

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ А.И. ЕВДОКИМОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Шихамедов Руслан Пирмурадович

**ПОРАЖЕНИЕ ПЛЕВРЫ И ЛЕГКОГО В ЗАВИСИМОСТИ ОТ
ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА**

3.1.9. Хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Дибиров Магомедбег Дибирмагомедович

МОСКВА – 2022

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 3 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 11 |
| 1.1 Определение. Этиологические формы..... | 11 |
| 1.2 Патогенез..... | 12 |
| 1.3 Клиника ОП..... | 15 |
| 1.4 Оценка ОП по классификации Атланта (2012), SIRS, прогностические и диагностические критерии ОП..... | 15 |
| 1.5 Диагностика и прогноз..... | 18 |
| 1.6 Нарушения макро- и микрогемодинамики..... | 20 |
| 1.7 Эндотоксикоз..... | 23 |
| 1.8 Синдром кишечной недостаточности (СКН) и внутрибрюшной гипертензии (ВБГ). Нутриционная поддержка..... | 27 |
| 1.9 Дыхательные нарушения..... | 30 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 38 |
| 2.1 Характеристика клинических наблюдений..... | 38 |
| 2.2 Лабораторно-инструментальная диагностика острого панкреатита..... | 43 |
| ГЛАВА 3. ПАТОГЕНЕЗ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ | 49 |
| 3.1 Патогенез органных и полиорганных дисфункций..... | 49 |
| 3.2 Панкреатит ассоциированные поражения органов и систем органов..... | 50 |
| ГЛАВА 4. МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ И ПЛЕВРЫ ПРИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОМ И ТЯЖЕЛОМ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ | 65 |
| 4.1 Методы профилактики и лечения ОПЛ при СТОП и ТОП..... | 65 |
| 4.2 Результаты лечения..... | 68 |
| 4.3 Стентирование главного панкреатического протока..... | 72 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 79 |
| ВЫВОДЫ | 85 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 86 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 87 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 88 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности.

По статистическим данным среди острой абдоминальной патологии, острый панкреатит относится к числу самых распространенных заболеваний. На его долю приходится от 10-20% больных с неотложными заболеваниями органов брюшной полости.

По эпидемиологическим исследованиям в экономически развитых государствах встречаемость острого панкреатита в течении двух десятилетий увеличилась 2 раза, что позволяет говорить об этой патологии, как о болезни социально значимой. Возрастающий уровень заболеваемости свидетельствует об актуальности проблемы и тяжести лечения острого панкреатита. Для практического здравоохранения подавляющего большинства хирургических клиник. В России по данным главного хирурга МЗ РФ А.Ш. Ревишвили при ургентной патологии брюшной полости острый панкреатит делит 1 – 2-е место уступая в некоторых регионах острому аппендициту. По темпам роста заболеваемости острый панкреатит в России находится на 1-м месте среди других неотложных заболеваний органов брюшной полости. [108]

При остром тяжелом панкреатите, легкие являются вторым барьером на пути токсичного портального кровотока и первым для лимфатического оттока по грудному лимфатическому протоку, что делает дыхательную систему одной из главных «мишеней». При тяжелом панкреонекрозе и декомпенсации детоксицирующей системы, приводит к развитию острого повреждения легких – респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). По данным панкреатологов ОРДС наряду с другими факторами становится основной причиной летальности у 40-60% больных.

В патогенезе изменений в тканях и органах важную роль играют активированные и очень агрессивные протеолитические ферменты наряду, с выделяемыми при остром панкреатите биологически активными веществами: кинины, биологические амины. Эти вещества вызывают нарушения

микроциркуляции тканей и центральной гемодинамики, на фоне которых отмечаются патологические отклонения, гипоксия, ишемия в органах и тканях пациента с острым панкреатитом. Изменения тканевого обмена с выделением большого количества свободных радикалов и продуктов распада приводят к тяжелым, в зависимости от панкреатогенного эндотоксикоза, нарушениям морфологической структуры и функции органов-мишеней и систем органов, в том числе и дыхательной системы.

Острые повреждения плевры и легких и осложнения системы дыхания происходит в ферментативную фазу ОП, которые диагностируются клинически и инструментально в среднем у каждого больного с тяжелым ОП и при среднетяжелом примерно от 20 до 30 % больных. Гидроторакс, ателектазы, инфильтраты, госпитальная пневмония, эмпиема, отек легких, высокое стояние диафрагмы при внутрибрюшной гипертензии, , отек забрюшинной клетчатки, тромботические и тромбоэмболические осложнения с инфильтратом паренхимы легких становятся реальными факторами риска жизни при ОП. [74]

Частота, патогенез и механизм патологии органов дыхания при панкреатогенном эндотоксикозе в стерильную фазу в литературе освещен недостаточно. Несомненно, по данным воздействия агрессивных протеолитических ферментов и эндотоксикоза, основная роль отводится на паренхиму легких, слизистую оболочку бронхов, париетальную и висцеральную плевру и сосудистую систему. [75, 122] Часть клиницистов [24, 26, 151] считают, что основное и преобладающее воздействие изменений микро и макроциркуляции на систему органов дыхания. При этом снижается перфузия легочной ткани, происходят застойные явления в малом кругу кровообращения, развивается диссеминированный внутрисосудистый свертывание по типу ДВС-синдрома с тромбоэмболией ветвей легочных сосудов, липидный дистресс-синдром, значительно повреждающие паренхиму сосудов и клеточные мембраны. Весь этот патологический комплекс приводит к накоплению жидкости в легочной паренхиме и развитию отека легких, снижению газообмена. Кроме того, воздействие

активизированной фосфолипазы, разрушающей фосфолипиды в составе сурфактантов на альвеолярной поверхности легких, вызывая развитие ателектазов.

Работы последних лет указывают, что основные причины респираторных нарушений при остром панкреатите и эндотоксикозе говорят о патологическом шунтировании «справа налево» в малом кругу кровообращения из-за высокого периферического сопротивления инфильтративных изменений легочной паренхимы, снижения кардиогемодинамики и микроциркуляции, что вызывает артериальную гипоксемию [135].

Соответственно тяжести острого деструктивного панкреатита, панкреонекроза, ферментативного эндотоксикоза, системной воспалительной реакции, легкие утрачивают значительную часть барьерной функции, что приводит к последовательному снижению общего и периферического сопротивления, артериальной перфузии, уменьшению функции выброса сердца и усилению гипоксии [37, 201, 151].

Несмотря на большое число отечественных и зарубежных исследований, посвященных лечению больных с острым панкреатитом и его осложнений, ряд вопросов, касающихся ранней диагностики и своевременной тактики лечения связанных с поражением легких и плевры, остается в настоящее время нерешенным [116].

В настоящее время нет единого алгоритма диагностических, профилактических и лечебных действий, направленных на раннюю диагностику и коррекцию поражения легких и плевры [76].

Учитывая все вышеизложенное, возникает необходимость подробного рассмотрения всех аспектов профилактики и коррекции респираторных нарушений при острой тяжелой панкреатической токсемии и создания единого алгоритма лечебных мероприятий, направленных на ликвидацию механизмов панкреатогенного поражения плевры и легких.

Цель исследования.

Улучшить результаты лечения больных с острым панкреатитом, осложненным острым повреждением легких и плевры.

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный и проспективный анализ частоты острых повреждений легких и плевры при остром панкреатите.
2. Определить влияние тяжести эндогенной интоксикации на повреждение плевры, бронхов и легочную паренхиму в зависимости от тяжести острой панкреатогенной токсемии при стерильном панкреонекрозе.
3. Выявить частоту и тяжесть повреждения легких и плевры при инфицированном панкреонекрозе.
4. Обосновать рациональную профилактику и терапию респираторных нарушений при остром панкреатите.

Научная новизна

На большом клиническом материале стерильного и инфицированного панкреонекроза показано, что острое повреждение легких, плевры и бронхов зависит от тяжести панкреатогенного эндотоксикоза. Выявлено, что респираторные нарушения наступают при среднетяжелом панкреонекрозе на 5-7-е сутки, а при тяжелом панкреатите на 3-5-е сутки.

Доказано, что раннее подключение при тяжести более 15-16 баллов по АРАСНЕ-II к комплексному лечению панкреонекроза экстракорпоральных методов лечения эндотоксикоза приводит к достоверному уменьшению дисфункции дыхательной системы.

Результаты исследования показали, что при раннем стентировании главного панкреатического протока, адекватной антибактериальной профилактики нозокомиальной пневмонии и инфицирования гидроторакса, стартовая персонифицированная противосекреторная, антикоагулянтная, кардиопротективная терапия, быстрое снижение внутрибрюшной гипертензии, небулайзерная терапия, нутриционная и кислородная поддержка являются основными путями, которые позволяют снизить респираторные нарушения при панкреонекрозе.

Практическая значимость работы

Выявленные положительное влияние на респираторную функцию своевременной экстракорпоральной детоксикационной терапии путем высокообъемного плазмафереза длительной вено-венозной гемофильтрации позволяет рекомендовать практическому здравоохранению необходимость включения их в комплексную терапию панкреонекроза при тяжести состояния 15-16 баллов по шкале APACHE -II.

Ранее стентирование главного панкреатического протока и индивидуализированная антисекреторная терапия при среднетяжелом и тяжелом панкреонекрозе приводит к «обрыву» панкреонекроза, снижению объема некроза забрюшинной клетчатки (ЗК), эндотоксикоза и острого повреждения легких и плевры.

Максимально быстрая ликвидация динамической кишечной непроходимости энтеральной терапией, нутриционная поддержка, стартовая эффективная антибактериальная, респираторная, небулайзерная, антикоагулянтная и кардиопротективная терапия при панкреонекрозе необходимо проводить для профилактики и лечения дыхательных дисфункций.

Методология и методы диссертационного исследования

Работа выполнена по классическому типу и основана на принципах доказательной медицины с использованием ретроспективного и проспективного анализа клинических данных, для чего применены клинические, лабораторные, высокоинформативные лучевые, инструментальные и статистические методы

Научные положения выносимые на защиту

1. Основным фактором риска развития острого панкреатит-ассоциированного повреждения дыхательной системы при стерильном и инфицированном панкреонекрозе является тяжелый эндотоксикоз.

2. Для профилактики и лечения острого респираторного дистерсс-синдрома необходимы:

а) своевременная эффективная детоксикация экстракорпоральными (высокообъемный плазмаферез, длительная вено-венозная гемофильтрация) методами;

б) стартовая антибактериальная и антикоагулянтная терапия

в) быстрая ликвидация внутрибрюшной гипертензии и пареза кишечника энтеральным лаважом, перидуральной блокадой и механической очисткой кишечника (клизмы);

г) небулайзерная и респираторная поддержка с своевременной вентиляцией легких;

д) снижение объема парапанкреотического некроза путем стентирования главного панкреатического протока (ГПП) с адекватной антисекреторной терапией;

3. Важную роль в профилактике и лечении респираторных нарушений играет коррекция макрогемодинамики, перфузионного давления и фракции выброса.

4. Для профилактики и лечения респираторных нарушений необходимо проводить профилактику и коррекцию белково-энергетических нарушений (переливание белковых кровезаменителей, альбумина и ранняя нутриционная поддержка).

Уровень внедрения результатов исследования

Диссертация выполнена на кафедре хирургических болезней и клинической ангиологии (Зав. кафедрой: заслуженный врач Российской Федерации, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор Дибиров М.Д.) ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Ректор – академик РАН, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор О.О. Янушевич).

Результаты диссертации внедрены и используются в работе хирургических отделений городской клинической больницы им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения г. Москвы. Положения диссертации также внедрены в учебный процесс и используются при проведении практических

занятий и лекций на кафедре хирургических болезней и клинической ангиологии ФГБОУ ВО им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

Апробация результатов исследования

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на VII съезде хирургов юга России (Пятигорск, 2021); в сборнике статей «Актуальные вопросы хирургии», посвященном 90-летию со дня рождения почетного профессора КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России Маркса Израилевича Гульмана (Красноярск 2021).

Публикации

По теме диссертации в научных изданиях опубликовано 9 работ, из них 5 статей в журнале, входящем в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук.

Личный вклад диссертанта

При выполнении диссертационной работы автор изучил основные литературные источники последних 10-15 лет, посвященные полиорганной дисфункциям и острому повреждению респираторной функции при стерильном и инфицированном панкреонекрозе. Самостоятельно собрал и провел ретроспективный и проспективный анализ, включенных в исследование клинических наблюдений. Автор лично участвовал в проведении диагностического алгоритма, разработке профилактических и лечебных мероприятий при острых повреждениях дыхательной системы и нарушениях респираторной функции. Принимал непосредственное участие в оперативных вмешательствах при остром панкреатите и его осложнениях.

Самостоятельно провел статистическую обработку и систематизировал полученных в ходе исследований клинические данные, лабораторные и инструментальные показатели. Автор владеет методами современной диагностики

и лечения острого панкреатита. Самостоятельно оформил диссертацию и автореферат.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 111 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация проиллюстрирована 26 таблицами, и 27 рисунками.

Указатель литературы состоит из 181 источника, из них 118 отечественных и 63 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ЛЕГКИХ И ПЛЕВРЫ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

1.1 Определение. Этиологические формы

Острый панкреатит (ОП) – острое хирургическое заболевание с первоначальным асептическим воспалением или некрозом поджелудочной железы, при котором возможно поражение окружающих тканей и отдаленных органов, а также систем. [88]

ОП по частоте занимает лидирующее место острой хирургической патологии органов брюшной полости. По росту заболеваемости из года в год ОП опережает всю экстренную абдоминальную патологию. [72,108,130]

Известны следующие этиологические факторы ОП:

1. Острый алкогольный панкреатит 50-55%
2. Билиарный ОП – ЖКБ, холедохолитиаз, патологии в области большого дуоденального сосочка, при которых происходит рефлюкс содержимого 12 п.к. в панкреатические протоки, вследствие чего происходит активация протеолитических ферментов и некроз паренхимы поджелудочной железы – 30-35%.
3. Алиментарный панкреатит – после обильного приема жирной и острой пищи – 5-10%.
4. Посттравматический панкреатит (послеоперационный, постманипуляционный), вследствие травмы поджелудочной железы во время операций в гепато-панкреато-билиарной зоне и ЭРПХГ – 2-4 %.
5. Кроме этих факторов ОП развивается при аутоиммунных заболеваниях, поражении висцеральных ветвей, приема лекарственных препаратов: гипотиазид, стероидные и нестероидные гормоны, меркаптопурин. Отмечено развитие ОП при заболеваниях: вирусный паротит, вирусный гепатит, цитомегаловирус. В этиологии ОП в редких случаях выявлено воздействие вдыхания запахов красок, лаков, развитие анафилактических реакций, а также дисгормональные ситуации

при беременности, менопаузе. Способствуют развитию ОП: гастродуоденит, пенетрирующая язва 12 п.к., опухоли панкреатодуоденальной зоны. [30, 38, 136]

Ранняя и своевременная диагностика острого панкреатита и панкреонекроза (ПН), максимально быстрое лечение чрезвычайно актуальны при этом сложном и рискованном заболевании. Современные объективные методы исследования органов брюшной полости и внедрение миниинвазивных методов хирургических вмешательств с комплексом патогенетически обоснованных консервативных методов лечения позволяют улучшить результаты, снизить осложнения и летальность. [17, 23, 40, 113]

1.2 Патогенез

При ОП, независимо от этиологии, всегда наступают микроциркуляторные нарушения в паренхиме ПЖ с ее деструкцией, при тяжелых формах с переходом на окружающие ткани. Под воздействием ферментативных процессов отмечаются аутолитические процессы с последующим присоединением воспаления и стресс-повреждения органов и систем органов: повышенная секреция панкреатического сока и нарушение его пассажа в 12 п.к., развитие внутрипротоковой гипертензии и разрыва дуктоацинарной системы, уклонения активированных протеолитических ферментов в паренхиму ПЖ и парапанкреальных тканей.

Большинство авторов указывают на анатомо-функциональную зависимость гепатопанкреатобилиарных органов, что отражается на течении и тяжести острого деструктивного панкреатита. Триггерным механизмом течения воспалительного процесса отводится гипертензия в билиарном тракте и панкреатических протоках, из-за единой системы кровоснабжения и лимфатической системы. Основные панкреатит-ассоциированные изменения и осложнения развиваются вследствие ферментативного каскада, ферментативного эндотоксикоза и системной воспалительной реакции (SIRS). [10, 14, 18, 31, 180]

Поджелудочная железа выделяет в двенадцатиперстную кишку (ДПК) панкреатический сок (рН 7,8-8,4%), основными ферментами которого являются

неактивные формы трипсина, липазы, эластазы, лактазы, мальтазы, инвертазы, фосфолипазы и др. В ДПК эти ферменты активизируются под воздействием пищевого химуса и энтерокиназы. Протеолитические ферменты: трипсин, химотрипсин, карбоксипептидаза способствуют расщеплению белков до аминокислот, а липаза расщепляет жиры, амилаза - крахмал до мальтазы и далее воздействием мальтазы до глюкозы. [2, 8, 27, 39, 181]

Панкреонекроз, в зависимости от объема некроза, сопровождается высокой частотой развития осложнений у ферментативного панкреатогенного шока на ранних стадиях заболевания.

По современным данным ОП относится к мультифакторному и полиэтиологическому воспалению со сложным патогенезом. Пусковым механизмом развития ОП является внутривнутрипротоковая активация панкреатических протеолитических ферментов, которые находятся в панкреатоцитах в неактивной форме. Аутоактивация ферментов происходит при протоковой гипертензии, связанная с гиперсекрецией, повышением вязкости панкреатического сока с нарушением его оттока по главному панкреатическому протоку (ГПП) дуоденального содержимого и ишемией органа. Активация агрессивных протеолитических ферментов приводит к каскадному высвобождению кининов и цитокининов, с развитием региональных и системных расстройств микроциркуляции, повышению сосудистой проницаемости, выходу жидкой части крови с интерстициальное пространство, нарушениям реологических свойств крови, гипоксемии и гипоксии. При гипоксии активизируются процессы перекисного окисления липидов, повреждающие клеточные мембраны и сосудистый эндотелий, на фоне которых ферментативный каскад приводит к органным и полиорганным дисфункциям. [25, 61, 70, 91, 145, 164]

Острый панкреатит особенно его деструктивные формы (панкреонекроз), являются тяжелой проблемой неотложной хирургической патологии во всех ее фазах течения. Исход и прогноз при ОП всегда непредсказуем. Летальный исход при тяжелом стерильном и распространенном инфицированном панкреонекрозе достигает 40-70%, а при тотальном и субтотальном некрозе ПЖ достигает 90-100

%). Причиной летальности во всех случаях является полиорганная недостаточность или острая легочно-сердечная недостаточность. У 20-30 % больных с тяжелым ОП причиной является острое повреждение легких и плевры и осложнения: респираторный дистресс-синдром, пневмония и эмпиема плевры. [39, 42, 53, 86, 133, 143]

В прогнозе и исходе острого деструктивного панкреатита (ОДП) основную роль играют органные и полиорганные дисфункции: сердечно-сосудистой, дыхательной, печеночной, почечной, надпочечниковой, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, иммунной, системы гемостаза.

Частота органных дисфункций при панкреонекрозе имеет важное значение в исходе ОП.

1. СКН – 47 %;
2. Острая почечная недостаточность – 40%;
3. Острая печеночная недостаточность 25%;
4. Острая сердечно-сосудистая недостаточность – 20%;
5. Мозговая дисфункция – 17%;
6. Респираторный дистресс-синдром – 12%;
7. Панкреатогенный шок – 12 %.

