность распределения оценена по критерию Шапиро – Уилкса. Достоверность различий оценены по критериям Манна – Уитни, углового преобразования Фишера. Корреляционная взаимосвязь оценена по коэффициенту корреляции Спирмена. Динамическое сравнение связанных выборок, измеряемых в двух разных условиях, проведено при помощи построения интервальных динамических рядов с показателями темпов убыли значений.

Расчеты проведены при помощи программы статистической обработки SPSS Statistics 16.0 IBM.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы представлены и обсуждены на: заседании Новосибирского отделения Российского общества хирургов (Новосибирск, 2016); 5-й межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы абдоминальной хирургии» (Томск, 2016), 6-й межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы

хирургии», посвященной 90-летию со дня рождения академика Российской академии медицинских наук Л. В. Полуэктова (Омск, 2017), 6-м съезде хирургов Сибири и Дальнего Востока «Актуальные проблемы хирургии» (Иркутск, 2017).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы хирургических методов лечения заболеваний» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2018).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО НГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации по теме: «Разработка и совершенствование методов профилактики, раннего выявления и хирургического лечения повреждений и заболеваний органов грудной и брюшной полости, органов головы, шеи и опорно-двигательного аппарата», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910167-4.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования внедрены в практическую деятельность 1-го хирургического отделения Гастроэнтерологического центра НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный ОАО «Российские железные дороги» (г. Новосибирск); хирургической клинике ЗАО МЦ «АВИЦЕННА» группы компаний Мать и Дитя (г. Новосибирск); хирургической клиники Центра новых медицинских технологий (г. Новосибирск), а также используются в учебном процессе на кафедре хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 1 патент на изобретение и 3 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены

в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3-х основных глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстрированного материала и приложений. Список литературы представлен 150 источниками, из которых 76 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 15 таблиц и 32 рисунков.

Личный вклад автора

Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан и проанализирован лично автором. Автор принимал непосредственное участие в лечении больных и выполнении оперативного этапа лечения, а также в периоперационном ведении больных. Опубликованные работы написаны лично автором.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТЯЖЕЛОМ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ, МЕТОДАХ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Тяжелый острый панкреатит (ТОП) является одним из наиболее распространенных, сложных и обсуждаемых заболеваний современной абдоминальной хирургии [4; 12; 62; 133; 121; 128; 103]. Согласно национальным клиническим рекомендациям Российского общества хирургов (2014) острый панкреатит (ОП) рассматривают как «асептическое воспаление демаркационного типа, в основе которого лежат некробиоз панкреатоцитов и ферментная аутоагрессия с последующим подкапсульным прорывом панкреатического секрета, некрозом и дистрофией железы, дальнейшим распространением панкреатогенной агрессии на окружающие ткани и присоединением вторичной гнойной инфекции» [50]. В структуре острой хирургической патологии на протяжении более 35 последних лет ОП занимает третье место, однако темпы роста опережают все другие заболевания неотложной абдоминальной хирургии [71; 24; 39; 62; 32]. В некоторых регионах России и ряде зарубежных стран ОП в последние годы стал наиболее распространенным ургентным заболеванием хирургических стационаров [48; 118; 123; 144].

Всемирной организацией здравоохранения отмечено ежегодное увеличение заболеваемости ОП, которое колеблется от 4,9 до 73,4 случаев на 100 тысяч населения. В России заболеваемость острым панкреатитом составляет в среднем 20–80 человек на 100 тысяч населения [57; 32]. Основной пик заболеваемости (до 70 %) отмечен у больных активного трудоспособного возраста (30–55 лет), что, несомненно, подчеркивает социально-экономическую значимость проблемы [20]. Наиболее высокий уровень летальности из всех форм ОП приходится на тяжелый острый панкреатит, развивающийся в 20–30 % [54; 101]. По современным данным в последние десятилетия общая летальность при ОП составляет 3–5 %, а при деструктивных формах достигает 28–85 % [1; 48; 111], из них 57 % больных погибает в первые две недели от начала заболевания [84].

Анализ литературных данных показывает, что основные нерешенные вопросы, обуславливающие столь высокий уровень летальности, связаны с ошибками диагностики, в том числе поздней верификацией диагноза, отсутствием единого подхода в выборе сроков хирургического лечения [71; 42; 83]. Несмотря на опубликованные в последние годы рекомендации по диагностике и лечению острого панкреатита (Международный консенсус, 2012 г., Российское общество хирургов, 2014 г.), на сегодня нет объективных критериев, определяющих показания к хирургическому вмешательству в ранние сроки заболевания.

Исходя из вышеизложенного, проблема тяжелого острого панкреатита вызывает актуальный интерес и служит предметом обсуждения на международных и отечественных форумах, конференциях и съездах хирургов (Атланта 1992, Эдинбург 2006, Верона 2008, Париж 2012, Ростов-на-Дону 2015, Берн 2017).

1.1 Современные представления об этиологии и патогенезе острого панкреатита

Острый панкреатит является полиэтиологическим заболеванием. На сегодня имеются данные о более 100 различных этиологических факторах. В среднем 55–65 % случаев связано со злоупотреблением алкоголем, 25–35 % связано с патологией желчных путей, остальные формы ОП (идиопатический, послеоперационный, аутоиммунный, посттравматический и др.) встречаются значительно реже [62; 102]. Немаловажную роль в процентном соотношении ведущих этиологических факторов развития ОП определяет демографическая ситуация и географическое положение. Так, в ряде стран ведущей причиной заболевания являются заболевания внепеченочных желчных путей (до 60 %), в России, по данным В. С. Савельева, на долю ОП алкогольной этиологии приходится до 60 % [63].

На сегодняшний день принято считать, что в основе патогенеза ОП лежит ферментативная теория [63], в которой выделяют две фазы развития заболевания

– стерильную и инфицированную [62; 87; 78].

Совокупность пусковых факторов, таких как внутрипротоковая гипертензия, дуоденобилиарный рефлюкс и др., приводит к внутриклеточной активации протеолитических ферментов, аутолизу поджелудочной железы, синтезу вазоактивных субстанций, про- и противовоспалительных медиаторов [1]. Стерильная фаза характеризуется формированием местной и синдрома системной воспалительной реакции (CCBP, SIRS – systemic inflammatory response syndrome). В первые дни развития заболевания происходит аутолиз и некроз клеток поджелудочной железы (ПЖ), забрюшинной клетчатки (ЗК) с последующим развитием асептического панкреатогенного перитонита [17; 28; 135]. Высвобождение провоспалительных медиаторов играет ключевую роль в развитии SIRS-ассоциированной легочной, сердечно-сосудистой и почечной недостаточности [150; 133]. Основные критерии СБР были обозначены на согласительной конференции по сепсису (1991) и в последующем дополнены R. C. Bone (1997) [83], M. S. Rangel-Frausto и R. P. Wenzel (1997) [28] (таблица 1).

Таблица 1 – Критерии системной воспалительной реакции

Критерий	Показатель
Температура тела	более 38 °С или менее 36 °С
Частота сердечных сокращений	более 90 ударов в минуту
Тахипноэ (или рСО ₂)	более 20 в мин (или рСО ₂ менее 32 мм рт. ст.)
Лейкоцитоз	более 12 × 10 ⁹ /л или менее 4 × 10 ⁹ /л или более 10 % палочкоядерных форм
Примечание: Синдром системной воспалительной реакции – два и более критерия.	

В первую фазу заболевания у большинства больных происходит развитие панкреатогенного шока [29], который, по данным В. Р. Гельфанда, в 40–50 % сопровождается развитием ранней полиорганной недостаточностью (ПОН) [15]. Согласно определению А. П. Зильбера «ПОН – это универсальное поражение всех органов и тканей агрессивными медиаторами критического состояния с временным преобладанием симптомов той или иной органной недостаточности –

легочной, сердечной, почечной и т. д.».

Считается, что ключевое значение в развитии токсемии при ОП принадлежит факторам агрессии. Факторами агрессии первого порядка являются активированные ферменты ПЖ, которые оказывают местное действие и поступают в брюшную полость, забрюшинное пространство и системный кровоток. Среди них основную роль играют: фосфолипаза А₂, разрушающая мембраны клеток, липаза, гидролизующая внутриклеточные триглицериды и формирующая элементы жирового некроза в ПЖ, трипсин и химотрипсин, вызывающие распад тканевых белков, и эластаза, которая приводит к разрушению стенки сосудов и межтканевых структур. Действие факторов агрессии первого порядка, в конечном счете, приводит к развитию геморрагического некроза ПЖ. Немаловажным звеном патогенеза острого панкреатита является активация трипсином калликреин-кининовой системы и, как следствие, появление факторов агрессии второго порядка (гистамина, брадикинина и серотонина), что, в последующем, сопровождается увеличением проницаемости сосудистой стенки, нарушением микроциркуляции, формированием отёка в зоне ПЖ и ЗК и экссудацией в брюшную полость [29]. Факторы агрессии третьего порядка (интерлейкины, фактор некроза опухолей, простагландины, лейкотриены, тромбоксаны и т. д.) участвуют в развитии местной воспалительной реакции и ССВР, нарушении микроциркуляции и системной гемодинамики, сердечно-легочной недостаточности. Факторы агрессии четвертого порядка (ферменты, цитокины, метаболиты различной природы) увеличивают проницаемость кишечной стенки, что приводит к появлению условий для транслокации кишечной микробной флоры, а также способствуют поступлению токсинов в лимфатический, порталый и системный кровоток с поражением основных органов мишеней: печени, легких, сердца, почек, головного мозга, кишечника, слизистых полых органов [11; 12; 62]. В результате развивается так называемый синдром «взаимного отягощения». Прогнозируемый исход для больного в этот период напрямую связан с числом вовлеченных систем органов, достигая 90 % летальности при поражении двух и более систем [98; 112; 117]. Панкреатогенный

шок и ранняя ПОН служат основной причиной смерти 30–50 % больных в стерильную фазу заболевания.

Принято считать, что в ранние сроки развития ТОП некротизированная ткань ПЖ и ЗК стерильна [4]. Основное подтверждение этому получено при бактериологическом исследовании тканей во время ранних операций [34], в том числе малоинвазивных вмешательств под контролем УЗИ и КТ [50; 86; 108]. Деструкция тканей ЗК при ТОП является следствием миграции панкреатических ферментов (феномен «уклонения» ферментов) и токсинов в кровоток, при этом разрушение фасциальных барьеров, несомненно, предопределяет направление брюшинного распространения, определяя в дальнейшем локализацию в соответствующих клетчаточных пространствах [121]. Некротизированная ткань ПЖ и ЗК является потенциально благоприятной средой для контаминации и размножения микроорганизмов, что приводит к развитию инфекционных осложнений у 30–80 % больных с ТОП [10].

Вторая фаза некротической деструкции связана с развитием в позднюю стадию постнекротических инфицированных осложнений. Инфицирование стерильных зон при ТОП связано с присоединением патогенной микрофлоры эндогенного (внутрикишечного) и экзогенного (по дренажным системам) генеза [21].

На сегодняшний день в структуре панкреатогенной инфекции выделяют: панкреатогенный абсцесс (ПА), инфицированную псевдокисту (ИП) и сочетание ИП с ПА [9; 63]. В этих условиях некротическая флегмона различных отделов ЗК инфицирована [16]. По данным Н. G. Beger и соавт. (2007) ИП встречается у 30–70 % больных с ТОП, тогда как ПА развивается лишь у 3 % больных [81]. Проспективными клиническими исследованиями обнаружено, что процент инфицирования при ТОП напрямую зависит от продолжительности заболевания. Так, на первой неделе выявляют 25 % больных с инфицированным ТОП, тогда как на второй – уже 45 %. На третью неделю приходится максимальный уровень инфицирования – до 80 % больных с панкреатогенной инфекцией [62; 63; 131]. Рядом исследований показано, что инфицирование некротизированных тканей

происходит в среднем на шестые сутки от начала заболевания, что подтверждено данными чрескожных пункций [5]. Наиболее благоприятной средой для размножения микроорганизмов являются некротические ткани ПЖ и ЗК. Исследованиями последних лет показано, что эндогенное инфицирование при ТОП связано с нарушением барьерной функции желудочно-кишечного тракта и развитием стойкого пареза кишечника [100]. Кишечная транслокация микробной флоры в ткани ПЖ и ЗК является ключевым компонентом патогенеза ТОП. Она представляет своеобразное связующее звено между стерильной и инфицированной фазами ТОП.

1.2 Классификация острого панкреатита

Ключевым недостатком, вызывающим затруднение в понимании развития острого панкреатита, и, как следствие, отсутствие диалога между хирургами «на одном языке», являлось отсутствие единой классификации. В современной литературе описано свыше 50 вариантов классификаций острого панкреатита (Марсель 1963, Кембридж 1983, Савельев В. С. и соавт. 1983, 2008, Атланта 1992, Beger Н. G. и соавт. 1997, Российского общества хирургов 2014 и др.), несмотря на это, проблема классификации ОП до сих пор остается актуальной. Разнообразие и существующий объем классификаций, вероятно, обусловлен полиморфизмом заболевания и различными представлениями об эволюции его разнообразных форм, что приводит не только к терминологической путанице, но и тактическим противоречиям [33].

Особого внимания заслуживают исследования Н. Beger, предложившего в 1991 году классификацию, в которой впервые стерильная некротическая деструкция выделена в качестве не морфологической, а клинической формы в отдельную нозологию (приложение А). Предложенная классификация была основана на клинических и патофизиологических мультицентровых исследованиях и единогласно принята 40 специалистами по проблеме ОП на международном симпозиуме в Атланте в 1992 году. На протяжении последующих

двух десятилетий классификация широко распространилась в стационарах многих стран и сыграла важную роль в оптимизации диагностики и лечения острого панкреатита [14; 80; 76; 129; 97].

Изначально классификация Атланта (1992) предусматривала выделение легкого и тяжелого ОП. Однако в 2012 году международным консенсусом мультидисциплинарных специалистов была принята новая классификация, согласно которой ей выделяют три степени тяжести ОП (таблица 2).

Таблица 2 – Критерии тяжести острого панкреатита

Классификация Атланта (1992)	Современный консенсус (2012)
<u>Легкий острый панкреатит</u> - Отсутствие органной недостаточности; - Отсутствие местных осложнений.	<u>Легкий острый панкреатит</u> - Отсутствие органной недостаточности; - Отсутствие местных осложнений.
<u>Тяжелый острый панкреатит</u> 1. Местные осложнения 2. Органная недостаточность - ЖКТ – кровотечения; - Шок ($AD \leq 90$ мм рт. ст.); - $PaO_2 \leq 60$ мм рт. ст.; - Креатинин $\geq 194,5$ мкмоль/л.	<u>Умеренно тяжелый острый панкреатит</u> 1. Местные осложнения 2. Временная органная недостаточность менее 48 часов <u>Тяжелый острый панкреатит</u> - Постоянная органная недостаточность более 48 часов (не менее 6–8 баллов по шкале Маршалла)

Легкий ОП является наиболее распространенной формой заболевания, при которой отсутствуют явления органной недостаточности, а местные и системные осложнения обычно разрешаются в течение нескольких дней.

Умеренно тяжелый ОП характеризуется наличием преходящей органной недостаточности и местных осложнений.

Тяжелый острый панкреатит характеризуется стойкой органной недостаточностью (более 48 часов), а также развитием местных осложнений с перипанкреатическим некрозом (стерильным или инфицированным). Данная классификация поддержана и российскими хирургами, закрепившись в национальных клинических рекомендациях Российского общества хирургов

(2014) [50].

1.3 Диагностика острого панкреатита

Своевременная диагностика ТОП имеет решающее значение в тактике лечения заболевания, особенно на ранних стадиях заболевания. Современный спектр диагностических методов включает различные клинико-лабораторные и инструментальные исследования [73; 62].

Определение амилазы в крови и моче, оценка липазной активности сыворотки крови являются общеизвестными диагностическими маркерами ОП [149]. В последнее время большое внимание уделяется сывороточным маркерам, имеющим высокую чувствительность и специфичность не только в диагностике ОП, но и оценке степени тяжести и прогноза заболевания. Наиболее распространенным является определение С-реактивного белка (СРБ) [31; 52; 59; 88; 128; 109]. Отличительными особенностями метода является простота исследования, относительная дешевизна и информативность в диагностике тяжелого течения острого панкреатита уже на ранних стадиях заболевания [68]. Уровень СРБ в плазме более 150 мг/л в первые 72 часа болезни имеет прямую корреляционную связь с присутствием некроза, при этом чувствительность и специфичность свыше 80 % [51; 60; 80]. В современной литературе встречаются сообщения об успешном применении в диагностике ОП сывороточного ферритина в первые 10 дней заболевания, что позволило дифференцировать отечный и некротизирующий, стерильный и инфицированный ОП [56]. Ряд исследований показывают возможность определения концентрации трипсин-активированного пептида у больных с ОП, чувствительность и специфичность метода составляют 85 % и 90 % соответственно [91; 90]. Отдельное внимание в последние годы уделяется цитокиновым реакциям организма. Оказалось, что высокий уровень ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18, фактора некроза опухолей в сыворотке крови указывает на тяжелое течение острого панкреатита, однако они не являются предикторами летального исхода у конкретного больного [74; 146].

В то же время высокая концентрация сывороточного ИЛ-15 может быть прогностическим фактором летального исхода [69; 109]. Несмотря на обилие предложенных маркеров ОП, данные по их изучению немногочисленны, а результаты весьма противоречивы.

Перспективным методом ранней диагностики ТОП и прогноза течения заболевания является метод определения специфических метаболитов сыворотки крови путем высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Данный метод основан на обнаружении «сигнальных изменений» биохимического состава сыворотки крови [47]. Определение биохимических изменений в сыворотке крови осуществляется при помощи высокоточного химико-аналитического метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. Сбор и построение диагностической информации из полученных хроматограмм происходит благодаря математическим алгоритмам, построенным на принципах многомерного энтропийного анализа [43].

Высокоэффективная жидкостная хроматография обладает высокой точностью как качественного, так и количественного анализа веществ, низким расходом элюентов и высокой автоматизацией исследования. Важно отметить, что для проведения анализа достаточно микроколичества образца. Методы ВЭЖХ применяются достаточно широко: для определения белковых фракций сыворотки крови, уровня сахара в моче, уровня гормонов, витаминов и концентрации многих лекарственных препаратов в крови [49; 10; 70]. В ряде исследований приводятся данные о фармакокинетике лекарственных средств при патологии ряда органов [5; 66].

Анализ литературных данных показывает возрастающий интерес использования ВЭЖХ и для диагностики заболеваний органов брюшной полости [107; 93]. Однако в отношении диагностики конкретных заболеваний методом высокоэффективной жидкостной хроматографии количество исследований немногочисленно. Наиболее значимые исследования по изучению биологических веществ и жидкостей для оценки патологических изменений предпринимались в 80–90 годы XX в. Благодаря исследованиям И. Ф. Сейц и соавт. (1986),

П. А. Кольцова и соавт. (1989), получены данные об особенностях метаболизма некоторых соединений в норме и при патологии. Сравнительно немногочисленные исследования последних лет посвящены диагностике язвенного колита и болезни Крона [29], злокачественных новообразований кишечника [43] и воспалительных заболеваний желудка [44]. В отношении диагностики и прогноза заболевания при остром панкреатите подобных исследований нами не обнаружено.

Инструментальное исследование больных с ТОП, как правило, состоит из данных УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и лапароскопии.

Компьютерная томография (КТ) брюшной полости в настоящее время является «золотым стандартом» исследования при ОП и его осложнениях. КТ дает многостороннюю информацию о состоянии ПЖ, сальниковой сумки, парапанкреатического и забрюшинного пространства, о вовлечении в процесс органов ЖКТ [145].

Компьютерная томография с болюсным контрастированием позволяет оценить: наличие, объем и локализацию некроза ПЖ, наличие и характер парапанкреатических изменений [2; 19]. Анализ литературных данных показывает, что использование КТ с контрастированием позволяет улучшить своевременную диагностику и в некоторой степени снизить летальность больных с ОП [65; 92]. Для получения наиболее полной информации о патологических изменениях в поджелудочной железе и парапанкреатических изменениях КТ необходимо проводить в динамике лечения больного с ТОП [135]. Ряд авторов рекомендуют выполнять КТ брюшной полости при ОП не ранее пятых суток от начала заболевания [23; 117; 148], аргументируя средними сроками реализации некротических изменений в ПЖ в пределах 3–5 дней. Однако исследования последних лет, включая исследования Т. Г. Дюжевой и соавт., показывают, что некрозы ПЖ и парапанкреатические изменения могут быть выявлены в первые два-три дня от начала заболевания [22].

Таким образом, в настоящее время спектр применяемых диагностических

методов очень разнообразен, однако, для достижения максимального эффекта в современной диагностике можно достичь только при их комплексном применении. Кроме того, сохраняется необходимость в поиске нового специфичного метода ранней диагностики, который бы позволил в краткие сроки установить диагноз и прогноз заболевания.

1.4 Интегральная оценка тяжести состояния больных и прогноза заболевания при тяжелом остром панкреатите

Для тяжести больных и прогноза течения заболевания у больных ОП к этому времени предложено более 25 прогностических систем и шкал. Однако, далеко не все из них имеют высокую прогностическую ценность, а успехом в практической медицине пользуются лишь несколько. К ним относят шкалы APACHE II, BISAP, MODS, SOFA, критерии Ranson и Balthasar [40; 85; 98; 100].

При ОП, как ни при одном другом ургентном хирургическом заболевании, объективная оценка тяжести состояния больного и прогнозирование течения заболевания имеют основополагающее значение в выборе лечебной тактики [23; 148].

Согласно современным мировым стандартам оценка тяжести ОП должна осуществляться в три этапа. Первичная оценка основана на сборе анамнеза и диагностике клинических симптомов со стороны органов брюшной полости и предполагает клиническую дифференциацию на легкую, среднетяжелую и тяжелую степени заболевания [89; 145]. Согласно исследованиям Wilson (1990) и Тимербулатова (2008) диагностическая точность и прогностическая значимость на первом этапе составляют не более 50 %.

На втором этапе должен проводиться анализ стандартных клинико-лабораторных показателей и интегральная оценка параметров физиологического состояния, которые позволяют повысить точность диагностики и прогноза исхода заболевания до 70–80 %. Для этого наиболее часто используется прогностическая система Ranson – первая многопараметрическая шкала оценки тяжести течения

ОП [94; 98]. В 1971–1972 гг. J. H. C. Ranson и B. S. Pasternak [98] определили корреляцию 43 параметров у пациентов с исходами заболевания, в результате установлены 11 прогностических критериев: пять при поступлении и шесть через двое суток. Менее трех признаков соответствуют легкому течению (прогноз летальности менее 1 %); от трех до шести признаков отражают среднюю степень тяжести (летальность до 40 %); семь–девять признаков позволяют прогнозировать тяжелое течение ОП (летальность более 50 %); 10–11 признаков «говорят» о фульминантном течении заболевания (летальность до 100 %). Схожие прогностические параметры отражены в системе Glasgow [119]. При выявлении у больного трех и более критериев Glasgow течение ОП оценивают как тяжелое. Вышеуказанные шкалы, несмотря на свою простоту, не позволяют проводить оценку тяжести и прогноза заболевания в динамике. В связи с этим в 1981 году W. A. Knaus была предложена система оценки тяжести состояния больного вне зависимости фазы развития заболевания, названная APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation). В 1985 году она была усовершенствована и названа APACHE II [110]. Эта шкала позволяет оценить тяжесть состояния пациента как при поступлении, так и в динамике заболевания. Шкала APACHE II состоит из трех частей (приложение Б). Первая – 12 критериев, показывающих острые физиологические нарушения. Вторая – показатель возраста, выражающийся в шестибальной системе. Третья – показатель хронических заболеваний. Результат интегральной оценки – сумма баллов 3-х составных частей. Чувствительность шкалы APACHE II составляет 82 %, специфичность – 76 %. Считается, что при сумме баллов менее 9 летальность отсутствует [112].

В 1991 году опубликована следующая модификация (APACHE III) [73]. В систему были добавлены новые биохимические анализы (остаточный азот, билирубин, глюкоза, белок), разработана собственная шкала некрологического статуса. Введенные изменения еще более усложнили интегральную систему, что, соответственно, не позволило ее активно внедрить в клиническую практику.

В 1992 году профессором J. L. Gall была предложена шкала SAPS (Simplified Acute Physiology Score) [73; 57; 98], разработанная для

отделений экстренной хирургии и применима для прогнозирования течения любого заболевания, так как ориентирована на тяжесть интоксикации вне зависимости от причины ее возникновения и не предполагает сложных исследований. Было установлено, что интегральная оценка в 20–24 балла прогнозирует летальность в 13 % в плановой хирургии, тогда как в экстренной – 61 % [73]. Шкала SAPS не нашла широкого применения у больных с острым панкреатитом ввиду отсутствия специфичности, однако активно используется при абдоминальном сепсисе различной этиологии. Тем не менее, APACHE III и SAPS имеют высокую специфичность (90 %) в прогнозе благоприятного исхода, но низкую чувствительность (50–70 %) в оценке прогноза летального исхода [114; 138; 139].

Интегральная система SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) появилась в 1996 году на основе системы MODS. В данной системе используют шесть основных параметров и те же переменные, за исключением сердечно-сосудистой системы. Ежедневный учёт количества баллов по SOFA выявил статистически значимое различие между выжившими и умершими больными с ТОП. Наличие инфекции увеличивало число баллов для каждой системы органов и общую сумму баллов. В целом же интегральная система SOFA показала недостаточную чувствительность и высокую специфичность. Кроме того, установлено, что параметры сердечно-сосудистой системы в SOFA имеют большее значение в оценке полиорганной недостаточности, чем в аналогичной системе MODS, и могут служить показателем эффективности проводимого лечения при ПОН [54]. Было также установлено, что эти шкалы могут с высокой вероятностью прогнозировать смертность при остром панкреатите, однако они недостаточно результативны в прогнозировании местных и системных осложнений (Kimmo, 2002).

В последние годы широкое применение в практической медицине находит шкала BISAP (The Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) как более простая и не менее информативная при динамическом использовании (приложение В) [57]. По данным ряда авторов, BISAP не уступает по чувствительности и прогностической ценности шкалам Ranson и APACHE II [74;

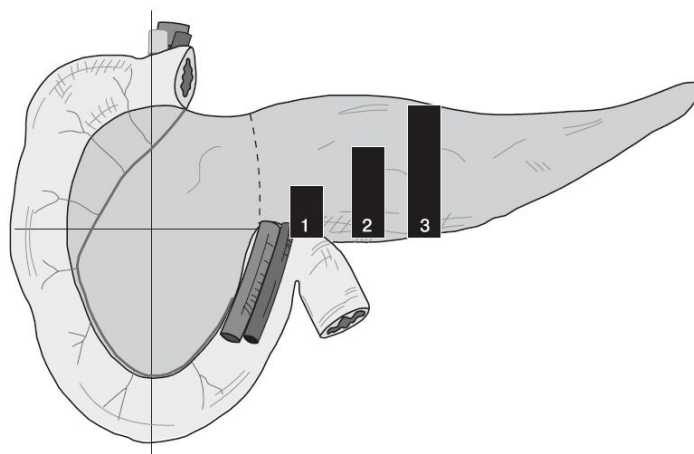
101]. Интегральная оценка BISAP рассчитывается как сумма критериев, выраженных в баллах, в течение суток:

- уровень мочевины крови больше 25 мг/л;
- изменения ментального статуса;
- признаки СВР;
- возраст более 60 лет;
- признаки выпота в плевральной полости.

Каждый положительный признак оценивается в один балл, три и более баллов ассоциируются с высоким риском осложнений и летальности при ТОП [23; 72].