(Горский В.А. и соавт., 2020 Инфекции хирургии - № 3-4 -2020)

Функцию органов и систем принято делить на удовлетворительную, субкомпенсированную и декомпенсированную. Нарушение функции одного органа и систем органов приводят к развитию синдрома взаимного отягощения или «порочного круга». В основе всех органных и полиорганных дисфункций лежит панкреатогенный ферментативный эндотоксикоз в первой фазе ОДП. В поздних фазах эндотоксикоз на почве инфицированного панкреонекроза и парапанкреатической клетчатки. [1, 6, 16, 31]

В работах хирургов и панкреатологов последних лет, указывается на необходимость проведения «упреждающей терапии» для профилактики развития необратимых повреждений органов и систем. [3, 9, 37, 58, 154, 182]

1.3 Клиника ОП

Для диагностики острого панкреатита требуются два из следующих трех диагностических признаков: боль в животе, уровни липазы или амилазы в сыворотке крови, которые 3 раза превышают верхний предел нормальных значений и обнаружение острого панкреатита при УЗИ, компьютерной томографии (КТ) или МРТ. [52]

В начале боль может быть менее резкой и плохо локализованной. У 50% пациентов боль иррадирует в спину и сохраняется в течении нескольких часов и дней. Примерно у 90% пациентов наблюдается тошнота и неукротимая рвота, которые могут сохраняться в течении несколько часов и продолжается до 2-3 суток. У пациентов с тяжелым острым панкреатитом также может наблюдаться одышка из-за воспаления диафрагмы, вторичного по отношению к панкреатиту, дыхательным нарушениям или респираторному дистресс-синдрому. [26, 56, 57, 158]

1.4 Оценка ОП по классификации Атланта (2012), SIRS, прогностические и диагностические критерии ОП.

По классификации АТЛАНТА (2012) различают две фазы (раннюю, позднюю), и три степени тяжести течения ОП. В этой общепринятой классификации приведена и характеристика системных и местных осложнений ОП. [56, 91]

К основным общим осложнениям ранней стерильной фазы ОП относятся органная и полиорганная недостаточности, которые бывают транзиторными и стойкими, сохраняющимися на фоне комплексной терапии более 48 часов. Преходящие или транзиторные – купируются через 48 часов после начала лечения. К системным осложнениям также отнесены все обострения сопутствующей хронической патологии (ХИБС, ХОБЛ и др.). [82]

Для оценки органной дисфункции при поступлении больного рекомендуется использовать модифицированную шкалу SOFA по которой определяется тяжесть

острого стресс повреждения нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, печени и почек по баллам. Показатели 2 и более баллов по шкале SOFA указывают на развитие органной дисфункции. [98, 104]

Тяжесть органной дисфункции по объективной шкале SOFA необходимо определять у всех пациентов с ОП при поступлении и в динамике, которые также нуждаются в применении своевременных мероприятий по профилактике и лечению в хирургических отделениях и в отделениях интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) с постоянным мониторингом органных дисфункций. [102, 104, 176]

По общепринятой классификации Атланта (2012) к местным осложнениям относятся острые парапанкреальные жидкостные скопления, псевдокисты, некрозы, секвестры в ПЖ и/или забрюшинной клетчатке. [138, 146, 156]

При отечном (интерстициальном) остром панкреатите (ЛОП) местные и системные осложнения не отмечаются. Обычно ЛОП при лечении регрессирует через 3-5 дней. При среднетяжелом остром панкреатите (СТОП) отмечаются транзиторные (быстропроходящие) органные дисфункции. При этом отмечаются и местные и системные органные дисфункции. В диагностике тяжелого острого панкреатита (ТОП) по классификации Атланта учитывают стойкую органную или полиорганную дисфункции: по интегральной и объективной шкале SOFA или по критериям с учетом необходимости инотропной поддержки гемодинамики, содержанию уровня креатинина больше 171 мкмоль/л в плазме крови и поддержанию оксигинации крови в пределах 300 мм.рт.ст. Для клиницистов в исходе заболевания важно четко определить стойкая или транзиторная органная дисфункция. [7, 74, 173]

Кроме этого при ОП важно определить и своевременно диагностировать синдром системного воспалительного ответа (CCBP или SIRS): температура тела меньше 36 или больше 38 °С, ЧСС > 90 в 1 мин., ЧДД > 20 в 1 мин., лейкоциты менее $4 \times 10^9/\text{л}$ или более $12 \times 10^9/\text{л}$ с 10% незрелых клеток. При ТОП симптомы системного воспалительного ответа выявляются у 25-30% в первые сутки от начала ОП. У половины из них SIRS быстро регрессирует на фоне адекватной терапии. Стойкий SIRS обычно связан с развитием органной или полиорганной дисфункции.

Летальность при персистирующем SIRS достигает 25%, а при транзиторном 6-8 %. [33, 37, 57, 175]

По данным Международной ассоциации панкреатологов, критерии SIRS являются показателями тяжести ОП, которые по сравнению с другими легко и быстро позволяют судить о тяжести течения. [106, 120, 121]

Для оценки тяжести и прогноза ОП широко используются шкалы по: APACHE-II, Ranson, Glasgow, а также компьютерный индекс парапанкреатита по Baltazar E.S. (1994). Из лабораторных показателей уровень С-реактивного белка, гематокрита, прокальцитонина, мочевины и креатинина, позволяют в динамике определить эффективность и адекватность лечебных мероприятий. [5, 65, 122, 159, 163]

Для быстрой оценки тяжести ОП существует простая «прикроватная» шкала определения тяжести ОП при поступлении (BISAP). Эта шкала рассчитывается по наличию пяти факторов риска развития ОП: возраст более 60 лет, степень нарушения сознания, SIRS, уровень мочевины крови >25 мг/дл и наличие гидроторакса на рентгенограмме. Всем этим показателям присваивается один балл. При сумме баллов шкалы BISAP больше двух в течении первых 24 часов после начала лечения, риск развития ОДП увеличивается 7 раз, а летальность 10 раз. [47,182]

Общество интенсивной терапии и реаниматологов определили четкие показания для госпитализации больных с ОП. Для этого должно быть: ЧСС < 40 или > 150 в мин. Систолическое АД меньше 80 и среднее АД < 60 мм рт.ст. Диастолическое АД > 120 мм рт.ст.; ЧДД более 30 в мин. Электролиты: Na менее 11- ммоль/л; PO_2 в артериальной крови < 50 мм рт.ст; pH $< 7,1$ или более 7,7; глюкоза крови > 20 ммоль/л; анурия или коматозное состояние больного. [48,52].

Фазы течения деструктивного панкреатита (панкреонекроза):

- 1-я фаза – стерильный панкреонекроз
- ферментативная (ранняя) 1-е – 7-е сутки.
- реактивная – панкреатический инфильтрат 5 – 14 сутки.

Исходы:

а) рассасывание – благоприятный исход, который отмечается при мелкоочаговом некрозе;

б) образование псевдокисты при асептической секвестрации

2-я фаза – инфицирование инфильтрата и панкреонекроза с развитием абсцессов, флегмон клетчаточных пространств, секвестров, перитонита, аррозивных кровотечений и кишечных свищей, сепсиса. [98, 129, 146]

Особенности поражения и течения поджелудочной железы в зависимости от этиологии:

1. Поражение головки и тела ПЖ с преимущественным распространением воспалительного инфильтрата в правые и центральные отделы брюшинного пространства, при билиарном панкреатите встречается у 85%, а субтотальное и тотальное поражение у 15%;

2. Тело и хвост поджелудочной железы с вовлечением центральной и левых отделов брюшинной клетчатки поражается у 70%. Тотальное и субтотальное поражение у 30%;

3. Сосудистый панкреонекроз у геронтологических больных характеризуются очаговыми некрозами различных участков ПЖ и ЗК. [52]

1.5. Диагностика и прогноз

Ранняя диагностика и прогнозирование панкреонекроза является чрезвычайно трудной задачей. Прогнозирование исхода острого панкреатита хотя и является тяжелым процессом, однако возможно. Предложено множество интегральных шкал, критериев и оценки параметров состояния организма больного острым панкреатитом, которые позволяют повысить точность прогноза и исхода заболевания. Летальность при остром панкреатите зависит прежде всего от объема поражения органа и вида панкреатита. Если при интерстициальном остром панкреатите она составляет – 0%, при стерильном панкреонекрозе – 10%, а при инфицированном панкреонекрозе летальность достигает 25-70 %. Основными причинами летальности в первые 5 суток является эндотоксемия и

ферментативный шок с резкими нарушениями центральной и региональной гемодинамики, поздние сроки – полиорганная недостаточность на фоне гнойно-септических осложнений панкреонекроза и панкреатогенного сепсиса. [13, 21, 44, 59, 61]

Реактивный плеврит (гидроторакс) выявляется у 56% при среднетяжелом ОП и 92% с ТОП чаще наблюдается при воспалении и некрозе хвоста и тела, правосторонний при головчатом ОП.

Объективно шкала тяжести по APACHE II позволяет прогнозировать летальность. При тяжести 9 -15 баллов и выше, каждый дополнительный балл по шкале APACHE II повышает вероятный летальный исход на 2%. При сумме более 31 баллов летальность наступает у 70-90%. Некроз ПЖ указывает >9 и их росте в течении 24 часов, после на наличие некроза ПЖ указывает превышение баллов больше 10, если они сохраняются при лечении более 24 часов. [70, 98, 109, 125, 129]

Для определения степени эндотоксикоза в разные годы широко применялись: количество продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), для новых конъюгат и малонового диальдегида, определение молекул средней молекулярной массы и лейкоцитарного индекса интоксикации. Уровень олигопептидов и активность лизосомальных ферментов более достоверны в плане определения тяжести эндотоксикоза, но они громоздки для выполнения в жизненной клинической практике. [26, 34, 49]

В основе ферментативной токсемии лежит активация протеолитических и липолитических ферментов. [80,95,97,139,144]

Основные патогенетические звенья деструктивного панкреатита:

1. ферментативная (энзимная) токсемия;
2. циркуляторные (макро и микро) расстройства кровообращения;
3. нарушения гемокоагуляции;
4. транслокация микробов.

Все эти звенья взаимно связаны и создают синдром взаимного отягощения.

Системные нарушения кровообращения при ТОП характеризуются вначале централизацией, затем децентрализацией кровообращения. Регионарные

циркуляторные нарушения и микроциркуляторные расстройства связаны с рефлекторным спазмом артерий с последующим венозным спазмом, депонированием ОЦК, сладжем и секвестрацией глобулярного объема циркулирующей крови. [50, 59, 153]

Гиперкоагуляция связана с резким нарушением реологических свойств, повышением агрегации и адгезии форменных элементов, сладжем и резким повышением тромботических осложнений. [154, 178]

При тяжелом ОП (ТОП) отмечаются не только некроз и воспаление, но и стресс повреждения органов и систем органов. Частота внеорганных осложнений при ТОП колеблется от 60,85 до 96,5 % (таблица 1).

1.6 Нарушения макро- и микрогемодинамики

Панкреонекроз и панкреотогенный шок сопровождаются нарушениями центральной гемодинамики, независимо от этиологии острого панкреатита. Особенно тяжелые изменения центральной гемодинамики отмечаются в пожилом и старческом возрасте с полиморбидностью. [50, 52, 53, 54]

Стрессорные гормоны по Г. Селье являются регуляторами при критических состояниях. Катехоламины регулируют скорость и уровень внутриклеточных реакций, метаболических процессов и липолиза. Повышение уровня катехоламинов приводит к гипергликемии, обеспечивая достаточный уровень энергетического баланса. Высокая их концентрация имеет иммуносупрессивные воздействия. При панкреанекрозе отмечено повышение катехоламинов в крови в 1-е сутки, которое вызывает спазм артериол, артерио-венозное шунтирование, ишемию слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

По свободным данным клиницистов составлены критерии тяжести ОП (табл. 1). [12, 32, 57, 177].

Тяжелая эндотоксемия и расстройства макро и микрогемодинамики являются ключевыми звеньями патогенеза ТОП. Активация панкреатических ферментов - ключевое явление в патогенезе ОП. Активизированные

протеолитические ферменты запускают ферментативный «каскад», включающий: калликреин, фофолипазу А2, эластазу, биогенные амины, веществ средней молекулярной массы, систему перекисного окисления липидов (ПОЛ) расширение и повышение капиллярной проницаемости, ДВС-синдрома, тромбозов вен и артерий и тромбоэмболические осложнения.

Таблица 1. Критерии тяжелого острого панкреатита

| | |
|--|--|
| Клинические данные | Сильные боли в эпигастрии и спине Симптомы перитонита Шоковое состояние |
| Степень тяжести по шкале АРАСНЕ II | Легкая до 9 баллов Средняя 9 - 15 баллов Тяжелая 16 - 21 балла Крайне тяжелая > 21 балла |
| Синдром системной воспалительной реакции (ССВР) | Температура тела > 38,0 °С или < 36,0 ° С ЧСС > 90 в 1 мин. ЧДД > 20 в минуту (РСО ₂ < 32 мм рт ст) Лейкоциты крови > 12 тыс. или менее 4 тыс. с 10% незрелых форм Уровень прокальцитонина в плазме крови до 10 мг/мл |
| Органые или полиорганные дисфункции | Симптомы дыхательной, почечной, сердечно-сосудистой систем или их сочетание Сепсис, септический шок, нарушения гемокоагуляции: ДВС, тромбозы, ТЭЛА |
| Критерии некроза тканей и воспаления, инфильтратов | Высокий С-реактивный белок, лактатагидрогеназа Очаги деструкции в ПЖ и ЗК при УЗИ и КТ |
| УЗИ И КТ брюшной полости | Стресс-повреждения слизистой оболочки пищевода, желудка и 12 п.к. |
| ЭГДС | Эрозивно-язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки |
| Рентгеноскопия брюшной и грудной полостей | Парез или паралитическая кишечная непроходимость, СКН, гидроторакс, пневмония, ателектазы, инфильтраты |
| Лапароскопия | Ферментативный перитонит, геморрагический выпот, высокая альфа-амилаза в жидкости, очаги стеатонекроза. Геморрагический отек и инфильтрация ЗК, брыжейки и сальника. |

При панкреонекрозе повышаются в крови фактор некроза опухоли и интерлейкины: IL-1, IL-6, которые приводят к синтезу сильного вазодилатора – оксида азота (NO), что сопровождается снижением периферического сосудистого сопротивления, активацию гистамина, повышению прокальцитонина и брадикинина.

Нарастающая гиперпродукция оксида азота приводит к цитотоксическому эффекту, отчетливому прогрессированию воспаления и неблагоприятному конечному результату. Высокая концентрация NO токсически действует на миокард, усиливает интерстициальный отек и фиброз. Происходит снижение фракции выброса с развитием гиподинамического характера гемодинамики и застойных явлений в легких, вплоть до острого отека легких. (Горский В.А. 1921. Доклад на съезде хирургов России)

В тяжелых случаях развиваются сосудистый коллапс, сердечная и дыхательная недостаточности. Гистамин всегда вызывает нарушение кровообращения и паралич капилляров. Калликреин с трипсином расщепляет белки крови с образованием брадикинина, кининов, калликреина и других биогенных аминов. Под влиянием этих биологических активных веществ происходят существенные изменения периферической и центральной гемодинамики, а также дыхательная дисфункция. [60, 61]

В начале кардиогемодинамика имеет гипердинамический тип, увеличивается минутный объем сердца (МОС), повышаются центральное венозное давление (ЦВД) и повышаются артериальное давление с учащением ЧСС и повышением периферического сосудистого сопротивления. [48, 50]

Микроциркуляторные нарушения при ТОП носят генерализованный характер, соответственно тяжести и объему деструкции поджелудочной железы. Нарушения микроциркуляторной функции сопровождается гипоксией тканей и снижением тканевого обмена, развитием синдрома органных и полиорганных дисфункций. Изменения застойного характера в микроциркуляторном звене, реологические нарушения, внутрисосудистая агрегация форменных элементов крови, эндотелиальная дисфункция при ОП нарушают трофику тканей и органов.

Профилактику и лечение стаза, микротромбозов вен, капилляров, лимфатических сосудов и реологических свойств крови необходимо проводить с первых суток СТОП и особенно ТОП. [73, 76, 84]

При ТОП у (15-20%) отмечается ДВС, тромбозы и ТЭЛА. J. Hippisleu – Cox и C. Coupland (2011г.) предложили обоснованный и уточненный алгоритм риска развития венозных тромбозов: пол, возраст, индекс массы тела, курение, варикоз, застойная сердечная недостаточность, аритмии, хроническая болезнь почек, злокачественные опухоли, ХОБЛ, воспалительные заболевания брюшной полости, заместительная гормональная терапия, прием контрацептивов, длительный постельный режим, тяжелый эндотоксикоз, повышение свертываемости и D-димера, тромбофилии и др. [97, 101]

1.7 Эндотоксикоз

Эндотоксикоз - патологический процесс в следствие воздействия на организм токсических продуктов в результате нарушения функции органов и систем. Эндотоксикоз сложный многофакторный процесс, обусловленный в основном аутокаталитическими и сложными метаболическими и биохимическими процессами. Широко используется эндотоксикоз, предложенный еще 1986г В.В. Рыбачковым и Э.В. Малафеевым, по которой различают: 1) ретенционный эндотоксикоз, при котором происходит задержка конечных продуктов метаболизма. 2) обменный – накопление в организме промежуточных продуктов метаболизма. 3) резорбционный – всасывание продуктов распада тканей. 4) инфекционный – всасывание микробных токсинов. Авторы выделили 38 промежуточных продуктов углеводного, жирового и белкового обмена, 11 из которых в случае избыточного накопления приводят к эндотоксикозу. При панкреонекрозе присутствуют 3 механизма эндотоксикоза: 1) некробиоз тканей в виде аутопротеолиза паренхимы поджелудочной железы и окружающей клетчатки. 2) ишемия ПЖ и парапанкреатической клетчатки из-за нарушения микроциркуляции и развития микротромбозов. 3) инфекционно-воспалительный

процесс с активацией липолитического и протеолитического ферментативного каскада. [103,105,115]

Выделяют панкреатит-ассоциированные эндогенные токсины:

1. Вещества средней молекулярной массы: олигопептиды, из-за нарушения катаболизма белков, которые приводят к: депрессии миокарда, вторичному иммунодефициту, органной дисфункции.

2. Протеолитические ферменты (гиперферментемия). Протеолитические ферменты находятся в лизосомах и при их разрушении происходит окислительный стресс («респираторный взрыв»). Протеазы разрушают эластин, коллаген, белки, активируют комплемент. Образуются кинины из кининогенов, повышается проницаемость сосудов. К агрессивным ферментам относятся: катепсин, коллагеназа, простагландин, лейкотриены, катепсин, эластаза, сериновая протеиназа, ангиотензин 2 – спазм сосудов, полипептиды, катеонные белки, гистамин, ферменты нейтрофилов – стимулируют свертывание крови, образование тромбина, нейтрализуют гепарин, разрушают тромбоциты. [105]

Острая дыхательная дисфункция является следствием тяжелой ферментативной токсемии при ОП, которая сопровождается, нарастанием гипоксии, нарушением легочного кровотока, диффузии газов через альвеолярную мембрану и, в конечном итоге, развитием синдром «шоковое легкое». При ТОП у больных развивается острое повреждение легких в виде двустороннего гидроторакса, ателектаза, госпитальной пневмонии, на фоне ДВС-синдрома микротромбозов и микроэмболий конечных ветвей легочной артерии, с картиной шоковых проявлений внелегочной паренхиме. [56, 57, 58]

Критерии воспаления и эндотоксикоза:

1. Лейкоцитоз или лейкопения со сдвигом в сторону незрелых форм;
2. С-реактивный белок >2 раза от N (79-88 мг/л);
3. Прокальцитонин >2 раза от N – до 0,5 нг/мл. (Пресепсин);
4. Тромбоцитопения <150 x 10⁹/л;
5. Гиперлактатемия >1 ммоль/л;
6. Повышение креатинина >44 мкмоль/л (05 мг %);

7. ДВС синдром: АЧТВ >60 сек, МНО >1,5;
8. Олигурия;
9. Гипербиллирубинемия >70 ммоль /л;
10. Парез кишечника;
11. Мраморность кожных покровов;
12. Тахипноэ;
13. Гипергликемия >7,7 ммоль/л. При отсутствии сахарного диабета;
14. Гипертермия >38,3 С, гипотермия <36 С.;
15. Тахикардия >110-120 уд в минуту;
16. Артериальная гипотензия <90 мм рт.ст.;
17. Повышение противовоспалительных цитокинов – 1, 6, 8 и факторов некроза опухоли (ФНО).

Тяжелая эндогенная интоксикация является пусковым «стартером» тяжести течения и прогноза ТОП. [109, 118]

1. В 1995г Ерохин И.А и соавт.. выделяют три основных патогенетически связанных стадий эндотоксикоза: 1) начальный - повреждение клеточных мембраны (токсины); 2) комплекс реакций организма - активации фагоцитоза, лейкоцитов, комплемента, усиление свертывания крови и фибринолиза, кининовой системы и др.; 3) клинические проявления синдрома эндотоксикоза с нарушением капиллярной перфузии, реологических свойств крови, тонуса сосудов, гиповолемии, гипопротеинемии, гипоальбуминемии. При этом развивается синдром полиорганной недостаточности, усугубляющий патологию «органов мишеней»: печени, почек, дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем усугубляющих, итак, тяжелый патологический процесс.

2. Потапов А.Ф. и соавт. (2005) определили несколько фаз эндогенной токсемии: компенсаторной, неполной компенсации, временной (обратимой) компенсации и функции органов декомпенсация, терминальной.

3. Карандин В.И. (2009) предложил классификацию эндотоксикоза, по балльной оценке, 7 признаков. (таблица 2).

Таблица 2. Классификация эндотоксикоза. по В.И. Карандину (2009) [109].

| Критерии | Баллы |
|---|-------|
| 1) Признаки, характеризующие исходное состояние микроорганизма: | |
| 1) Возраст: | |
| -55-70 лет | 2 |
| -старше 70 лет | 2 |
| 2) Пол женский | 1 |
| 3) Хронические сопутствующие заболевания: | |
| -цирроз печени | 3 |
| -обструктивные заболевания легких | 3 |
| -хроническая почечная недостаточность | 3 |
| - правожелудочковая сердечная недостаточность или стенокардия покоя | 3 |
| -хроническая недостаточность мозгового кровообращения 2-3 степени | 3 |
| 4) Характеристика первичного источника эндогенной интоксикации: | |
| - не устранен | 14 |
| - частично устранен или регулярно санируется | 8 |
| - полностью устранен, в течении 3 суток после устранения | 2 |
| - полностью устранен, свыше 3 суток после устранения | 0 |
| 5) Выраженность токсемии: | |
| -умеренная | 4 |
| -высокая | 8 |
| -очень высокая | 13 |
| 6) Лабораторные показатели: | |
| -содержание лейкоцитов: - >16 тыс с 1 мм ³ | 5 |
| -<4500 в 1 мм ³ | 5 |
| 7) Характеристика ПОН: | |
| -появление одного вида ПОН или обострение одного из указанных хронических заболеваний с дальнейшим прогрессированием органной недостаточности | 6 |
| -появление двух и более видов ПОН или обострение двух или более указанных хронических заболеваний с дальнейшим прогрессированием органной недостаточности | 14 |

При оценке эндотоксикоза широко используются:

- 1) Определение молекул средней молекулярной массы;
- 2) ЛНН;
- 3) Сдвиг влево нейтрофильной формулы;
- 4) Уровень мочевины и креатинина;
- 5) Цитолитический синдром (АЛТ, АСТ, ЩФ, холестаза);
- 6) Диспротеинемия;
- 7) Синдром гиперкатаболизма;
- 8) Шкала В.К. Гостищева;
- 9) Шкала тяжести состояния по APACHE2;
- 10) Шкала органной дисфункции по SOFA, MODS;

- 11) Коагулопатия;
- 12) Иммунопатия;
- 13) SIRS. [111, 135]

Основные принципы лечения хирургического эндотоксикоза:

- 1) Устранение тканевой гипоксии при возможности источника;
- 2) Реабилитация естественных детоксицирующих систем: печень, почки, легкие, кишечник;
- 3) Восстановление системного и тканевого метаболизма;
- 4) Своевременная элиминация токсических продуктов из организма: энтеросорбция, форсированный диурез, плазмаферез, гемофильтрация. [161, 166]

Все эти принципы взаимосвязаны и должны быть проведены одновременно. [48, 54, 55]

1.8 Синдром кишечной недостаточности (СКН) и внутрибрюшной гипертензии (ВБГ). Нутриционная поддержка

В развитии дыхательных нарушений и плевральных осложнений ведущую роль играют синдром кишечной непроходимости (СКН) с повышением внутрибрюшной гипертензии (ВБГ). [55, 96]

Патогенез СКН и повышения ВБД достаточно хорошо известны и изучены. В результате тяжелой ферментативной токсемии, воспалительного процесса в ПЖ и ЗК, инфильтрации парапанкреатической клетчатки, брыжейки тонкой и толстой кишки, гипертонуса симпатической нервной системы и стеатонекрозов нарушаются все 4 основные функции кишечника (моторная, эвакуаторная, переваривающая и всасывательная). [148, 155]

На первый план выходит стойкое угнетение моторики кишечника (парез) и повышение внутрибрюшной гипертензии (ВБГ). [20, 64, 75]

Парез и динамическая кишечная непроходимость являются симптомами ТОП. Паралитическая кишечная непроходимость приводит к повышению внутрипросветного давления кишечника, сдавлению микроциркуляторного русла,

нарушению всасывания, усилению транслокации кишечной флоры в кровоток и лимфатические сосуды, дуодено и гастростазу, дуоденогастральному и гастроэзофагеальному рефлюксам. В тяжелых случаях СКН приводит к развитию абдоминального компартмент-синдрома (АКС). Основным критерием оценки СКН является измерение внутрибрюшной гипертензии косвенным методом путем измерения давления в мочевом пузыре. При высоком внутрибрюшном давлении нарушаются и страдают функция внешнего дыхания, кардиогемодинамика, печеночный, почечный и мезентеральный кровообращения. [3,71,143]

Классификация D. Meldrum et al. (1997) широко применяется при оценке внутрибрюшной гипертензии (ВБГ): I степень (ВБГ) – 10-15 мм рт.ст.; II степень – 15-25 ; III степень – 25-35; IV степень – >35. [46, 47, 126]

Повышение ВБГ грозит осложнениями дыхательной и сердечно-сосудистой систем и неблагоприятным прогностическим исходом тяжелого острого панкреатита. Превышение ВБГ до 20-25 и более мм.рт.ст. органная и полиорганная дисфункции развиваются в течении 24-36 часов. При повышении выше 25-30 мм.рт.ст – 8-12 часов. При развитии абдоминального компартмент-синдрома и несвоевременной его ликвидации на фоне полиорганных дисфункций отмечается высокая летальность. [47]

СКН сопровождается повышением венозного давления в кишечнике с угнетением резорбции газов, с прекращением всасывания жидкости из тонкой кишки и нарушением питания стенки кишки. Перерастяжение кишечных петель ведет к повышению ВБГ, поднятию диафрагмы, уменьшению ее экскурсий, нарушениям дыхания, нарастанию гипоксемии и тканевой гипоксии. [165]

Повышение внутрипросветного давления до 45 мм рт.ст. приводит к тяжелому и стойкому нарушению микроциркуляции, с затруднением оттока крови из кишечной стенки по венозной и лимфатическим путям. При сохранности артериального притока это приводит к увеличению фильтрационной секреции и нарушению всасывания. [166]

Нутритивная поддержка при остром панкреатите имеет важное значение для благоприятного исхода.

С легким или среднетяжелым ОП после восстановления перистальтики проведение нутритивной терапии не требуется, и пациенты могут per os принимать жидкую пищу, обычную пищу через 5-7 дней. [167]

Внутривенная белково-энергетическая поддержка показана при:

- наличии при поступлении недостаточности питания из-за паралитической кишечной непроходимости и СКН; гипопроотеинемии 50-60 г/л; гипоальбуминемии < 25-30 г/л. ; NRS-2002 \geq 3 баллов;

- невозможности восстановить адекватное пероральное питание более 5-7 сут.;

- тяжести течения ОП по шкале APACHE II >9 баллов;

Белково-энергетическая поддержка должна обеспечивать из расчета 25-35 ккал/кг/сут. путем введения белковых растворов и аминокислот. После восстановления перистальтики кишечника и ликвидации СКН белково-энергетическая поддержка осуществляется путем проведения энтерального и парентерального питания отдельно или их сочетанием. [43, 86]

Если нет противопоказаний: шок, паралитическая кишечная непроходимость, перфорация полого органа, тяжелом СКН необходима раннее энтеральное введение пищи через рот или назоюнальный зонд, что способствует восстановлению функции и целостности слизистой оболочки тонкой кишки. Функционирование тонкой и ободочной кишки предотвращает транслокацию микробов из просвета кишечника в область поджелудочной железы и забрюшинную клетчатку, снижению риска развития инфекционных осложнений и полиорганной недостаточности, инфицирования зон некрозов, летального исхода, продолжительности пребывания в стационаре. [41, 72]

Сразу после поступления пациентам с среднетяжелым и тяжелым ОП необходимо установить через канал гастродуоденоскопа назо-еюнальный зонд на глубину 30-40 см. дистальнее связки Трейтца и начать энтеральный лаваж, затем энтеральное питание для устранения белково-энергетической недостаточности. При расположении зонда в тощей кишке и энтеральном питании секреция

панкреатических ферментов не усиливается или стимулируется в минимальном объеме. [32].

Раннее начало проведения энтерального лаважа и питания с первых часов восстановления перистальтики и отсутствии СКН при среднетяжелом и тяжелом панкреатите снижает выраженность стрессовых реакций, тяжесть системного воспалительного ответа, катаболических реакций, улучшает функцию и моторку ЖКТ и положительных исходов. При проведении энтерального лаважа у большинства пациентов в начале используются жидкие полимерные смеси, затем полноценные энтеральные смеси. В энтеральное питание целесообразно дополнительно включать фармаконутриенты, обеспечивающие защиту слизистой оболочки кишечника. [194,204]

1.9 Дыхательные нарушения

Острый панкреатит (ОП) с деструкцией паренхимы поджелудочной железы (ПЖ) в зависимости от объема некроза всегда приводит к развитию эндотоксикоза, системной воспалительной реакции (SIRS), с частой органной и полиорганной дисфункцией, которые в конечном итоге приводят к летальности от 30 до 60 % больных с тяжелым острым панкреатитом (ТОП). [87]

Основной задачей лечения ОП должна быть, чтобы весь процесс воспаления закончился на 1-ой фазе (токсемии), не переходя во II фазу секвестрации и инфицирования. [84]

Частым осложнением хирургического эндотоксикоза являются бронхолегочные осложнения. Частота этих осложнений при тяжелом остром панкреатите (ТОП) колеблется по различным литературным данным по 15 до 60%. Такой разброс частоты повреждения легких связано прежде всего из-за отсутствия единого учета и оценки дыхательных нарушений. Не определен общепринятый и необходимый алгоритм обследования и классификационной шкалы острых повреждений легких. Известно, что часть дыхательных нарушений у пациентов с

ОП протекают незаметно на фоне других осложнений ОП и хронических заболеваний легких. [56, 57]

При тяжелом течении ОП и обширных объемных поражениях паренхимы ПЖ приводят к развитию респираторного дистресс-синдрома (синдром шокового легкого) у 7-10 %. [198]

Проблема острого повреждения легких приобретают важное значение для своевременной диагностики, прогнозирования, проведения своевременных профилактических и лечебных мероприятий. Установлено, что своевременные профилактические и лечебные мероприятия позволяют снизить осложнения со стороны дыхательной системы 4-5 раз. [45, 55]

Токсемия из-за активности протеолитических и липолитических ферментов (трипсин, липаза, фосфолипаза А). Результатом в легких повышаются проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны с развитием альтерации, вентиляционно-перфузионными расстройствами, гипоксией и тяжелой гипоксией. [25]

Наиболее частыми осложнениями легких и плевры при ОП являются: ателектазы, плевриты с гидротораксом, гипергидратация, отек легких, пневмонии, эмпиема плевры, тромбоэмболии легочной артерии. [56]

Известны факторы риска развития острых повреждений легких при ОП: [25]

1. Тяжелый эндотоксикоз;
2. Синдром внутрибрюшной гипертензии вследствие пареза кишечника;
3. Нарушения центральной гемодинамики;
4. Микроциркуляторные нарушения;
5. Сопутствующая патология (коморбидность);
6. Пожилой и старческий возраст;
7. Избыточное введение жидкостей («влажные легкие»);
8. Гепато-ренальный синдром;
9. Нозокомиальные инфекции;
10. Гипоксия.

У пациентов с тяжелым панкреатитом при инфузионной терапии часто отмечается гипергидратация легких приводящая к дыхательной недостаточности.

Различают три степени гипергидратации легких:

1. Гипергидратация - I. При аускультации ослабление дыхательных шумов в нижнезадних отделах. Рентгенологически выявляется усиление легочного рисунка в прикорневых зонах.

2. Гипергидратация - II. При осмотре отмечается: цианоз и бледность кожных покровов, частота дыхания 22-26, При аускультации выслушиваются рассеянные сухие хрипы, рентгенологически – мелкие очаговые тени на фоне усиленного рисунка. По данным лабораторных исследований – рН $7,34 \pm 0,4$, 0,2; PaO₂ - 80-90 мм.рт.ст.; Pa CO₂-45-55 мм рт.ст.

3. Гипергидратация - III. Больные с психомоторным возбуждением, вынужденным положением – полусидя, цианозом и бледностью кожи и лица, ЧДД 30 в мин с участием вспомогательной мускулатуры. Аускультативно выслушиваются разнокалиберные сухие и влажные хрипы. На рентгенограммах отмечается расширение корней легких, очаговые и сливные инфильтраты, расширение правых камер сердца. Нарушения КЩС более выражены.

При ТОП часто развиваются легочно-плевральные осложнения, к которым относятся: плевриты, ателектазы, пневмонии, респираторный дистресс-синдром, отек легких. Наиболее тяжелая категория больных с респираторным дистресс-синдромом (РДС), нуждающиеся искусственной вентиляции легких в отделениях реанимации в критическом состоянии. [25]

Причины РДС:

1. повреждение эндотелия легочных капилляров и эпителия альвеол панкреатогенными токсинами;
2. нарушение реологических свойств крови и отек паренхимы легких;
3. утолщение клеточных мембран и нарушение проницаемости;
4. повреждение сурфактанта легких;
5. уменьшение диффузной поверхности;
6. высокая внутрибрюшная гипертензия;

7. нарушение гемодинамики и микроциркуляции;
8. вторичный иммунодефицит;

Критерии РДС:

1. дыхательная недостаточность (ЧДД 24-26 в минуту);
2. необходимость проведения ИВЛ более 3-4 суток;
3. артериальная гипоксемия;
4. шунтирование легочной крови справа налево более, чем 25 %;
5. специфическая рентгенологическая, КТ картина с гидрофильностью легочной ткани.

Терапия:

1. оксигенотерапия;
2. ИВЛ;
3. пункция плевральных полостей при гидротораксе 300-400 мл.

Ателектазы легкого – спадение легочной паренхимы с нарушением вентиляции. Различают обтурационные и компрессионные ателектазы. Обтурационные ателектазы возникают из-за нарушения бронхиальной непроходимости (слизью, кровяными сгустками, рвотными массами), компрессионные – из-за сдавления легочной ткани извне (гидроторакс) или высоким стоянием диафрагмы из-за высокого внутрибрюшного давления и поверхностном дыхании. Различают тотальные, долевые, сегментарные, субсегментарные, дисковидные ателектазы. Ателектазы легких являются частой причиной панкреатоассоциированных пневмоний.

Плевриты и гидроторакс. При остром панкреатите отмечается воспаление висцеральной париетальной плевры. Различают диффузные и осумкованные скопления жидкости, а по объему: малые, большие, субтотальные, тотальные. По распространенности односторонние и двухсторонние. [45]

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) чаще всего вызывается несколькими факторами, влияющие на легочную вентиляцию, перфузию крови и газообмен легочной паренхимы.

Различают два варианта острой дыхательной недостаточности: паренхиматозную (легочную) и вентиляционную в связи с токсическим воздействием на легочную паренхиму агрессивных эндотоксинов, ферментов ПЖ и кининовой системы, которые приводят к затруднениям проходимости бронхов, развитию ателектаза и повреждений различных участков бронхиальной системы под воздействием токсемии, рвоты, иммобилизации тяжелого больного;

- нарушений центральной гемодинамики и легочного кровообращения на фоне гиперкоагуляции, нарушении микроциркуляции;

- компрессии легких при высоком стоянии диафрагмы на фоне внутрибрюшной гипервентиляции;

- уменьшения активной легочной паренхимы при развитии воспалительных процессов нозокомиальной пневмонии на вторичный метаболический иммунодефицит.

Вентиляционная ОДН у больных с ОП чаще всего определяется острым возникновением смещения легкого при панкреатогенном плеврите, спонтанном и ятрогенном пневмотораксе, ателектазе, массивной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), отека легких.

Панкреатогенные плевриты.

Частота панкреатогенных плевритов (ПП) колеблется в зависимости от тяжести ОП – 1,2 до 38%, что обусловлено разными сроками исследования больных. ПП формируются в течении первых семи суток от начала заболевания. Частота ПП зависит от тяжести поражения ПЖ. Причиной – вовлечение в воспалительный процесс диафрагмы и переход воспаления с ПЖ и забрюшинной клетчатки на плевру по лимфатическим сосудам. Большое значение имеет дисфункция лимфатической системы факторами эндогенной интоксикации (ЭИ) и продуктами тканевой деструкции. При этом блокируются пути резорбции плевральной жидкости, непрерывно поступающей через висцеральный листок плевры в плевральную полость. [65, 67]

Причиной возникновения и сохранения плеврального выпота (ПВ) может быть прямое сообщение между разгерметизированными панкреатическими

протоками и плевральной полостью, развитием панкреатогенного свища и образованием кист поджелудочной железы.