На третьем этапе оценка тяжести состояния больного должна основываться на определении локализации, масштаба и характера поражения ПЖ, парапанкреатической области и брюшной полости. С этой целью используются инструментальные методы исследования [62]. Наиболее информативную и рациональную оценку изменений в брюшной полости позволяет получить компьютерная томография с контрастным усилением. В 1994 году E. S. Balthasar была предложена система оценки объема интра- и экстрапанкреатических изменений, соответствующая пяти степеням тяжести [124; 137] и позволяющая определить вероятность смерти больного [131; 136] (приложение Г). Данная интегральная шкала, несмотря на широкое распространение, позволяет лишь констатировать развившиеся изменения в ткани поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатке, но не дает прогностических критериев развития заболевания и, тем более, не индексирует показания к хирургическому лечению. В ней не учитывается локализация и глубина некроза ПЖ, соотношение жидкостного и инфильтративного компонентов, тогда как глубина некроза может определять степень деструкции протоковой системы ПЖ. Так, локализация глубокого некроза в головке и перешейке ПЖ определяет наличие функционирующей ткани ПЖ дистальнее некроза (тело, хвост), которая лишена возможности оттока секрета в двенадцатиперстную кишку. Последнее может создавать условия формирования «внутреннего панкреатического свища» и развития распространенного парапанкреатита за счет оттока панкреатического

сока в забрюшинную клетчатку. При локализации некроза в хвосте ПЖ функционирующая паренхима тела и головки ПЖ сохраняет связь с двенадцатиперстной кишкой, условий для формирования «внутреннего панкреатического свища» в данной ситуации значительно меньше [30; 61]. С целью оптимизации возможности лучевой диагностики при ТОП, группой авторов во главе с Т. Г. Дюжевой (2009) проведено исследование, целью которого было изучение различных характеристик КТ-некроза ПЖ (локализация, объем, глубина поражения железы) и их влияние на формирование парапанкреатических осложнений. Были выделены степени поражения по глубине некроза (рисунок 1): 1 – до 50 %, 2 – более 50 %, 3 – 100 % поперечного сечения ткани. При таком подходе внимание уделяется не только локализации и распространенности некроза, но и глубине поражения ткани ПЖ, позволяющей, в отличие от шкалы Balthazar, определить полные поперечные “перерывы” ее паренхимы, тем самым прогнозировать угрозу развития «внутреннего панкреатического свища», и, как следствие, распространенного парапанкреатита [22; 61].



Примечания:

- 1 – глубина некроза менее 50 %;
- 2 – глубина некроза более 50 %;
- 3 – глубина некроза 100 % (полный поперечный некроз).

Рисунок 1 – Схема глубины некроза поджелудочной железы
(Дюжева Т. Г. и соавт., 2009 г.)

Несмотря на доказанную необходимость объективной оценки степени тяжести и прогноза ТОП, рекомендованные методы стратификации используются в практическом здравоохранении редко. По данным «Общоевропейского вопросника по лечению острого панкреатита» (2001) эти системы используются только в 51 % специализированных хирургических центров, занимающихся проблемой ОП [95]. В 2000 году под руководством В. С. Савельева проведено анкетирование хирургических стационаров нашей страны, по результатам которого 29 % хирургов используют систему APACHE II, 9 % – SAPS и 3 % – SOFA; критерии Ranson и Glasgow нашли применение лишь у 27 % и 5 % респондентов соответственно [62]. В большинстве хирургических клиник России с целью оценки тяжести состояния больных с острым панкреатитом используют лишь традиционные клиничко-лабораторные данные. В то же время в клиниках Великобритании при проверке степени выполнения национальных стандартов по лечению ОП выявлено, что только у 19 % больных выполнена стратификация степени тяжести заболевания в течение двух суток с момента поступления. Тогда как внедрение в клиническую практику систем Ranson и APACHE II позволило S. Banks et al. (2002) снизить летальность за четырехлетний период с 13,8 % до 8,0 %.

Отдельной, но не менее важной, темой для обсуждения является исследование внутрибрюшной гипертензии (ВБГ) при ТОП. Имеющиеся на сегодня многочисленные исследования показывают, что ВБГ является одной из ведущих причин развития органной недостаточности при остром панкреатите [25; 13; 21; 134; 122]. Первые упоминания о повышенном внутрибрюшном давлении встречаются в работах Wendt второй половины XIX века, а в конце XIX века Magee и Burt указали на прямую зависимость между степенью дыхательной недостаточности и напряжённостью передней брюшной стенки. Дальнейшее изучение ВБГ привело к появлению работ Thorington J. M. et al. (1923), Wagner G. W. (1926), Salkin D. (1934). В 1947 году Bradley S. E. и Bradley G. P. предложили рассматривать модель живота как резервуар с жидкостью, подчиняющуюся закону Паскаля: «давление на поверхности жидкости и во всех

её отделах является константой». Исходя из последнего, внутрибрюшное давление можно измерять в её любом отделе брюшной полости: в мочевом пузыре, желудке, прямой кишке и т. д. Особое внимание проблеме ВБГ уделяется последние 20 лет, о чем говорит ежегодная нарастающая публикационная активность в России и зарубежных странах.

По результатам опроса более 1 300 хирургов, проведенного Европейским советом по интенсивной терапии (ESICM) и Советом по терапии критических состояний (SCCM) 13,6 % участников незнакомы с термином «внутрибрюшная гипертензия» и не имели представления о неблагоприятном влиянии повышенного внутрибрюшного давления (ВБД), более половины респондентов не выявили ВБГ при её наличии [132]. Столь неутешительные результаты опроса подтолкнули к организации первой согласительной конференции по проблеме абдоминального компартмент-синдрома (АКС) в 2004 году, на которой сформулированы основные определения и положения (рисунок 2), а также разработан алгоритм обследования пациента и приняты рекомендации по профилактике и коррекции ВБГ.

ВБД — это установившееся давление, заключенное в брюшной полости.	
В норме уровень ВБД у взрослых пациентов составляет 5–7 мм рт. ст.	
ВБГ — это постоянно или периодически (но не кратковременно) регистрируемое патологическое повышение ВБД ≥ 12 мм рт. ст.	
Классификация ВБГ:	
I степень	ВБД 12–15 мм рт. ст.
II степень	ВБД 16–20 мм рт. ст.
III степень	ВБД 21–25 мм рт. ст.
IV степень	ВБД >25 мм рт. ст.
АКС — это стойкое повышение ВБД более 20 мм рт. ст., которое связано с вновь возникшей органной недостаточностью/дисфункцией (с или без АПД менее 60 мм рт. ст.)	

Рисунок 2 – Основные положения Всемирной организации по абдоминальному компартмент-синдрому (WSACS)

Ключевыми патогенетическими факторами в развитии ВБГ при ТОП являются: выраженное воспаление ПЖ и ЗК, парез кишечника, обширный отёк поджелудочной железы и парапанкреатических тканей, перитонеальная экссудация, генерализованный висцеральный отёк за счёт синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), а также массивная инфузионная терапия [82].

Исследования показывают, что компрессия брюшной полости равная 15 мм рт. ст. приводит к сдавлению портальной системы, и, как следствие, к нарушению микроциркуляции и тромбообразованию. Возникает ишемия кишечной стенки, с последующим отеком и развитием внутриклеточного ацидоза, что в свою очередь приводит к экссудации и транслокации микробных тел из просвета кишки в свободную брюшную полость. При повышении ВБД до 25–30 мм рт. ст. возникает нарушение перфузии всех внутренних органов с нарастающей ишемией кишечника, появляются условия для бактериальной транслокации из просвета кишки в брюшную полость и эндогенного инфицирования организма [63]. Повышение внутрибрюшного давления до 3–4 степени сопровождается развитием критической абдоминальной гипертензии и требует незамедлительной хирургической декомпрессии [130]. Летальность при АКС по данным Hong J. (2002) от 42 % до 68 %, а без лечения достигает 100 %. Большинство исследователей, полагаясь на свои наблюдения, считают смерть наиболее вероятным исходом в случае синдрома внутрибрюшной гипертензии при условии отсутствия хирургической декомпрессии [53; 58; 130].

Высокое внутрибрюшное давление можно отнести к важным прогностическим признакам вероятного развития инфицированного панкреонекроза с чувствительностью 88 %, специфичностью 86 %, положительной диагностической ценностью 92 % [54; 116]. Кроме того, в исследовании Ke Lu et al. ВБГ, APACHE II и С-реактивный белок сравнивали для прогнозирования тяжести через 24 часа после поступления. Данные показатели имели взаимную прямую корреляционную связь и были достоверными для прогноза ТОП с 50 % более высокой смертностью на каждый 1 мм рт. ст. у больных с ВБГ более 12 мм рт. ст. [105; 115; 106]

Исследованию внутрибрюшной гипертензии при различных патологических состояниях в течение последних двух десятилетий уделяется большое внимание, однако, данные о ее прогностической ценности и частоте развития ВБГ у больных с острым панкреатитом немногочисленны.

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что, несмотря на достаточно обширный арсенал имеющихся на сегодня диагностических возможностей, обилие интегральных шкал, единого обоснованного подхода в диагностике ОП, особенно тяжелых его форм, в России и зарубежных странах нет. Однако, ранняя верификация диагноза и оценка степени тяжести и прогноза заболевания должна являться неотъемлемой частью в лечении больных с ТОП. Единственным очевидным выходом из ситуации, представляется комплексный и взвешенный подход, включающий использование наиболее информативных и доказавших свою информативность в клинической практике исследований. От правильной интерпретации клинических и лабораторных показателей, результатов инструментальных исследований зависит как тактика лечения больных с острым панкреатитом, так и прогноз развития заболевания.

1.5 Современные показания к хирургическому лечению при тяжелом остром панкреатите

Вопрос о показаниях к оперативному вмешательству при стерильном ТОП до сих пор остается одним из самых противоречивых. На сегодня практически нет сомнений в том, что гнойно-септические осложнения ТОП являются абсолютным показанием к хирургическому вмешательству, однако вопрос о показаниях к операции при стерильном ОП окончательно не решен [3; 38; 64; 26; 63; 45; 32; 79; 143; 78], при этом в литературе зачастую встречается диссонанс с диаметрально противоположными взглядами и докладами о хороших результатах лечения больных. Основные спорные моменты базируются на представлении ряда исследователей о том, что ограниченные стерильные зоны некротической деструкции и острые жидкостные скопления ЗК в ряде случаев имеют обратное

развитие на фоне консервативной терапии, что подтверждено данными об успешном консервативном лечении большинства больных со стерильной некротической деструкцией [67; 23] и высокой летальностью при выполнении «ранних» операций, частота инфицирования достигает 26–44 % [41]. Рядом исследований показано, что для больных со стерильным ТОП предпочтительнее консервативное лечение [37; 147]. Выполнение ранних лапаротомных операций (в первые две недели от начала заболевания) у пациентов с некротизирующим панкреатитом крайне не желательно, если не будут выявлены другие экстренные показания, в том числе аррозивное кровотечение, перфорация полого органа и т. д. [10; 37; 46; 125]. Тактику «ждать и наблюдать» рекомендует и Международная ассоциация панкреатологов (IAP, 2002) [147].

С другой стороны, ряд хирургов полагают, что отсутствие эффективности консервативной терапии, особенно при распространенных формах ТОП, является показанием к хирургическому вмешательству [62]. Операция, выполненная в ранние сроки, реализует функцию «хирургической» детоксикации при ПОН и декомпрессии при прогрессирующей ВБГ. По мнению В. С. Савельева (2008), при отсутствии эффекта от консервативной терапии в сочетании с прогрессирующей ПОН в течение трех суток допустимо оперативное вмешательство [17], а по данным Beger H. (2001), максимальные сроки консервативной терапии для определения ее эффективности и показаний к операции не должны превышать пять суток [83]. В то же время ряд авторов полагают, что прогрессирование ПОН в течение первой недели заболевания является показанием к оперативному вмешательству [18; 55; 69; 96; 142]. Несмотря на это, клинические данные говорят о высокой послеоперационной летальности у этой группы больных [35; 36; 69; 20]. Имеются также публикации, в которых рекомендуются ранние операции в фазу ферментной токсемии при условии развития у пациента абдоминального компартмент-синдрома [75; 141]. Так, Н. Chen и соавт. (2008) считают, что при внутрибрюшной гипертензии свыше 12 мм рт. ст. и наличии признаков органной недостаточности показана хирургическая декомпрессия. Р. Mentula и соавт. (2010) рекомендуют оперативное вмешательство при повышении ВБД более 25 мм рт.

ст. в течение четырех суток от начала заболевания. Однако опыт этих операций у пациентов с ТОП и абдоминальным компартмент-синдромом пока небольшой [104; 140; 126].

По данным большинства исследователей абсолютными показаниями к хирургическому вмешательству при ТОП признаны: инфицированный ОП и/или панкреатогенный абсцесс; гнойный перитонит независимо от степени органной недостаточности; стойкая или прогрессирующая полиорганная недостаточность, независимо от факта инфицирования, несмотря на комплексную интенсивную терапию в течение первых 24–36 часов, что может свидетельствовать о распространенном некрозе ПЖ и ЗК и высоком риске инфицирования [27; 26; 38; 62].

Несмотря на диссонанс в сроках хирургического вмешательства, ни в клинических рекомендациях, ни в принятых зарубежных и международных консенсусах и руководствах, на сегодня нет объективных критериев, определяющих показания к хирургическому вмешательству в ранние сроки заболевания. В основном показания к операции базируются на изменениях отдельных клинико-лабораторных данных и/или неэффективности консервативной терапии в течение 3–5 суток с момента поступления. Исходя из вышеизложенного, вопрос оптимальных сроков и показаний к выполнению хирургического вмешательства у больных с тяжелым острым панкреатитом остается открытым [45; 34; 37; 69; 145].

1.6 Резюме

Результаты проведенного анализа литературы по ТОП позволяют сделать следующие выводы.

Количество публикаций по данной теме на протяжении последних лет увеличивается, что, безусловно, подчеркивает актуальность данной проблемы. Из содержания анализированных исследований следует отметить прогрессирующее увеличение частоты заболеваемости острым панкреатитом, появление новых

патогенетических подходов и возрастающее многообразие предлагаемых методов диагностики. Однако малое число работ посвящено лабораторной диагностике, в частности изучению специфических маркеров тяжелого острого панкреатита, позволяющих верифицировать диагноз в кратчайшие сроки. Отдельное внимание заслуживает изучение ВБГ при остром панкреатите. Имеющиеся на сегодня данные об осложнениях и летальности при абдоминальном компартмент-синдроме подчеркивают важность и целесообразность дальнейшего изучения внутрибрюшного давления. Весьма актуальным остается вопрос необходимости и обоснованности раннего хирургического вмешательства при тяжелом панкреатите, требуют стратификации объективные критерии, позволяющие определять показания к операции в ранние сроки.

В рамках указанных основных проблем имеется и множество сопутствующих, в целом определяющих прогноз и исход лечения тяжелого острого панкреатита. Наконец, при огромном разнообразии хирургических тактик по ведению больных тяжелым панкреатитом, представляется целесообразным дополнение и оптимизация клинических рекомендаций для практических хирургов.

Таким образом, проведенный анализ литературы позволяет сделать вывод об актуальности данной проблемы и необходимости проведения исследования, направленного на оптимизацию хирургической тактики лечения больных с ТОП.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование состоит из двух частей:

- 1) ретроспективный сравнительный анализ лечения 20 больных с ТОП алкогольной этиологии, находившихся на лечении и оперированных в ранние сроки (1–4 сутки с момента поступления в стационар) в НУЗ ДКБ на ст. Новосибирск-Главный с 2012 по 2016 гг. – основная группа (группа № 1) и 20 больных с ТОП алкогольной этиологии, находившихся на лечении и оперированных в поздние сроки (2–4 недели с момента поступления в стационар) в ГБУЗ НСО БСМП № 2 в период с 2014 по 2016 гг. – группа сравнения (группа № 2);
- 2) проспективная часть исследования – прогнозирование течения острого панкреатита методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

2.1 Ретроспективное исследование

2.1.1 Объекты исследования

Критериями включения считали больных с диагнозом тяжелый острый панкреатит алкогольной этиологии с давностью при поступлении до 3-х суток от начала заболевания. Критериями исключения считали все остальные формы ОП, давность заболевания более 3-х суток на момент поступления, а также инфицированные формы.

Группа больных НУЗ ДКБ на ст. Новосибирск-Главный (группа № 1)

Всего за период 2012–2016 гг. в НУЗ ДКБ на ст. Новосибирск-Главный поступило 234 больных с острым панкреатитом, среди них некроз ПЖ диагностирован у 57 больных (24,4 %). Из 234 больных потребовалось хирургическое вмешательство на ранних сроках (с 1 по 4 сутки с момента поступления) 20 больным, что составило 8,5 % от общего числа (рисунок 4) – основная группа (группа № 1).

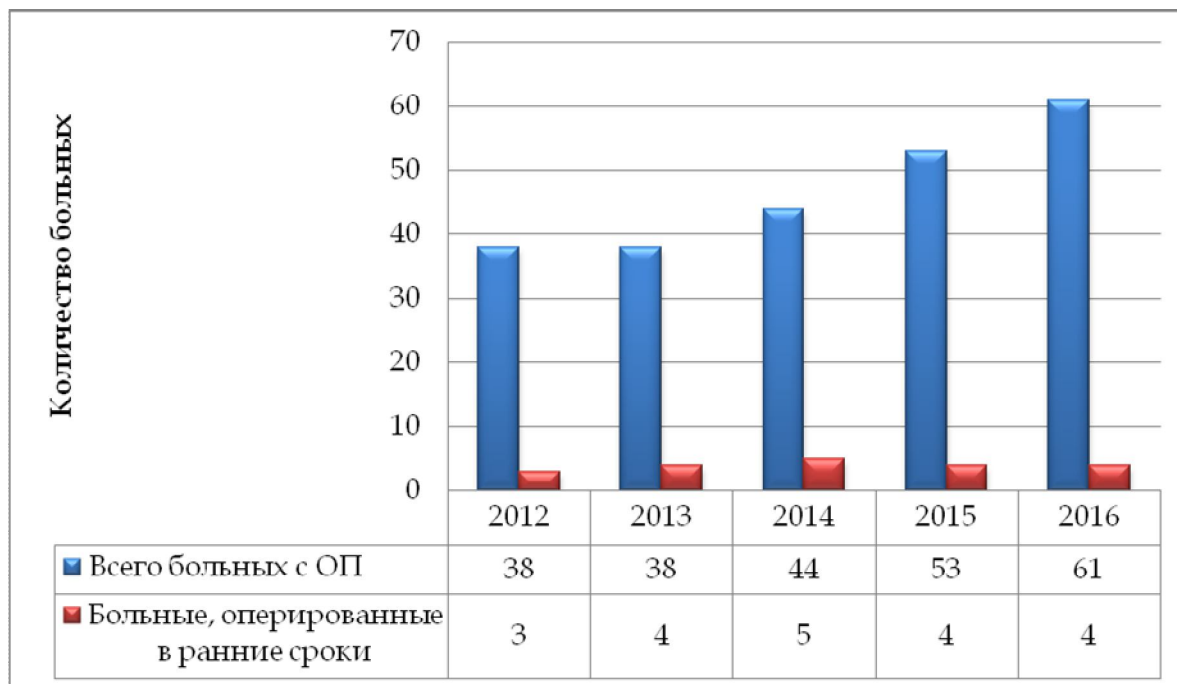


Рисунок 3 – Распределение больных ОП по годам (группа № 1)

Группа больных ГБУЗ НСО БСМП № 2 (группа № 2)

Всего за период 2014–2016 гг. в БСМП № 2 поступило 296 больных с острым панкреатитом, среди них некроз ПЖ выявлен у 62 больных (21 %). Согласно критериям включения подобрана группа из 20 больных, сопоставимая с первой группой по этиологии, давности заболевания и тяжести состояния на момент поступления, – группа сравнения (группа № 2) (рисунок 4). В отличие от первой группы сроки операции находились в диапазоне 2–4 недель с момента поступления.

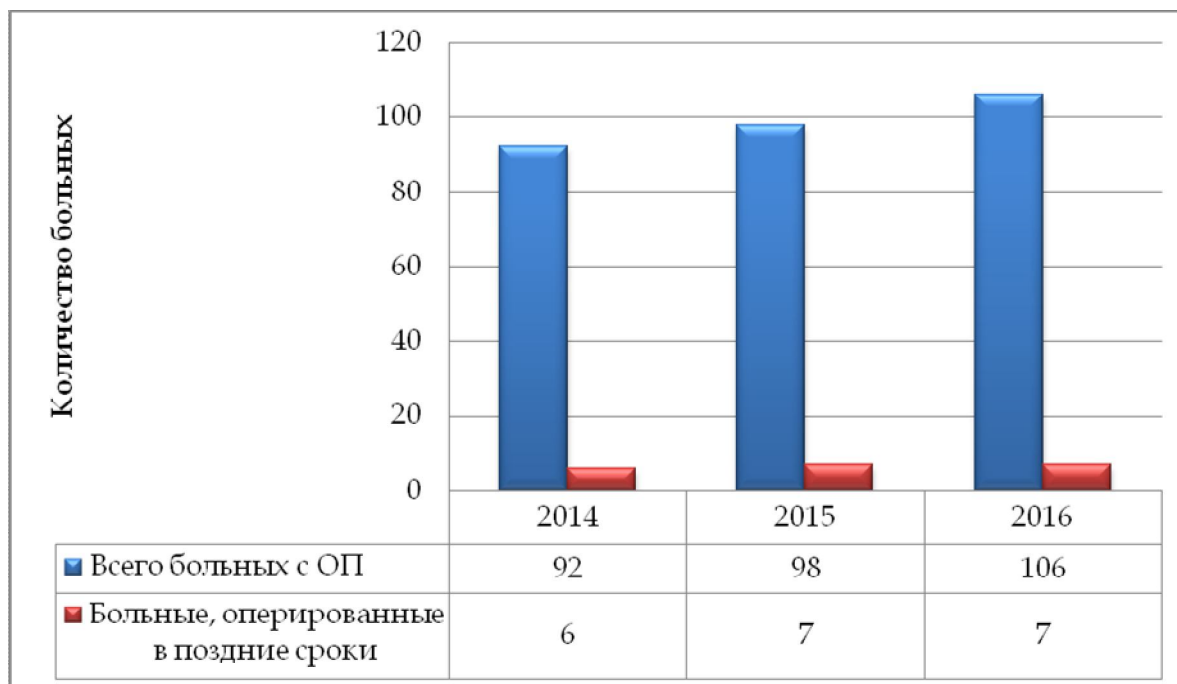


Рисунок 4 – Распределение больных ОП по годам (группа № 2)

Группы были сопоставимы по основным показателям, принципиальных различий по возрасту, половому составу и тяжести состояния при поступлении в исследуемых группах не выявлено. Статистический анализ будет представлен в результатах исследования.

2.1.2 Методы исследования

Комплекс обследования всех пациентов включал сбор анамнеза, общеклинические и специальные лабораторные исследования, инструментальные методы диагностики. Базой общеклинической диагностики было изучение жалоб больных, анамнеза и данных объективного обследования.

Комплекс общеклинических лабораторных методов состоял из стандартных рутинных методов исследования, применяющихся в обеих клиниках. Для динамической оценки воспалительных изменений крови оценивали концентрацию С-реактивного белка. СРБ определяли методом имунотурбидиметрии.

Обязательными исследованиями были: электрокардиограмма, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного

пространства и органов малого таза, рентгенография грудной клетки и брюшной полости, эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, КТ брюшной полости с контрастированием.

КТ брюшной полости с контрастированием

Компьютерная томография (КТ) на сегодняшний день является самым чувствительным методом визуального исследования. Всем больным в разные сроки была выполнена КТ с внутривенным контрастированием (Омнипак). Для анализа полученных данных использовались аксиальные и многоплоскостные срезы на основе построенных реконструкций в четыре фазы: естественного контрастирования, артериальную, венозную и отсроченную (через 5–7 минут). Анализ томограмм включал оценку размеров головки, тела и хвоста ПЖ, локализацию и размеры некрозов, изменения парапанкреатической зоны и забрюшинной клетчатки. Особое внимание было уделено глубине поражения ткани ПЖ в поперечном сечении.

Характер изменений в забрюшинной клетчатке оценивали по наличию жидкостных скоплений и воспалительных инфильтративных изменений. За локальные формы приняты изменения в клетчатке парапанкреатической области, не выходящие за пределы брыжейки поперечной ободочной кишки. Изменения в зоне паранефрафральных клетчаточных пространств с обеих сторон и брыжейки тонкой кишки свидетельствовали о развитии распространенного парапанкреатита.

Мониторинг внутрибрюшного давления

Мониторинг внутрибрюшного давления проводили всем больным первой группы.

Оценку ВБД проводили непрямым методом через мочевого пузырь согласно рекомендациям (WSACS, 2004) по методике Kron (1984) каждые четыре часа. ВБД измеряли в положении пациента лежа на спине при отсутствии мышечного напряжения передней брюшной стенки. К мочевому катетеру Фолея подключали стерильную систему для внутривенных инфузий («капельницу»), после чего мочевого пузырь наполняли теплым физиологическим раствором в объеме

не более 25 мл. Посредством линейки измеряли высоту столба жидкости от лонного сочленения. Уровню внутрибрюшной давления (в см вод. ст.) соответствовала полученная в результате данного измерения величина. Методика измерения ВБД показана на рисунке 5.

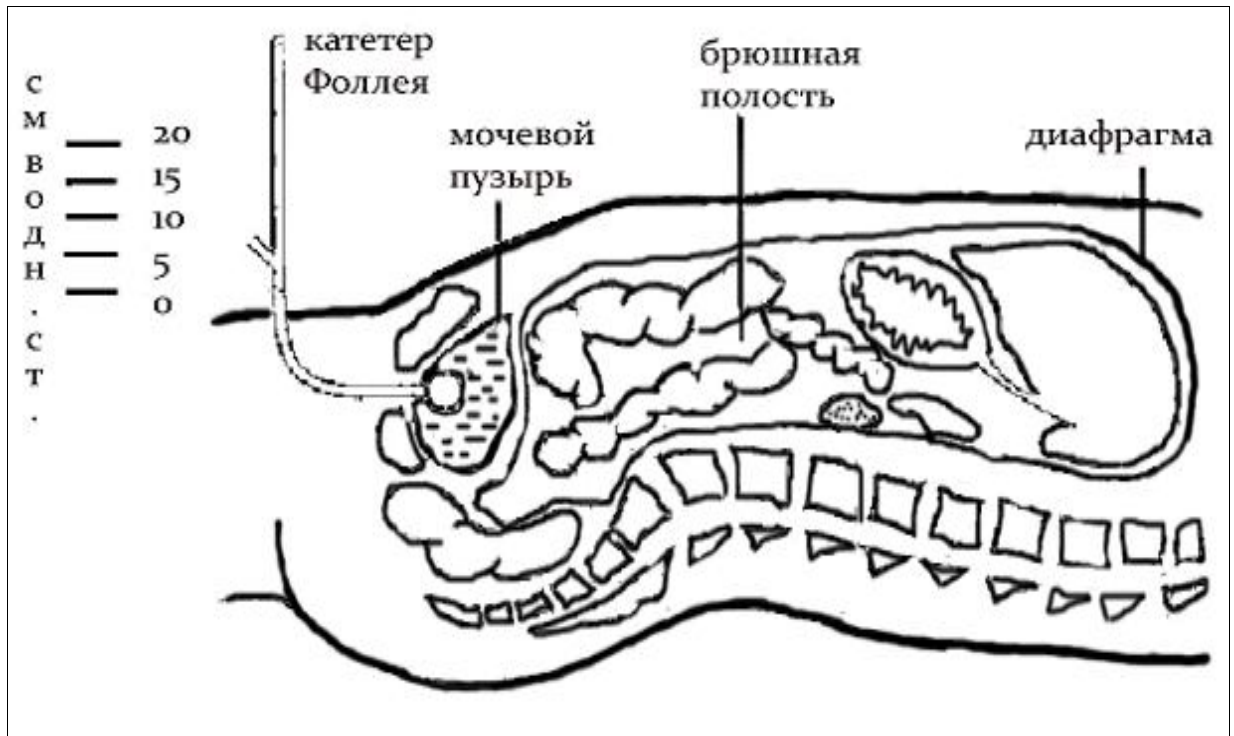


Рисунок 5 – Методика измерения внутрибрюшного давления

Для перерасчёта параметра в мм рт. ст. использовалась формула:

$$1 \text{ мм рт. ст.} = 1,36 \text{ см вод. ст.}$$

Распределение больных по ВБД произведено согласно рекомендациям WSACS (2004) (таблица 3).