Отек легких при ОП – одно из наиболее критических ситуаций вследствие агрессивного воздействия на респираторную систему и сердечной деятельности факторов эндотоксикоза. При ОП эндогенные токсические агенты повышают проницаемость легочной мембраны и способствуют переходу жидкой части крови из легочных капилляров в паренхиму легких и трахеобронхиальное русло, выключает функцию легочного сурфактанта со снижением податливости легких и возрастанием энергозатрат организма на дыхательную систему. [110]

Кроме этого механизма под влиянием факторов панкреатической агрессии нарушаются отток лимфы из легких, а плазменные белки переходят в интерстициальную ткань, возрастает внутриклеточная секвестрация жидкости с формированием интерстициального отека легких и острого легочного повреждения. Жидкость способствует образованием пены, которая заполняет газообменную зону легких и усугубляет дыхательные расстройства с клиническими проявлениями альвеолярного ОЛ. [109]

Острые пневмонии возникают на фоне ТОП. Развитию пневмонии способствуют случайная аспирация патологического материала при рвоте, длительного сохранения ателектаза, на фоне гипергидратации или дегидратации, снижение иммунной защиты. Опасность представляет микроэмболия. В острых ситуациях, протекающих с перегрузкой малого круга, в том числе и при неконтролируемой внутривенной инфузии, возможность формирования пневмонии возрастает. [90, 92, 101, 102]

Все это приводит к появлению в организме больного дополнительного очага эндогенной интоксикации с расстройством газообмена и детоксикационной функции легких. [63, 71]

Проводя итог литературного обзора, можно заключить, чтобы провести профилактику и лечение острого повреждения легких и плевры необходимо соблюдать и учитывать следующие принципы:

1. максимально быстрое восстановление транспорта кислорода: [51, 152]

- а) быстрое восстановление вентиляции легких; [117]
- б) нормализация сердечного выброса; [112,149]
- в) улучшение микроциркуляции; [25, 110, 111, 116]
2. ограничение объема вводимых в/в кристаллоидных растворов; [177]
3. своевременный переход на энтеральный путь введения сбалансированных растворов и питательных веществ (ранняя нутритивная поддержка); [148, 150, 169, 170]
4. назначение средств, повышающих онкотическое давление плазмы (альбумин, белки); [127,128,168]
5. назначение антиоксидантных препаратов, снижающих вероятность свободнорадикального повреждения; [180]
6. уменьшение ишемического повреждения тканей (по – reflow) (реологическая терапия, симвастатин, ингибиторы агрегации тромбоцитов, предуктал, перфторан); [126]
7. введение клеточных протекторов (дексаметазона, простагландинов, цитофлавина);
8. быстрое и эффективное снижение эндотоксикоза при стерильном панкреонекрозе; [50]
9. своевременная ликвидация внутрибрюшной гипертензии и синдрома кишечной недостаточности; [45, 63]
10. снижение объема деструкции поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки путем быстрого введения ингибиторов протеолиза в больших дозах и стентирования главного панкреатического протока; [38, 47, 49,134, 160, 174]
11. поддержка центральной гемодинамики и коррекция микроциркуляции;
12. своевременная профилактика и лечение гепаторенального синдрома; [59]
13. своевременная искусственная вентиляция легких (ИВЛ); [57]
14. небулайзерная терапия для профилактики развития ателектазов и пневмонии;

15. своевременная адекватная экстракорпоральная детоксикация; [179]
16. антибактериальная терапия; [18, 90, 92, 112, 171]
17. миниинвазивные вмешательства для санации жидкостных скоплений (стерильных и инфицированных); [10, 15, 28, 45, 81, 83, 91, 172]
18. минимизировать «открытые» операции при панкреонекрозе. [41, 46, 73, 77, 94, 131, 132]

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1 Характеристика клинических наблюдений.

В диссертации приведены результаты диагностики и лечения острых повреждений органов дыхания у 150 больных с острым панкреатитом легкой, среднетяжелой, тяжелой степенями, которые находились на лечении в ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ г. Москвы.

К острым повреждениям легких и плевры были включены больные, у которых возникли легочно-плевральные осложнения в первые 4 недели от начала заболевания острым панкреатитом (классификация Атланта (2012)).

Согласно Атлантской классификации, для диагностики острого панкреатита требуются два из следующих 3-х симптомов:

1. характерная постоянная и сильная боль в эпигастральной области с частичной иррадиацией в спину и острым началом отмечена у 100 % больных;
2. повышение α -амилазы и/или липазы в сыворотке крови более 3-х раз от нормы – у 86%;
3. характерные для острого панкреатита данные инструментальных методов обследования: УЗИ, КТ – у 100%. МРТ – при билиарном панкреатите у 41 пациента.

По классификации Атланта (2012) были выявлены следующие морфологические формы ОП:

- 1) интерстициальный отечный панкреатит – 45 больных (30%);
- 2) некротический панкреатит (панкреонекроз) – 105 (70%):
 - а) паренхиматозный некроз – 57 (54%);
 - б) перипанкреатический некроз – 48 (46%).

Из них паринхиматозный и перипанкреатический некроз – наиболее часто встречающийся по этой классификации выявлен у 105 больных.

По тяжести ОП делится на легкий, средней тяжести, тяжелый. Распределение больных по морфологической форме и тяжести состояния приведены в таблице 3.

Распределение больных ОП по морфологической структуре и тяжести состояния при поступлении (по шкале BISAP - прикроватная оценка тяжести).

Таблица 3. Распределение больных по морфологической форме и тяжести состояния

| Тяжесть ОП Морфология ОП | легкая степень | средняя степень | тяжелая степень | всего |
|--|-------------------|--------------------|--------------------|-----------|
| 1. Интерстициальный отечный (п – 45) | 44(98%) | 1 (2%) | 0 | 45 (30%) |
| 2. Некротизирующий панкреатит (панкреонекроз). п – 105 | 8 (8%) | 65 (62%) | 27 (26%) | 105 (70%) |
| Всего | 52 (35%) | 66 (44%) | 27 (18%) | 150(100%) |

Все типы панкреонекроза могут быть стерильными и инфицированными, а также с местными и общими осложнениями. К местным осложнениям относятся: острое перипанкреотическое скопление жидкости, оментобурсит, ферментотивный перитонит, синдром кишечной недостаточности, тромбоз селезеночной и мезентериальных вен, органные некрозы.

Общие осложнения - транзиторная полиорганная недостаточность (преходящая в течении 48 часов от начала заболевания) и прогрессирующая, независимо от лечения.

Обострение хронических уже существующих заболеваний также расценивается как системные осложнения.

Для диагностики органной дисфункции согласно рекомендациям экспертов Атланта (2012) необходимо оценивать функции 3-х систем:

1. дыхательной;
2. сердечно-сосудистой
3. почечной.

Для этого рекомендуется использовать интегральную шкалу SOFA, по которой оцениваются: дыхательная, почечная, печеночная, сердечно-сосудистая, гемолитическая, неврологическая. Если количество баллов 2 и более по этой шкале – имеется органная недостаточность (таблица 4).

Таблица 4. Распределение больных по органной недостаточности (Шкала SOFA)
(Vincent J.L. at all., 1996)

| Системы | Баллы | | | | |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1. Дыхательная PaO ₂ / Fi O ₂ P < 0,05 | 44(29%) | 45(30%) | 40(27%) | 13(9%) | 8(5%) |
| 2. Почечная (креатинин) P < 0,01 | 36(24%) | 22(15%) | 26(17%) | 26(17%) | 6(4%) |
| 3. Печеночная (билирубин) P < 0,05 | 37(25%) | 26(24%) | 29(19%) | 10(7%) | 3(2%) |
| 4. Сердечно- сосудистая (РАР) P < 0,5 | 69(46%) | 44(29%) | 26(17%) | 9(6%) | 2(1%) |
| 5. Гематологическая (тромбоцитопения) P < 0,5 | 60(40%) | 27(18%) | 20(13%) | 28(19%) | 15(10%) |
| 6. Неврологическая (шкала Глазго) P < 0,5 | 75(50%) | 26(17%) | 34(23%) | 16(11%) | 6(6%) |

Дыхательные нарушения выявлены у 106 (71%) из 150 больных с ОП средней и тяжелой степеней тяжести. При легкой степени, дыхательные нарушения выявлены у 1 из 45. По этиологии распределения ОП приведены в таблице 5.

Таблица 5. Этиология ОП

| Этиология | Абсолютное кол-во | % |
|-----------------|-------------------|------|
| Билиарный ОП | 42 | 28 |
| Алкогольный ОП | 77 | 51,3 |
| Алиментарный ОП | 26 | 18,5 |
| Сосудистый ОП | 5 | 3,2 |
| Всего | 150 | 100 |

} 79,3%

Наиболее частой причиной ОП у 28% был билиарный и алкогольный – 51,3% фактор, алиментарный – 18,5 %. У 5 пациентов (3,2%) причину развития ОП не удалось выяснить, и они были внесены в графу сосудистый.

Мужчин было 102 (68%), женщин 48 (32%). Средний возраст мужчин составил $64,2 \pm 12,6$ (20-82 лет), женщин – $59,8 \pm 12,6$ (20-78 лет). Соотношение мужчин к женщинам 2,2:1.

Все больные через сутки от поступления, после лабораторных и инструментальных исследований распределялись по компьютерной программе по тяжести состояния по АРАСНЕ II (таблица 6).

Таблица 6. Тяжесть по шкале АРАСНЕ II

| Тяжесть | Количество, % | Количество | % |
|-------------------------|---------------|------------|-----|
| Легкая до 9 бал. | | 45 | 30 |
| Средняя 10-15 бал. | | 57 | 38 |
| Тяжелая 16-21 бал. | | 36 | 24 |
| Крайне тяжелая >21 бал. | | 12 | 8 |
| Всего | | 150 | 100 |

} 32%

Тяжелая и крайне тяжелая степень при ОП отмечены у 32%.

По объективной шкале тяжести состояния по АРАСНЕ II, чем показатели тяжести по прикроватной шкале оказались несколько иными в сторону утяжеления оценки состояния. Показатели эндотоксикоза через сутки после поступления оценивались по шкале степеней эндотоксикоза предложенной в 1996 г. академиком Гостищевым В.К., что приведено в таблице 7.

Таблица 7. Распределение больных по тяжести эндотоксикоза (В.К. Гостищев, 1996 г.)

| Степень | Количество | Количество | % |
|-----------|------------|------------|-----|
| 1 степень | | 39 | 26 |
| 2 степень | | 69 | 46 |
| 3 степень | | 42 | 28 |
| Всего | | 150 | 100 |

} 74%

По шкале В.К. Гостищева у 74% больных имелись II и III степени эндотоксикоза. Тяжелая сопутствующая патология выявлена у 87 (58%) из 150 больных, включенных в исследование (таблица 8).

Таблица 8. Сопутствующая патология

| Сопутствующая патология | Количество (%) |
|--------------------------------|----------------|
| 1. ИБС | 62 (41) |
| 2. Сахарный диабет 2 типа | 18 (12) |
| 3. Заболевания мочевой системы | 17 (11) |
| 4. Заболевания ЖКТ | 56 (37) |
| 5. Заболевания органов дыхания | 46 (31) |

Одно сопутствующее заболевание отмечено у 36 больных, 2 – 28, 3 и более – 16.

При панкреонекрозе отмечается большое количество местных и общих осложнений. В раннем периоде стерильного панкреонекроза выявлены следующие местные осложнения и полиорганные дисфункции (таблица 9)

Таблица 9. Ранние органые и полиорганные осложнения острого панкреатита

| Осложнения | Количество | Абсолютное количество | % к 150 больным |
|---------------------------------------|------------|-----------------------|-----------------|
| 1. Панкреатогенный шок | | 7 | 5 |
| 2. Острое повреждение легких и плевры | | 106 | 71 |
| 3. Полисерозит: | | | |
| перитонит | | 46 | 31 |
| плеврит | | 49 | 33 |
| перикардит | | 2 | 1,3 |
| оментобурсит | | 44 | 29 |
| парапанкреатит | | 49 | 33 |
| 4. СКН, ВБГ | | 76 | 51 |
| 5. Стресс-повреждения ЖКТ | | 31 | 21 |
| 6. Респираторный дистресс-синдром | | 7 | 5 |
| 7. Гепаторенальный синдром | | 34 | 23 |
| 8. Тромбоз селезеночной вены | | 2 | 1,3 |
| 9. ТЭЛА | | 2 | 1,3 |
| Всего | | 455 у 150 больных | |

В зависимости от конкретной ситуации больным в стерильную фазу панкреонекроза выполнялись миниинвазивные вмешательства на фоне

консервативного лечения, согласно национальным клиническим рекомендациям от 2014 и Московским стандартам (таблица 10).

Таблица 10. Характеристика миниинвазивных вмешательств

| Количество | Абсолютное количество | % к 150 больным |
|---|-----------------------|-----------------|
| Миниинвазивные вмешательства | | |
| 1. Пункция и дренирование под УЗ-контролем: | | |
| - брюшной полости | 18 | 12 |
| - сальниковой сумки | 22 | 14,6 |
| - забрюшинного пространства | 12 | 8 |
| - желчного пузыря | 6 | 4 |
| - плевральных полостей | 29 | 19,3 |
| 2. ЭПСТ, литэкстракция, стентирование билиарного тракта | 32 | 21,3 |
| 3. Стентирование главного панкреатического протока | 26 | 17,3 |
| 4. Диагностическая и лечебная лапароскопия | 12 | 8 |
| 5. Дренирование плевральных полостей | 13 | 8,6 |

2.2 Лабораторно-инструментальная диагностика острого панкреатита.

Нами применялись следующие методы диагностики:

1. клинические данные: синдром Мондора, кожные и мышечные симптомы, обусловленные гемодинамическими и микроциркуляторными расстройствами (симптомы: Мондора, Грея-Тернера, Холстеда, Грюнвальда, Турнера, Грофа и др.);

2. лабораторные методы: общий анализ крови мочи, амилаза и липаза крови, диастаза мочи, глюкоза крови, билирубин, трансаминазы, мочевины, креатинин, общий белок и фракции. Са, С-реактивный белок, прокальцитонин, электролиты;

3. лучевые и инструментальные методы исследования:

Рентгенологическое исследование грудной клетки и живота. Метод позволяет определить состояние легких и плевральных полостей: ателектазы, жидкость в плевральных полостях, пневмонию, ограничение подвижности диафрагмы, инфильтрацию легочной паренхимы, гиповентиляцию, венозный

застой. На обзорной рентгенограмме брюшной полости выявляют: паретическое состояние кишечника, расширение петли 12 п.к., парез поперечно-ободочной кишки (симптом Гобье), жидкостную инфильтрацию ЗК, парез и расширение желудка, увеличение размеров поджелудочной железы со скоплением жидкости в сальниковой сумке и брюшной полости.

УЗИ брюшной полости и грудной клетки является скрининговым методом и необходимым при диагностике, оценки динамики течения острого панкреатита и своевременной диагностики осложнений. При УЗИ диагностике обращают внимание не только на размеры ПЖ ее эхогенность. Важно определить распространенность инфильтрации забрюшинной клетчатки и наличие жидкостных скоплений с вычислением объема в плевральных полостях, ЗК (парапанкреальной правой и левой фланках, паранефральной, параколической, малого таза, корня брыжейки). При ультразвуковом исследовании также изучается состояние печени и желчных путей и почек, определяют оптимальную траекторию возможных пункционных методов дренирования жидкостных скоплений (рисунок 1).

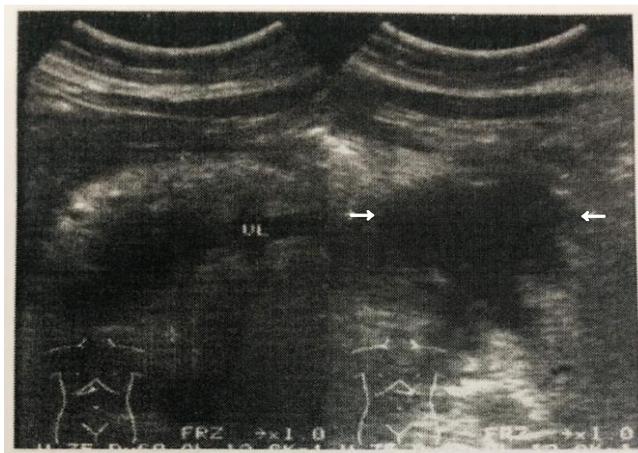


Рисунок 1. Ультразвуковая картина ОДП: увеличение и отек с острым скоплением жидкости в паренхиме (обозначено стрелками)

Ультразвуковая методика позволяет детализировать анатомические взаимоотношения, патологию органа и исследование наличия конкрементов (рисунок 2).

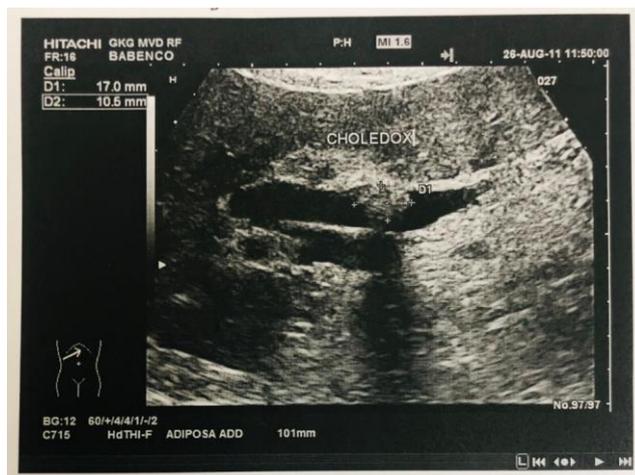


Рисунок 2. Конкремент дистальной части общего желчного протока размерами 10x17 мм

Спиральная компьютерная томография (СКТ). В настоящее время спиральная компьютерная томография с контрастированием является «золотым стандартом» в диагностике острого панкреатита, выявлении осложнений, определении тактики и выбора лечения и прогнозировании воспалительного процесса. СКТ позволяет четко определить объем некроза, распространенность процесса на окружающие органы и ткани. При выполнении СКТ обращают внимание на наличие, размеры и распространенность панкреатического инфильтрата, объем некроза и жидкостных скоплений в животе и плевральных полостях, патологию перипанкреатических органов, наличие газа в области поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатке (рисунок 3).

Для прогнозирования панкреонекроза и выбора тактики лечения, широко используется бальная шкала КТ—индекса парапанкреатита предложенная Balthazar (1985) и усовершенствованная им в 1995 году.

Магнитно-резонансная томография (МРТ). Внедрение в клиническую практику высокопольных магнитно-резонансных томографов позволило открыть новые возможности диагностики острого панкреатита, его билиарной этиологии (ЖКБ) (рисунок 4) и осложнений. Высокая детализация, полипроекционность и четкое выявление структурных изменений тканей делает этот метод перспективным при ОП (рисунок 5).