Таблица 3 – Классификация ВБГ

Степень ВБГ		Показатели ВБД (мм рт. ст.)
Нормальное ВБД		7–8
I степень		12–15
II степень		16–20
III степень	Абдоминальный компартмент-синдром (АКС)	21–25
IV степень		более 25

Интегральная оценка прогноза и степени тяжести состояния больных

Для объективной оценки тяжести состояния больных с ТОП нами использованы прогностические шкалы APACHE II и BISAP. Выбор шкал обоснован существенным преимуществом в отличие от других, так как дают возможность оценки степени тяжести состояния больных и прогноза летальности ежедневно в динамике заболевания и процессе лечения. Кроме того, выбранные шкалы обладают наибольшей чувствительностью и специфичностью при ТОП. Всем больным первой группы проводилась оценка по указанным шкалам ежедневно с момента поступления. Оценка степени тяжести больных второй группы не включала подсчет интегральных шкал, а носила «эмпирический» характер, основываясь на динамике отдельных клинических и лабораторных показателей. Однако при анализе истории болезни второй группы объем лабораторно-инструментальных данных оказался достаточным для подсчета интегральных оценок, что и было сделано ретроспективно.

В приложении Б проиллюстрированы все критерии, необходимые для оценки степени тяжести состояния по APACHE II.

2.1.3 Консервативная терапия у больных с тяжелым острым панкреатитом

Лечение всех больных в обеих группах начиналось с проведения комплексной консервативной терапии в условиях отделения реанимации

(АРО/ОРИИТ). Главными задачами консервативной терапии ОП были профилактика и лечение системных осложнений (сепсис, полиорганная недостаточность, инфекционно-токсический шок, панкреатогенный шок), а также профилактика инфицирования.

Консервативная терапия в обеих группах проводилась в соответствии с существующими современными протоколами, стандартами и руководствами по лечению острого панкреатита (Савельев В. С. и соавт., 2009; Багненко С. Ф. и соавт., 2014; Затевахин И. И. и соавт., 2016). Базисная интенсивная терапия в обеих группах включала коррекцию гиповолемии, устранение гипоксемии, антиферментную, антибактериальную, анальгетическую терапию, селективные блокаторы желудочной и панкреатической секреции, деконтаминацию и лаваж кишечника, в ряде случаев, экстракорпоральную детоксикацию. Интенсивная терапия тяжелого панкреатита проводилась в условиях реанимационного отделения. Для оптимального поддержания объема циркулирующей крови, микроциркуляции и адекватных показателей гемореологии, использовали белковые препараты и декстраны. С целью детоксикации проводили инфузионную терапию в режиме форсированного диуреза. С целью обезболивания применяли как внутривенное введение обезболивающих, так и эпидуральную анальгезию. Параллельно проводили подавление секреторной функции поджелудочной железы и желудка. С целью снижения продукции желудочного секрета и для профилактики острых язв, опасных осложнением кровотечением, использовали H₂ блокаторы и ингибиторы протонной помпы. Для подавления секреторной активности поджелудочной железы и желудка также использовали синтетический аналог соматостатина – октреотид. С целью профилактики инфицирования панкреонекроза большинству больных в обеих группах проводили антибактериальную терапию, с использованием антибиотиков широкого спектра действия, активных как в отношении аэробных, так и анаэробных микроорганизмов.

2.1.4 Статистическая обработка результатов исследования

Результаты исследований, которые было возможно оценить количественно, были объединены в файл базы данных программы Microsoft Office Excel 2016. Расчеты проводились при помощи программы SPSS Statistics 16.0 IBM. Далее все количественные неранговые показатели были проверены на нормальность распределения признаков критерием Шапиро – Уилкса. При ненормальном распределении параметров рассчитывали медиану – Me, максимальное и минимальное значение признаков и квартилей (0,25 и 0,75).

Сравнительный анализ результатов двух групп проводилось при помощи непараметрического U критерия Манна–Уитни для независимых выборок.

Динамическое сравнение связанных выборок, измеряемых в двух разных условиях, проводилось при помощи построения интервальных динамических рядов с показателями темпов убыли (прироста) значений.

С целью оценки линейной зависимости (связи) между двумя непрерывными переменными использовался коэффициент корреляции Спирмена, при этом теснота корреляционной связи определялась как очень слабая при r до 0,2, слабая при r от 0,2 до 0,5, средняя при r от 0,5 до 0,7, сильная при r от 0,7 до 0,9, очень сильная от 0,9 до 1.

Для сравнения двух выборок по частоте встречаемости одного признака использовался χ^2 критерий углового преобразования Фишера.

Для определения достоверности различий в группах определялся критический уровень значимости – p . При этом нулевая гипотеза (H_0) отклонялась при $p \leq 0,05$.

2.2 Проспективное исследование

Нами была использована обращенно-фазная высокоэффективная жидкостная хроматография с ультрафиолетовым детектором. Выбор методики обусловлен хорошей воспроизводимостью и отсутствием матричных дефектов.

За основу была взята аттестованная методика № ФР.1.31.2003.00950 для хроматографа Милихром А-02. Была разработана методика пробоподготовки, основанная на экстракции сыворотки крови этилацетатом которая позволяет проводить до 1 000 анализов на одной колонке без проявления ее памяти.

Исследование проведено на базе ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск) с 2014 по 2016 гг.

Всего проанализирована 81 проба сыворотки крови человека. Выборка состояла из трёх групп:

- группа № 1: здоровые доноры – всего 17, которым присвоена литера Д (донор): пробы от Д01 до Д17;

- группа № 2: больные панкреатитом легкой и среднетяжелой степени, у которых проба крови взята до начала лечения, и по умолчанию принято, что исход заболевания благоприятный – всего 14, которым присвоена литера П (панкреатит): пробы П21, П26, П29, П33, П35, П36, П37, П41, П45, П47, П49, П50, П51, П53;

- группа № 3: больные с тяжелым острым панкреатитом с неблагоприятным исходом – всего 29, которым присвоены литеры ПТ (панкреатит тяжелый): пробы от ПТ1 до ПТ29. В данной группе забор проб крови произведен на момент пиковых показателей лабораторных данных, интегральных шкал и на момент принятия решения об экстренном хирургическом вмешательстве.

Метод пробоподготовки

Экстракцию метаболитов из образцов сыворотки крови проводили по разработанной нами методике (патент РФ № 2637637 от 05 декабря 2017 г.).

Этапы экстракции:

- 1) размораживание сыворотки при комнатной температуре;
- 2) центрифугирование сыворотки при 14000 g;
- 3) отбор 500 мкл сыворотки свободной от фибриногена;
- 4) добавление в сыворотку KCl до 0,2 М для подавления ионного обмена;
- 5) добавление в сыворотку HClO₄ до 0,1 М для подавления ионного

обмена, протонирования органических кислот, частичного осаждения белка;

- 6) двойная экстракция по 500 мкл этилацетата насыщенного водой;
- 7) упаривание этилацетата в токе гелия;
- 8) растворение остатка в 50 мкл метанола (достигается концентрирование пробы в 10 раз);
- 9) анализ метанольного раствора на хроматографе Милихром А-02.

Метод анализа

Хроматографический анализ проведен в режиме градиентной элюции от 5 % до 100 % Б 4 000 мкл, ступень 100 % Б 300 мкл, элюент А – 0,2 М LiClO₄ – 0,005 М HClO₄ в H₂O, элюент Б – ацетонитрил, температура 50 °С, поток 150 мкл/мин, детекция на восьми длинах волн – 210, 220, 230, 240, 250, 260, 280, 300 нм.

Обработка результатов проспективного исследования

Полученные хроматограммы обработаны в программе КолибриСпектр с помощью программного модуля для кластерного анализа.

На первом этапе произведена автоматическая разметка пиков сгорания метаболитов по критериям отбора (высота пика не менее 0,02 е.о.п., удерживание не менее 800 мкл). Предварительно было показано, что автоматическая разметка пиков не уступает ручной, для этого было размечено 10 хроматограмм вручную и автоматически независимо друг от друга, суммарное количество пиков было одинаковым.

На втором этапе пикам метаболитов присвоены номера и построена таблица метаболитов. Хроматограммы обрабатывались по порядку: сначала пробы здоровых доноров от Д1 до Д17, затем пробы больных с нетяжелым панкреатитом от П21 до П53, в последнюю очередь пробы больных с ТОП от ПТ1 до ПТ29. При первом появлении пика метаболита присваивалось имя Ах-у, где Ах – номер пробы, где впервые встретился данный пик, у – номер пика на хроматограмме. Например, метаболит Д1-07 встретился первый раз в пробе Д1, это седьмой пик на хроматограмме данной пробы. Под таким именем этот метаболит далее фигурировал в таблице метаболитов. Когда он встречался первый раз ему

присваивалось значение концентрации 1,0, если этот метаболит встречался в дальнейшем в других пробах, то концентрация в них считалась относительно единицы как соотношение площадей пиков (рисунок 6).

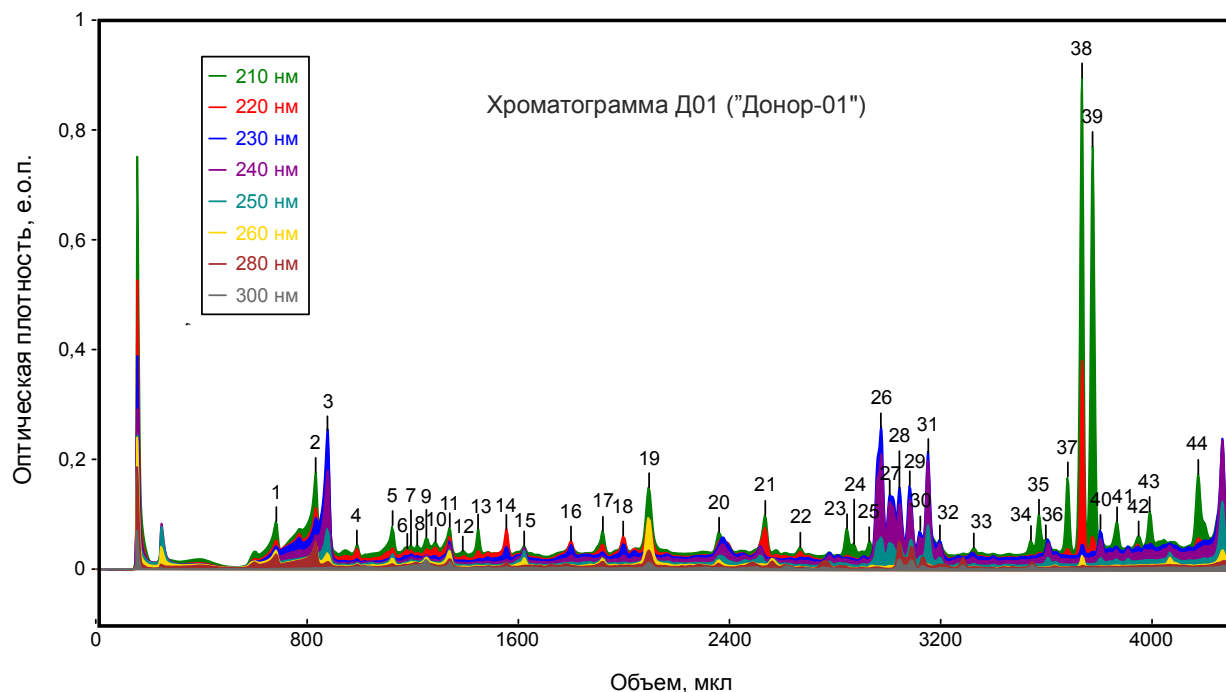


Рисунок 6 – Пример хроматограммы здорового донора (Д01)

Определение потенциальных маркеров

Потенциальными маркерами наличия панкреатита или тяжелого течения панкреатита являются следующие метаболиты:

- отсутствуют у здоровых людей и присутствуют у больных;
- присутствуют только у здоровых;
- средняя по выборке концентрация статистически значимо отличается между здоровыми и больными;

Результаты проведенного исследования приведены в соответствующей главе.

На разработку рациональной хирургической тактики при ТОП и достижение благоприятных результатов лечения больных будут направлены дальнейшие изыскания и их итоги будут отражены в соответствующих главах.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты ретроспективного исследования

3.1.1 Сравнительный анализ исследуемых групп при поступлении

Первым этапом исследования стало изучение и анализ исследуемых групп по основным показателям при поступлении: полу, возрасту, тяжести состояния (шкалы APACHE II, BISAP) и основным лабораторным показателям (уровень альфа-амилазы крови и С-реактивного белка).

Соотношение полового состава в группах значительно не отличалось. Согласно данным, представленным в таблице 4, число мужчин в первой группе 13 (65 %), во второй группе 11 (55 %), превышает число женщин (40 % и 45 % соответственно).

Таблица 4 – Распределение больных по полу

Критерий		Группа № 1		Группа № 2	
		абс.	отн.	абс.	отн.
Пол	мужской	13	65 %	11	55 %
	женский	7	35 %	9	45 %
Примечание: Согласно угловому критерию Фишера, $\varphi^*_{\text{эмп}} = 0,645$. Полученное эмпирическое значение φ^* находится в зоне незначимости.					

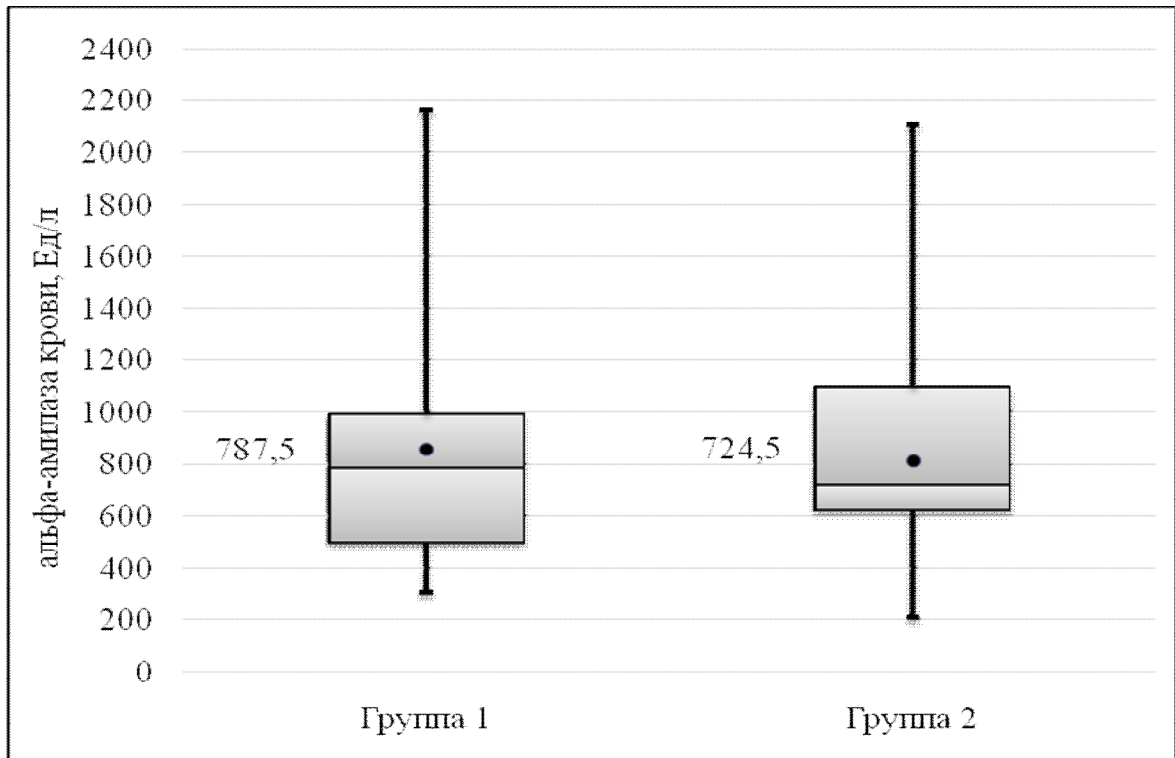
Распределение по возрасту и полу представлено в таблице 5.

Таблица 5 – Распределение больных с ТОП по возрасту и полу

Возраст	Группа № 1			Группа № 2		
	мужчины	женщины	всего	мужчины	женщины	всего
18–29	1	0	1 (5 %)	0	1	1 (5 %)
30–44	3	3	6 (30 %)	3	3	6 (30 %)
45–54	4	2	6 (30 %)	3	2	5 (25 %)
55–64	3	2	5 (25 %)	3	3	6 (30 %)
65 и старше	1	1	2 (10 %)	2	0	2 (10 %)

Средний возраст больных так же статистически значимо не отличался и составил $(50,9 \pm 12,8)$ лет в первой группе и $(50,5 \pm 13,8)$ лет во второй группе ($U_{\text{эмп}} = 198,5$, $U_{\text{кр}} = 138$, $p > 0,05$, зона незначимости). Следует отметить, что пиковая частота заболеваемости приходится на активный трудоспособный возраст до 54 лет: 65 % в первой группе и 60 % во второй группе.

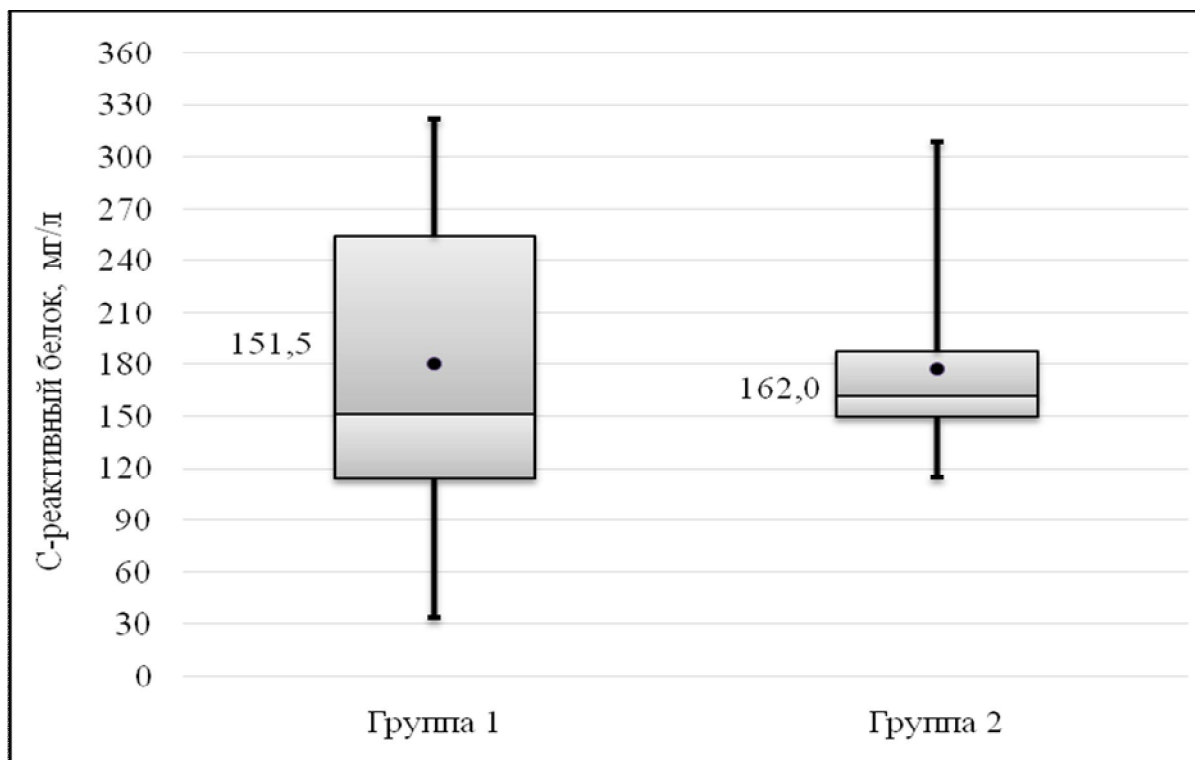
Анализ лабораторных показателей при поступлении показал отсутствие статистической значимости различий. Так, альфа-амилаза крови в первой группе составила $Me = 787,5 [502,25; 996]$ Ед/л, во второй группе $Me = 724 [627; 1098,25]$ Ед/л (рисунок 7).



Примечание: $U_{мп} = 196$, $U_{кр} = 138$, следовательно, $U_{мп} > U_{кр}$ и находится в зоне незначимости $p > 0,05$.

Рисунок 7 – Сравнительный анализ групп при поступлении. Альфа-амилаза крови (диаграмма размаха/box plot)

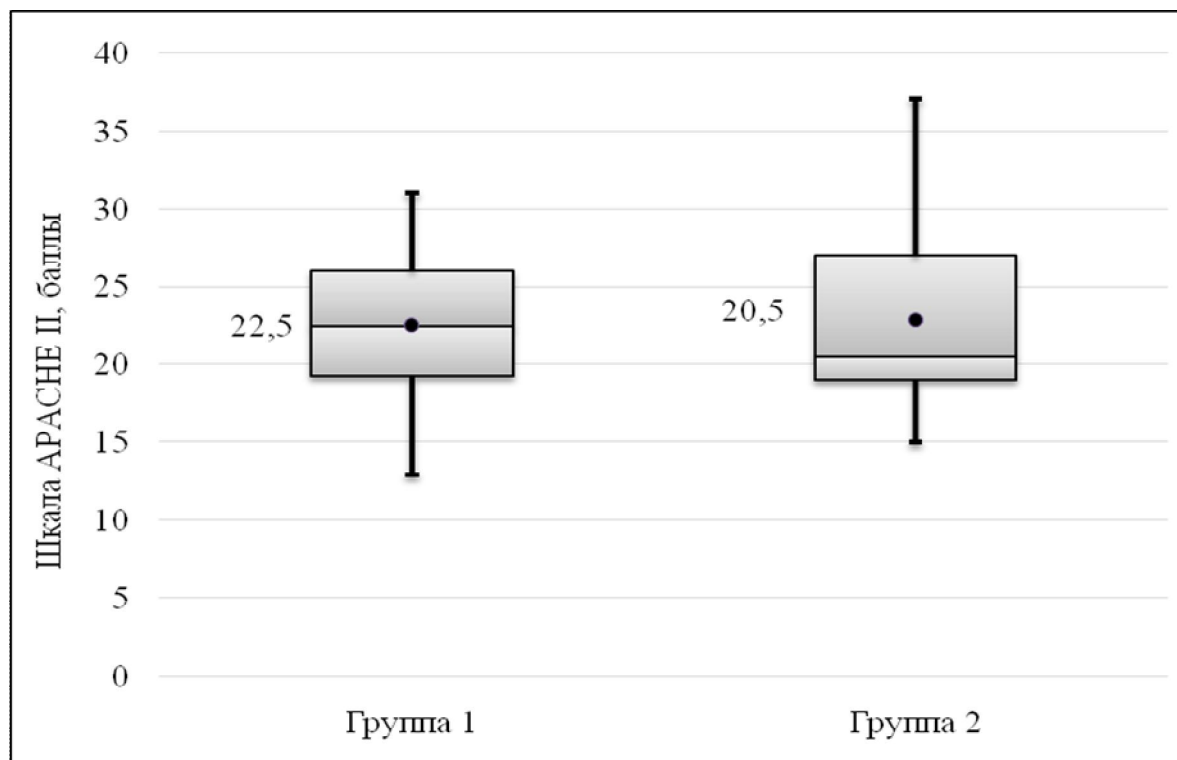
Аналогичное отсутствие различий прослеживается и в уровне С-реактивного белка, составившего в первой группе $Me = 151,5$ [114,25; 254,5] мг/л, во второй группе $Me = 162,0$ [150; 187,5] мг/л (рисунок 8).



Примечание: $U_{мп} = 180,5$, $U_{кр} = 138$, следовательно, $U_{мп} > U_{кр}$ и находится в зоне незначимости $p > 0,05$.

Рисунок 8 – Сравнительный анализ групп при поступлении. С-реактивный белок (диаграмма размаха/box plot)

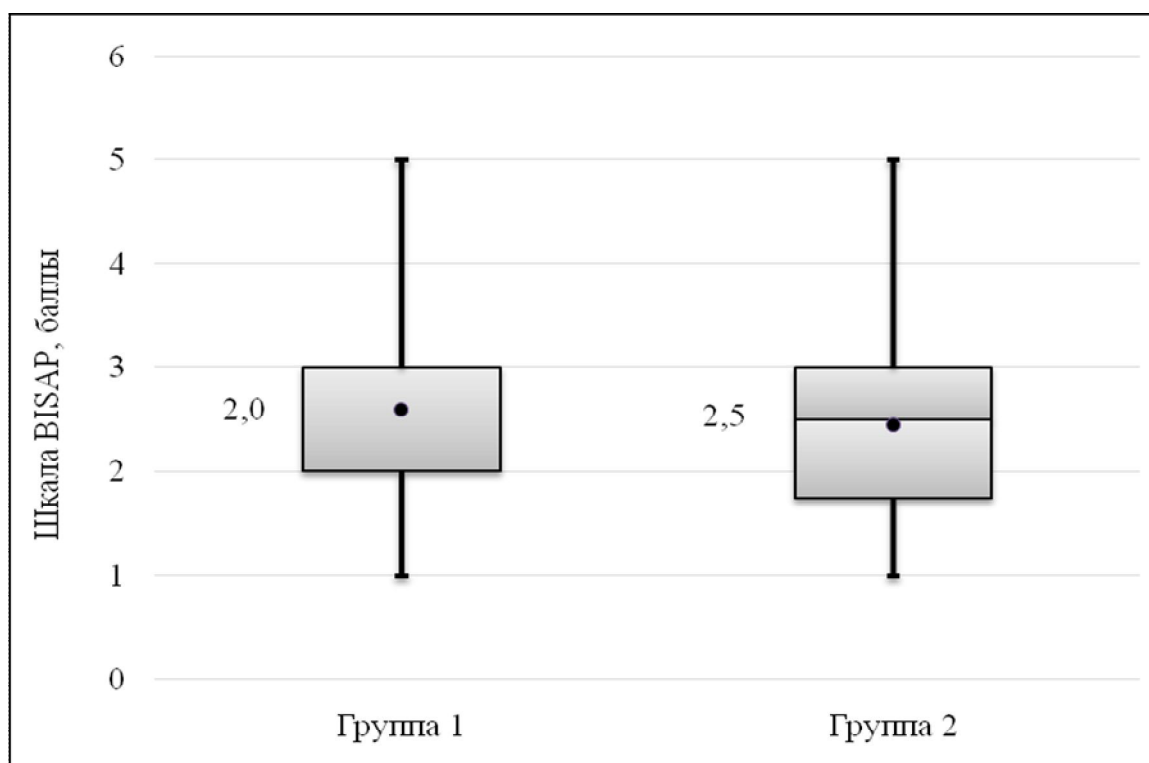
Оценка степени тяжести состояния больных и прогноза заболевания проводилась по вышеуказанным интегральным шкалам, статистически значимых различий в исследуемых группах не обнаружено. Средняя балльная оценка по шкале APACHE II у больных в первые сутки в первой группе составила $Me = 22,5$ [19,25; 26] балла, во второй группе $Me = 20,5$ [19; 27] балла (рисунок 9).



Примечание: $U_{мп} = 192$, $U_{кр} = 138$, следовательно, $U_{мп} > U_{кр}$ и находится в зоне незначимости $p > 0,05$.

Рисунок 9 – Сравнительный анализ групп при поступлении. Шкала APACHE II (диаграмма размаха/box plot)

Шкала BISAP оказалась не менее информативна и активно использовалась нами для оценки тяжести и прогноза заболевания на всех этапах лечения. При поступлении средние оценки в группах были следующие: в первой группе $Me = 2,0 [2; 3]$ балла, во второй группе $Me = 2,5 [1,75; 3]$ балла (рисунок 10).



Примечание: $U_{\text{эмп}} = 187,5$, $U_{\text{кр}} = 138$, следовательно, $U_{\text{эмп}} > U_{\text{кр}}$ и находится в зоне незначимости $p > 0,05$.

Рисунок 10 – Сравнительный анализ групп при поступлении. Шкала BISAP (диаграмма размаха/box plot)

Таким образом, мы отметили, что больные с ТОП алкогольной этиологии в первые 72 часа от начала заболевания имеют схожую тенденцию развития заболевания на начальных этапах, при этом квартильный размах в каждой группе наглядно демонстрирует относительно низкую вариацию основных клинико-лабораторных показателей в первые сутки, несмотря на полиморфность заболевания и разнообразие клинической симптоматики острого панкреатита.

Статистическая однородность генеральной совокупности позволила нам провести дальнейший сравнительный динамический анализ двух групп больных по учетным признакам.

3.1.2 Показания и сроки оперативного вмешательства в исследуемых группах

Следующим этапом исследования стало определение показаний и сроков первого оперативного вмешательства в исследуемых группах.

Несмотря на успехи, достигнутые в оптимизации интенсивной терапии, существенного прогресса в лечении тяжелых его форм не достигнуто. Консервативное лечение тяжелого острого панкреатита, по некоторым данным, приводит к почти 100 % летальности, а хирургическое лечение снижает ее до 30 %. На сегодня большинство хирургических клиник придерживаются рекомендациям Международного консенсуса по острому панкреатиту (2012), рекомендациям Российского общества хирургов (2014): «больные со стерильным панкреатическим некрозом должны лечиться консервативно и лишь в отдельных случаях подвергаться хирургическому лечению». Исходя из этого, при стерильном некротическом процессе многие авторы придерживаются «активно-выжидательной» тактики. В группе сравнения (группа № 2) использовалась вышеизложенная тактическая позиция. Ретроспективный анализ историй болезни в данной группе показал, что основными критериями в принятии решения об оперативном вмешательстве были следующие:

- отсутствие эффекта от проводимого консервативного лечения в течение 5–7 суток от начала лечения;
- косвенные или достоверные признаки инфицирования некротического процесса;
- отрицательная динамика по данным инструментальных методов исследования (УЗИ, КТ, МРТ): появление секвестраций, увеличение размеров жидкостного скопления, парапанкреатического инфильтрата;
- осложнения заболевания: перитонит, перфорация полых органов, аррозивное кровотечение и т. д.

Оценка степени тяжести больных второй группы не включала подсчет интегральных шкал, а носила «эмпирический» характер, основываясь на

динамике отдельных клинических и лабораторных показателей. Однако при анализе историй болезни второй группы объем лабораторно-инструментальных данных оказался достаточным для подсчета интегральных оценок, что и было сделано ретроспективно.

Мы, в свою очередь, полагаем, что современный арсенал комплексной диагностики и интегральной оценки тяжести и прогноза заболевания дают достаточно полное представление о необходимости оперативного вмешательства, не дожидаясь определения адекватности ответа на консервативное лечение. Также полагаем, что задержка с операцией, как правило, приводит к прогрессированию полиорганной недостаточности, местных некротических изменений, компартмент-синдрома и, как следствие, увеличению летальности. Особое внимание должно быть уделено оценке ВБД, как при поступлении, так и при динамическом наблюдении. Анализ первой группы больных при поступлении показал, что внутрибрюшная гипертензия присутствовала у 90 % пациентов с ТОП (n=18), а абдоминальный компартмент-синдром выявлен у 45 % больных (n = 9) (рисунок 11).

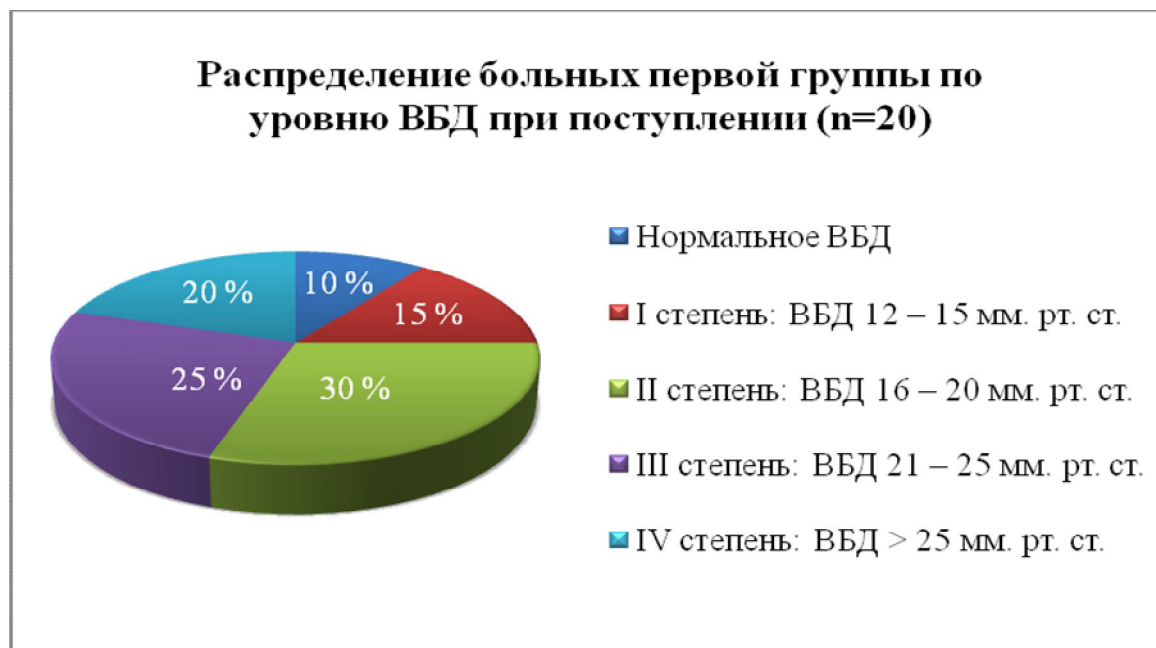
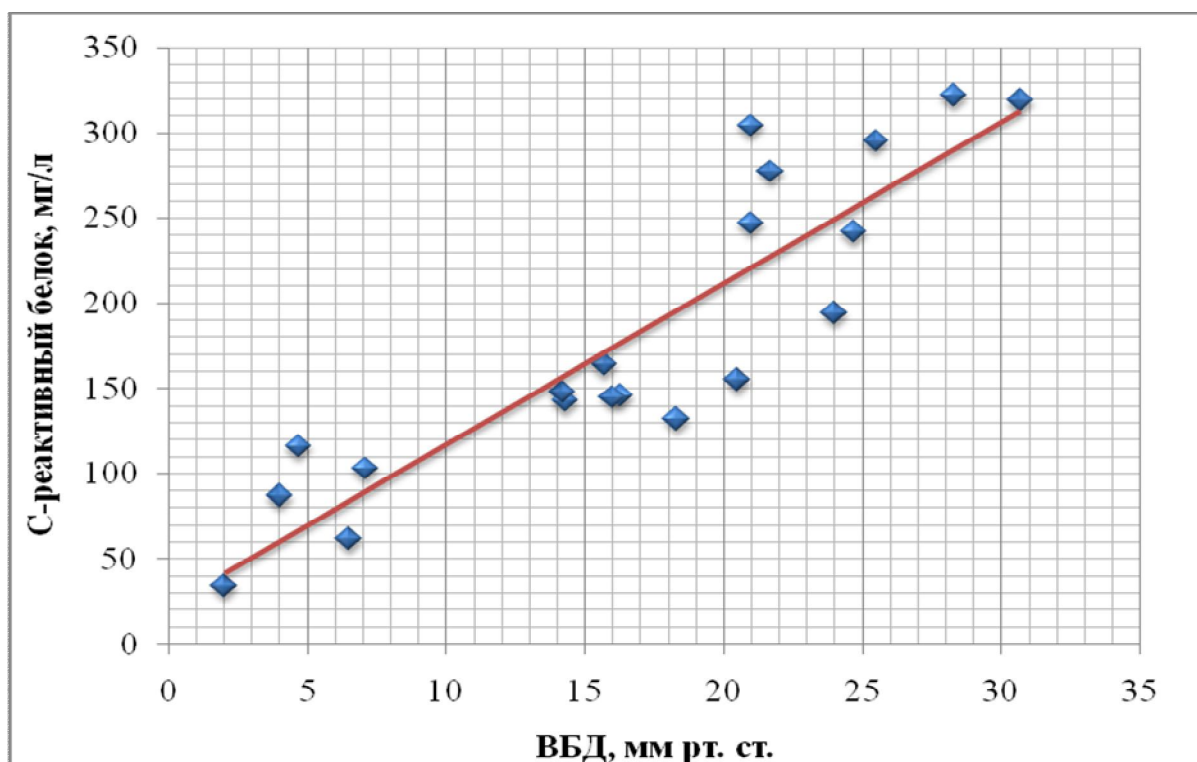


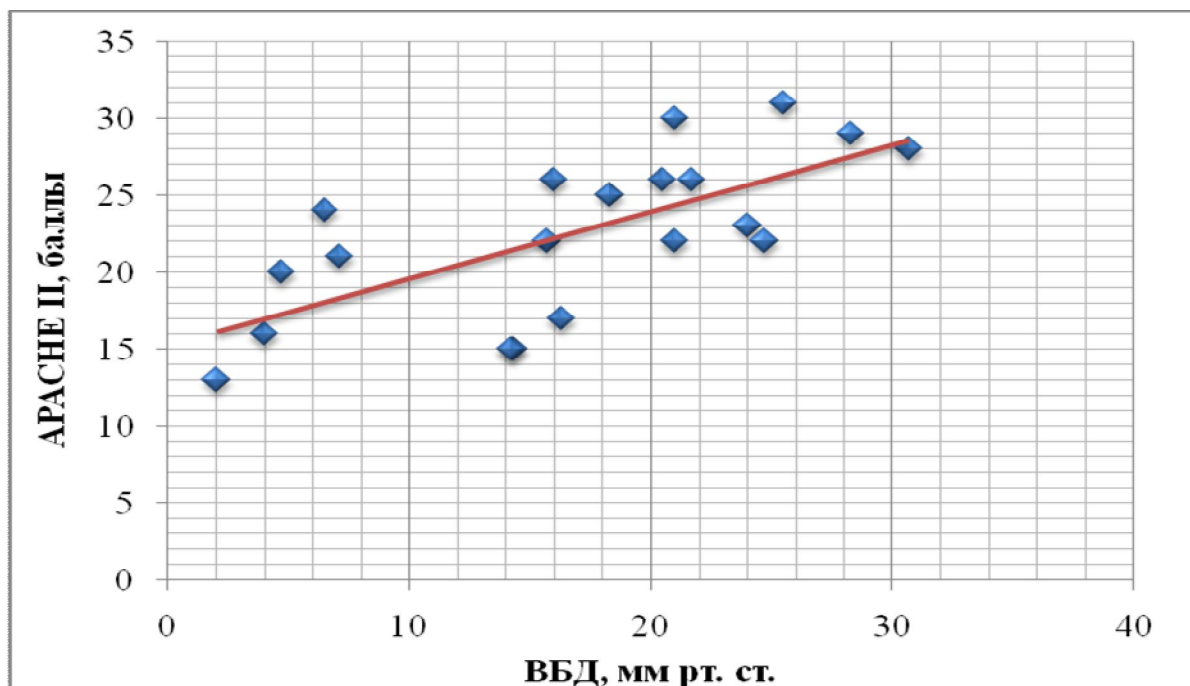
Рисунок 11 – Распределение больных первой группы по уровню внутрибрюшного давления при поступлении

При анализе лечения больных первой группы с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена статистически доказана сильная и средняя прямая корреляционная взаимосвязь показателей СРБ (рисунок 12), балльных оценок APACHE II (рисунок 13) и BISAP (рисунок 14) с уровнем ВБД при поступлении и в первые сутки.



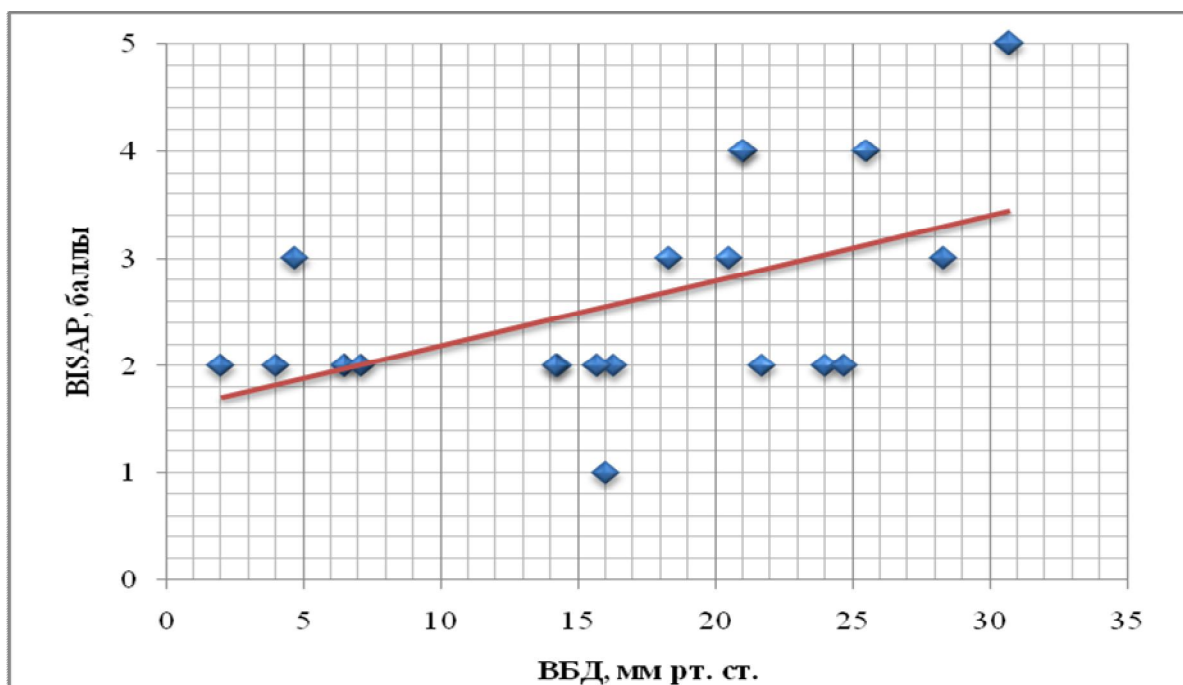
Примечание: X – ВБД, Y – С-реактивный белок. $r = 0,8$, следовательно, связь между признаком Y и фактором X сильная и прямая.

Рисунок 12 – Ранговая корреляционная связь ВБД и СРБ



Примечание: X – ВБД, Y – АРАСНЕ II. $r = 0,7$, следовательно связь между признаком Y и фактором X сильная и прямая.

Рисунок 13 – Ранговая корреляционная связь ВБД и АРАСНЕ II



Примечание: X – ВБД, Y – BISAP. $r = 0,55$, следовательно связь между признаком Y и фактором X средняя и прямая.

Рисунок 14 – Ранговая корреляционная связь ВБД и BISAP

Показанная зависимость учетных признаков позволяет более взвешенно и объективно проводить оценку динамики состояния больного. Нами было отмечено, что данные показатели сохраняют сильную корреляционную связь и в динамике развития заболевания. Так, например, прогрессирование ВБГ влечет за собой повышение СРБ и балльных оценок интегральных шкал. В то же время, доступность и простота оценки ВБД, несомненно, определяют более быстрое принятие решения в тактике лечения больного.

Ключевым критерием для раннего оперативного вмешательства в первой группе больных была стойкая или прогрессирующая ВБГ (18 мм рт. ст. и более) наряду с высокими цифрами СРБ и интегральных шкал, при этом их медианные пиковые значения были следующие:

- интегральная оценка по шкале APACHE II более 25 баллов;
- интегральная оценка по шкале BISAP более 3 баллов;
- уровень С-реактивного белка более 250 мг/л.

В среднем, сроки первого хирургического вмешательства в первой группе составили $Me = 2,8$ суток (диапазон от 1 до 4 суток с момента поступления), тогда как в группе сравнения первое оперативное вмешательство в среднем выполнялось на $Me = 12,3$ сутки (диапазон от 9 до 21 суток с момента поступления) (рисунок 15).

Рисунок 15 – Сроки выполнения операции (диаграмма размаха/box plot)

Таблица 6 – Средние показатели учетных признаков в день операции

Значение	Группа № 1			Группа № 2		
	СРБ (мг/л)*	APACHE II (баллы)**	BISAP (баллы)***	СРБ мг/л*	APACHE II (баллы)**	BISAP (баллы)***
<i>Медиана (Me)</i>	272,5	29,5	3,5	317,5	34	4
<i>Квартили</i> <i>[0,25;0,75]</i>	[201,75; 294,5]	[26; 31,25]	[3; 4]	[297,75; 376,25]	[33; 36]	[4; 5]

Примечания:

* - достоверность различий в двух группах по СРБ $p < 0,05$;

** - достоверность различий в двух группах по APACHE II $p < 0,05$;

*** - достоверность различий в двух группах по BISAP $p < 0,05$.

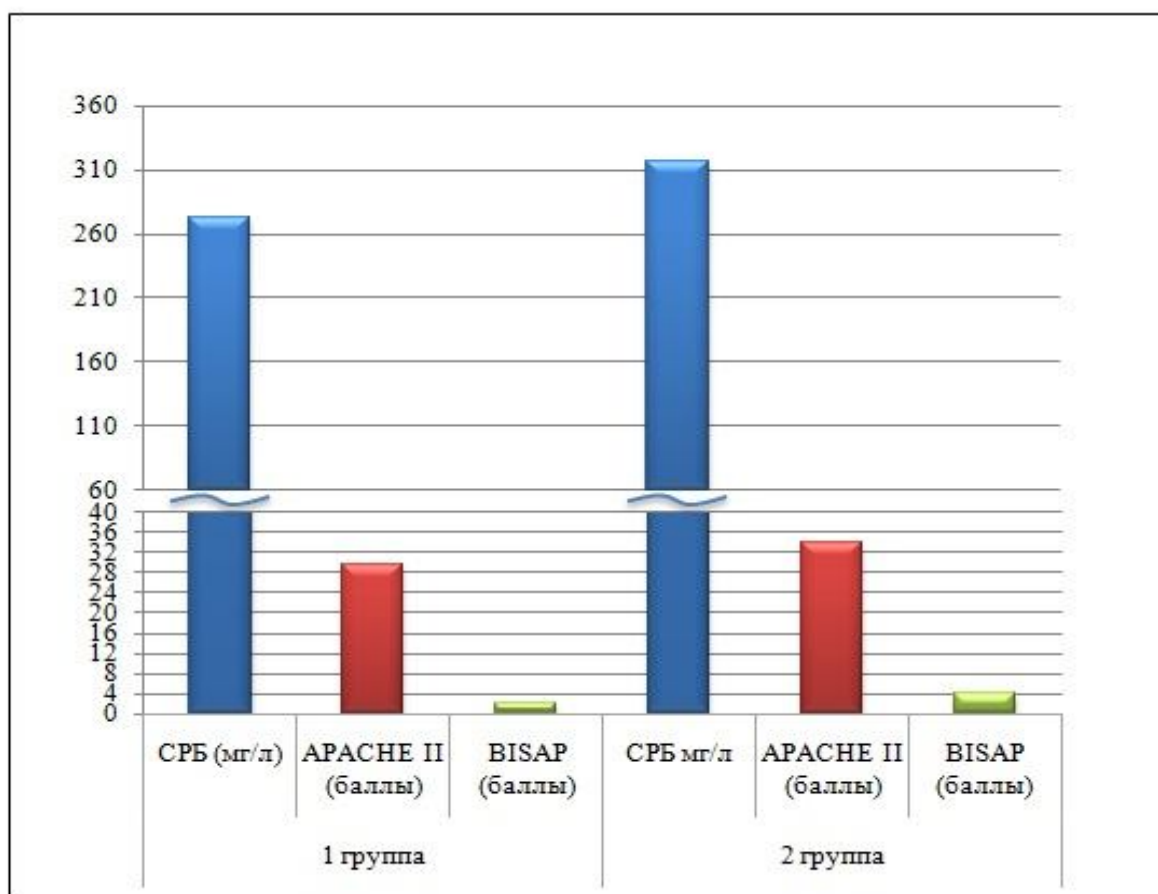


Рисунок 16 – Показатели СРБ, АРАСНЕ II и ВІSАР на момент операции

Суммируя полученные результаты, мы пришли к выводу, что во второй группе отсутствие комплексной оценки степени тяжести состояния больных и приверженность тактической позиции «ждать и наблюдать» приводит к более поздним срокам выполнения операции, вместе с тем и более тяжелым состоянием больных к моменту операции.

Из представленных данных видно, что уровень СРБ и балльных оценок по шкалам АРАСНЕ II и ВІSАР достоверно отличались в первой и второй группах в день оперативного вмешательства, и показатели во второй группе были значимо выше ($p < 0,05$).

3.1.3 Хирургическое лечение и динамика учетных показателей после операции

В обеих группах предпочтение отдавали срединной лапаротомии. Объем вмешательства при лапаротомии несколько отличался в группах сравнения. Так, в *группе № 2* прослеживается склонность к дренирующим операциям в соответствии с существующими рекомендациями (Савельев В. С. и соавт., 2008; Корымасов Е. А. и соавт., 2010). В основном, хирургические вмешательства включали:

- секвестрэктомию;
- санацию и дренирование (2–3 трубчатыми дренажами);
- мобилизацию двенадцатиперстной кишки по Кохеру при локализации некротического процесса в области головки ПЖ;
- мобилизацию забрюшинных пространств по боковым переходным складкам восходящей и нисходящей ободочной кишки при параколярных флегмонах;
- дренирование брюшной полости и малого таза.

Последующие операции проводились «по требованию», среднее суммарное количество релапаротомий и перевязок под наркозом во второй группе составило $Me = 10,4$.

В *группе № 1* первое оперативное вмешательство в силу ранних сроков, было направлено на декомпрессию брюшной полости. Выполнялась лапаротомия с ушиванием только кожи. Ни одно раннее оперативное вмешательство не преследовало цели вскрытия забрюшинного пространства в виду возможного инфицирования очагов некроза. В последующем проводились этапные санационные ревизии и некрсеквестрэктомии, среднее количество которых составило $Me = 6,2$.

Нами проведен анализ изменения показателей СРБ и интегральных шкал после первого оперативного вмешательства. Несмотря на общую тенденцию к снижению вышеуказанных показателей в обеих группах, с помощью построения интервальных ранговых динамических рядов наглядно прослеживается более

регрессивный темп убыли в первой группе. Мы полагаем, что объясняется это, в первую очередь, разрешением абдоминального компартмент-синдрома или стойкой ВБГ, что приводит к регрессу проявлений полиорганной недостаточности, а во-вторых, созданием условий для отграничения воспалительного процесса во время операции и адекватным наружным дренированием в послеоперационном периоде. Оперативное вмешательство уже на первые сутки после лапаротомии приводит к купированию АКС и на 2–3 сутки к нормализации ВБД (рисунок 17).

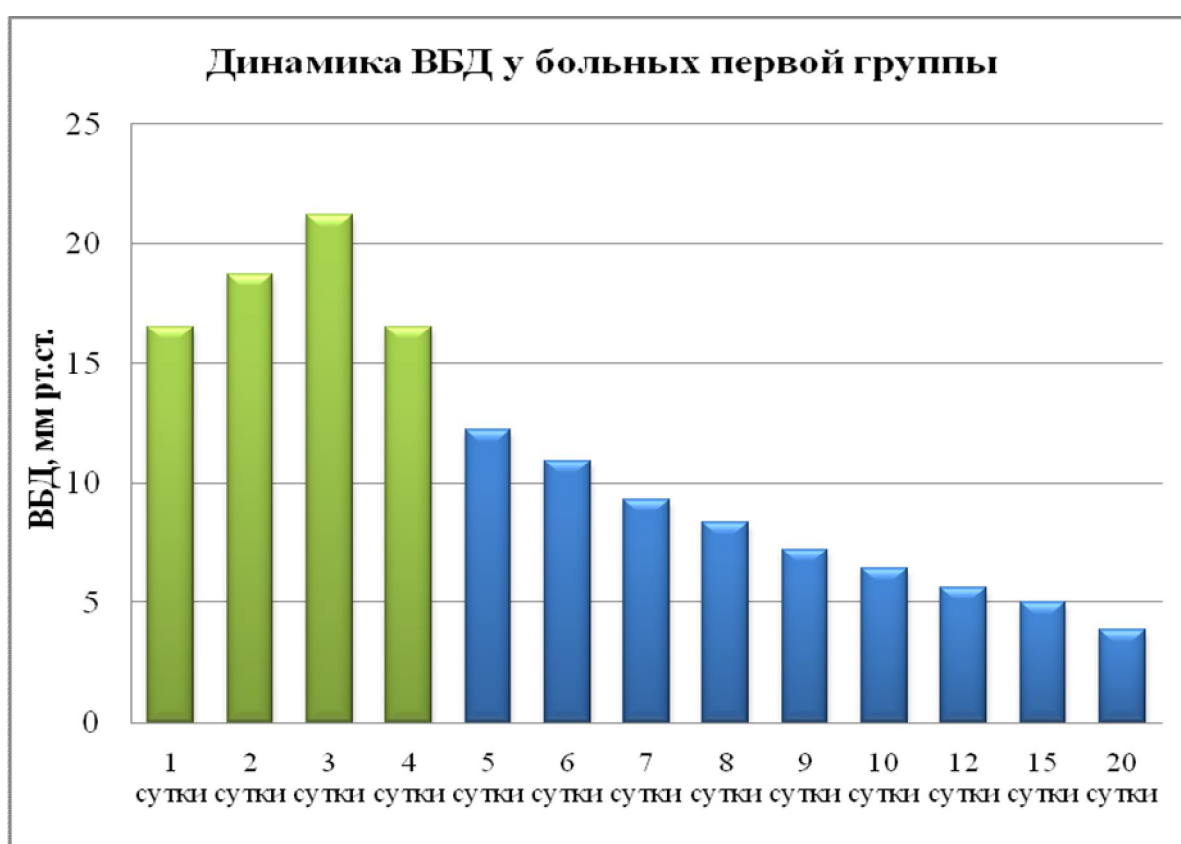


Рисунок 17 – Динамика ВБД у больных первой группы (сроки операции 1–4 сутки с момента поступления)

Соответственно, общая положительная динамика нашла отражение и в регрессе интегральных оценок и уровне СРБ. Сравнительные данные изменения в обеих группах отражены в рисунках 18, 19 и 20 и таблицах 7, 8 и 9.