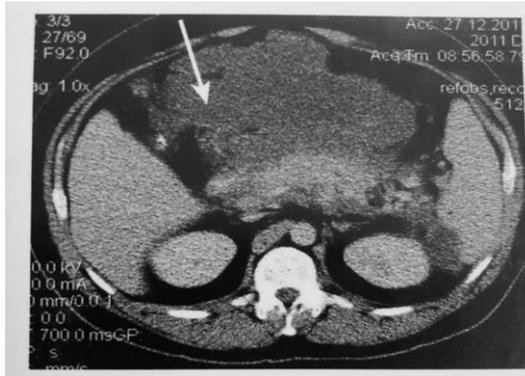


Рисунок 3. Спиральная компьютерная томография живота. Отграниченное скопление жидкости в проекции сальниковой сумки и желудочно-ободочной СВЯЗКИ



Рисунок 4. МРХПГ. Реконструкция. Холедохолитиаз, крупные конкременты общего желчного протока, дилатация протоковой системы

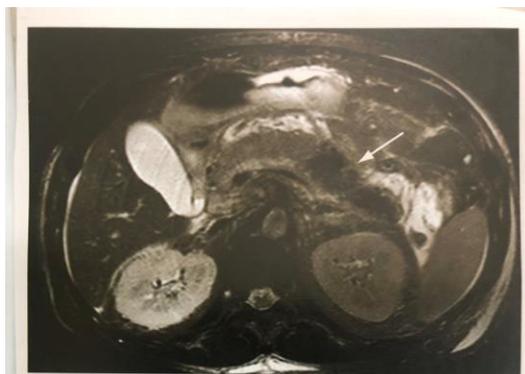


Рисунок 5. МРТ. В хвосте поджелудочной железы определяется зона гипоинтенсивного MR – сигнала (стрелка) соответствующая секвестру поджелудочной железы

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). Исследование слизистых оболочек верхних отделов желудочно-кишечного тракта является обязательным методом при ОП. В зависимости от тяжести ОП в пищеводе, желудке и 12 п.к. у 25-30% выявлены острые стресс-повреждения в виде острых эрозий и язв. У части больных 5% отмечены кровотечения из них и у 1-го больного наступила перфорация. При ЭГДС кроме диагностики и определения тактики лечения стресс-повреждений определились: состояние 12 п.к., БДС, наличие поступления желчи. По показаниям при ЭГДС выполнялись ЭПСТ, литэкстракция, стентирование желчных протоков, главного панкреатического протока и установка назоэнтерального зонда для кишечных инфузий при синдроме кишечной недостаточности (СКН) и в последующем ранней энтеральной нутриционной поддержке.

Определение внутрибрюшного давления (ВБД) или внутрибрюшной гипертензии (ВБГ) при СКН и определении ее степени проводилось по методике I. Kron и соавторов (1984) через мочевого пузыря. В норме ВБД до 5 мм.рт.ст.

Общепринято деление ВБД на 4 степени. По нашим данным из 150 больных выявлены следующие степени ВБД:

- ВБД в норме – 48 (32%);
- I степень – 19 (12.6%);
- II степень – 56 (37,3%);
- III степень – 20 (13,3%);
- IV степень – 7 - опасность развития интраабдоминального компартмент-синдрома – 4,6% $P < 0,05$.

Оценка дыхательной функций:

- определение общей и эффективной концентрации альбумина;
- анализ крови на лактат;
- выявление кислотно-щелочного состояния и газового состава крови;
- пульсоксиметрия – сатурация;
- гемодинамические показатели: PS, A/Д, фракция выброса, ЦВД;
- R-скопия грудной клетки;
- УЗИ грудной клетки;

- СКТ, МРХПГ;
- бронхоскопия по показаниям;
- индекс оксигенации $P_aO_2 / F_i O_2$;
- изучение состояния гемостаза.

Статистическая обработка проводок с помощью программ Excel и Statistica 6.0 для персонального компьютера.

ГЛАВА 3. ПАТОГЕНЕЗ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ.

3.1. Патогенез органных и полиорганных дисфункций

Основными причинами неудач при панкреонекрозе являются: объем некроза поджелудочной железы, распространенный парапанкреатит, инфицирование, тяжелый ферментативный и метаболический эндотоксикоз, органные и полиорганные дисфункции, неадекватность и несвоевременность профилактических и лечебных мероприятий.

Патогенез органных и полиорганных дисфункций панкреонекроза

Активация протеолитических ферментов



Дуктогенная гипертензия



Разрыв главного панкреатического протока (ГПП) и долевых притоков



Аутолиз ПЖ и парапанкреатической клетчатки



Ферментативный и метаболический эндотоксикоз



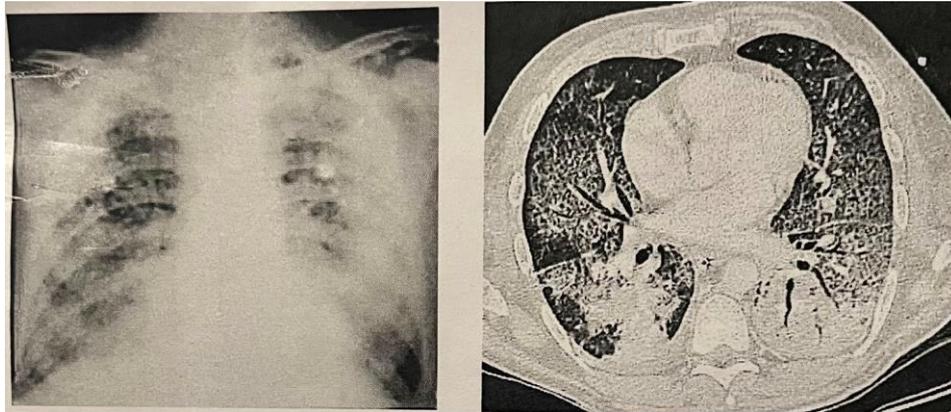
Органный и полиорганные дисфункции:

1. СКН и ВБГ → транслокация микробов, инфицирование;
2. острая сердечно-сосудистая и микроциркуляторная недостаточность;
3. дыхательная недостаточность и респираторный дистресс-синдром;
4. гепаторенальный синдром;
5. стресс повреждение слизистых ЖКТ;
6. вторичный иммунодефицит.

В связи с этим концепция раннего «обрыва» панкреонекроза, адекватность и своевременность диагностических, профилактических и лечебных мероприятий является ключом к решению проблем панкреонекроза.

3.2 Панкреатит ассоциированные поражения органов и систем органов

Дыхательная система является одной из первой «мишенью» поражения при панкреатогенной агрессии, эндотоксикоза и системной воспалительной реакции (SIRS). Следствием дыхательной дисфункции является респираторная гипоксия. При осложненном ТОП к респираторной гипоксии присоединяются: гемическая, циркуляторная и тканевая факторы гипоксии с нарушением функций альвеол и повышению проницаемости клеточных мембран.



А

Б

Рисунок 6. Тяжелый интерстициальный отек (А). Усиление сосудистого компонента при ОРДС (Б).

Наращение эндотоксикоза и гипоксии приводят к развитию: избыточному накоплению интерстициальной жидкости (инфильтрации), гидротораксу, пневмотораксу, ателектазов, отеку легких, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), нозокомиальной пневмонии, пневмониту, ограничению подвижности диафрагмы, панкреато-плевральных и панкреато-бронхиальных свищей, эмпиемы плевры, ТЭЛА.

В развитии циркуляторной гипоксии, отека легких, ОРДС важную роль играет эндотоксическое повреждение миокарда с нарушением макродинамики. Целенаправленно была изучена кардиогемодинамика при легком остром панкреатите (ЛОП), среднетяжелом (СТОП) и тяжелом (ТОП).

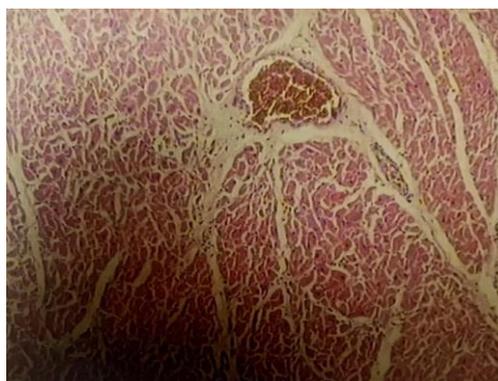


Рисунок 7. Миокард при ОРДС. Периваскулярный отек и лейколимфоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилинэозином x 200.

Для изучения кардиогемодинамики в клинических условиях скоропомощных больниц наиболее объективным методом является ЭКГ и эхокардиография, выполняемые при поступлении и в динамике.

У больных I-группы (легкая степень тяжести состояния) с острым панкреатитом достоверных и статистически значимых изменений центральной гемодинамики не выявлены, если нет сопутствующей патологии сердца. При легкой степени тяжести отмечается только тахикардия. ЧСС увеличивался на 10-15 в минуту. По мере утяжеления степени тяжести уменьшается фракция выброса (рисунок 8).

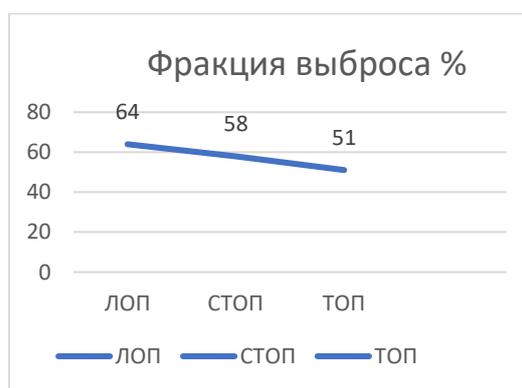


Рисунок 8. Изменение фракции выброса (ФВ) при панкреонекрозе в зависимости от тяжести.

Если в начале заболевания и легкой степени преобладает гиперкинетический тип кровообращения по мере нарастания эндотоксикоза и тяжести панкреонекроза

гипекинетический тип переходит в гипокинетический с уменьшением фракции выброса.

Токсическое повреждение кардиомиоцитов зависит от тяжести ферментативного панкреатогенного эндотоксикоза: фрагментация, растяжении и дисконплексація. (рисунки 9, 10, 11)

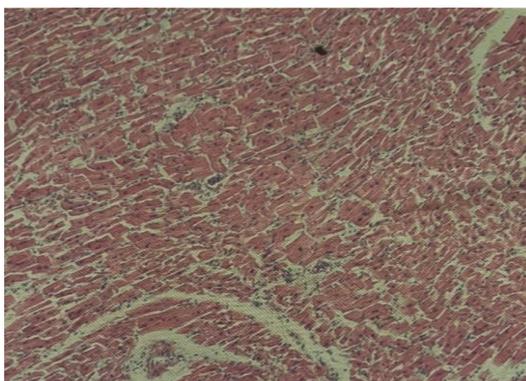


Рисунок 9. Фрагментация кардиомиоцитов. Гематоксин-эозин, х 100

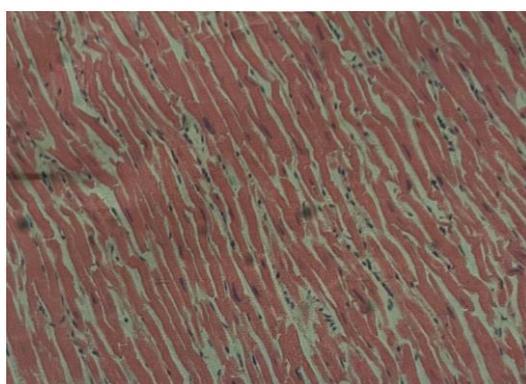


Рисунок 10. Растяжение и истончение кардиомиоцитов. Гематоксин-эозин, х 200

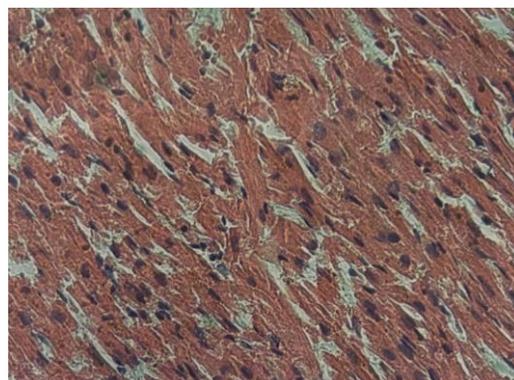


Рисунок 11. Дисконплексація кардиомиоцитов. Гематоксин-эозин, х 400

Пусковым механизмом и поддерживающим звеном при хирургическом абдоминальном эндотоксикозе является синдром кишечной недостаточности (СКН). Паралитические изменения кишечника наиболее часто сопутствует деструктивному панкреатиту, острой декомпенсированной кишечной непроходимости и распространенному перитониту.

Важную роль в развитии инфекционно-токсического шока, системной воспалительной реакции (SIRS), абдоминального сепсиса и полиорганной недостаточности играют токсическое содержимое растянутого и расширенного кишечника, приводящее к нарушению микроциркуляции в кишечной стенке, гипоксии, некрозу кишечного эпителия, ворсинок и энтероцитов, деструкции клеточных мембран, повышению проницаемости и транслокации токсинов и микробов из просвета кишечника в портальную венозную систему и лимфатическое русло. (рисунок 12)

Возникающий при СКН «порочный круг» необходимо разорвать, что является чрезвычайно трудным, но патогенетически обоснованным и жизненно важным мероприятием.



Рисунок 12 - Синдром кишечной недостаточности (СКН) – III ст.

На этом фоне нарушается трофическая, регенераторная, резервуарная, защитная, ферментативные и иммунные функции париетальной и висцеральной брюшины. При ВБД страдают в первую очередь дыхательная и сердечно-

сосудистая системы. Выявлена обратная зависимость между ВБГ и содержанием кислорода в вдыхаемом воздухе (FiO_2).

Из 106 больных с ТОП и СТОП синдромом кишечной недостаточности выявлен у 76 больных (72%). Степени СКН и среднее внутрибрюшное давление приведены в таблице 11.

Таблица 11. Средние значения ВБД при ОДП при поступлении

| ВБД | Количество, (%) |
|-------------|-----------------|
| I степень. | n-27 (35,5%) |
| II степень. | n-22 (29%) |
| III степень | n-20 (26,3%) |
| IV степень | n-7 (9,2%) |
| Всего | n-76 (100%) |

Для быстрой ликвидации СКН и ВБГ важную роль играют ранняя энтеральная поддержка.

Энтеральная поддержка в основной группе.

Больным с среднетяжелым и тяжелым ОП выполняется ЭГДС и устанавливается зонд в тощую кишку на 30-40 см дистальнее Трейцевой связки. Затем начинается энтеральный лаваж раствором: 100 мл. физ. раствора, 250-300 мл 10% глюкозы и 50 мл. 25% раствора сернистой магнезии. Скорость введения 50-60 капель в минуту. В 1-е сутки вводится 500-600 мл., 2-е до 1000 мл., 3-е и 4-е сут. от 1000 до 1500 мл. до полного восстановления перистальтики тонкой кишки. Дополнительно для стимуляции кишечника в/в вводится серотонин-адипинат в дозе 10 мгх2 раза в сутки. По окончании введения зонд переводится на пассивный отток. После восстановления перистальтики проводится нутриционная поддержка через зонд. Дополнительно для восстановления перистальтики устанавливается перидуральный катетер и проводится блокада.

Цели энтеральной терапии:

1. декомпрессия кишечника;
2. удаление секвестрированной токсической жидкости из просвета тонкой кишки;

3. снижение внутрипросветного давления;
4. снижение внутрибрюшного давления;
5. повышение перфузионного давления в брыжеечном бассейне;
6. повышение микроциркуляции в кишечной стенке и брыжейке;
7. снижение транслокации бактерий из кишечника в порталный кровоток и лимфатическое русло;
8. проведение энтерального лаважа;
9. выполнение энтеросорбции;
10. проведение энтеральной нутриционной поддержки.

Для адекватного проведения и выполнения всех 10 целей необходимо, чтобы внутренний диаметр назоинтестинального зонда был не менее 5 мм. Для дренирования отдельно желудка необходимо также установить назогастральный зонд, т.к. для адекватного функционирования назоэнтерального зонда все отверстия от нее должны находиться в тонкой кишке.

При СКН и ВБГ определяется уровень перфузионного давления брюшной полости.

Перфузионное давление в 1-е сутки после поступления при ТОП было $74 \pm 2,5$ мм.рт.ст., на 3-и сутки – $87,3 \pm 3,5$, на 5-е сутки – $89 \pm 4,0$, на 7-е сутки – $90,5 \pm 1,5$.

Динамика изменений средних значений перфузионного давления брюшной полости при ТОП представлена на рисунке 13.

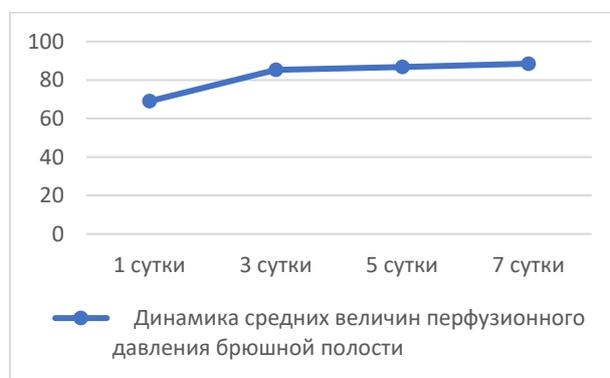


Рисунок 13. Перфузионное давление брюшной полости при СТОП и ТОП

Эндотоксикоз.

При панкреатогенном эндотоксикозе необходимо учитывать:

1. объем очага некроза;
2. механизмы распространения токсинов и функциональное состояние «органов-мишеней»;
3. факторы ингибирования и выведения токсинов из организма;
4. адекватный выбор методов детоксикации;
5. стадии эндотоксикоза по Ерюхину И.А. (1995):
 - компенсации;
 - субкомпенсации;
 - декомпенсации;
 - терминальная.

В клинической практике удобна шкала тяжести эндотоксикоза по В.К. Гостищеву (1996) по которой различают 3 степени (таблица 12). Органные и полиорганные дисфункции при панкреонекрозе развиваются одновременно при ТОП или последовательно по мере нарастания декомпенсации функциональных нарушений органов и систем органов.

Таблица 12. Тяжесть эндотоксикоза при СТОП ТОП по В.К. Гостищеву и летальность

| Степень \ Кол-во | n- | % | летальность |
|------------------|-----|------|-------------|
| I-степень | 39 | 26 | 0 |
| II-степень | 69 | 46 | 2 (4,2%) |
| III-степень | 42 | 28 | 5 (18%) |
| | 106 | 100% | 7 % |

Больных с тяжелым эндотоксикозом было 74 (70%). Из них умерло 7%, при II ст. эндотоксикоза умерло 2 (4,2 %) из 46 больных, при III ст. 5 (18,%) из 28, что убедительно указывает на необходимость усиления эффективных детоксикационных мероприятий при тяжелом панкреатогенном эндотоксикозе.

Легочные осложнения при остром тяжелом панкреатите наблюдаются в зависимости от тяжести до 55-60%, причиной смерти являются у 25-30%, еще 30% больных значительно ухудшает прогноз этого грозного заболевания.

При проспективном и ретроспективном исследовании острые поражения легких выявлены у 71%, при среднетяжелом и тяжелом остром панкреатите (ТОП).

Изменения маркеров эндотоксикоза при ТОП у 28 больных и в зависимости от лечения через 10 суток приведены в таблице 13.