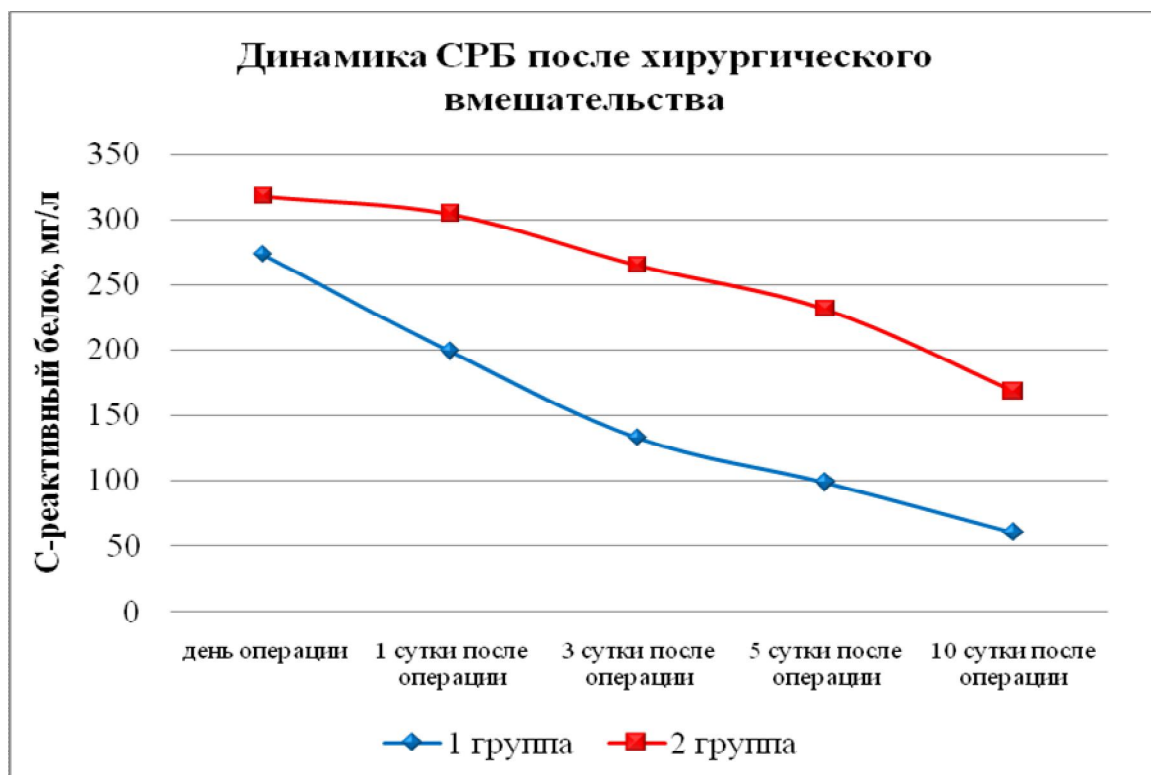


Рисунок 18 – Динамика СРБ после хирургического вмешательства
в абсолютных значениях

Таблица 7 – Темп убыли (Ту) С-реактивного белка после хирургического вмешательства в процентных значениях

Группы	Темп убыли			
	1 сутки после операции	3 сутки после операции	5 сутки после операции	10 сутки после операции
Группа № 1	–14,6 %	–43,4 %	–57,6 %	–74,1 %
Группа № 2	–4,1 %	–16,7 %	–27,2 %	–46,9 %

Несмотря на снижение СРБ после операции и в первой, и во второй группах, объективно видно, что снижение показателя в первой группе происходит с большим процентным регрессом уже на первые сутки (14,6 % и 4,1 % соответственно), достигая 74 % и 47% соответственно на 10 сутки от дня операции.

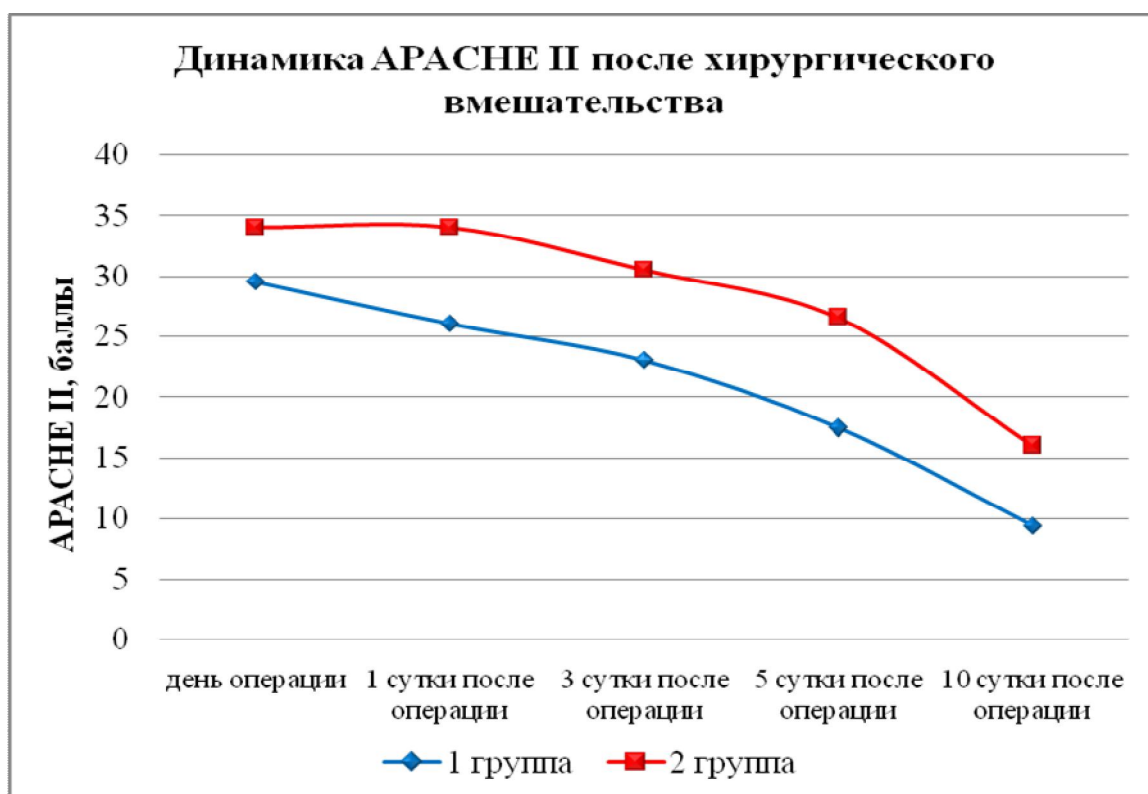


Рисунок 19 – Динамика АРАСНЕ II после хирургического вмешательства в абсолютных значениях

Таблица 8 – Темп убыли (Ту) АРАСНЕ II после хирургического вмешательства в процентных значениях

Группы	Темп убыли			
	1 сутки после операции	3 сутки после операции	5 сутки после операции	10 сутки после операции
Группа № 1	–11,9 %	–22,0 %	–40,6 %	–67,8 %
Группа № 2	0,0 %	–10,2 %	–22,1 %	–42,9 %

Такую же картину мы отметили при изучении интегральных показателей АРАСНЕ II. Из приведенного графика и таблицы очевидно, что у больных второй группы тяжесть состояния практически не меняется в течение суток после операции, незначительно снижаясь на третьи и пятые сутки, и остается тяжелым даже на 10 сутки после операции.

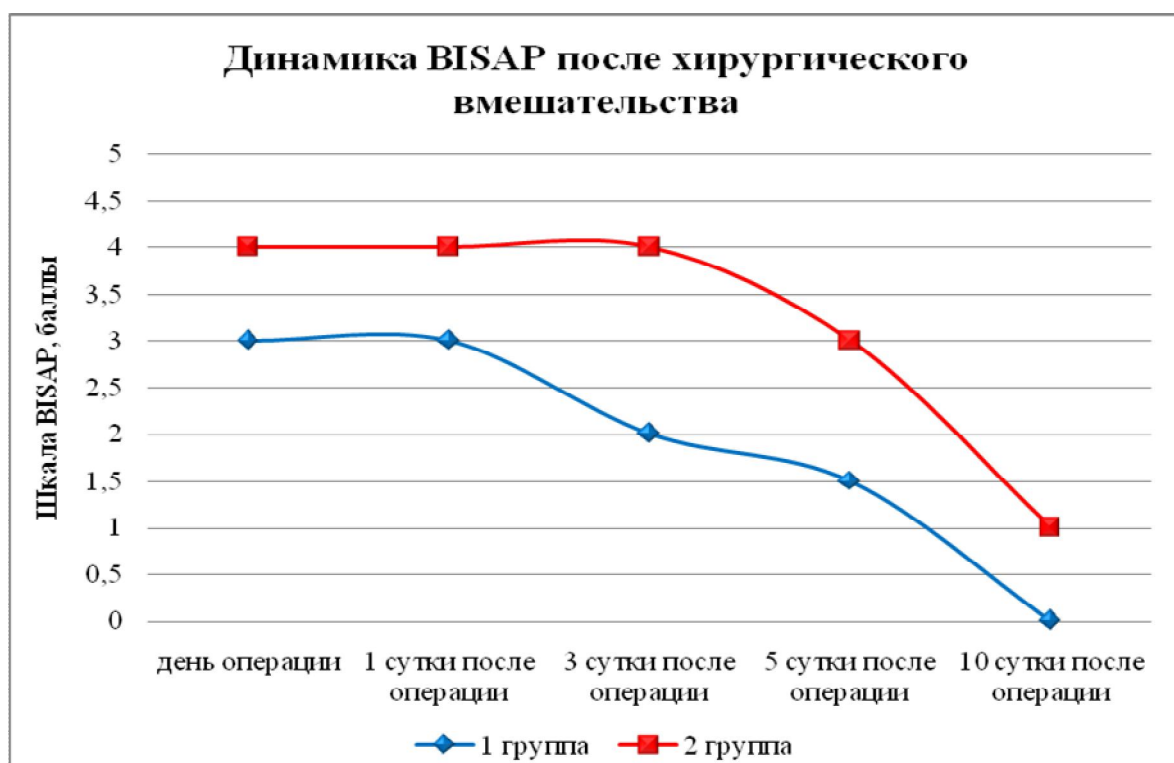


Рисунок 20 – Динамика BISAP после хирургического вмешательства в абсолютных значениях

Таблица 9 – Темп убыли (Tu) BISAP после хирургического вмешательства в процентных значениях

Группы	Темп убыли			
	1 сутки после операции	3 сутки после операции	5 сутки после операции	10 сутки после операции
Группа № 1	0,0 %	–33,0 %	–50,0 %	–100,0 %
Группа № 2	0,0 %	0,0 %	–25,0 %	–75,0 %

В отношении динамики интегральных оценок по BISAP на следующие сутки после операции прогноз летальности все еще остается высоким, однако, в первой группе больных уже на третьи сутки прогноз летальности снижается, а на пятые сутки после операции становится минимальным. Несколько иначе развивается ситуация во второй группе, где более пяти суток прогноз летальности все еще остается высоким. На 10 сутки прогноз летальности так же становится минимальным. Это, по нашему мнению связано и с тем, что основная масса

летальных исходов во второй группе зафиксирована в период до семи суток после оперативного вмешательства.

3.1.4 КТ-конфигурация некроза поджелудочной железы

Компьютерная томография с контрастированием остается стандартным и одним из наиболее информативных методов диагностики некроза ПЖ. Однако, показано, что предложенная ранее и наиболее популярная компьютерная классификация по Balthazar, основанная на объеме некроза ПЖ и количестве ЖС, в настоящее время не имеет преимуществ в оценке тяжести перед клиническими и лабораторными тестами. Кроме того, она не дает информацию, необходимую для разработки дифференцированного подхода к лечению, в том числе не отражает необходимость в оперативном вмешательстве. Из этих соображений, как отмечено во второй главе, мы использовали классификацию конфигурации некроза ПЖ (Дюжева Т. Г. и соавт. 2009) [23].

В первой группе больных КТ брюшной полости с контрастированием проводилась всем больным со вторых суток с момента поступления ($Me = 2,4$, диапазон 2–4 сутки с момента поступления). Несмотря на известный факт о развитии некротических процессов в ПЖ в первые трое суток и рекомендованные некоторыми авторами сроки выполнения компьютерной томографии с пятых суток, нами не отмечено затруднений в визуализации некротических процессов и парапанкреатических изменений, что подтверждается и многими российским и зарубежными авторами. Во второй группе больных первое МСКТ исследование проведено 15 больным в сроки с пятых до 11 суток, $Me = 7,2$.

Исследование томографических снимков показало, что возможность появления «внутреннего панкреатического свища» при наличии жизнеспособной паренхимы поджелудочной железы дистальнее очагов некроза была (Тип А) выявлена у 10 больных в первой группе и у семи больных во второй группе. У трех больных первой группы и двух больных второй группы очаг некроза находился в области хвоста поджелудочной железы. Дистальнее не выявлено

жизнеспособной паренхимы, соответственно, вероятность поступления панкреатического сока в забрюшинное пространство была значительно меньше (Тип В). У семи больных первой группы и шести больных второй группы выявлены некротические изменения в нескольких отделах поджелудочной железы (Тип С).

В таблице 10 представлены распределение больных в обеих группах в зависимости от КТ-конфигурации некроза ПЖ.

Таблица 10 – КТ-конфигурация некроза ПЖ

Локализация и глубина некроза ПЖ		Группа № 1 (n = 20)	Группа № 2 (n = 15)
Тип А	1 (некроз менее 50 %)	1	1
	2 (некроз более 50 %)	5	3
	3 (полный поперечный некроз)	4	3
Тип В	1 (некроз менее 50 %)	1	—
	2 (некроз более 50 %)	1	1
	3 (полный поперечный некроз)	1	1
Тип С	1 (некроз менее 50 %)	—	—
	2 (некроз более 50 %)	4	3
	3 (полный поперечный некроз)	3	3

Примечательно, что все оперированные больные преимущественно имеют глубокие или полные поперечные некрозы с преимущественным поражением головки ПЖ или ее нескольких отделов. Стоит так же отметить, что эти больные оперированы в более ранние сроки.

Дальнейший анализ историй болезни, протоколов операции и динамических КТ-исследований показал, что частота развития распространенного парапанкреатита (РП) у больных с наличием глубоких некрозов ПЖ (от 50 % поперечного сечения ПЖ до полного поперечного некроза) в головке

поджелудочной железы (типы А 2, А 3) или нескольких ее отделах (типы С 2, С 3) значительно выше, чем в группе с некрозом дистальных отделов ПЖ (типы В 1, В 2, В 3) и поражением головки ПЖ с глубиной некроза менее 50 % (Тип А 1) ($p < 0,05$). Статистически доказано, что у больных с типами А 2, А 3 и типами С 2, С 3 жидкостные образования значимо преобладают над инфильтративными изменениями ($p < 0,05$). Ситуации аналогичны в обеих группах и статистически не отличались ($p > 0,05$), поэтому объединены в генеральную совокупность и представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Частота развития распространенного парапанкреатита (РП) и соотношение жидкостных скоплений (ЖС) к инфильтративным изменениям в зависимости от локализации и глубины поперечного некроза поджелудочной железы

Конфигурация	Частота развития распространенного парапанкреатита	Жидкостные скопления/ инфильтративные изменения
Тип А 1	50 %	ЖС > ИИ ЖС 100 мл
Тип А 2	75 %	ЖС > ИИ ЖС 150±26 мл
Тип А 3	100 %	
Тип В 1	0 %	ЖС < ИИ ЖС 52±16 мл
Тип В 2	0 %	
Тип В 3	50 %	
Тип С 2	57 %	ЖС ≥ ИИ ЖС 84±17 мл
Тип С 3	100 %	ЖС > ИИ ЖС 232±42 мл

Не менее интересным оказался факт более тяжелого состояния больных при типах А 2, А 3, С 2, С 3 в сравнении с поперечным некрозом менее 50 % и

дистальной локализации некротического процесса в ПЖ (рисунок 21).

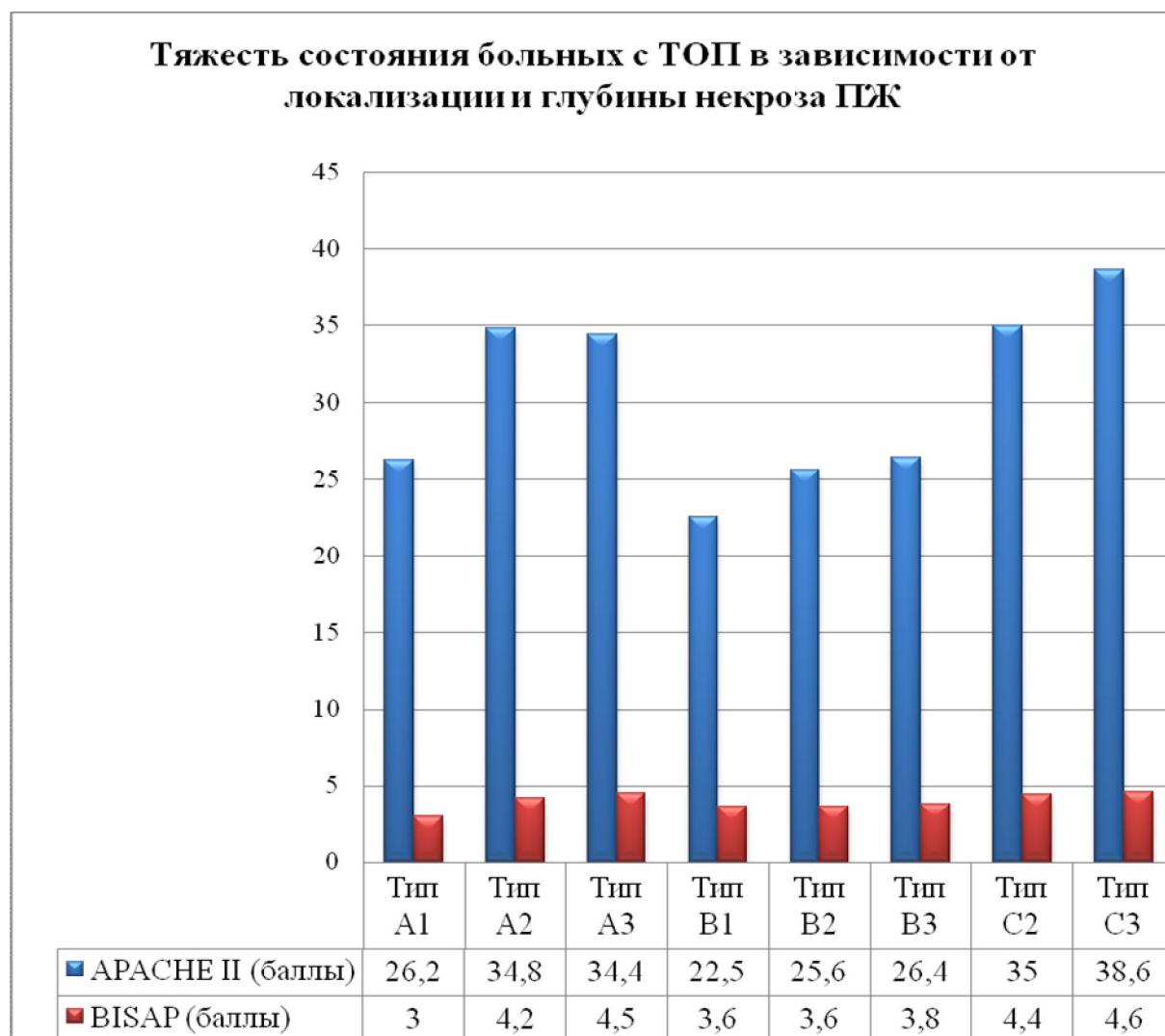


Рисунок 21 – Тяжесть состояния больных с ТОП в зависимости от локализации и глубины некроза поджелудочной железы

Как видно из рисунка 21, при поперечном некрозе ПЖ 50 % и более тяжесть состояния больных приобретает более неблагоприятный характер, в особенности, при поражении головки или нескольких отделов поджелудочной железы, что, очевидно, связано с повреждением главного панкреатического протока, развитием «внутреннего панкреатического свища», и, как следствие, развитием распространенного парапанкреатита и более прогрессирующим течением заболевания. Обратная картина у больных с дистальным поражением ПЖ и/или

глубиной поперечного некроза менее 50 %.

Ниже приведены примеры различной конфигурации ПЖ у исследуемых больных.

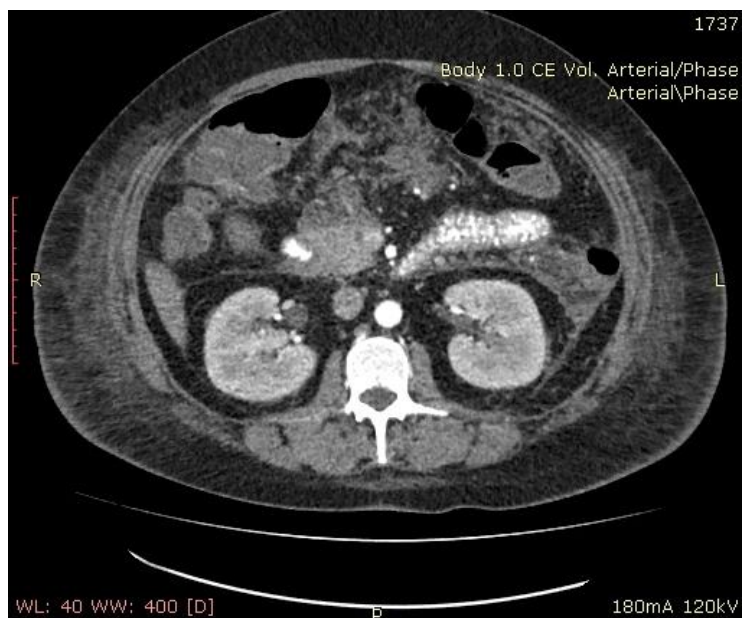


Рисунок 22 – Тип А 1: Поражение головки поджелудочной железы с глубиной некроза менее 50 %

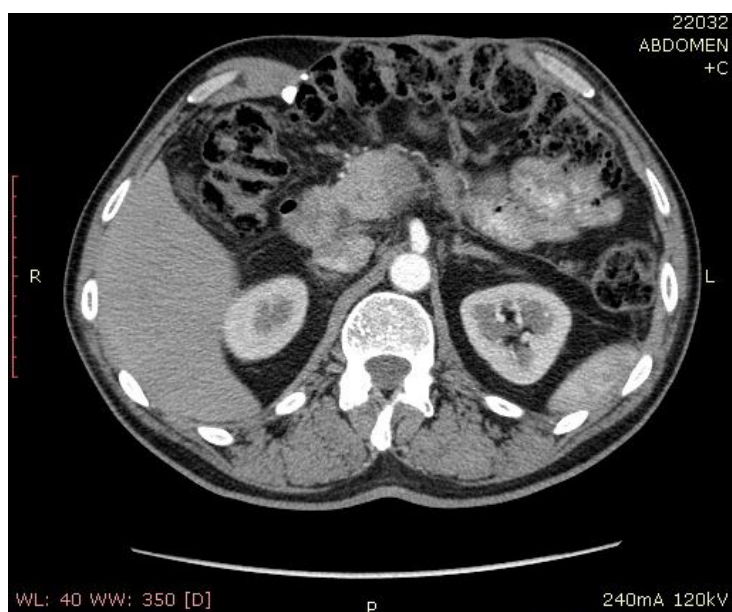


Рисунок 23 – Тип А 2: Поражение головки поджелудочной железы с глубиной некроза 50 %



Рисунок 24 – Тип В 1: Поражение дистальных отделов поджелудочной железы с глубиной некроза менее 50 %



Рисунок 25 – Тип В 2: Поражение дистальных отделов поджелудочной железы с глубиной некроза 50 %



Рисунок 26 – Тип В 3: Поражение головки поджелудочной железы с глубиной некроза более 50 %

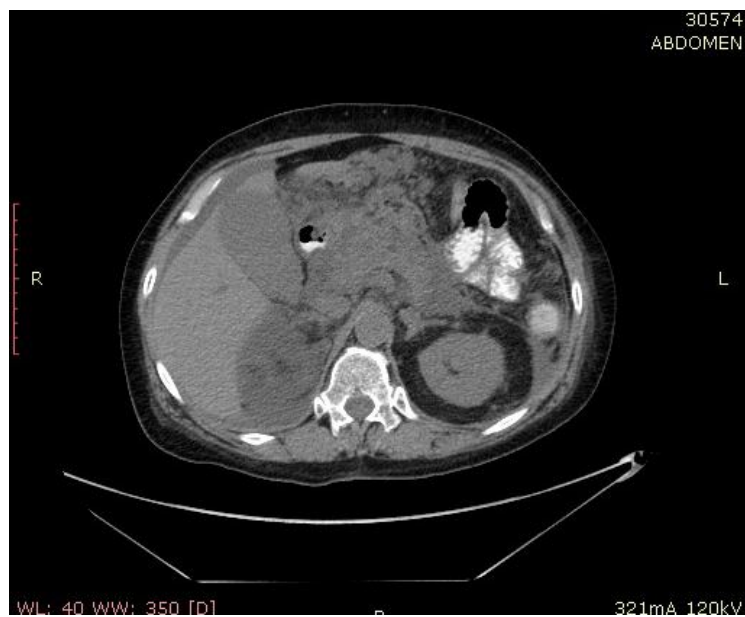


Рисунок 27 – Тип С 2: Поражение нескольких отделов поджелудочной железы с глубиной некроза 50 %



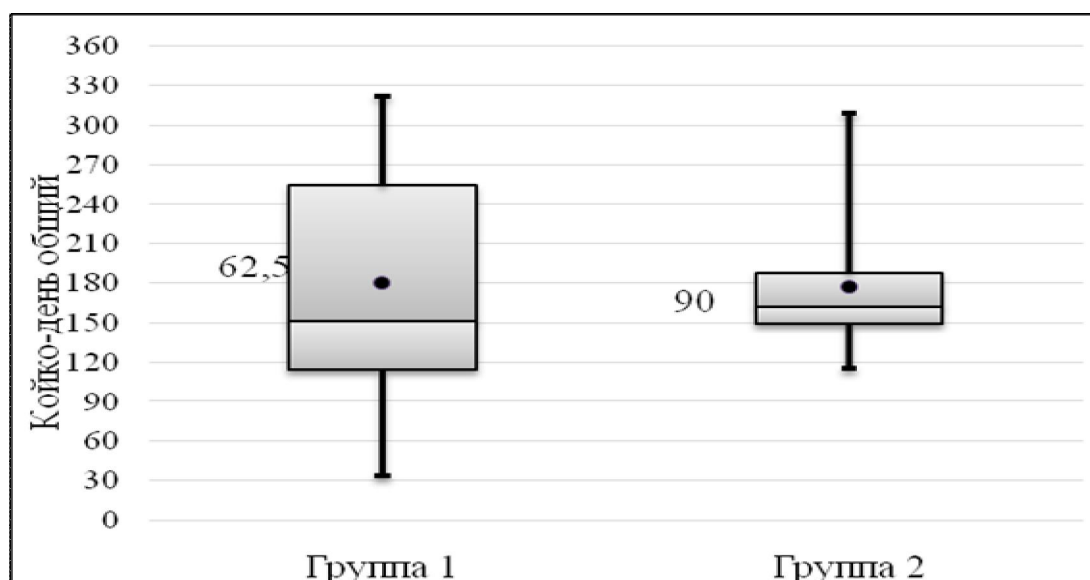
Рисунок 28 – Тип С 3: Поражение нескольких отделов поджелудочной железы с глубиной некроза более 50 %

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что конфигурация некроза ПЖ является определяющим фактором формирования «внутреннего панкреатического свища» и, следовательно, распространенного парапанкреатита, который представляет главную опасность для жизни больного и является прогностически неблагоприятным фактором, и ставит вопрос о проведении хирургических вмешательств на ранних стадиях.