Таблица 13. Маркеры эндотоксикоза III степени при ТОП (APACHE II 16-20 баллов).

| Время Показатели | При поступлении n-28 | Через 10 суток лечения | У умерших n-3 |
|--------------------------------|-------------------------|---------------------------|------------------|
| Общий белок, г/л | 70,2 ± 1,8 | 54,2 ± 2,5 | 44,2 ± 1,7 |
| Альбумин, г/л | 30,4 ± 2,5 | 26 ± 3,6 | 22,3 ± 1,3 |
| Билирубин, мкмоль/л | 27,4 ± 3,4 | 36,3 ± 4,4 | 49,5 ± 3,5 |
| АСТ, ммоль/л | 207,4 ± 27,4 | 176,8 ± 26,4 | 207 ± 15 |
| АЛТ, ммоль/л | 199 ± 38,4 | 206,4 ± 40,2 | 308 ± 18 |
| Калий, ммоль/л | 3,8 ± 0,3 | 3,7 ± 0,2 | 6,2 ± 1,8 |
| Натрий, ммоль/л | 140,8 ± 2,2 | 136,8 ± 0,7 | 130,2 ± 2,8 |
| α-Амилаза ед/л | 1916 ± 73 | 90,6 ± 13 | 90 ± 38 |
| Липаза ед/л | 954 ± 62 | 153 ± 6 | 770 ± 18 |
| Креатинин, мкмоль/л | 186,4 ± 5,8 | 101 ± 5,7 | 298 ± 6,0 |
| Мочевина, ммоль/л | 14,8 ± 5,3 | 10,6 ± 3,6 | 29 ± 2,8 |
| Лактат, ммоль/л | 4,0 ± 1,2 | 2,2 ± 0,6 | 5,8 ± 2,8 |
| ЛИИ, усл. ед. | 28,0 ± 2,8 | 13,3 ± 2,1 | 32,6 ± 5,0 |
| Лейкоциты крови, $\times 10^9$ | 14,8 ± 3,6 | 9,0 ± 2,1 | 24,1 ± 2,6 |
| Лимфоциты крови, % | 19 ± 2 | 17,1 ± 3,2 | 10,2 ± 2,1 |
| Коагулограмма | p < 0,05 | | |
| фибриноген, г/л | 4,2 ± 3,2 | 3,3 ± 1,8 | 7,1 ± 2,2 |
| АЧТВ, с | 40 ± 6,4 | 38 ± 2,2 | 38 ± 3,2 |
| тромбиновое время, с | 36 ± 1,8 | 40 ± 1, | 32,2 ± 6,6 |
| протромбиновое время, с | 13 ± 1,8 | 17,2 ± 2,1 | 12 ± 6,1 |
| МНО | 2,0 ± 12 | 3,0 ± 1,1 | 2,8 ± 2,2 |

Виды острого поражения легких у 106 пациентов при остром панкреатите приведены в таблице 14.

Таблица 14. Виды острого поражения легких при ОП (n-106)

| Виды поражения легких при ОП: | % |
|---|--------------------------|
| Микроателектазы | 18 % |
| Отек легких | 17 % |
| Нарушение систем гемостаза, микротромбозы капилляров легких | 100 % (у всех 7 умерших) |
| ДВС-синдром. Тромбоз селезеночной вены | 4 % |
| Гидроторакс | 36 % |
| Пневмония | 7 % |
| ТЭЛА | 2 % |
| ОРДС | 8 % |

ОПЛ/ОРДС развился у 7 (%) из 106 больных.

Был предложен термин “pancreatic lung” – панкреатическое легкое (Gold R.E., Grace D.M., 1975). В последующем широко стали использовать термин «острое повреждение легких» (рисунок 14).

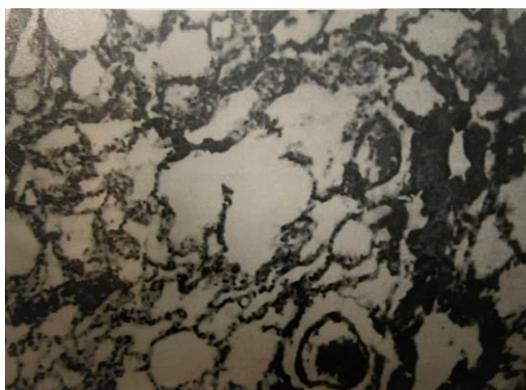


Рисунок 14. Выраженная инфильтрация стромы легких, отек межальвеолярных перегородок, полнокровие микрососудов

Образование оксида азота, альвеолярных макрофагов также играют роль в развитии ОПЛ и ОРДС на фоне белковой инфильтрации альвеолярной системы (рисунок 15).

ОРДС – острая форма диффузного повреждения легких, возникающая у пациентов с располагающими факторами риска, ведущая к развитию тяжелой острой дыхательной недостаточности с характерными лучевыми и морфологическими симптомами.

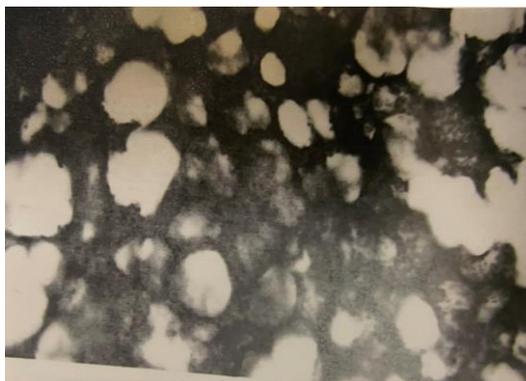


Рисунок 15. Белковая инфильтрация с белковой экссудацией альвеол

В 1992 г. на согласительной комиссии американских и европейских экспертов (АЕСС) были предложены термины:

1. острое повреждение легких (Acute lung injury – ALI);
2. острый респираторный дистресс-синдром (Acute respiratory distress-syndrome – ARDS).

Диагноз ОРДС становится при резком снижении индекса оксигенации до 200 мм.рт.ст. и меньше с острым началом, характерными 2-х сторонними инфильтратами и гипергидратацией легких на рентгенограмме и КТ при отсутствии признаков острой левожелудочковой сердечной недостаточности.

Мониторинг ОПЛ и ОРДС:

1. ЧДД;
2. пульсоксиметрия – насыщение артериальной крови кислородом;
3. капнография – концентрация CO_2 в выдыхаемом воздухе PaCO_2 в N = 35-45 мм.рт.ст.;
4. оксигенация – парциальное давление кислорода в альвеолах PaO_2 ;
5. респираторный индекс (РИ) индекс оксигенации PaO_2 (FiO_2) N=500. При $\text{РИ} < 300$ – признаки дыхательной недостаточности. При $\text{РИ} < 200$ – абсолютные показания к началу ИВЛ;
6. КЩС крови;
7. лабораторный контроль;
8. УЗИ легких;
9. Р-графия грудной клетки;

10. КТ-легких (рисунок 16, 17).



Рисунок 16. КТ легких. Гидроторакс справа

Гидроторакс справа чаще развивается при билиарном и головчатом панкреонекрозе (Рисунок 17).



Рисунок 17. КТ. Панкреонекроз (билиарный). Парапанкреатит

Тромбоэмболия легочной артерии выявлена у 2 больных (2%) (рисунок 18).

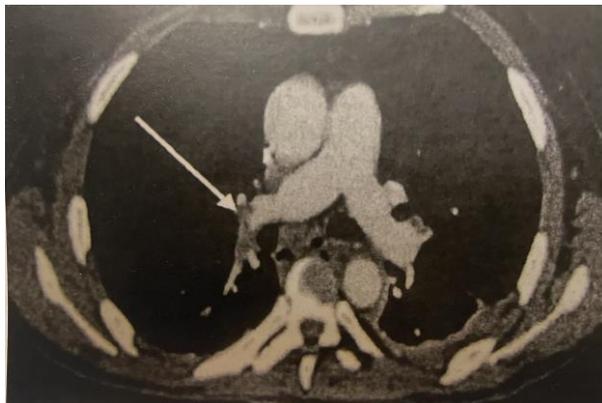


Рисунок 18. Тромбоэмболия правой легочной артерии

Иногда вентиляционная ОДН является конечным этапом развития паренхиматозной недостаточности или возникает сразу вследствие прогрессирующего уплотнения легких как проявления токсического поражения на фоне протеолитической и кининовой эндогенной интоксикации (ЭИ). Такое поражение паренхимы приводит к развитию синдрома острого поражения легких и развитию альвеолярного отека легких (рисунок 19).

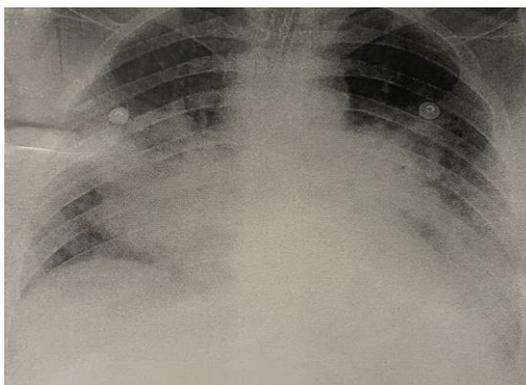


Рисунок 19. Альвеолярный отек легких

У больных с тяжелым панкреонекрозом нередким осложнением является гипергидратация легких с респираторной недостаточностью.

Большинство пациентов с ОРДС нуждаются в ИВЛ, парентеральной и энтеральной (зондовой), нутриционной поддержке, адекватной инфузионно-трансфузионной терапии, постоянном мониторинге органических и полиорганочных функций со своевременным их прогнозированием. Важным моментом является выбор режима вентиляции и дифференцированного лечения с учетом морфологических стадий ОРДС:

1. экссудативная — 1-5 суток;
2. фибропролиферативная — 6-10 суток;
3. фибротическая — свыше 10 суток.

При выборе режима вентиляции и лечения реаниматологу необходимо учитывать показатели гипоксемии. Артериальная гипо- и гипертензия, гипо- и гиперволемиа, гипо- и гипертермия, электролитные нарушения, аритмию,

метаболический ацидоз и алкалоз, гидро- и пневмоторакс, внутрибрюшную гипертензию, компартмент-синдром, ишемический и реперфузионный синдромы.

При ИВЛ, при $PEEP \geq 5$ мм.вод.ст. по индексу оксигенации отмечены следующие данные:

1. легкий ОРДС $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ мм.рт.ст. - острое повреждение легких – $16 \pm 2,1$;
2. умеренный ОРДС $PaO_2/ FiO_2 \leq 200$ мм.рт.ст. - ОРДС – $9 \pm 2,2$;
3. тяжелый $PaO_2/ FiO_2 100$ мм.рт.ст. - терминальный ОРДС – $5 \pm 3,2$.

(PaO_2 - парциальное давление кислорода в артериальной крови, FiO_2 - содержание кислорода во вдыхаемом воздухе).

Проведен анализ легочно-плевральных осложнений у 106 больных острым панкреатитом в фазу токсемии, которая расценивалась по общепринятой шкале APACHE-II.

Из 106 больных с острым повреждением легких. У 48 (45%) выявлен мелкоочаговый панкреонекроз, крупноочаговый — 46 (43%), субтотальный — 12 (11%). По шкале Balthazar-Ranson: парапанкреатит выявлен у 49 (46%) больных. КТ-индекс поражения выявлен: стадия А выявлена у 16 (33%), В — 20 (41%), С — 13 (26%). Гидроторакс выявлен у 38 (36%) из 106 больных.

На 5-6 сутки после начала заболевания гидроторакс выявлен у 3 (8%) при легкой форме (ЛОП), 12 (32%) - средней тяжести (СТОП) и тяжелой (ТОП) — 23 (60%). В плевральных полостях была обнаружена жидкость соответственно 150мл., 250-300 мл., и более 300 мл при ТОП.

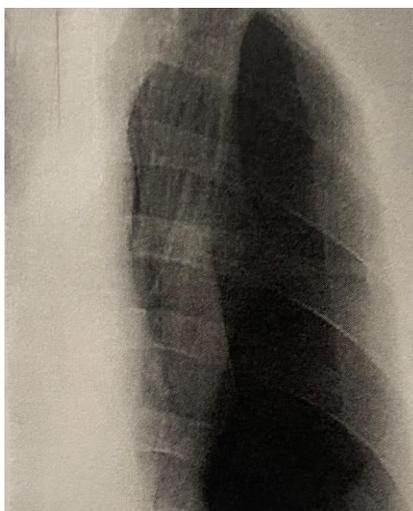
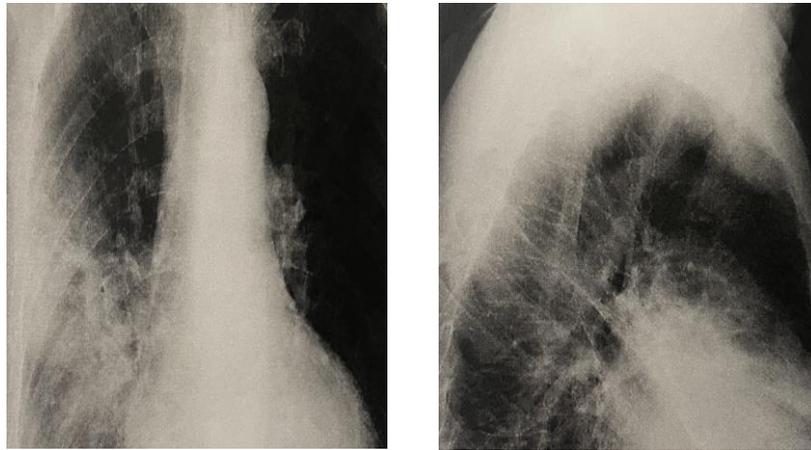


Рисунок 20. Гидропневмоторакс слева. Жидкость 200 мл.

Отмечено, что при преимущественном поражении головки ПЖ гидроторакс располагался больше в правой плевральной полости. При поражении хвоста ПЖ — левой. При поражении тела ПЖ — в обеих плевральных полостях. Аналогичная ситуация от локализации панкреонекроза отмечается и распространения забрюшинной инфильтрации стерильной жидкости.

Ателектазы в легких выявлены у 7 больных с СТОП и 12 — ТОП. Нозокомиальная пневмония выявлена на 7-9-е сутки при ТОП — 5, двухсторонняя полисегментарная — 2.



А

Б

Рисунок 21. Пневмония прямая (А) и боковая (Б) рентгенограмма

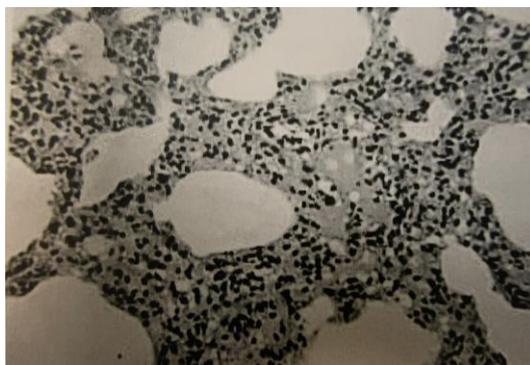


Рисунок 22. Нозокомиальная пневмония на фоне ОРДС: агрегация и стаз эритроцитов, интерстициальный отек, обтурация бронхов, ателектазы, лейколимфоцитарная инфильтрация

При расчете показателей тяжести поражения легких у 72 больных по интегральной шкале по Murray (1998), абсолютное отсутствие поражения легких (0 баллов) отмечено только у 1 из (45%) при ЛОП (таблица 15). У больных СТОП и ТОП — поражение легких отмечается у 100 %, из которых 7 (7%) из 28 развился респираторный дистресс-синдром.

Таблица 15. Тяжесть поражения легких по шкале Murray (1998)

| Тяжесть Инфильтраты. Гипоксемия | Средняя тяжесть n - 24 | Тяжелая степень n - 30 |
|--|---------------------------|---------------------------|
| 1.Инфильтратов нет – 0 баллов | 0 | 0 |
| 2.Инфильтраты в 1 квадранте – 1 балл | 6 | 8 |
| 3.Инфильтраты в 2 квадрантах – 2 балла | 10 | 12 |
| 4.Инфильтраты в 3 квадрантах – 3 балла | 4 | 6 |
| 5.Инфильтраты в 4 квадрантах – 4 балла | 3 | 4 |
| Гипоксия | | |
| $PaO_2/FiO_2 > 300$ – 0 баллов | 1 | 0 |
| $PaO_2/FiO_2 = 225-299$ – 1 балл | 7 | 6 |
| $PaO_2/FiO_2 = 175-224$ – 2 балла | 7 | 12 |
| $PaO_2/FiO_2 = 100-174$ – 3 балла | 5 | 9 |
| $PaO_2/FiO_2 < 100$ – 4 балла | 4 | 3 |

Рентгенологически из 84 больных, при легкой степени тяжести ОП из 30 больных инфильтративные изменения в легких обнаружены у 7 (8%), при СТОП — у 24(29%). При ТОП из 30 — у 30 (100%).

Для мониторинга острого повреждения легких в национальных клинических рекомендациях по интенсивной терапии (2012) приведены следующие методы диагностики:

1. ЧДД, ЧСС, ЭКГ, ЭхоКГ;
2. пульсоксиметрия;
3. изучение газового состава артериальной и венозной крови;
4. давление в дыхательных путях;
5. лучевые методы (УЗИ, Рентгенография, КТ);
6. контроль за ЦВД;
7. КЩС крови.

ГЛАВА 4. МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ И ПЛЕВРЫ ПРИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОМ И ТЯЖЕЛОМ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

4.1. Методы профилактики и лечения ОПЛ при СТОП и ТОП.

За основу профилактики и лечения острого поражения легких были взяты национальные клинические рекомендации (НКР) России по острому панкреатиту, утвержденные МЗ РФ 2015г., которые были проведены у 60 больных с СТОП и ТОП – контрольная группа. В основную группу включено 90 больных, которым дополнительно к НКР проводились:

1. персонифицированная противоферментативная терапия - введение высоких доз октреотида в/в при СТОП 300 мкг в/в 2 раза в сутки и 600 мкг. в/в 2 раза в сутки при ТОП;

2. раннее стентирование главного панкреатического протока (ГПП) для быстрого снижения дуктогенного давления, профилактики и лечения разрыва ГПП и «обрыва» воздействия активированных протеолитических ферментов на поджелудочную железу и парапанкреатическую клетчатку;

3. респираторная и небулайзерная терапия по показаниям;

4. антикоагулянты: гепарин по 5 тыс. 4 раза в сутки или низкомолекулярные гепарины: фраксипарин, клексан, фрагмин и др.;

5. гормонотерапии (дексаметазона по 8 мг в/в 2р/сут при СТОП и 16 мг. в/в 2 р/сут при ТОП);

6. нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): ксефокам, лорноксикам по 8 мг в/в.

Механизм действия дексаметазона:

1. ингибирует активность фосфолипазы A₂;

2. стимулирует глюконеогенез и усиливает депонирование гликогена в печени;

3. обладает выраженным противовоспалительным, противоаллергическим, десенсибилизирующим действием;

4. стабилизирует клеточную мембрану и мембран органелл;

5. угнетает высвобождение медиаторов воспаления и гистамина из тучных клеток и эозинофилов;
6. уменьшает проницаемость капилляров и гидрофильность тканей;
7. усиливает синтез альбумина в печени и почках;
8. снижает вязкость слизи в бронхах;
9. снижает фиброз тканей;
10. нет противопоказаний при кратковременной терапии.

Иммунодепрессивный эффект отмечается при длительном использовании больших доз.

Механизм действия НПВП:

1. ингибирует циклооксигеназу и простагландины;
2. угнетает кининовую систему и лейкотриенов;
3. подавляет экссудативную и пролиферативную фазы воспалительной реакции;
4. оказывает анальгезирующее действие.

Обоснование применения высоких доз антиферментативной терапии при СТОП и ТОП.

В основе патогенеза ОП лежит внутрипротоковая активация панкреатических агрессивных протеолитических ферментов и протоковая гипертензия (дуктогенная гипертензия по В.С. Савельеву, 2008), с разгерметизацией и протечкой протоковой системы.

В поджелудочной железе синтезируется более 20 ферментов и проферментов, которые участвуют в расщеплении белков, жиров, углеводов, которые разделены на 5 основные группы.

1. протеазы: трипсин, химотрипсин, карбоксипептидаза А и В, коллагеназа, эластаза. Расщепляют белки;
2. липазы: липаза, фосфолипаза А₂, холестеринэстераза. Расщепляют жиры на глицерин и жирные кислоты;
3. карбогидразы: амилаза, мальтаза, лактаза. Расщепляют крахмал и углеводы на мальтозу и глюкозу;

4. нуклеазы: РНК-аза, ДНК-аза;
5. другие: эрепсин, инвертаза, калликреин.