3.1.5 Общие результаты лечения в исследуемых группах

Результаты ретроспективного исследования оказались следующими:

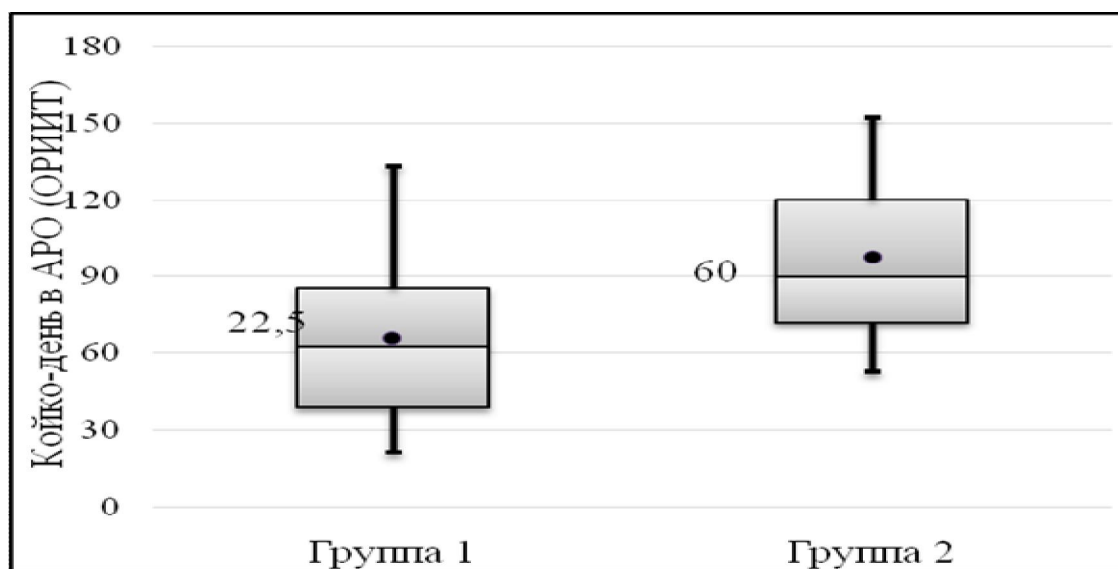
- общий койко-день (рисунок 29) составил в первой группе $Me = 62,5$ дня, во второй группе $Me = 90,0$ дней.



Примечание: $U_{\text{мп}} = 65$, $U_{\text{кр}} = 82$, следовательно, $U_{\text{мп}} < U_{\text{кр}}$ и находится в зоне значимости $p < 0,05$.

Рисунок 29 – Общий койко-день (диаграмма размаха/box plot)

- общее количество дней в АРО (ОРИИТ) (рисунок 30) составил в первой группе $Me = 22,5$ дня, во второй группе $Me = 60,0$ дней.



Примечание: $U_{\text{мп}} = 46$, $U_{\text{кр}} = 82$, следовательно, $U_{\text{мп}} < U_{\text{кр}}$ и находится в зоне значимости $p < 0,05$.

Рисунок 30 – Общее количество койко-дней в АРО (ОРИИТ) (диаграмма размаха/box plot)

- общая летальность после операции (таблица 12) в первой группе составила двое больных, что соответствует 10 %, тогда как во второй группе семь больных, что соответствует 35 %.

Таблица 12 – Летальность в исследуемых группах

Показатель	Группа № 1		Группа № 2	
	абс.	отн.	абс.	отн.
Летальность	2	10 %	7	35 %
Примечание: Согласно угловому критерию Фишера, $\varphi^*_{\text{эм}} = 1,967$. Полученное эмпирическое значение φ^* находится в зоне значимости.				

3.2 Результаты проспективного исследования

3.2.1 Методология ВЭЖХ в оценке прогноза течения тяжелого острого панкреатита

Хроматографические методы применяются достаточно широко в современной медицине: с их помощью определяют белковые фракции сыворотки крови, уровень сахара в моче, концентрации тех или иных лекарственных препаратов в сыворотке крови. Они позволяют оптимальным способом получить информацию о биохимических процессах в организме, но отсутствие доступных вычислительных мощностей и алгоритмов не позволяло в должной мере проанализировать полученные данные. Решение данной проблемы появилось только в наши дни в связи с развитием программного и аппаратного обеспечения технологии параллельных вычислений.

Наше исследование основано на многолетнем опыте использования ВЭЖХ в разделении сложных химических смесей, лекарственных препаратов, метаболитов сыворотки крови, накопленном на базе Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск).

Всего проведено исследование 81 пробы сыворотки крови методом ВЭЖХ и сформирован общий банк всех выявленных метаболитов. Среди исследованных

проб 25 человек – здоровые доноры крови, 27 человек – больные острым панкреатитом в нетяжелой форме (легкий и средней тяжести), 29 человек – больные тяжелым острым панкреатитом. Полученный с помощью ВЭЖХ банк метаболитов содержал 814 веществ, большинство из которых встречаются однократно. Каждый метаболит характеризуется объемом удерживания и спектральными отношениями. При этом спектральные отношения (характеристика ультрафиолетового спектра поглощения веществом) рассчитывали как отношение поглощения света на измеренной длине по отношению к опорной длине волны. Применительно к хроматографическому пику спектральное отношение рассчитано как отношение площадей пика на двух длинах волн – исследуемой и опорной. В качестве опорной принята длина волны 210 нм. Спектральное отношение – величина безразмерная, которая зависит только от химической структуры вещества и не зависит от его концентрации в линейном диапазоне измерений. Почти все полученные на хроматограммах пики являлись олигопептидами, пептидами или низкомолекулярными белками. Идентификация химической структуры выделенных веществ представляет собой большую академическую задачу и в рамках данной работы не проводилась.

Предварительно для определения и обоснования диагностической значимости пиков патологических метаболитов сформирована таблица 13, в которой представлены характеристики пиков патологических метаболитов, соответствующих тяжелому течению острого панкреатита, где: V_r – объем удерживания пика в мкл, $A_{220/210}$ – спектральное отношение (отношение площади пика на 220 нм к площади пика на 210 нм).

После разметки хроматографических пиков метаболитов и определения их спектральных отношений и объема удерживания, проверяли наличие в образце патологических пиков из таблицы 13.

У каждого из 29 больных тяжелой формой панкреатита на хроматограмме сыворотки крови были найдены пики из таблицы 13. При этом патологические пики из таблицы отсутствовали как у здоровых людей, так и у больных нетяжелой формой.

Таблица 13 – Характеристика пиков патологических метаболитов, соответствующих тяжелому течению острого панкреатита

Пик	V _r , мкл	A _{220/210}	A _{230/210}	A _{240/210}	A _{250/210}	A _{260/210}	A _{280/210}	A _{300/210}
1	860	1,16	0,77	0,18	0,06	0,15	0,31	0,05
2	863	0,12	0	0	0,01	0,01	0	0
3	1 383	1,42	0,28	0	0	0,01	0,23	0
4	1 517	1,15	0,38	0,06	0,07	0,11	0,15	0
5	1 819	0,69	0,39	0,27	0,37	0,33	0,08	0,07
6	2 316	0,65	0	0	0	0	0	0
7	2 584	1,91	2,62	1,79	0,27	0,05	0,01	0
8	2 672	1,78	2,30	1,54	0,20	0	0	0
9	2 853	1,25	1,85	1,62	0,53	0,04	0,02	0
10	3 069	1,19	1,90	1,89	0,77	0,01	0	0
11	3 773	0,08	0	0	0	0	0	0
12	3 905	1,20	1,69	1,39	0,39	0	0	0
13	4 034	0	0	0	0	0	0	0
Примечания: V_r – объем удерживания пика в мкл.; A_{220/210} – спектральное отношение (отношение площади пика на 220 нм к площади пика на 210 нм).								

Далее для определения потенциальных маркеров ТОП проведен сравнительный анализ хроматограмм трех вышеуказанных групп. Для каждого метаболита вычислено среднее значение площади с доверительным интервалом $p = 0,95$ в каждой группе и частота встречаемости в группе. Нормальный метаболит определяли как потенциальный маркер если он встречался не реже 40 % в одной из групп и разница средних концентрация была не менее, чем в два раза. Если метаболит не встречается в группе здоровых доноров, то он относится к патологическим метаболитам и вносится в отдельную таблицу. Критерий значимости патологических метаболитов – встречаемость не реже 20 % внутри группы.

Для выявления значимых метаболитов, разделяющих группы был применен

метод дискриминантного анализа, относящийся к методам многомерного статистического анализа и составлена диаграмма рассеяния проб сыворотки здоровых доноров, больных панкреатитом в нетяжелой и в тяжелой форме (рисунок 31).

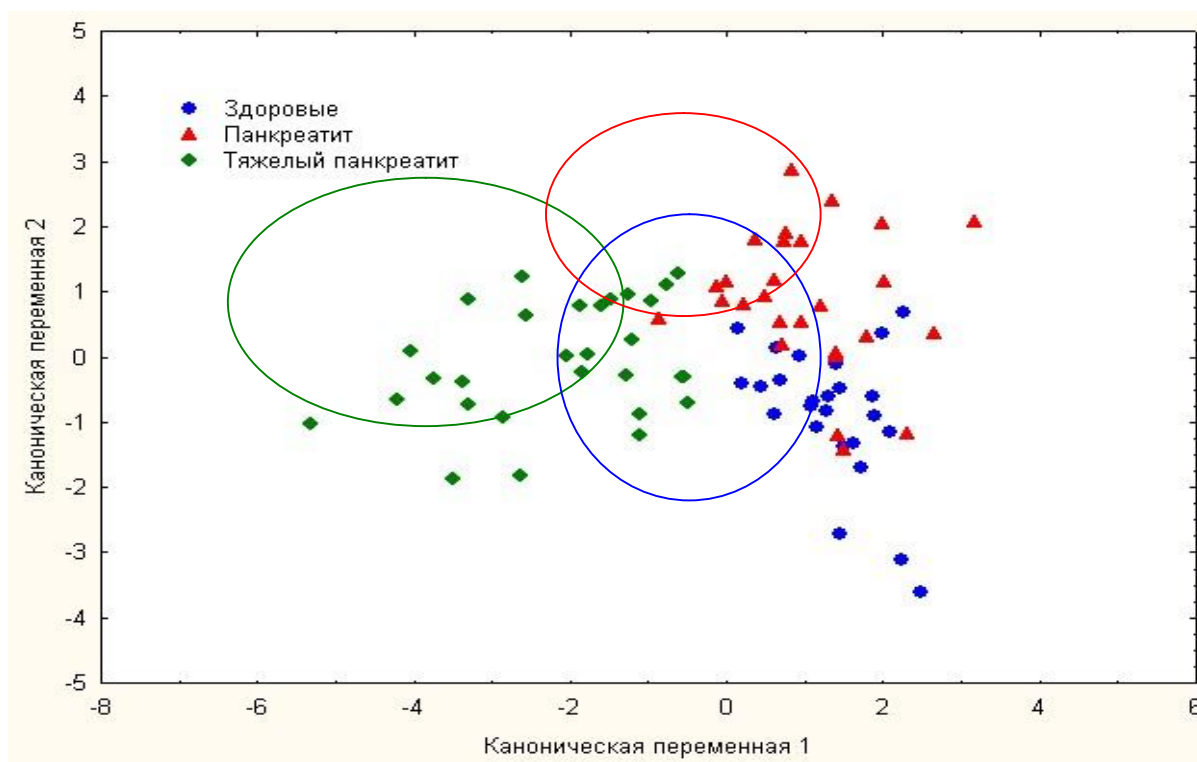


Рисунок 31 – Диаграмма рассеяния проб сыворотки здоровых доноров, больных панкреатитом с нетяжелой и тяжелой формах

3.2.2 Нормальные метаболиты сыворотки крови человека при тяжелом остром панкреатите

После обработки данных выделено семь переменных, которые вносят наибольший вклад в канонические функции. Средние концентрации значащих переменных представлены на рисунке 32. Частота встречаемости этих метаболитов внутри каждой выборки в таблице 14.



Рисунок 32 – Средние концентрации нормальных метаболитов

Таблица 14 – Частота встречаемости нормальных метаболитов маркеров тяжелого течения панкреатита в разных группах

Метаболит	Д01-37	Д01-26	Д01-35	Д02-05	Д02-45	Д03-33	Д03-31
$N_{\text{здоровые}}$	25 (100 %)	22 (88 %)	15 (60 %)	13 (52 %)	24 (96 %)	16 (64 %)	12 (48 %)
$N_{\text{панкреатит}}$	26 (96 %)	24 (89 %)	17 (63 %)	12 (44 %)	19 (70 %)	22 (81 %)	11 (41 %)
$N_{\text{тяжелые}}$	25 (86 %)	23 (79 %)	21 (72 %)	27 (93 %)	1 (3 %)	2 (7 %)	9 (31 %)

Примечания:

N – частота встречаемости;

ПТ – литера (здоровый донор).

Средняя концентрация метаболитов Д01-37, Д02-05, Д01-26 у больных тяжелым панкреатитом возрастает более, чем в два раза по сравнению с

нетяжелой формой, при этом доверительные интервалы не пересекаются. Доверительные интервалы для метаболитов Д01-35 и Д03-31 значительно пересекаются, хотя средние концентрации при этом вырастают в 1,5 раза. Мы считаем, что данные метаболиты можно считать маркерами. Интересно поведение метаболитов Д02-45 и Д03-33, они часто встречаются как у больных нетяжелой формой панкреатита, так и у здоровых, но при этом практически отсутствуют у больных тяжелой формой.

3.2.3 Патологические метаболиты сыворотки крови человека при тяжелом остром панкреатите

При обработке данных была выявлена группа метаболитов, встречающихся только у больных с тяжелой формой не менее чем в 20 % проб (см. таблицу 13). Всего таких метаболитов обнаружено 13. Частота встречаемости данных метаболитов представлена в таблице 17. Эти метаболиты в полной мере являются маркерами заболевания и их появление, свидетельствует о начале некротических процессов. Учитывая, что пробы у тяжелых больных взяты на момент пиковых показателей СРБ, интегральных шкал и ВБД, т. е. в момент принятия решения об операции, данные маркеры сигнализируют о неблагоприятном течении заболевания и являются прогностическими.

Таблица 15 – Метаболиты, встречающиеся только у больных тяжелой формой панкреатита с частотой встречаемости (*N*) не ниже 20 %

Имя	ПТ01- 17	ПТ01- 14	ПТ05- 30	ПТ02- 43	ПТ01- 10	ПТ06- 26	ПТ03- 42	ПТ02- 25	ПТ01- 02	ПТ04- 02	ПТ06- 24	ПТ02- 10	ПТ04- 49
<i>N</i>	14 (48 %)	14 (48 %)	14 (48 %)	13 (45 %)	11 (38 %)	9 (31 %)	8 (28 %)	7 (24 %)	7 (24 %)	7 (24 %)	6 (21 %)	6 (21 %)	6 (21 %)
Примечания: N – частота встречаемости; ПТ – литера (панкреатит тяжелый).													

Таким образом, нами было выделено 20 маркеров тяжелого панкреатита, из которых пять – это вещества характерные и для здоровых людей, но значительно повышающих концентрацию при ТОП; два – присутствуют как у больных нетяжелой формой панкреатита, так и у здоровых, но практически отсутствуют у больных тяжелой формой; 13 метаболитов – уникальны только для больных с ТОП.

Ниже приведен конкретный клинический пример по использованию ВЭЖХ у больного с тяжелым острым панкреатитом

Больной Н. 56 лет, поступил с жалобами на боли в эпигастрии и мезогастррии с иррадиацией в поясничную область, тошноту, слабость, повышение температуры тела до $38,4^{\circ}\text{C}$, сухость во рту. Данные жалобы беспокоили в течение двух суток до поступления. Причинно-следственную связь проводит с приемом алкоголя накануне. Объективно: Язык сухой, обложен белым налетом. Живот вздут, мягкий, умеренно болезненный в эпи- и мезогастррии. При поступлении больному проведен комплекс лабораторных и инструментальных методов исследования. По данным ОАК: лейкоцитоз $16,8 \times 10^{12}/\text{л}$ с нейтрофильным сдвигом влево (палочкоядерные нейтрофилы 12 %), тромбоцитопения $122 \times 10^9/\text{л}$; по данным биохимического анализа крови: амилаземия 1 343 ед/л, СРБ 234 мг/мл. По данным УЗИ: поджелудочная железа увеличена в размерах, контуры размыты, структура железы неоднородная, эхогенность снижена, парапанкреатическая клетчатка неомогенная, забрюшинно справа и слева инфильтрация, больше справа, где она распространяется по правому параколярному пространству. В брюшной полости свободная жидкость в умеренном количестве. При поступлении произведена интегральная оценка тяжести состояния больного: по APACHE II 27 баллов, по BISAP 3 балла. ВБД при поступлении составило 19 мм рт. ст.

Установлен диагноз Тяжелый острый панкреатит. Больной госпитализирован в реанимационное отделение, где начата интенсивная терапия, динамическое наблюдение.

В динамике на вторые сутки отмечалось отсутствие эффекта от проводимой

консервативной терапии, нарастание балльных оценок по шкале APACHE II до 34 баллов, BISAP до 4 баллов, прогрессирование ВБД до максимальных значений 21 мм рт. ст. По контрольным анализам крови снижение лейкоцитоза до $14,3 \times 10^{12}$ /л с увеличением нейтрофильного сдвига влево (палочкоядерные нейтрофилы 16 % и юные формы 1 %), снижение амилазы крови до 612 ед/л и увеличение СРБ до 308 мг/мл.

Выполнена КТ брюшной полости с контрастированием: признаки острого деструктивного панкреатита с зоной деструкции в области головки поджелудочной железы и глубоким поперечным некрозом более 50 % (Тип А 2) с выраженной зоной инфильтрации парапанкреатической жировой клетчатки и мягких тканей, затеками патологического субстрата в правую поясничную область и по ходу восходящей толстой кишки.

В связи с неэффективностью проводимого лечения, прогрессированием течения заболевания, развитием абдоминального компартмент-синдрома, выявлением «внутреннего панкреатического свища» установлены показания к оперативному вмешательству. Перед проведением операции провели прогнозирование течения острого панкреатита методом ВЭЖХ. Для этого, 500 мкл сыворотки крови больного поместили в центрифужную пробирку объемом 1,5 мл, в сыворотку добавили раствор хлорида калия до достижения концентрации 0,2 моль/литр и хлорную кислоту до достижения концентрации 0,1 моль/литр, после добавления пробирку встряхивали пять минут, в процессе образовался осадок. К полученному раствору добавили 500 мкл этилацетата и встряхивали 10 минут на автоматическом аппарате. После этого пробирку центрифугировали при 14000 g в течение 10 минут, верхний слой этилацетата отобрали в чистую центрифужную пробирку объемом 1,5 мл. Процедуру экстракции этилацетатом повторили ещё раз, экстракты объединили. Полученный экстракт упарили досуха в токе гелия. Остаток растворили в 50 мкл метанола и использовали для хроматографического анализа. Анализ проведен на хроматографе Милихром А-02 в режиме градиентной элюции с использованием колонки длиной 150 мм, диаметром 2 мм с сорбентом Prontosil 120-5-C18 AQ. В

качестве элюента А использовали водный раствор перхлората лития LiClO_4 с концентрацией 0,2 ммоль/л и хлорной кислоты 0,005 ммоль/л. В качестве элюента Б использовали ацетонитрил. Элюцию проводили в режиме градиента от 5 % до 100 % Б за 4 000 мкл, далее следовала домывка 100 % Б объемом 300 мкл. Температура термостата колонки 50 °С, скорость потока 150 мкл в минуту. Для анализа использовали проточную спектрофотометрическую ячейку с одновременной детекцией поглощения в УФ-диапазоне на восьми длинах волн: 210, 220, 230, 240, 250, 260, 280 и 300 нм.

На хроматограмме вручную разместили пики. Полученные пики сравнили с пиками из таблицы 13, выявили наличие пяти патологических пиков, в связи с чем сделан прогноз о неблагоприятном течении острого панкреатита

Больному выполнена срединная лапаротомия. В брюшной полости геморрагический выпот, множественные бляшки стеатонекроза, вздутие петель тонкой и поперечно-ободочной кишки. В проекции поджелудочной железы воспалительный инфильтрат. Выполнена латеро-медиальная мобилизация правого параколярного пространства, санация, дренирование брюшной полости, разрез передней брюшной стенки закрыт кожными швами. В послеоперационном периоде состояние больного постепенно стабилизировалось, на третьи сутки клинически значимо регрессировали явления органной недостаточности, уменьшилась балльная оценка по шкале APACHE II до 16 баллов, стабилизировалось ВБД в пределах 8–12 мм рт. ст., снизились показатели СРБ до 180 мг/мл. В последующем проведено три этапных санационных ревизий с некрсеквестрэктомией, установкой и сменой проточно-промывной системы через забрюшинное пространство, пять перевязок под наркозом. Перед каждой санационной ревизией проводился анализ сыворотки крови методом ВЭЖХ с получением достоверного результата о неблагоприятном течении острого панкреатита.

Больной выписан с выздоровлением на 47 день после операции.

Приведенный клинический пример доказывает достоверность анализа ВЭЖХ. Так, принятие решения об оперативном вмешательстве основано на

комплексной оценке состояния больного и обосновано отрицательной динамикой, тяжелым состоянием больного, и отсутствие хирургического вмешательства, вероятно, привело бы к прогрессированию ПОН и, как следствие, летальному исходу. Выполненный в день операции анализ ВЭЖХ полностью соответствует клинической ситуации, а именно неблагоприятному течению заболевания.

Таким образом, предлагаемый метод исследования метаболитов сыворотки крови человека с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии позволил выделить специфические метаболиты крови человека, уникальные для тяжелого течения острого панкреатита. Разработка и внедрение подобного метода позволит существенно снизить летальность за счёт своевременной оценки тяжести состояния и прогноза заболевания, а также определить сроки и своевременность хирургического лечения. Способ является простым, дешевым, доступным для использования в условиях практического здравоохранения, не требует дорогого оборудования. Время проведения анализа с момента забора крови больного до составления прогноза тяжести течения острого панкреатита составило 50–60 минут.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Работа основана на ретроспективном и проспективном исследовании. Ретроспективно проведен сравнительный анализ двух групп больных со стерильным ТОП алкогольной этиологии, давностью заболевания до 3-х суток на момент поступления, оперированных в ранние и поздние сроки соответственно. Другим приоритетным изысканием стало проспективное исследование по прогнозированию течения острого панкреатита методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

При ретроспективном исследовании эпидемиологические параметры исследуемых групп: пол, возраст, длительность анамнеза – статистически однородны и во многом созвучны с мировыми данными [51; 28; 37; 91; 84]. Число мужчин в обеих группах превышает число женщин (65 % и 55 % соответственно), что, несомненно, обосновано с этиологическим фактором. Пиковая частота заболеваемости отмечена у лиц активного трудоспособного возраста до 55 лет: 65 % в первой группе и 60 % во второй группе.

Для комплексной оценки степени тяжести больных и прогноза заболевания использованы наиболее информативные, чувствительные и специфичные интегральные шкалы APACHE II и BISAP [74; 76; 100; 108]. Однако, оценка степени тяжести во второй группе проводилась исключительно по данным клинической картины и лабораторно-инструментальных методов исследования и носила, по сути, эмпирический характер. Между тем, при анализе историй болезни второй группы, объем лабораторно-инструментальных данных оказался достаточным для подсчета интегральных оценок, что и было сделано ретроспективно. Преимущество данных шкал состоит в том, что они динамичны, т.е. могут быть использованы в любой момент времени, показывая не только изменение в состоянии больных и меняющийся прогноз заболевания, но и эффективность проводимой терапии, делая дифференцированный подход в выборе тактики лечения более объективным [56; 57; 138; 112; 115]. Немаловажным явилась и оценка С-реактивного белка крови, отражающего

динамику изменений воспалительных процессов в организме. Доказанная многими авторами специфичность теста стала основополагающим критерием для его использования в оценке тяжести состояния больных [54; 60; 140]. В подтверждение к этому нами показана статистически достоверная сильная прямая корреляционная связь СРБ с указанными интегральными шкалами. Использование альфа-амилазы крови исключительно в сравнительном анализе двух групп обосновано тем, что повышение данного маркера информативно лишь в дебют заболевания для верификации диагноза, и при начале консервативной терапии на фоне препаратов соматостатина (использовавшихся в обеих группах) претерпевает значительное снижение концентрации, теряя свою информативность в динамической оценке.

При сравнительном анализе мы отметили, что больные двух групп имеют схожую тенденцию развития заболевания на начальных этапах, при этом квартильный размах в каждой группе демонстрирует относительно низкую вариацию основных клинико-лабораторных показателей в первые сутки.

Выбор сроков и показания к операции в двух группах принципиально отличались. Ретроспективный анализ историй болезни второй группы показал, что, несмотря на имеющиеся российские и зарубежные рекомендации по диагностике и лечению ОП [12; 88; 108], оценка тяжести состояния больных и прогноза течения заболевания не включала подсчет интегральных шкал, а носила «эмпирический» характер, основываясь на динамике отдельных клинических и лабораторных показателей. Приверженность к «активно-выжидательной тактике» в данной группе характеризовалась и более поздними сроками первого оперативного вмешательства, составляя в среднем $Me = 12,3$ сутки (диапазон от 9 до 21 суток).

В первой группе особое внимание было уделено оценке ВБГ при поступлении и динамическом наблюдении. Немалое количество публикаций по исследованию ВБД при ТОП позволяет сделать вывод о высокой летальности и значительном количестве осложнений при стойкой ВБГ или АКС [134; 132; 122; 130]. Исходя из этого, нами проведена стратификация больных (первой группы)

по степени ВБГ при поступлении. Оказалось, что внутрибрюшная гипертензия зарегистрирована у 90 % пациентов с ТОП ($n = 18$), а абдоминальный компартмент-синдром выявлен у 45 % больных ($n = 9$), полученные данные несколько отличны от мировых, в которых процент больных с абдоминальным компартмент-синдромом достигал 7–30 % при тяжелых формах ОП [54; 75; 141]. Кроме того, с помощью коэффициента ранговой корреляции Пирсона нами статистически доказана взаимная прямая корреляционная связь показателей СРБ, балльных оценок APACHE II и BISAP: $r = 0,8$, $r = 0,7$ и $r = 0,55$ соответственно. Подобный корреляционный анализ встречается в исследовании ряда авторов, в котором также статистически доказана прямая корреляционная взаимосвязь APACHE II, СРБ и ВБД [105; 106; 115], однако вышеуказанные критерии не сравнивались с относительно новой, простой, но в то же время информативной шкалой BISAP. Показанная зависимость учетных признаков позволяет более взвешенно и объективно проводить оценку динамики состояния больного. Нами было отмечено, что данные показатели сохраняют сильную корреляционную связь и в динамике развития заболевания. Так, например, прогрессирование ВБГ влечет за собой повышение СРБ и балльных оценок интегральных шкал. В то же время, доступность и простота оценки ВБД, несомненно, определяют более быстрое принятие решения в тактике лечения больного.

Ключевым критерием для раннего оперативного вмешательства в первой группе больных была стойкая или прогрессирующая ВБГ (18 мм рт. ст. и более) наряду с высокими цифрами СРБ (более 250 мг/л) и интегральных шкал APACHE II (более 25 баллов) и BISAP (более 3 баллов). В среднем сроки первого хирургического вмешательства в первой группе составили $Me = 2,8$ суток (диапазон от 1 до 4 суток с момента поступления). Столь ранние сроки операции в первой группе, в целом, противоположны российским и зарубежным рекомендациям [12; 26; 20; 148], в которых на протяжении последних нескольких десятилетий прослеживается тенденция к отсроченным и поздним операциям (2–4 неделя заболевания). В то же время сохраняется высокий уровень летальности в первые две недели развития ТОП – до половины больных, а

единственными критериями к хирургическому вмешательству остаются неэффективность консервативной терапии в течение трех–пяти суток и прогрессирующая полиорганная недостаточность [62; 133; 84; 78], при этом в современных литературных данных отсутствуют объективные интегральные показания, побудившие хирургов прибегнуть к операции.

Суммируя полученные результаты, мы пришли к выводу, что во второй группе отсутствие комплексной оценки степени тяжести состояния больных и приверженность тактической позиции «ждать и наблюдать» приводит к более поздним срокам выполнения операции, вместе с тем и более тяжелым состоянием больных к моменту операции, что подтверждается полученными статистическими данными. Из представленных в предыдущей главе результатов видно, что уровень СРБ и балльных оценок по шкалам APACHE II и BISAP достоверно отличались в первой и второй группах в день оперативного вмешательства, и показатели во второй группе были значимо выше ($p < 0,05$).

Мы не ставили перед собой задачу по анализу видов и методов оперативного вмешательства, однако, стоит отметить, что раннее оперативное вмешательство в первой группе не преследовало цели вскрытия забрюшинного пространства в виду возможного инфицирования очагов некроза. Отказ от вмешательства в сальниковой сумке в первые недели заболевания рекомендуют и современные протоколы [12; 148]. Такой подход обоснован необходимостью декомпрессии внутрибрюшного давления, которое в свою очередь без вмешательства неминуемо ведет к прогрессированию ПОН и риску инфицирования [13; 25; 134; 141]. Применяемые ранние вмешательства в первой группе больных были следующие:

- декомпрессионная лапаротомия с ушиванием только кожи, при наличии выпота в брюшной полости – санация, дренирование, что позволяло в большинстве случаев добиться стойкой нормализации ВБД;
- при отсутствии эффекта от декомпрессионной лапаротомии, что было обусловлено распространенной асептической флегмоной, выполнялась латеро-медиальная мобилизация параколярных пространств и дренирование брюшной

полости;

- в последующем в более поздние сроки при повторных операциях в случае распространенной некротической деструкции проводилось вскрытие сальниковой сумки, установка закрытой проточно-промывной системы.

Во второй группе прослеживается склонность к дренирующим операциям в соответствии с существующими рекомендациями [63]. В основном, хирургические вмешательства включали секвестрэктомия, санацию и дренирование, мобилизацию двенадцатиперстной кишки по Кохеру при локализации некротического процесса в области головки ПЖ; мобилизацию забрюшинных пространств по боковым переходным складкам восходящей и нисходящей ободочной кишки при параколярных флегмонах, дренирование брюшной полости и малого таза.

Интересным оказалась тенденция учетных признаков у больных в исследуемых группах после хирургического лечения. Несмотря на общую тенденцию к снижению вышеуказанных показателей в обеих группах, с помощью построения интервальных ранговых динамических рядов наглядно прослеживается более регрессивный темп убыли в первой группе. Мы полагаем, что объясняется это, в первую очередь, разрешением абдоминального компартмент-синдрома и стойкой ВБГ, что приводит к регрессу проявлений полиорганной недостаточности, а во-вторых, созданием условий для отграничения воспалительного процесса во время операции и адекватным наружным дренированием в послеоперационном периоде. Оперативное вмешательство уже на 1 сутки после лапаротомии приводит к купированию АКС и на 2–3 сутки к нормализации ВБД. Соответственно, общая положительная динамика нашла отражение и в регрессе интегральных оценок и уровне СРБ.

Снижение СРБ в первой группе происходит с бóльшим процентным регрессом уже на первые сутки (14,6 % и 4,1 % соответственно), достигая 74 % и 47 % соответственно на 10 сутки от дня операции. Такую же картину мы отметили при изучении интегральных показателей АРАСНЕ II. У больных второй группы тяжесть состояния практически не меняется в течение суток после

операции, незначительно снижаясь на 3 и 5 сутки, и остается тяжелым даже на 10 сутки после операции. В отношении динамики интегральных оценок по BISAP на следующие сутки после операции прогноз летальности все еще остается высоким, однако, в первой группе больных уже на 3 сутки прогноз летальности снижается, а на 5 сутки после операции становится минимальным. Несколько иначе развивается ситуация во второй группе, где более 5 суток прогноз летальности все еще остается высоким. На 10 сутки прогноз летальности так же становится минимальным. Это, по нашему мнению связано и с тем, что основная масса летальных исходов во второй группе зафиксирована в период до семи суток после операции.

Отдельный интерес заслуживает анализ КТ-картин у оперированных больных. Исследование показало, что ситуация возможности формирования «внутреннего панкреатического свища» вследствие наличия жизнеспособной паренхимы ПЖ дистальнее места некроза была (Тип А) выявлена у 10 больных первой группы и у 7 больных второй группы. У 3 больных первой группы и 2 больных второй группы некроз располагался в области хвоста ПЖ. За ним не было выявлено жизнеспособной паренхимы, и вероятность поступления панкреатического сока в забрюшинное пространство была меньше (Тип В). У 7 больных первой группы и 6 больных второй группы некроз располагался в нескольких отделах ПЖ (Тип С). Полученные данные сопоставимы с автором предложенной классификации [30; 61]. Дальнейший анализ историй болезни, протоколов операции и динамического КТ-исследования показал, что частота развития распространенного парапанкреатита (РП) у больных с наличием глубоких некрозов проксимальных отделов ПЖ (более 50 % поперечного сечения ПЖ и полный поперечный некроз) значительно выше, чем в группе с поражением дистальных отделов ПЖ и некротическими изменениями в головке ПЖ с глубиной некроза менее 50 % (Тип А 1) ($p < 0,05$). Достоверно отмечено, что у больных с типами А 2, А 3 и тип С 2, С 3 жидкостные скопления значимо преобладают над инфильтративными изменениями ($p < 0,05$). Ситуации аналогичны в обеих группах и статистически не отличались ($p > 0,05$). При

поперечном некрозе проксимальных отделов ПЖ 50 % и более тяжесть состояния больных приобретает более неблагоприятный характер, что, очевидно, связано с повреждением главного панкреатического протока, развитием распространенного парапанкреатита и более прогрессирующим течением заболевания. Обратная картина у больных с дистальным поражением ПЖ и/или глубиной поперечного некроза менее 50 %.

Мы пришли к выводу, что конфигурация некроза ПЖ является определяющим фактором формирования распространенного парапанкреатита, который представляет главную опасность для жизни больного и является прогностически неблагоприятным фактором, и ставит вопрос о проведении хирургических вмешательств на ранних стадиях.

Общие результаты хирургического лечения в исследуемых группах оказались следующими:

- общий койко-день составил в первой группе $Me = 62,5$ дня, во второй группе $Me = 90$ дней.
- общее количество дней в АРО (ОРИИТ) составило в первой группе $Me = 22,5$ дня, во второй группе $Me = 60$ дней.

Оптимизация хирургической тактики в первой группе позволила снизить летальность до 10 % (умерло двое больных). Во второй летальность составила 35 % (умерло семь больных).

Таким образом, результаты ретроспективного исследования свидетельствуют о необходимости активно-избирательного подхода при составлении комплексной лечебной программы у больных с ТОП. Хирургические вмешательства при тяжелом остром панкреатите должны осуществляться по строгим показаниям, с обязательной оценкой распространенности, локализации и глубины некроза ПЖ, общей оценки тяжести состояния больного и прогноза заболевания. Ключевыми элементами диагностической и прогностической программы являются, помимо общеклинических данных, показатели СРБ, внутрибрюшного давления и интегральных шкал APACHE II и BISAP. Использование комплексного подхода позволяет более избирательно

устанавливать показания к хирургическому лечению уже на ранних сроках и позволяет улучшить результаты лечения больных, снижая длительность лечения и летальность.

Несмотря на широкое применение «классических» биохимических исследований крови, прогностических критериев и шкал, а также инструментальных методов исследования, в настоящее время отсутствует высокочувствительный и высокоспецифичный маркер для ранней диагностики ТОП. Интерес к ВЭЖХ в *проспективном исследовании* обоснован высокой точностью качественного и количественного анализа веществ, низким расходом элюентов, высокой автоматизацией исследования [29; 44; 47; 70], однако в отношении диагностики и прогноза заболевания при остром панкреатите подобных исследований не обнаружено. Нами проведено исследование 81 пробы сыворотки крови методом ВЭЖХ и сформирован общий банк всех выявленных метаболитов сыворотки крови (814 веществ). Среди исследованных проб 25 человек – здоровые доноры крови, 27 человек – больные с острым панкреатитом в нетяжелой форме (легкий и средней тяжести), 29 человек – больные с тяжелым острым панкреатитом.

После обработки данных выделено семь переменных, которые вносят наибольший вклад в канонические функции. Средняя концентрация метаболитов Д01-37, Д02-05, Д01-26 у больных тяжелым панкреатитом вырастает более, чем в два раза, по сравнению с нетяжелой формой и при этом доверительные интервалы не пересекаются. Доверительные интервалы для метаболитов Д01-35 и Д03-31 значительно пересекаются, хотя средние концентрации при этом вырастают в 1,5 раза. Данные метаболиты можно считать маркерами. Интересно поведение метаболитов Д02-45 и Д03-33, они часто встречаются как у больных нетяжелой формой панкреатита, так и у здоровых, но при этом практически отсутствуют у больных тяжелой формой.

При дальнейшей обработке данных была выявлена группа метаболитов, встречающихся только у больных с тяжелой формой не менее чем в 20% проб. Эти метаболиты в полной мере являются маркерами заболевания. Всего таких

метаболитов обнаружено 13.

Таким образом, нами было выделено 20 маркеров тяжелого панкреатита, из которых пять – это вещества характерные и для здоровых людей, но значимо повышающих концентрацию при ТОП, 13 метаболитов – уникальны для тяжелых больных, а два метаболита присутствуют как у здоровых, так и у больных с легкой и средней тяжестью заболевания, но отсутствуют у больных с ТОП. Примечательно, что образцы сыворотки крови у больных с ТОП взяты на момент принятия решения о хирургическом вмешательстве. Данное условие прямо доказывает своевременность операции, а значит и доказывает необходимость в проведении раннего оперативного вмешательства при активно-избирательном подходе.

Результаты проспективного исследования позволяют сделать вывод, что метаболическое профилирование сыворотки крови методом ВЭЖХ дает воспроизводимые статистически значимые результаты. Несмотря на то, что сыворотка крови является очень сложной по своему составу субстанцией, подчинена единым физико-химическим принципам строения и функционирования биологических жидкостей. Диалектически сам метод ВЭЖХ уникально сочетает элементы анализа, определяемые хроматографическим разложением такого биологического субстрата, как сыворотка крови на микроструктуры, и элементы синтеза, осуществляемые посредством многоуровневого кластерного анализа с формированием стабильного положения конечного образа в трехмерном пространстве, которое и осуществляется с использованием специальной компьютерной программы. На этом основании существует вполне реальная возможность использования метода ВЭЖХ для лабораторной диагностики многих заболеваний, в частности диагностики и прогноза острого панкреатита, что и отражено в нашем исследовании.

ВЫВОДЫ

1. Уровень С-реактивного белка, индексы интегральных шкал APACHE II, BISAP и внутрибрюшное давление у больных с тяжелым острым панкреатитом имеют статистическую прямую корреляционную связь.

2. Глубокие поперечные некрозы (50 % и более) проксимальных отделов поджелудочной железы приводят к развитию «внутреннего панкреатического свища», распространенному парапанкреатиту и характеризуются более тяжелым состоянием больных и менее благоприятным прогнозом заболевания.

3. Раннее хирургическое вмешательство при тяжелом остром панкреатите и совокупности абдоминального компартмент-синдрома или стойкой внутрибрюшной гипертензии (18 мм рт. ст. и более), уровня С-реактивного белка более 250 мг/л, показателей шкал APACHE II более 25 баллов, BISAP более 3 баллов и глубокого некроза (50 % и более) проксимальных отделов поджелудочной железы приводит к стойкой нормализации внутрибрюшного давления, клинически значимому снижению показателей интегральных шкал и уровня С-реактивного белка на 2–3 сутки после операции.

4. Метаболическое профилирование сыворотки крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии дает воспроизводимые статистически значимые результаты. Выделена группа из 13 патологических метаболитов сыворотки крови человека, уникальных для тяжелого течения острого панкреатита.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При комплексной динамической оценке степени тяжести и прогноза тяжелого острого панкреатита рекомендуется использовать интегральные шкалы APACHE II, BISAP, определение уровня С-реактивного белка крови, проводить мониторинг внутрибрюшного давления и компьютерной томографии брюшной полости с контрастированием с оценкой локализации и глубины некроза поджелудочной железы.

2. Тяжелый острый панкреатит, сопровождающийся абдоминальным компартмент-синдромом или стойкой внутрибрюшной гипертензией (18 мм рт. ст. и более), уровнем С-реактивного белка более 250 мг/л, показателями шкал APACHE II более 25 баллов, BISAP более 3 баллов и глубоким некрозом (50 % и более) проксимальных отделов поджелудочной железы, служит показанием к раннему хирургическому вмешательству.

3. Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии рекомендуется к использованию в диагностике и оценке прогноза течения острого панкреатита.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКС	абдоминальный компартмент-синдром
ВБГ	внутрибрюшная гипертензия
ВБД	внутрибрюшное давление
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЖС	жидкостные скопления
ЗК	забрюшинная клетчатка.
ИП	инфицированная псевдокиста
КТ	компьютерная томография
Литера Д	донор (здоровый)
Литера П	панкреатит (нетяжелый)
Литера ПТ	панкреатит тяжелый
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
ОДП	острый деструктивный панкреатит
ОП	острый панкреатит
ПА	панкреатогенный абсцесс
ПЖ	поджелудочная железа
ПКТ	прокальцитонин
ПОН	полиорганный недостаточность
РП	распространенный парапанкреатит
СРБ	с-реактивный белок
ССВР	синдром системной воспалительной реакции
ТОП	тяжелый острый панкреатит
УЗИ	ультразвуковое исследование
УФ-детектор	ультрафиолетовый детектор
APACHE II	acute physiology and chronic health evaluation ii
BISAP	bedside index of severity in acute pancreatitis

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агапов, К. В. Диагностика и лечение панкреонекроза. Экономическое обоснование рациональной хирургической тактики : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.17 / Агапов Константин Васильевич. – М., 2012. – 54 с.
2. Алгоритм диагностики острого панкреатита / В. Ф. Чикаев [и др.] // Практическая медицина. – 2013. – №1/2, Ч. 2(69). – С. 174–177.
3. Багненко, С. Ф. Лучевая диагностика заболеваний поджелудочной железы: панкреатит острый / В. Е. Савелло, В. Р. Гольцов // Лучевая диагностика и терапия в гастроэнтерологии: национальное руководство ; под ред. Г. Г. Кармазановский). – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С. 349–365.
4. Балныков, С. И. Выбор лечебной тактики при панкреонекрозе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.17 / Балныков Сергей Игоревич. – Ярославль, 2010. – 30 с.
5. Балныков, С. И. Лечение больных некротическим панкреатитом / С. И. Балныков, Т. Ф. Петренко // Хирургия. – 2009. – № 10. – С. 24–28.
6. Балныков, С. И. Чрескожные вмешательства под контролем УЗИ у больных панкреонекрозом / С. И. Балныков // Мед. визуализация. – 2010. – № 2. – С. 104–108.
7. Барам, Г. И. Метрологическое обеспечение баз данных ВЭЖХ-УФ. исследование и выбор веществ-маркеров для контроля свободного объема хроматографической колонки / Г. И. Барам, И. Н. Азарова, Е. В. Кулябина // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 2010. – № 2. – С. 56–59.
8. Барам, Г. И. Разработка оптимального алгоритма нахождения констант, необходимых для эмулирования обращено-фазовых хроматограмм / Г. И. Барам, А. И. Астанин, Е. Г. Барам // Физикохимия поверхности и защита материалов – 2015. – Т. 51. – № 6. – С. 1087–1093.
9. Бородин, Н. А. Современные подходы в лечении деструктивных форм панкреатита, пути снижения летальности / Н. А. Бородин [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – №2–1. – С. 70–73.

10. Буткевич, А. Ц. Открытые дренирующие операции в хирургическом лечении распространенного инфицированного панкреонекроза / А. Ц. Буткевич, А. П. Чадаев, А. Ю. Лапин. – М. : Граница, 2007. – 390 с.
11. Возможности использования высокоэффективной жидкостной хроматографии сыворотки крови в дифференциальной диагностике воспалительных заболеваний кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) и синдрома раздраженного кишечника / Е. Н. Колодей [и др.] // Медицинский альманах. – 2011. – № 2. – С. 36–38.
12. Возможности комбинированного хирургического лечения инфицированного панкреонекроза / С. Ф. Багненко [и др.] // Материалы VII Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием. – Красноярск, 2012. – С. 15–16.
13. Гальперин, Э. И. Панкреонекроз: неиспользованные резервы лечения (дискуссионные вопросы к круглому столу) / Э. И. Гальперин, Т. Г. Дюжева // Анналы хирургической гепатологии. – 2007. – Т. 12, № 2. – С. 46–51.
14. Ганжий, В. В. Клиническое значение внутрибрюшной гипертензии у больных с острым некротическим панкреатитом / В. В. Ганжий, И. П. Колесник // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 9–12.
15. Гельфанд, Б. Р. Деструктивный панкреатит, доказательные методы диагностики и лечения / Б. Р. Гельфанд, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич. – М., 2010. – 12 с.
16. Гендель, Д. Прокальцитонин как маркер бактериальных инфекций / Д. Гендель, К. Бошон // Практик. врач. – 2002. – № 2 – С. 1–4.
17. Гинюк, В. А. Современные тенденции, закономерности и структура ургентной хирургической патологии, потребовавшей экстренного оперативного вмешательства. / В. А. Гинюк, Е. С. Левша, С. П. Маляревич // Медицинский журнал. – 2014. – № 1 (47). – С. 58–61.
18. Дарвин, В. В. Острый деструктивный панкреатит: современное хирургическое лечение / В. В. Дарвин, С. В. Онищенко, Е. А. Краснов // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19, № 4. – С. 76–82.

19. Диагностика деструктивного панкреатита / В. Ф. Зубрицкий [и др.]. – М. : Миклош, 2010 – 144 с.
20. Дифференцированная лечебно–диагностическая тактика при остром деструктивном панкреатите / В. И. Хрупкин [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – Т. 7. – № 2. – С. 125–131.
21. Дружинина, Т. А. Оценка уровня иммуноглобулина Е у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями и его влияния на течение инфекционного процесса / Т. А. Дружинина, Б. А. Молотиллов, А. С. Ивачев // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2008. – Т. 167, № 6. – С. 40–43.
22. Дюжева, Т. Г. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике острого панкреатита и локальных парапанкреатических осложнений. / Т. Г. Дюжева, С. К. Терновой, Е. В. Джус // Медицинская визуализация. – 2011. – № 4. – С. 137–139.
23. 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.
24. Ермолов, А. С. Диагностика и лечение острого панкреатита / А. С. Ермолов, П. А. Иванов, Д. А. Благовестнов – М. : «ВИДР», 2013. – 382 с.
25. Жане, Д. А. Тактика лечения острого деструктивного панкреатита : автореф. дисс. ... канд. мед наук : 14.01.17 / Жане Диана Аскеровна // Краснодар, 2012. – 20 с.
26. Забелин, М. В. Синдром внутрибрюшной гипертензии в неотложной абдоминальной хирургии : дис. ... д-ра. мед. наук : 14.01.17 / Забелин Максим Васильевич – Москва, 2010. – 204 с.
27. Значение показателя высокочувствительного С-реактивного белка в диагностике панкреонекроза / А. А. Бесконный [и др.] // Скорая мед. помощь. – 2004 – Т. 5. – № 3. – С. 216–217.
28. Ившин, В. Г. Чрескожное лечение больных с панкреонекрозом и распространённым парапанкреатитом / В. Г. Ившин / Тула : Гриф и К. – 2013. – 128 с.

29. Кешишев, А. Г. Хирургическое лечение тяжелого панкреатита : дис. ... к-та мед. наук : 14.01.17 / Кешишев Алексей Георгиевич. – М., 2016. – 13 с.
30. Конфигурация некроза поджелудочной железы и дифференцированное лечение острого панкреатита / Т. Г. Дюжева [и др.] // Анн. хир. гепатол. – 2013. – № 18 (1). – С. 92–102.
31. Коррекция регионарного кровообращения в комплексном лечении больных острым панкреатитом / В. Г. Лубянский [и др.] // Анналы хирург. гепатологии. – 2014. – № 3. – С. 86–91.
32. Костюченко, А. Л. Неотложная панкреатология: справочник для врачей / А. Л. Костюченко, В. И. Филин. – 2-е изд. – СПб., 2000. – 21 с.
33. Кубышкин, В. А. Панкреонекроз. Итоги дискуссии. / В. А. Кубышкин // Анналы хирургической гепатологии. – 2002. – Том 7. – № 2. – С. 93–95.
34. Кузнецов, А. В. Ретроперитонеостомия в лечении инфицированного панкреонекроза : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Кузнецов Артем Владимирович. – Томск, 2010. – 23 с.
35. Кулезнева, Ю. В. Миниинвазивное лечение гнойно-некротических осложнений острого деструктивного панкреатита / Ю. В. Кулезнева, О. В. Мороз, Ю. А. Степанова // Материалы II съезда Российского общества хирургов гастроэнтерологов. – Геленджик, 2012. – С. 53.
36. Лечебно-диагностическая лапароскопия у больных с различными формами острого панкреатита / В. П. Саганов [и др.] // Вестник Бурятского государственного университета. – 2010. – № 12. – С. 134–138.
37. Лечение острого тяжелого панкреатита / Б. М. Рахимов [и др.] // Материалы пленума правл. ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Самара, 2015. – С. 120–121.
38. Литвин, А. А. Современные тенденции в хирургическом лечении острого некротизирующего панкреатита, инфицированного панкреонекроза / А. А. Литвин, В. М. Хоха, В. Н. Лурье // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 5. – С. 138–146.
39. Лобанов, С. Л. Современные подходы к лечению острого панкреатита

/ С. Л. Лобанов, А. В. Степанов, Л. С. Лобанов. – Чита : изд-во ИЦ «Деловое Забайкалье», 2008. – 160 с.

40. Лубянский, В. Г. Лечение остро панкреатита с применением длительных регионарных блокад органных нервов чревного сплетения в сочетании с внутриартериальной интенсивной лекарственной терапией / В. Г. Лубянский, В. Б. Гервазиев // Пробл. клин. медицины. – 2005. – № 3. – С. 75.

41. Лутфарахманов, И. И. Сравнительная оценка современных подходов ранней идентификации тяжелого течения острого панкреатита / И. И. Лутфарахманов, П. И. Миронов, В. А. Руднов // Анестезиология и реаниматология – 2007. – № 3. – С. 51–54.

42. Луцевич, О. Э. Гибридные эндохирургические технологии в лечении деструктивного панкреатита / О. Э. Луцевич, М. И. Филимонов, Э. А. Галлямов // Кремлевская медицина. Клин. вестн. – 2009. – № 2. – С. 85–88.

43. Методика оценки электрического сигнала поджелудочной железы в эксперименте / А. В. Савлук [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 31–34.

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

45. Минимально инвазивные вмешательства при острых жидкостных скоплениях у больных тяжелым деструктивным панкреатитом / М. В. Беляев [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18. – № 3. – С. 79–85.

46. Миронов, Н. Н. Возможности диагностики язвенного колита и оценки эффективности его лечения с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии сыворотки крови / Н. Н. Миронов, С. В. Насонов, О. П. Алексеева // Медицинский альманах. – 2008. – № 1. – С. 38–41.

47. Нартайлаков, М. А. Особенности ведения панкреонекроза, осложненного распространенным перитонитом / М. А. Нартайлаков, Т. П. Гвоздик, В. Д. Дорофеев / Материалы пленума правл. ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Самара, 2015. – С. 106–108.

48. Насонов, С. В. Диагностика и дифференциальная диагностика заболеваний желудка с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии сыворотки крови / С. В. Насонов, О. П. Алексеева // Медицинский альманах. – 2008. – № 1. – С. 47–49.

49. Определение бис-(2-этилгексил) фталата в воде методом ВЭЖХ с прямым концентрированием на хроматографической колонке / Г. И. Барам [и др.] // Ж. аналит. Химии – 2000. – № 8. – С. 834–839.

50. Острый панкреатит (протоколы, диагностика и лечение) [Электронный ресурс] / С. Ф. Багненко [и др.]. – М. – 2014. – Режим доступа <http://pancreonecrosis.ru/ostryy-pankreatit-protokoli-diag/> Дата обращения 11.03.2016.

51. Оценка отдаленных результатов лечения тяжелого острого панкреатита / Д. А. Омелянович [и др.] // Хирург. – 2015 – № 3 – С. 41–49.

52. Оценка результатов хирургического лечения острого деструктивного панкреатита / А. Н. Афанасьев [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010. – Т. 4, № 3. – С. 308–316.

53. Панкреатит / Н. В. Мерзликин [и др.]. – М. : 2014. – 528 с.

54. Панкреонекроз / И. И. Затевахин [и др.] – Москва : Издательство ВНИТИ, 2007. – 224 с.

55. Парфенов, И. П. Прогнозирование острого билиарного панкреатита при ущемленном конкременте большого сосочка двенадцатиперстной кишки / И. П. Парфенов, А. Л. Ярош, О. С. Сергеев / Анналы хирург. гепатологии. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 26–29.

56. Паскарь, С. В. Полиорганная дисфункция и её влияние на исход лечения больных с тяжелым острым панкреатитом / С. В. Паскарь // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2010. – № 4. – С. 79–81.

57. Пацай, Д. И. Диагностическая и прогностическая значимость С-реактивного белка и сывороточного ферритина при остром панкреатите / Д. И. Пацай, Н. Ю. Блахов // Военная медицина. – 2008. – № 4. – С. 32–36.

58. Пельц, В. А. Современное состояние диагностики и хирургического

лечения острого панкреатита / В. А. Пельц // Сибирский медицинский журн. – 2010. – Вып. 1. – Т. 25, № 4. – С. 27–33.

59. Покровский, К. А. Оптимизация диагностической и хирургической тактики при лечении больных панкреонекрозом в многопрофильном стационаре : дис ... д-ра мед. наук : 14.01.17 / Покровский Константин Александрович. – Москва, 2010. – 268 с.

60. Проценко, С. И. Патоморфологические изменения протоковой системы поджелудочной железы при жировом и геморрагическом панкреонекрозе в эксперименте / С. И. Проценко, А. П. Надеев, В. Г. Вискунов // Арх. патологии. – 2011. – Т. 73, № 1. – С. 38–40.

61. Роль повышения внутрибрюшного давления в развитии полиорганной недостаточности при тяжелом остром панкреатите / Т. Г. Дюжева [и др.] // Анналы хирург. гепатологии. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 11–17.

62. Рубцов, М. А. Сывороточные маркеры в диагностике тяжелого панкреатита / М. А. Рубцов, Я. П. Абдуллаев, Ш. И. Галеев // Тез. докл. Форума «Пироговская хирургическая неделя». – Санкт-Петербург, 2011. – С. 200–206.

63. Савельев, В. С. Панкреонекрозы / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич. – М. : МИА, 2008. – С. 38.

64. Савельев, В. С. Тактика дифференцированного хирургического лечения инфицированных форм панкреонекроза / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич // Анналы хирургии. – 2003. – № 2. – С. 51–56.

65. Способ дифференциальной диагностики злокачественных новообразований и соматических незлокачественных заболеваний : пат. 2335768 Рос. Федерация : МПК G 01 № 33/50 / Игнатъев А. А., Насонов С. В., Казаковцев А. В., Чельшев И. В. ; заявитель и патентообладатель ООО «Медицинская диагностика». – № 2006137773/15 ; заявл. 26.10.2006 ; опубл. 10.05.2008.

66. Способы диагностики и результаты лечения больных панкреонекрозом средней степени тяжести / А. В. Трубачева [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 124. – № 1. – С. 34–38.