Острый панкреатит протекает, как правило, с выраженной ферментативной токсемией, что требует безотлагательного подавления экзокринной секреции поджелудочной железы и активно детоксикационной терапией. В ферментативной токсемии основную роль играют протеолитические ферменты трипсиноген и трипсин, которые в тяжелых случаях приводят к ферментативному шоку, полиорганной недостаточности и летальности. Активность трипсиновой токсемии сравнивают с действием яда гадюки. (Винник Ю.С. 2009)

Теоретически дозировку и продолжительность курса октреотида нужно корректировать в зависимости от тяжести панкреатита.

Механизм действия:

1. октреотид воздействует на SST – рецепторы ацинарных клеток;
2. угнетает ферментативную активность, снижает секрецию α -амилазы на 80-85%, липазы -15-20% и риск развития панкреонекроза при своевременном применении достаточных доз на 25-30%;
3. уменьшает кровоток воздействуя на мускулатуру мезентериальных и порталных сосудов ПЖ;
4. препятствует усилению отека ПЖ.

Доказательной базой эффективности октреотида при патологии ПЖ служит резкий положительный эффект от препарата при лечении наружных панкреатических свищей.

Подавление экзокринной функции ПЖ и снижением уровня трипсина, который является самым агрессивным ферментом и пусковым механизмом ферментативного «взрыва» и аутолиза тканей ПЖ и забрюшинной клетчатки имеет важное значение при панкреонекрозе. Доказана эффективность соматостатина и его отечественного аналога – октреотида при остром панкреатите. Экспериментально и клинически, а также в рандомизированных исследованиях была доказана безопасность высоких доз октреотида (до 1200-1500 мкг в сутки внутривенно) при лечении острого панкреатита.

4.2. Результаты лечения.

Результаты лечения в основной и контрольной группах расценивали по количеству осложнений, инфицирования, летальности и динамики тяжести, лабораторно-инструментальных данных. Динамика тяжести при СТОП и ТОП в контрольной и основных группах по АРАСНЕ-II и органные дисфункции по SOFA представлены на рисунках 23, 24.

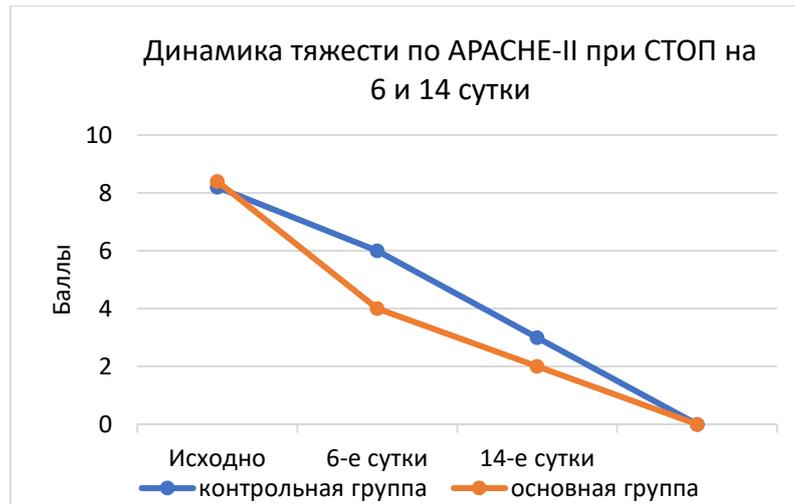


Рисунок 23. Динамика тяжести по АРАСНЕ-II при СТОП на 6 и 14 сутки

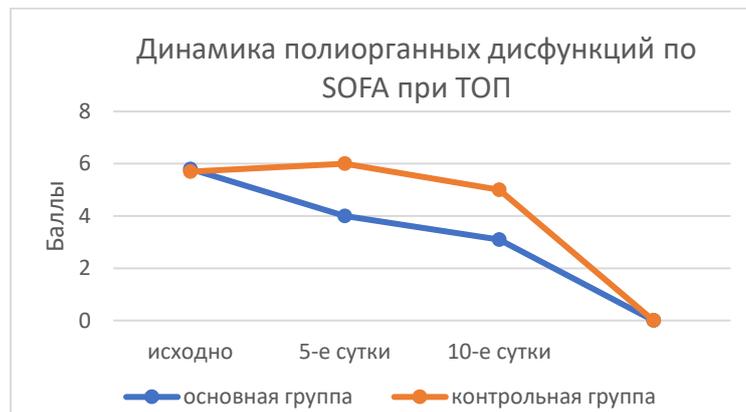


Рисунок 24. Динамика полиорганной дисфункции по SOFA при ТОП

Важным и объективным показателем тяжести эндотоксикоза является лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) предложенный в 1941г Я.Я. Кальф-Калиф. Динамика показателей ЛИИ при СТОП и ТОП представлены в таблицах 16 и 17.

В норме ЛИИ 0,3 – 1,5 ед. 1,5 – 2 ед. – спорное значение, >2 ед. – эндотоксикоз.

Таблица 16. Динамика показателей ЛИИ при СТОП

| При поступлении | | Через 5 суток | | Через 7 суток | | Через 14 суток | |
|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|---------------|
| Контр | Основ | Контр | Основ | Контр | Основ | Контр | Основ |
| 8,9 \pm 1,1 | 9,2 \pm 1,4 | 5,8 \pm 2,0 | 4,2 \pm 0,8 | 3,8 \pm 0,7 | 1,8 \pm 0,3 | 2,4 \pm 0,3 | 1,4 \pm 0,2 |

Таблица 17. Динамика показателей ЛИИ при ТОП

| При поступлении | | Через 5 суток | | Через 7 суток | | Через 14 суток | |
|-----------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|---------------|
| Контр | Основ | Контр | Основ | Контр | Основ | Контр | Основ |
| 12,0 \pm 4,0 | 12,5 \pm 3,8 | 8,2 \pm 2,0 | 7,0 \pm 2,0 | 5,8 \pm 1,5 | 4,8 \pm 1,3 | 3,0 \pm 1,1 | 2,0 \pm 1,4 |

В основной группе α -амилаза при СТОП нормализовалась через 4 – 5 \pm 1,5 суток, в контрольной – 6 – 7 \pm 2 суток. При ТОП соответственно на 5 – 6 \pm 2-е сутки в основной группе и 8 – 10 \pm 2,3 в контрольной. Динамика α -амилазы при СТОП приведена в рисунке 26.



Рисунок 25 - Динамика α -амилазы при СТОП

Уровень сывороточного альбумина является показателем степени «капиллярной протечки» и уровня микроциркуляторных нарушений у пациентов. В первые сутки у всех пациентов с тяжелым ОП выявлено значимое снижение уровня альбумина крови. Восстановление уровня альбумина в основной группе начиналось на 5-7 суток быстрее, значимая разница уровня альбумина в обеих

группах отмечается после 7-8 суток после начала лечения и составляла $5,4 \pm 2,3$ г/л ($p < 0,03$). При поступлении в стационар с тяжелым и крайне тяжелым ОП тяжелая гипоальбуминемия регистрировалась у всех больных основной и контрольной групп. Начиная с 5-х суток лечения альбумин был выше, чем в контрольной группе. Через 2 недели после начала лечения выраженная гипоальбуминемия сохранялась в контрольной группе. Минимальное значение сывороточного альбумина при ТОП в основной группе было 17 г/л, в контрольной - 11 г/л. (рисунок 26).

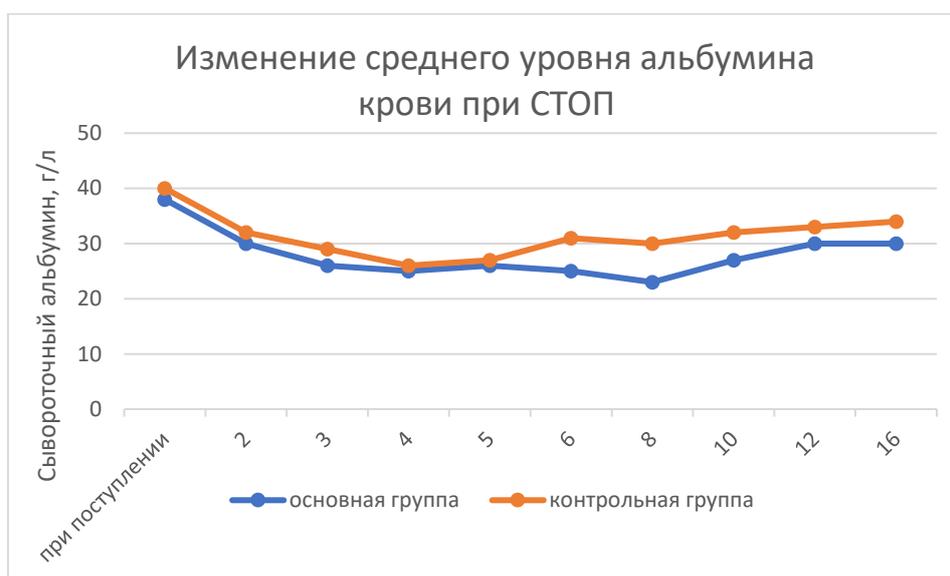


Рисунок 26. Изменение среднего уровня альбумина крови при СТОП

Определение и мониторинг функций печени и почек имеет важное значение при лечении ОП. Мониторинг по ферментам (трансаминазы) печени, креатинину и биохимическим показателям (ЩФ, общий билирубин, ТГ) представлены в таблицах 18,19,20,21.

Таблица 18. Динамика аминотрансфераз при СТОП

| Сроки Показатели | До лечения | | После лечения | |
|------------------|------------------|------------------|-----------------|----------------|
| | Контрольная | Основная | Контрольная | Основная |
| АЛТ | $300,4 \pm 10,2$ | $287,5 \pm 12,9$ | $182,5 \pm 6,2$ | 75 ± 9 |
| АСТ | $388,8 \pm 9,0$ | $382,4 \pm 10,0$ | $182,2 \pm 8,0$ | $104 \pm 12,5$ |

Таблица 19. Динамика аминотрансфераз при ТОП

| Сроки Показатели | До лечения | | После лечения | |
|------------------|--------------|--------------|---------------|------------|
| | Контрольная | Основная | Контрольная | Основная |
| АЛТ | 1956,1±138,5 | 1985,1±114,5 | 182,5±6,2 | 287,5±13 |
| АСТ | 1289±3,0 | 1211±4,0 | 408±10,1 | 282,5±10,2 |

Креатинин всегда повышается при ТОП (норма – 40 - 100 мкмоль/л.)

Таблица 20. Динамика креатинина в основной и контрольной группах

| Группы Сутки | Контрольная | Основная | P |
|--------------|-------------|-----------|-------|
| 1-е сутки | 126 ± 4,0 | 128 ± 2,8 | <0,05 |
| 2-е сутки | 150 ± 6,2 | 142 ± 4,2 | <0,05 |
| 5-е сутки | 148 ± 4,8 | 126 ± 3,4 | <0,05 |
| 7-е сутки | 136 ± 4,0 | 102 ± 3,1 | <0,05 |
| 10-е сутки | 106 ± 3,9 | 82 ± 6,8 | <0,05 |

Таблица 21. Динамика биохимических показателей.

| N | Основная группа (n-60) | | | Контрольная группа (n-90) | | |
|-----------------|------------------------|--------------------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------------------------|--------------------|
| | ЩФ (0-258 Ед/л) | Общий билирубин (2,2 -19,0 мкмоль/л) | ТГ (<=2,3 ммоль/л) | ЩФ (0-258 Ед/л) | Общий билирубин (2,2 -19,0 мкмоль/л) | ТГ (<=2,3 ммоль/л) |
| При поступлении | 402,3±38,9 | 47,6±11,5 | 0,80±0,05 | 506,3±32,5 | 100,4±12,2 | 0,32±0,06 |
| 3-е сутки | 342,3±56,9 | 70,6±5,8 | 0,30±0,16 | 802,1±60,5 | 109,0±19,2 | 0,30±0,02 |
| 10-е сутки | 247,9±22,2 | 31,6±5,0 | 0,98±0,29 | 304,4±17,1* | 40,3±4,9* | 0,61±0,15* |
| 14-сутки | 128,8±29,3 | 25,0±4,2 | 1,15±0,08 | 270,2±23,2* | 40,3±6,9* | 0,89±0,21* |

*Различия аналогичных показателей в исследуемых группах достоверны. (<0,05)

Динамика и эффективность лечения оценивались по изменениям уровня креатинина, ЩФ, общего билирубина и ТГ. Эти показатели рано и остро реагируют при панкреонекрозе. В процессе лечения биохимические показатели быстрее восстанавливались в основной группе по сравнению с контрольной группой, что подтверждено статистической обработкой полученных результатов.

Динамика биохимических данных и постоянный мониторинг органной дисфункции по шкале SOFA показали, что регресс явлений органных дисфункций в основной группе отмечается к 7-8-м суткам, в контрольной группе на 12-13-е сутки. Результаты лечения (таблица 22).

Таблица 22. Результаты лечения

| Показатель | Основная группа (n-90) | Контрольная группа (n-60) | P |
|------------------------|------------------------|---------------------------|------|
| Пребывания в ОРИТ/с | 16,8 \pm 3,3 | 22,5 \pm 5,0 | 0,05 |
| Длительность лечения/с | 30,5 \pm 7,8 | 40,2 \pm 10,6 | 0,01 |

4.3. Стентирование главного панкреатического протока

Установлено, что основными пусковыми механизмами развития ОП, которые способствуют резкому росту давления в ГПП, повреждению панкреатоцитов и клеточных мембран. При этом происходит уклонение активированных и агрессивных протеолитических и липолитических ферментов в кровь, лимфатическую систему и парапанкреатическую клетчатку. Снижение давления в главном панкреатическом протоке способствует быстрому «обрыву» ферментативных реакций, регрессу ОП и некрозов ПЖ и ЗК.

Одним из пусковых механизмов развития ОП независимо от этиологии считается дисфункция, длительный спазм или закрытие сфинктера большого дуоденального сосочка. Обеспечение адекватного оттока панкреатического сока в просвет 12 п.к. и эффективное подавление секреции протеолитических ферментов.

Успешное стентирование ГПП при остром панкреатите было предложено и выполнено в 1989 году Kozarek R.A.

Методика стентирования ГПП.

Стентирование панкреатического протока (рисунок 27) показано при остром панкреатите любого генеза средней и тяжелой степени. В рентгенооперационной с использованием электронно-оптического преобразователя (ЭОП) пациенту под в/в седацией или эндотрахиальным наркозом выполняется видеодуоденоскопия. Производится осмотр 12 п.к. с прицельной оценкой продольной складки и БДС (наличие папиллита, характер поступления желчи). Гибкой струной-проводником

0,0251п или 0,0351п, выполняется канюляция устья БДС и ГПП. При наличии билиарной патологии, холедохолитиазе, предворительно выполняется ЭПСТ и полноценная санация билиарного дерева. Затем выполняется стентирование ГПП. Длина стентов обычно 4-7 см., диаметр стента от 5 Fr до 7 Fr. Принципиальным считаем расположение стента дистальнее участка некроза поджелудочной железы. После стентирования отмечается поступление через просвет стента панкреатического секрета в 12 п.к. Удаление стента производим после полного купирования явлений острого панкреатита. В среднем стент удаляется через 15-21 суток.

Показания к стентированию ГПП:

1. Начало ОП 3-5 суток;
2. Тяжесть ОП по интегральной шкале APACHE-II 10-21 б. (средняя и тяжелая степень);

3. Уровень α -амилазы более 1000 ед/л. и липазы более 300 ед/л.;

4. билиарная этиология ОП;

5. согласие пациента;

Критерии исключения:

1. легкая степень ОП < 9 б. по APACHE-II и данным УЗИ и КТ;

2. фульминантный острый панкреатит и панкреатогенный шок;

3. тотальный панкреонекроз;

4. инфицированный панкреонекроз;

5. невозможность выполнения катетеризации вирсунгового протока при резецированном желудке, рубцовая деформация луковицы 12 п.к., больших размеров парипапиллярный дивертикули отек большого дуоденального сосочка.

6. отказ больного.

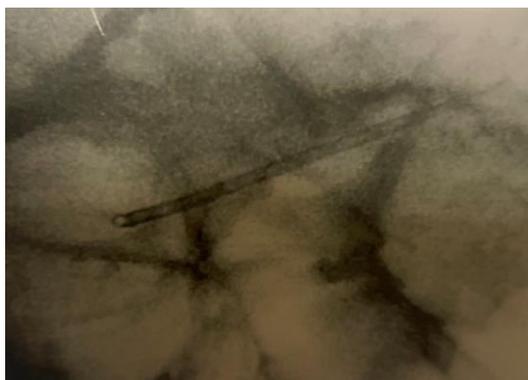


Рисунок 27. Стентирование главного панкреатического протока

Результаты лечения больных с ОП со стентированием (n-60) ГПП оказались значительно лучше, чем в контрольной (n-54) (таблицы 23, 24, 25, 26).

Таблица 23. Сроки регресса ТОП по клиническим данным в сутках

| Симптомы | Основная группа (n-60) | Группа сравнения (n-54) | p |
|---|------------------------|-------------------------|-------|
| Боль | 1-2 с.. | 5-7 с. | <0,05 |
| Тошнота/рвота | 1 с. | 2-3 с. | <0,05 |
| Парез ЖКТ | 4-5 с. | 7-8 с. | <0,05 |
| Температурная реакция | 2-4 с. | 5-7 с. | <0,05 |
| Напряжение мышц передней брюшной стенки | 2-3 с. | 4-5 с. | <0,05 |

Таблица 24. Динамика амилазы и липазы до и после стентирования ГПП

| Содержание амилазы (ед.)/липазы (ед.) | | При поступлении | Через 24 ч | Через 48 ч | Через 72 ч |
|---------------------------------------|---------------|-----------------|------------|------------|------------|
| Основная группа | Амилаза, ед/л | 1327±76 | 308±67 | 86±40 | 78±25 |
| | Липаза ед/л | 950±60 | 296±38 | 50±20 | 45±18 |
| | ЛИИ | 13,5± 2,0 | 6,3 ± 0,2 | 5,2 | 2,2 |
| Контрольная группа | Амилаза, ед/л | 1208±76 | 895±84 | 623±60 | 275±28 |
| | Липаза ед/л | 908±62 | 676±70 | 505±52 | 222±19 |
| | ЛИИ | 12,4 p<0,01 | 7,2 p<0,01 | 6,2 p<0,01 | 6,4 p<0,01 |

Таблица 25. Динамика биохимических показателей крови у больных основной группы

| N \ Сроки | Сутки лечения | | | |
|--------------------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| | 1 с. | 3 с. | 7 с. | 10 с. |
| Общий белок (65-85г/л) | 70,1 \pm 3,5 | 6,2 \pm 2,8 | 70,6 \pm 3,0 | 72,4 \pm 1,8 |
| Мочевина (1,7-8,3 ммоль/л) | 8,6 \pm 1,8 | 7,8 \pm 2,4 | 6,4 \pm 1,8 | 2,9 \pm 0,5 |
| Глюкоза (4,2-6,1 ммоль/л) | 5,8 \pm 2,5 | 5,8 \pm 1,2 | 5,6 \pm 2,6 | 5,6 \pm 0,2 |
| АлАТ (5-35 ед/л) | 192,2 \pm 22 | 93,5 \pm 18 | 49,9 \pm 15 | 28,2 \pm 22 |
| АсАТ (5-40 ед/л) | 127,4 \pm 16 | 86,7 \pm 18 | 54,7 \pm 14 | 45,1 \pm 11 |
| ЩФ (50-120 ед/л) | 181,2 \pm 6,1 | 107,2 \pm 6,8 | 96,3 \pm 6,4 | 60,7 \pm 5,4 |
| ГГТП (5-50 ед/л) | 95,3 \pm 6,4 | 74,5 \pm 5,1 | 56,1 \pm 6,2 | 28,8 \pm 3,3 |
| ЛДГ (80-140 ед/л) | 378,7 \pm 16,2 | 260,7 \pm 10,6 | 205,4 \pm 8,8 | 100,8 \pm 5,3 |
| Общий билирубин (7-21 ммоль/л) | 26,1 \pm 2,8 | 20,4 \pm 2,8 | 18,4 \pm 3,6 | 10,2 \pm 2,8 |
| Калий (3,5-5,0 ммоль/л) | 4,8 \pm 1,2 | 4,0 \pm 0,25 | 3,7 \pm 0,5 | 3,9 \pm 0,6 |
| Натрий (135-145 ммоль/л) | 140,8 \pm 0,6 | 140,3 \pm 2,3 | 136,5 \pm 2,3 | 142,4 \pm 2,6 |

Результаты эндоскопического стентирования главного панкреатического протока и введение высоких доз октреотида.