67. Сравнение шкал BISAP, APACHE-II, RANSON'S в прогнозировании тяжести заболевания и летальности при остром панкреатите / А. И. Дронов [и др.] // Украинский Журнал Хирургии. – 2011. – № 5. (14). – С. 114–116.

68. Тактические и оперативно-хирургические возможности лечения инфицированного панкреонекроза / В. М. Бенсман [и др.] // Материалы VII Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием. – Красноярск, 2012. – С. 28–31.

69. Федорова, Г. А. Применение микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии в медицине / Г. А. Федорова, Л. А. Кожанова, Е. М. Полянская // Вестник восстановительной медицины. – 2008. – № 1 (23). – С. 35–41.

70. Федорова, Г. А. Применение микроколоночной жидкостной хроматографии для анализа биологических жидкостей / Г. А. Федорова, Л. А. Кожанова // Хроматография на благо России ; под ред. А. А. Курганова, Москва : "Граница", 2007. – С. 666–684.

71. Фирсова, В. Г. Проблемные вопросы диагностики тяжелых форм острого панкреатита и прогнозирования его течения / В. Г. Фирсова, В. В. Паршиков // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Том V, № 1. – С. 200–206.

72. Хирургического лечение тяжелого острого панкреатита / В. П. Глабай [и др.] // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы хирургического лечения заболеваний печени, желчных путей и поджелудочной железы» – Москва, Клиническая больница № 83 ФМБА России, 2012.

73. Хирургическое лечение панкреонекроза / И. А. Криворучко [и др.] // Актуальные проблемы хирургической гепатологии : материалы XX междунар. конгресса Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ, Донецк, 18–20 сент., 2013 г. – Донецк, 2013. – С. 189–190.

74. Шаповальянц, С. Г. Оперативные вмешательства при остром деструктивном панкреатите / С. Г. Шаповальянц, А. Г. Мыльников, А. Г. Паньков // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т. 2, № 15. – С. 58–65.

75. A comparison of the BISAP score and serum procalcitonin for predicting the severity of acute pancreatitis / B. G. Kim [et al.] // Korean J Intern Med. – 2013. – Vol. 28, № 3. – P. 322–9.
76. Abdominal Compartment Syndrome in Acute Pancreatitis A Systematic Review / S. van. Brunschot [et al.] // Pancreas. – 2014. – № 43. – P. 665–674.
77. Abdominal compartment syndrome in patients with severe acute pancreatitis in early stage / H. Chen [et al.] // World. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14, № 22. – P. 3541–3548.
78. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P. A. Banks. [et al.] // Gut. – 2013. – № 62 (1). – P. 102–111.
79. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality / L. Gullo [et al.] // Pancreas. – 2002. – № 24. – P. 223–237.
80. Balthazar, E. J. Acute Pancreatitis: Assessment of Severity with Clinical and CT Evaluation / E. J. Balthazar // Radiology. – 2002. – Vol. 223. – P. 603.
81. Beger, H. G. Necrosectomy and postoperative local lavage in necrotizing pancreatitis / H. G. Beger, M. Buchler, R. Bittner // Br. J. Surg. – 1988. – Vol. 75. – P. 207–212.
82. Beger, H. G. Prevention of severe change in acute pancreatitis: prediction and prevention / H. G. Beger, B. Ray, R. Isenman // J. Hepatobiliari. Surg. – 2001. – Vol. 8. – P. 140–147.
83. Beger, H. G. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management / H. G. Beger, B. M. Rau // World J. Gastroenterol. – 2007 – Vol. 13, № 38. – P. 5043–5051.
84. Buter, A. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis / A. Buter, C. W. Imrie, C. R. Carter // Brit. J. Surg. – 2002. – № 89. – P. 298–302.
85. Changing role of surgery in necrotizing pancreatitis: a single-center experience / M. Wittau [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2010. – Vol. 57, № 102/103. – P. 1300–1304.

86. 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.
87. 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.
88. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Acute Pancreatitis Classification Working Group / P.A. Banks [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62. – P. 102–111.
89. Comparison of the performance of SAPS II, SAPS 3, APACHE II, and their customized prognostic models in a surgical intensive care unit / Y. Sakr [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2008. – Vol. 101. – P. 798–803.
90. Congress ECR – 2008 Educational Exhibit. Abdominal and Gastrointestinal. Abdominal Viscera (Solid Organs). Miscellaneous / A. Almeida [et al.] // Ann. Surg. – 2008. – Vol. 16. – P. 235–246.
91. CT-Guided percutaneous catheter drainage of acute necrotizing pancreatitis: Clinical experience and observations in patients with sterile and infected necrosis / K. J. Mortele [et al.] // Am. J. Roentgenol. – 2009. – Vol. 192. – P. 110–116.
92. Deanne, B. Acute pancreatitis / B. Deanne, K. Margaret, P. Stephen // Medicine. – 2014. – № 43. – P. 174–181.
93. Decompressive laparotomy with temporary abdominal closure versus percutaneous puncture with placement of abdominal catheter in patients with abdominal compartment syndrome during acute pancreatitis: background and design of multicenter, randomised, controlled study / D. Radenkovic [et al.] // BMC Surgery. – 2010. – № 10. – P. 22.
94. Dervenis, C. Assessment of severity and management of acute pancreatitis based on Santorini consensus conference report / C. Dervenis // J. Pancreas. – 2000. – Vol.1. – № 4. – P. 178–182.

95. Eachempati, S. R. Severity Scoring for Prognostication in Patients With Severe Acute Pancreatitis: Comparative Analysis of the Ranson Score and the APACHE III Score / S. R. Eachempati, L. I. Hydo, P. S. Barie // *Arch Surg.* – 2002. – Vol. 137. – P. 730–736.
96. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicenter study / J. P. Neoptolemos [et al.] // *Lancet.* – 2000. – № 12. – P. 1955–1960.
97. Echo enhanced ultrasound: a new valid initial imaging approach for severe acute pancreatitis / S. Ricketts [et al.] // *Gut.* – 2006. – Vol. 55. – P. 74–78.
98. Evidence of wide variation in the surgical management of severe acute pancreatitis: results of a pan-European study / G. C. Beattie [et al.] // *Gastroenterology* – 2001. – Vol. 120. – P. 494–504.
99. 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 (4) – P. 438–443.
100. Foitzik, T. The enteral factor in pancreatitis infection / T. Foitzik // *Pancreatology.* – 2001. – Vol. 1. – P. 217–223.
101. Gao, W. The Value of BISAP Score for Predicting Mortality and Severity in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis / W. Gao, H. X. Yang, C. E. Ma // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 6. – P. e0130412.
102. Gooszen, H. Good bye MIS for IAP / H. Gooszen // Plenary, IHPBA, Italy, 2012. – 13.
103. 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.
104. Heinrich, S. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms / S. Heinrich, M. Schafer, V. Rausson // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 243, № 2. – P. 154–168.
105. Hypertriglyceridemia is a Risk Factor for Acute Kidney Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis. / Wu Congye [et al.] // *Pancreas.* – 2015. – № 43. –

P. 1312–1316.

106. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis / W. Uhl [et al.] // *Pancreatology* – 2002. – № 2. – P. 565–573.

107. Interrater Reliability of APACHE II Scores for Medical–Surgical Intensive Care Patients: A Prospective Blinded Study / M. E. Kho [et al.] // *Am. J. Crit. Care.* – 2007. – Vol. 16. – P. 378–383.

108. Interventional and surgical management of abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis / Z. Dambrauskas [et al.] // *Medicina. Kaunas.* – 2010. – Vol. 46, № 4. – P. 249–255.

109. Intra-abdominal pressure at ICU admission: Evaluation as a predictor of severity and mortality in severe acute pancreatitis / R. Kumar [et al.] // *S Afr J Crit Care.* – 2012. – V. 28 (1). – P. 17–21.

110. Intra-abdominal pressure in severe acute pancreatitis / P. Keskinen [et al.] // *World Journal of Emergency Surgery.* – 2007. – № 2. – C. 2.

111. Isaji, S. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis / S. Isaji, T. Takada, Y. Kawarada // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2006. – Vol. 13 № 1. – P. 48–55.

112. Jafri, N. S. Antibiotic prophylaxis is not protective in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / N. S. Jafri, S. S. Mahid, S. R. Idstein // *Am. J. Surg.* – 2009. – Vol. 197. – P. 806–813.

113. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015 / M. Yokoe [et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2015. – № 22. – P. 405–432.

114. 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. Toh, M. J. Campbell // *Pancreatology.* – 2004. – № 4 (1). –P. 1–6.

115. Johnston, J. A. Determinants of Mortality in Patients with Severe Sepsis / J. A. Johnston // *Med. Decis. Making.* – 2005. – Vol. 25. – P. 374–386.

116. Kumar, A. Practical investigation of the factors that affect the selectivity in hydrophilic interaction chromatography / A. Kumar, J. C. Heaton, D. V. McCalley //

Journal of Chromatography. – 2013. – V. 1276. – P. 33–46.

117. La Rusch, J. Pancreatitis Overview. 2014 Mar 13 / J. La Rusch, S. Solomon, D. C. Whitcomb ; editors. R. A. Pagon, M. P. Adam, H. H. Ardinger [et al.] // GeneReviews (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190101/>

118. Lankisch, P. G. Conservative therapy of acute pancreatitis / P. G. Lankisch // The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery / Eds. H. Beger [et al.] – 2nd. ed. – 2008. – P. 273–280.

119. Lee, J. K. Recent Advances in Management of Acute Pancreatitis / J. K. Lee // Korean J Gastroenterol. – 2015. – Vol. 66, № 3. – P. 135–43.

120. Lenhart, D. KMDCT of Acute Mild (Nonnecrotizing) Pancreatitis: Abdominal Complications and Fate of Fluid Collections / D. Lenhart, K. L. Emil, J. Balthazar // Am. J. Roentgenol. – 2008. – Vol. 190. – P. 643–649.

121. Maheshwari R. Severe Acute Pancreatitis and Necrotizing Pancreatitis / R. Maheshwari, R. M. Subramanian // Crit Care Clin. – 2016. – Vol. 32, № 2. – P. 279–90.

122. Makhija, R. Cytokine storm in acute pancreatitis / R. Makhija, A. N. Kingsnorth // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. – 2002. – Vol. 9. – P. 401–410.

123. Michael, L. Abdominal Compartment Syndrome: pathophysiology and definitions / L. Michael // Scand. J. of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine. – 2009. – № 10. – P. 1–11.

124. Mikami, Y. New strategy for acute necrotizing pancreatitis / Y. Mikami, K. Tokeda, N. Omura // Rosz. Akad. Med. Bialymst. – 2005. – Vol. 50. – P. 101–105.

125. Mortality in Acute Pancreatitis: Is It an Early or a Late Event? / A. Carnovale [et al.] // JOP. – 2005. – № 6 (5). – P. 438–444.

126. 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.

127. Natural course of acute pancreatitis / H. G. Beger [et al.] // Wld J. Surg. 1997. – V. 21. – № 3. – P. 130–135.

128. Netto, M. Z. Surgical treatment of severe acute pancreatitis / M. Z. Netto, F. Paye // *Rev. Prat.* – 2011. – Vol. 61, № 2. – P. 226–228.
129. Papachristou, G. I. Prediction of severe acute pancreatitis: current knowledge and novel insights / G. I. Papachristou // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, № 41. – P. 6273–6275.
130. Pitchumoni, C. Factors Influencing Mortality in Acute Pancreatitis: Can We Alter Them? / C. Pitchumoni, N. Patel, P. J. Shah // *Clin. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 39, № 9. – P. 798–814.
131. Pottecher, T. Abdominal compartment syndrome / T. Pottecher, P. Segura, A. Launoy // *Ann. Chir.* – 2001. – V. 126 (8). – P. 192–200.
132. Predictors of Critical Acute Pancreatitis: A Prospective Cohort Study / Lu Ke [et al.] // *Medicine.* – 2014. – № 93. – C. 108.
133. Procalcitonin, soluble interleukin–2 receptor and soluble Eselectin in predicting the severity of acute pancreatitis / M-L. Kylanpaa-back [et al.] // *Crit Care Med.* – 2001. – V. 29. – № 1. – P. 63–69.
134. Prognostic markers in acute pancreatitis / I .P. Gomatos [et al.] // *Expert Rev Mol Diagn.* – 2014. – Vol. 14, № 3. – P. 333–46.
135. Rafferty, J. L. A molecular simulation study of the effects of stationary phase and solute chain length in reversed–phase liquid chromatography / J. L. Rafferty, J. I. Siepmann, M. R. Schure // *Journal of Chromatography.* – 2012. – V. 1223. – P. 24–34.
136. Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: revised concepts and updated points / Isaji S. [et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2015. – № 22 (6). – P. 433–45.
137. Rickes, S. Advances in the diagnosis of acute pancreatitis / S. Rickes, C. Uhle // *Postgrad. Med. J.* – 2009. – Vol. 85. – P. 208–212.
138. Rossi, F. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2004 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends) / F. Rossi, F. Baquero, P. R. Hsueh // *J. Antimicrob. Chem.* – 2006. – Vol. 58, № 1. –

P. 205–210.

139. Severe acute pancreatitis: advances and insights in assessment of severity and management / G. Brisinda [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 23, № 7. – P. 541–551.

140. Staubli, S. M. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis / S. M. Staubli, D. Oertli, C. A. Nebiker // *Crit Rev Clin Lab Sci.* – 2015. – Vol. 52, № 6. – P. 273–83.

141. Subcutaneous linea alba fasciotomy, does it really work? / A. Leppäniemi [et al.] // *Am. Surg.* – 2011. – Vol. 77, № 1. – P. 99–102.

142. Surgical decompression for abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis / P. Mentula [et al.] // *Arch. Surg.* – 2010. – Vol. 145, № 8. – P. 764–769.

143. Surgical management of severe pancreatitis including sterile necrosis / W. Hartwig [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2002. – Vol. 9. – №4. – P. 429–435.

144. Szentkereszty, Z. The role of percutaneous external drainage in the treatment of fluid collections associated with severe acute pancreatitis. What, when and how to drain? / Z. Szentkereszty, P. Sapy // *Orv. Hetil.* – 2007. – Vol. 148, № 30. – P. 1395–1399.

145. Talukdar, R. Acute pancreatitis / R. Talukdar, S. S. Vege // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 31, № 5. – P. 374–9.

146. The Performance of APACHE III Score in Predicting the Outcome of Patients with Hematologic Malignancy Admitted for Severe Sepsis/Septic Shock / S. B. Smith [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 179. – P. 839.

147. The revised Atlanta criteria 2012 altered the classification, severity assessment and management of acute pancreatitis / J. Huang [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2016. – Vol. 15, № 3. – P. 310–5.

148. Waele, J. de. Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome – a critical analysis / J. De Waele, E. A. Hoste, M. L. Malbrain // *Crit. Care.* – 2006. – Vol. 10, № 2. – P. 51.

149. 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.

150. Xu, W. Octreotide for primary moderate to severe acute pancreatitis: a meta-analysis / W. Xu, Y. F. Zhou, S. H. Xia // *Hepatogastroenterology*. – 2013. – № 60 (126). – P. 1504–8.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Схема глубины некроза поджелудочной железы (Дюжева Т. Г. и соавт., 2009 г.). С. 26
2. Рисунок 2 – Основные положения Всемирной организации по абдоминальному компартмент-синдрому (WSACS). С. 28
3. Рисунок 3 – Распределение больных ОП по годам (группа № 1). . . . С. 35
4. Рисунок 4 – Распределение больных ОП по годам (группа № 2). . . . С. 36
5. Рисунок 5 – Методика измерения внутрибрюшного давления. С. 38
6. Рисунок 6 – Пример хроматограммы здорового донора (Д01). С. 44
7. Рисунок 7 – Сравнительный анализ групп при поступлении. Альфа-амилаза крови (диаграмма размаха/box plot). С. 47
8. Рисунок 8 – Сравнительный анализ групп при поступлении. С-реактивный белок (диаграмма размаха/box plot). С. 48
9. Рисунок 9 – Сравнительный анализ групп при поступлении. Шкала APACHE II (диаграмма размаха/box plot). С. 49
10. Рисунок 10 – Сравнительный анализ групп при поступлении. Шкала BISAP (диаграмма размаха/box plot) С. 50
11. Рисунок 11 – Распределение больных первой группы по уровню внутрибрюшного давления при поступлении. С. 52
12. Рисунок 12 – Ранговая корреляционная связь ВБД и СРБ. С. 53
13. Рисунок 13 – Ранговая корреляционная связь ВБД и APACHE II. . . . С. 54
14. Рисунок 14 – Ранговая корреляционная связь ВБД и BISAP. С. 54
15. Рисунок 15 – Сроки выполнения операции (диаграмма размаха/box plot). С. 56
16. Рисунок 16 – Показатели СРБ, APACHE II и BISAP на момент операции. С. 57
17. Рисунок 17 – Динамика ВБД у больных первой группы (сроки операции 1–4 сутки с момента поступления). С. 59

18.	Рисунок 18 – Динамика СРБ после хирургического вмешательства в абсолютных значениях.	С. 60
19.	Рисунок 19 – Динамика АРАСНЕ II после хирургического вмешательства в абсолютных значениях.	С. 61
20.	Рисунок 20 – Динамика BISAP после хирургического вмешательства в абсолютных значениях.	С. 62
21.	Рисунок 21 – Тяжесть состояния больных с ТОП в зависимости от локализации и глубины некроза поджелудочной железы.	С. 66
22.	Рисунок 22 – Тип А 1: Поражение головки поджелудочной железы с глубиной некроза менее 50 %.	С. 67
23.	Рисунок 23 – Тип А 2: Поражение головки поджелудочной железы с глубиной некроза 50 %.	С. 67
24.	Рисунок 24 – Тип В 1: Поражение дистальных отделов поджелудочной железы с глубиной некроза менее 50 %.	С. 68
25.	Рисунок 25 – Тип В 2: Поражение дистальных отделов поджелудочной железы с глубиной некроза 50 %.	С. 68
26.	Рисунок 26 – Тип В 3: Поражение головки поджелудочной железы с глубиной некроза более 50 %.	С. 69
27.	Рисунок 27 – Тип С 2: Поражение нескольких отделов поджелудочной железы с глубиной некроза 50 %.	С. 69
28.	Рисунок 28 – Тип С 3: Поражение нескольких отделов поджелудочной железы с глубиной некроза более 50 %.	С. 70
29.	Рисунок 29 – Общий койко-день (диаграмма размаха/box plot).	С. 71
30.	Рисунок 30 – Общее количество койко-дней в АРО (ОРИИТ) (диаграмма размаха/box plot).	С. 71
31.	Рисунок 31 – Диаграмма рассеяния проб сыворотки здоровых доноров, больных панкреатитом с нетяжелой и тяжелой форм. . .	С. 75
32.	Рисунок 32 – Средние концентрации нормальных метаболитов.	С. 76
33.	Таблица 1 – Критерии системной воспалительной реакции.	С. 14
34.	Таблица 2 – Критерии тяжести острого панкреатита.	С. 18

35.	Таблица 3 – Классификация ВБГ.	С. 39
36.	Таблица 4 – Распределение больных по полу.	С. 45
37.	Таблица 5 – Распределение больных с ТОП по возрасту и полу.	С. 46
38.	Таблица 6 – Средние показатели учетных признаков в день операции.	С. 56
39.	Таблица 7 – Темп убыли (Ту) С-реактивного белка после хирургического вмешательства в процентных значениях.	С. 60
40.	Таблица 8 – Темп убыли (Ту) APACHE II после хирургического вмешательства в процентных значениях.	С. 61
41.	Таблица 9 – Темп убыли (Ту) BISAP после хирургического вмешательства в процентных значениях.	С. 62
42.	Таблица 10 – КТ-конфигурация некроза ПЖ.	С. 64
43.	Таблица 11 – Частота развития распространенного парапанкреатита (РП) и соотношение жидкостных скоплений (ЖС) к инфильтративным изменениям в зависимости от локализации и глубины поперечного некроза поджелудочной железы.	С. 65
44.	Таблица 12 – Летальность в исследуемых группах.	С. 72
45.	Таблица 13 – Характеристика пиков патологических метаболитов, соответствующих тяжелому течению острого панкреатита.	С. 73
46.	Таблица 14 – Частота встречаемости нормальных метаболитов маркеров тяжелого течения панкреатита в разных группах.	С. 76
47.	Таблица 15 – Метаболиты, встречающиеся только у больных тяжелой формой панкреатита с частотой встречаемости (N) не ниже 20 %.	С. 78

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Классификация острого панкреатита и его осложнений (Атланта, 1992)

Классификационная единица	Характеристика	Клинические особенности	Особенности патоморфологии
Панкреатит легкой степени	Минимальное проявление дисфункции органов	Быстрый положительный эффект при проведении инфузионной терапии	Интерстициальный отек ПЖ, реже – микроскопический
Панкреатит тяжелой степени	Полиорганные нарушения и/или осложнения: панкреонекроз, абсцесс, псевдокиста	Шок, дыхательная, почечная, кишечная недостаточность, коагулопатия	Панкреонекроз, редко – интерстициальный панкреатит
Острые жидкостные скопления (ОЖО)	ОЖО формируются в ПЖ в ранние сроки заболевания и неограниченны стенкой грануляционной и фиброзной ткани	ОЖО характерны для тяжелых форм у 30–50 % больных, более чем у 50 % больных спонтанно регрессируют. Верифицируются по данным УЗИ и КТ.	Не содержит стенки, возможно присутствие бактерий, сроки развития менее 4 недель
Панкреонекроз: стерильный – инфицированный	Локальные или диффузные участки нежизнеспособной ткани ПЖ в сочетании с парапанкреатическим жировым некрозом	При динамической контрастированной КТ выявляют неконтрастируемые зоны ПЖ, превышающие более 30 % объема ПЖ или	Жировые некрозы могут расплавляться и отличаться от псевдокист наличием плотного вязкого содержимого без

		более 3 см. При этом парапанкреатические некрозы трудны для верификации	ферментов, в отличие от абсцессов отсутствуют бактерии
Острая псевдокиста	Ограниченное грануляционной или фиброзной тканью ЖО	Типичные УЗ- и КТ-признаки	Наличие стенки, как правило, содержимое кисты стерильно
Панкреатический абсцесс (ПА)	Внутрибрюшное ограниченное скопление гноя около ПЖ, содержащее минимальное или не содержащее зон некроза, которые являются следствием острого панкреатита или травм ПЖ	Формируется на 4 неделе от начала заболевания при клинической картине СБР	Формируется как следствие ограниченного некроза с последующим его расплавлением и инфицированием. Этим ПА отличается от инфицированного панкреонекроза

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

Шкала АРАСНЕ II

А. Экстренная оценка физиологических функций.

Показатели	Баллы								
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Температура °С	≥41	39- 40,9		38,5- 38,9	36- 38,4	34- 35,9	32- 33,9	30- 31,9	≤29, 9
АД сред (мм рт ст)	≥160	130- 159	110- 129		70- 109		50- 69		≤49
Пульс (мин)	≥180	140- 179	110- 139		70- 109		55- 69	40- 54	≤39
ЧД (в мин)	≥50	35- 49		25- 34	12- 24	10- 11	6-9		≤5
Гематокрит (%)	≥60		50- 59,9	46- 49,9	30- 45,9		20- 29,9		≤20
Лейкоциты (тыс/мм ³)	≥40		20- 39,9	15- 19,9	3- 14,9		1-2,9		<1
Креатинин (мкмоль/л)	≥300	170- 299	130- 169		50- 129		<50		
Натрий (ммоль/л)	≥180	160- 179	155- 159	150- 154	130- 149		120- 129	111- 119	≤110
Калий (ммоль/л)	≥7	6-6,9		5,5- 5,9	3,5- 5,4	3-3,4	2,5- 2,9		<2,5
РН артериальной крови	≥7,7	7,6- 7,69		7,5- 7,59	7,33- 7,49		7,25- 7,32	7,15- 7,24	<7,1 5
НСО ₃ - (бикарбонат)моль/л*	≥52	41- 51,9		32- 40,9	23- 31,9		18- 21,9	15- 17,9	<15
РаО ₂ при FiO ₂ <50% (мм рт ст)**					>70	31- 70		55- 60	<55
АаРО ₂ при >50% (мм рт ст)	≥500	350- 499	200- 349		<200				
Шкала Глазго	<6	6-9	10- 12		13- 15				

Примечание:

АД сред = ((сист. АД - диаст. АД) / 3) + диаст. АД;

* учитывается при отсутствии данных газового состава арт. крови;

** - SaO₂ – сатурация.

Б. Оценка возраста.

Возраст (годы)	Баллы
менее 44	0
45–54	2
55–64	3
65–74	5
более 75	6

В. Влияние сопутствующих заболеваний.

Под сопутствующим заболеванием следует понимать:

У пациента должны быть признаки органной (хотя бы одной из перечисленных ниже систем) или иммунологической недостаточности до поступления в стационар и подтверждаться следующими критериями:

Печень. Например: объективные признаки цирроза и симптомы портальной гипертензии; кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта; печеночная недостаточность/энцефалопатия/кома в анамнезе.
Сердечно-сосудистая система. Сердечная недостаточность IV класса по классификации NYHA: дискомфорт при любой физической нагрузке и наличие признаков сердечной недостаточности в покое.
Дыхательная система. Хронические рестриктивные, обструктивные или сосудистые заболевания, приведшие к тяжелым ограничениям, например, пациент не может подниматься по лестнице или выполнять домашнюю работу; хроническая гипоксия, гиперкапния, полицитемия, легочная гипертензия (более 40 мм рт. ст.), необходимость в ИВЛ.
Почки. Пациенты, которым постоянно проводится диализ.
Иммунная система. Пациенты, получающие лечение, которое снижает резистентность организма к инфекции, например: иммуносупрессия вследствие химиотерапии, лучевой терапии, длительного курса стероидов или недавний прием высоких доз стероидов, наличие заболеваний, снижающих резистентность организма к инфекциям (лейкоз, лимфома, ВИЧ-инфекция).

При наличии какого-либо заболевания добавляют 2 балла терапевтическим или плановым хирургическим больным. 5 баллов добавляют в случае экстренного хирургического вмешательства

Прогноз летальности оценивается по общей сумме баллов = А+Б+В.

Баллы по шкале АРАСНЕ II	Ожидаемая летальность в %
0–9	4
10–14	6
15–19	20
20–24	25
25–29	45
30–34	65
более 35	85

ПРИЛОЖЕНИЕ В

(справочное)

Шкала BISAP

Показатели	Оценка в баллах	
	Да	Нет
Уровень мочевины более 8,9 ммоль/л	1	0
Статус по шкале Глазго менее 15 баллов	1	0
Возраст более 60 лет	1	0
Наличие пневмонии (плеврита)	1	0
Наличие 2-х и более признаков SIRS	1	0

Интерпретация:

Оценка в 3 балла соответствует летальности в 5–8 %;

Оценка в 5 баллов соответствует летальности в 25 %.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

(справочное)

Шкала Balthasar

Данные КТ	Баллы
A = нормальная ПЖ	0
B = увеличение ПЖ: фокальное или диффузное расширение ПЖ с нерегулярным контуром, неомогенной тенью ПЖ, расширением главного панкреатического протока, небольшие очаги отека в пределах ПЖ	1
C = то же, что и в стадии B + перипанкреатическое воспаление	2
D = то же, что и в стадии C + перипанкреатическое скопление жидкости	3
E = то же, что и в стадии D + больше 1 перипанкреатического скопления жидкости и/или интра - и перипанкреатический газ	4
Некроз (%)	
Нет некрозов	0
менее 33 %	2
33–50 %	4
более 50 %	6

Оценка:

- до 3 баллов: осложнения – 15 %, летальность – 5 %;
- 4–6 баллов: осложнения – 40 %, летальность – 15 %;
- 7–10 баллов: осложнения – 85 %, летальность – 25 %.