В основной группе по сравнению с контрольной быстрее наступало клиническое улучшение. Результаты лечения в основной и контрольной группах приведены в таблице 26.

Стентирование ГПП не удалось осуществить у 19 больных с ТОП из-за отека 12 п.к. В этих случаях были выполнены ЭПСТ, литоэкстракция из холедоха – 4, вирсунготомия – 12, дренирование ГПП – 3.

В основной группе (n-60) удалось спасти 57 (96,7%), умерло – 3 (3,3%). В контрольной группе аналогичных больных умерло 4 (6,6%), выздоровело 57 больных.

Таблица 26. Результаты лечения

| | Основная группа, % | Контрольная группа, % |
|-------------------------|---|-----------------------|
| Инфицирование | 12 | 18 |
| ЖКК | 0 | 5 |
| ПОН | 17 | 30 |
| Летальность | 3,3 | 6,6 |
| Общая стоимость лечения | На 28% меньше, чем в контрольной группе | |

Анализ результатов лечения СТОП и ТОП показал, что оптимальными методами диагностики является:

1. УЗИ брюшной, грудной полостей и забрюшинного пространства;
2. Рентгенография грудной полости и живота;
3. Компьютерная томография с болюсным усилением;
4. Магнитно-резонансная томография;
5. Лабораторные показатели;

Лечебные мероприятия:

1. Адекватное обезболивание;
2. Инфузионная терапия 40-70 мл/кг/с.;
3. Антисекреторная терапия аналогами соматотропного гормона (октреотид) высокими дозами. При СТОП – 600 мкг/с. в/в. При ТОП – 1200 мкг/с. в/в.;
4. Экстракорпоральная детоксикация (высокообъемный плазмоферез, длительная вено-венозная гемофильтрация);
5. Быстрое восстановление энтеральной функции. Ликвидация СКН и ВБГ через назоеюнальный зонд, перидуральный блок;
6. Ранняя нутритивная поддержка: в/в, энтерально через зонд;
7. Максимально раннее стентирование ГПП;
8. Поддержка адекватной оксигенации;
9. Профилактика тромбозов и тромбоемболических осложнений путем введения низкомолекулярных гепаринов;
10. Профилактика инфицирования панкреонекроза и ЗК. Назначение карбапенемов или фторхинолонов II-III поколения, цефалоспоринов III-IV поколения;
11. Коррекция вторичного иммунодефицита;
12. Пункционное дренирование жидкостных скоплений в сальниковой сумке, ЗК, брюшной и грудной полостях под контролем УЗИ или лапароскопически;
13. Защита слизистых ЖКТ ингибиторами протонной помпы;
14. Транспапиллярные вмешательства при холедохолитиазе, холецистостомия под контролем УЗИ

15. Посиндромная протекция и лечение дисфункций органов-мишеней и систем органов.

При СТОП и ТОП в стерильную фазу наблюдаются следующие синдромы и симптомы:

1. Болевой
2. Ферментативный эндотоксикоз
3. Кишечной недостаточности (СКН)
4. Внутривнутрибрюшной гипертензии (ВВГ)
5. Перитонеальный
6. Гемодинамический (макро – и микроциркуляций)
7. Респираторный
8. Гепаторенальный
9. Метаболический
10. Катаболический (аутоканибализм)
11. Неврологический
12. Гемостазиологический (тромбоза и тромбоэмболии)

Наиболее частые причины летальности:

1. Эндотоксикоз
2. Панкреатогенный шок
3. Отек мозга
4. Кардиопульмональные нарушения
5. Недостаточной функции печени и почек
6. Абдоминальный компартмент синдром
7. Мультиорганная недостаточность
8. Инфицирование
9. Аррозивные кровотечения
10. Кишечные свищи, перитонит
11. Тромбоэмболия легочной артерии.

На основании полученных данных определены основные направления и лечения острого повреждения легких при ОП и ОРДС:

- 1) легком ОРДС (200-300 мм.рт.ст.) летальность – 25-27%:
 - а) неинвазивная респираторная терапия;
 - б) профилактика гипергидратации;
 - в) нутритивная поддержка;
 - г) повышение диуреза;
 - д) инфузионная терапия (400 мл. физ. р-ра) с 10 мл. пентоксифиллина;
 - е) дексаметазон по 8 мг в/в 2 раза в сутки;
 - ж) антибактериальная терапия;
 - з) переливание альбумина 20% - 100 мл. 1 раз в сутки;
 - и) антикоагулянты;
- 2) Среднетяжелом ОРДС (умеренном 100-200 мм.рт.ст.) летальность – 30%:
 - а) ИВЛ;
 - б) адекватная нутритивная поддержка;
 - в) антибактериальная терапия;
 - г) инфузионная терапия (400 мл физ. р-ра с 10 мл пентоксифиллина в/в 2
раза в сутки);
 - д) дексаметазон по 16 мг в/в 2 раза в сутки;
 - е) переливание 20% альбумина 100 мл 2 раза в сутки;
 - ж) диуретики;
 - и) антикоагулянты;
- 3) Тяжелом ОРДС – летальность 50%:
 - а) показана ИВЛ;
 - б) ЭКД – длительная вено-венозная гемофильтрация;
 - в) ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация, селективный
плазмоферез;
 - г) введение сурфактанта;
 - д) дексаметазон по 20 мг в/в 2 раза в сутки;
 - е) диуретики;
 - ж) антикоагулянты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжелая панкреатогенная интоксикация, органные и полиорганные дисфункции при остром деструктивном процессе поджелудочной железы и ферментативном эндотоксикозе определяют прогноз, тяжесть течения, развитие осложнений. Выбор консервативной терапии и хирургических пособий зависит от тяжести ОП. Пусковым механизмом эндотоксикоза являются агрессивные панкреатические ферменты, кининовая система, биогенные амины, вещества средней молекулярной массы, перекисное окисление липидов, которые приводят к повреждению тканей, органов и систем органов. Синдром системного воспалительного ответа при панкреонекрозе приводит к повреждению органов мишеней и высокой летальности.

К агрессивным ферментам поджелудочной железы относятся: трипсин, липаза, фосфолипаза - А2, лизосомным ферментам, которые в высоких концентрациях приводят к окислительному стрессу, липидному дистресс-синдрому, тромбозам капилляров, гипоксии, ацидозу, гиперметаболизму, повреждению мембран клеток и эндотелиальной дисфункции, ферментативному аутолизу тканей ПЖ и системному воспалительному ответу.

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

При тяжелом панкреатите необходимо иметь ввиду следующие патогенетические взаимосвязанные процессы:

- ферментативный эндотоксикоз;
- порочный круг патологических процессов;
- СКН, ВБГ и острое повреждение легких;
- гиперметаболизм;
- ДВС-синдром, микротромбоз;
- снижение ОЦК;
- нарушение макро и микродинамики;
- ферментативный гидролиз тканей;

- гипопроотеинемия, гипоальбуминемия;
- иммунодефицит.

Прогноз при ОП определяется в основном тремя факторами: объем некроза, выраженностью системной воспалительной реакции организма и токсемией.

При ОП необходима адекватная оценка тяжести состояния и органных дисфункций

Окончательное формирование панкреонекроза происходит в первые 36-48 часов от начала заболевания. В дальнейшем течение и симптоматика ОДП определяется эндотоксикозом и реактивными изменениями организма на почве некроза и гнойными осложнениями.

В настоящее время шкала тяжести общего состояния APACHE II является золотым стандартом которая позволяет объективно оценивать и прогнозировать исход острого панкреатита.

Если в течение первых 3-х суток тяжесть состояния не превышает 8-9 баллов, то почти все больные выживают. При баллах 10-15 летальность составляет 15-16%. При тяжелом состоянии (16-20 баллов) летальность составляет 30%. Для оценки тяжести поражения ЖК используется КТ-индекс по Balthazar.

Для оценки органных дисфункций наиболее широкое применение имеет шкала SOFA. Если по этой шкале набирается больше 2 баллов, то это считается полиорганной недостаточностью. При баллах дыхательной недостаточности 1 – летальность доходит до 20-27%, 2 балла – 32%, 3 балла – 46%, 4 балла – 64%.

В 1992 на согласительной конференции американский и европейских экспертов (АЕСС) были предложены термины «острое повреждение легких и острый респираторный дистресс-синдром».

ОРДС – форма ОДН, которая является проявление ПОН. ОРДС развивается как неспецифическая реакция легких на повреждающие факторы с характерной клинической, функциональной и патоморфологической картиной.

Критерии ОРДС:

1. острое начало;
2. наличие 2-х сторонних инфильтратов при лучевой диагностике;

3. снижение респираторного индекса (парциальное давление кислорода в артериальной крови к его содержанию во вдыхаемом воздухе – PaO_2 / FiO_2) менее 300 мм.рт.ст. $N > 400$ мм.рт.ст.;

4. отсутствие левожелудочковой недостаточности.

По мнению экспертов-реаниматологов респираторный индекс 200 мм.рт.ст. и менее является абсолютным показанием к ИВЛ.

Ориентировочные показатели респираторного индекса PaO_2 / FiO_2 :

– $N - 500$ мм.рт.ст.;

– < 300 мм.рт.ст. – дыхательная недостаточность;

– < 200 мм.рт.ст. – показания к ИВЛ.

Для оценки тяжести острого повреждения легких наиболее часто используется шкала, предложенная J. Murray (1988).

Суммарное количество баллов определяется путем сложения баллов по отдельным компонентам шкалы J. Murray (1988) и деления полученной суммы на количество использованных компонентов.

Исходя из синдромного подхода к панкреонекрозу необходимо определить главные патогенетические процессы: ферментативная токсемия, некроз и инфекция, по которым определяются пути лечебного и профилактического подхода.

При определении прогноза и выбора лечения ОП необходимо четко учитывать факторы риска:

1. тяжелый эндотоксикоз;
2. SIRS;
3. парапанкреатит;
4. инфильтрация мезоколон;
5. СКН и ВБГ;
6. ферментативный полисерозит (сальниковый бурсит, ферментативный перитонит, парапанкреатит, реактивный плеврит);
7. Органные и полиорганные дисфункции.

Факторы, приводящие к неудачам при панкреонекрозе:

1. позднее поступление в стационар;
2. острая и хроническая алкогольная интоксикация;
3. длительная билиарная патология ЖКТ и ее осложнения: холедохолитиаз, холангит, механическая желтуха;
4. пожилой возраст;
5. коморбидность;
6. большой объем некроза железы и парапанкреатической клетчатки;
7. тяжелый ферментативный и метаболический эндотоксикоз;
8. органная и полиорганная дисфункции;
9. SIRS;
10. инфицирование панкреонекроза, забрюшинные абсцессы, флегмоны, гнойный перитонит, некроз брыжейки, перфорация острых язв и панкреатогенный сепсис;
11. недостаточная и несвоевременная (запоздавая) экстракорпоральная детоксикация при панкреонекрозе;
12. неадекватная антибактериальная профилактика легочных осложнений;
13. несвоевременные и недостаточные малоинвазивные хирургические пособия;
14. тромбоэмболические осложнения;
15. недостаточный мониторинг органных и полиорганных дисфункций.

Степень тяжести ОП и синдромов определяются клиническими проявлениями, лабораторными показателями и данными лучевых методов (УЗИ, КТ с болюсным усилением для определения объема и характера повреждения ПЖ и ЗК) и МРПХГ для уточнения билиарной патологии. Прогностически неблагоприятными факторами являются: возраст старше 60 лет, лейкоцитоз > 15000 , ЛДГ > 300 МЕ, АСТ > 250 МЕ, соотношение АСТ:АЛТ > 100 , кальций < 2 ммоль/л, дефицит оснований > 4 мэкв/л, $P_{aO_2} < 60$ мм.рт.ст., альбумин < 25 г/л, гипопроteinемия < 50 г/л, коагулопатия потребления α -амилаза > 2000 , гематокрит $> 45-50$, повышение креатинина и мочевины, тромбоцитопения, хилез сыворотки, гипергликемия, прокальцитонин > 2 нг/мл, олигурия, анурия, желтуха, гипотония и

стресс язв, неврологический статус по шкале Глазго, полисерозит, желудочно-кишечное кровотечение.

Для оценки тяжести эндотоксикоза используется шкала В.К. Гостищева.

Факторы риска развития острого повреждения легких (ОПЛ) при ОП.

Изучены факторы риска острого повреждения легких, которые развивались у 106 (71%) с СТОП и ТОП. Из 106 больных с ТОП и СТОП СКН и ВБГ выявлены у 72%.

При СТОП и ТОП развиваются два основных типа ОДН: паренхиматозная (легочная) и вентиляционная.

Причины паренхиматозной ОДН:

- прямое токсическое повреждение легочной паренхимы из-за ферментативной эндогенной интоксикации, гематогенно и лимфогенно;

- нарушение бронхиальной проходимости и развития ателектазов легких, с повреждением естественной санации бронхиального дерева под влиянием интоксикации, рвоты, неподвижного положения больного в постели, ферментативного эндотоксикоза и SIRS;

- нарушений легочного кровообращения при эмболии сосудов малого круга в связи с патологической гиперкоагуляцией и тромбофилией, а также с расстройствами регуляции легочного кровообращения;

- коллапса легкого воздухом или плевральным выпотом, его базальной компрессии при высоком стоянии диафрагмы на фоне кишечного пареза, изменяющих процессы оксигенации, но не влияющих существенно на выведение углекислого газа;

- уплотнение легочной паренхимы при развитии воспалительных процессов в респираторной зоне легких, как проявления нозокомиальной микрофлоры на фоне вторичного метаболического иммунодефицита.

Вентиляционная ОДН у больных с заболеваниями ПЖ чаще всего определяются острым возникновением массивного коллапса легкого при панкреатогенном плеврите, спонтанном или ятрогенном пневмотораксе, а также обширной редукцией функционально состоятельной легочной паренхимы в связи

с тотальным ателектазом или массивной тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), отеком легких. Иногда вентиляционная ОДН является конечным этапом развития паренхиматозной недостаточности или возникает сразу вследствие прогрессирующего уплотнения легких как проявления токсического поражения.

У больных панкреонекрозом на фоне инфузионной терапии и нарушений кардиогемодинамики развиваются гипергидратация легких, респираторная недостаточность и респираторный дистресс-синдром.

Различают 3 степени гипергидратации, которые определяются по клиническим и лабораторным показателям: pH , PaO_2 , PaCO_2 , рентгенологически, эхо-кардиографически.

Проведен анализ легочно-плевральных осложнений, которые были выявлены у 106 пациентов острым панкреатитом в фазу токсемии различной степенью тяжести состояния, которая расценивалась по общепринятой шкале АРАСНЕ-II.

Диагноз ОП ставился на основании клинико-лабораторных показателей, данных УЗИ и КТ грудной и брюшной полостей с болюсным усилением сразу при госпитализации. КТ-признаки ОП конкретизировали по интегральной шкале Balthazar-Ranson (1985). По истечении 3 суток с момента заболевания из 106 больных с острым повреждением легких мелкоочаговый панкреонекроз у 48 (45%) пациентов, крупноочаговый – 46 (43%), субтотальный – 12 (11%), Парапанкреатит по шкале Balthazar-Ranson: стадия А выявлена у 16 (33%), В – у 20 (41%), С – 13 (26%). На 5-6-е сутки после начала заболевания у 3 (10%) пациентов с легкой формой (ЛОП), у 19 (40%) со средней тяжестью (СТОП) и тяжелой (ТОП) – у 23 (77%) в плевральных полостях была обнаружена жидкость соответственно 150 мл, 250-300 мл и более 300 мл.

Отмечен, что при преимущественном поражении головки ПЖ гидроторакс располагался в правой плевральной полости. При поражении хвоста ПЖ – левой плевральной полости. При поражении тела ПЖ – в обеих плевральных полостях. Аналогичная ситуация от локализации панкреонекроза отмечается и распространение забрюшинной инфильтрации стерильной жидкости. Ателектазы в легких выявлены у 22% пациентов с СТОП и у 42% с ТОП. Нозокомиальная

пневмония выявлена на 7-9-е сутки при СТОП – у 5% пациентов, у 16% с ТОП, двусторонняя полисегментарная пневмония – у 2. При расчете показателей тяжести поражения легких обнаружено у 76% при СТОП, а при ТОП – острое поражение легких отмечено у 100%, из которых у 7 развился респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

При ОРДС и неразрешающейся внутрибрюшной гипертензии (ВБГ) III — IV стадии больные часто нуждаются во вспомогательной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), которую необходимо проводить с умеренно положительным давлением в конце выдоха с целью увеличения количества функционально активных альвеол.

В основной группе умерло 3 (3,3%) больных, контрольной – 6,6%. Комплексная терапия ОП и своевременная диагностика, профилактика и лечение острого панкреатит-ассоциированного поражения легких позволяет спасти больных.

ВЫВОДЫ

1. Ретроспективный и проспективный анализ показал, что при легком течении панкреатита поражение легких и плевры не встречается; при среднетяжелом течении острого панкреатита у 76% пациентов выявляются респираторные нарушения; при тяжелом течении у 100% пациентов; в 7 % случаев выявляется острый респираторный дистресс-синдром.

2. Тяжесть панкреатогенного эндотоксикоза, степень внутрибрюшной гипертензии, распространенность парапанкреатита, объем панкреонекроза имеет прямую корреляционную связь с тяжестью панкреатит-ассоциированных повреждений легких и плевры.

3. При легком течении острого панкреатита у 10% пациентов выявляется гидроторакс, при среднетяжелом течении – у 40%, при тяжелом течении – у 77%; при среднетяжелом остром панкреатите ателектазы легких выявляются – у 22% пациентов и в 42% при тяжелом остром панкреатите; нозокомиальная пневмония

при среднетяжелом остром панкреатите выявляются у 5% пациентов и у 16% пациентов при тяжелом остром панкреатите.

4. Рациональная профилактика и терапия респираторных нарушений при остром панкреатите, основанная на ускоренной ликвидации внутрибрюшной гипертензии, экстракорпоральной детоксикации, этиотропной антибактериальной терапии, адекватной санации очага, небулайзерной терапии и искусственной вентиляции легких по показаниям, коррекции нарушений центральной и периферической гемодинамики, своевременном стентировании главного панкреатического протока и персонифицированной антисекреторной терапии позволяют снизить летальность 2 раза (с 6,6% в контрольной до 3,3% - основной группе).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для профилактики панкреатит-ассоциированных повреждений легких и плевры необходимо: максимально быстро снизить эндотоксикоз путем высокообъемного плазмафереза или длительной вено-венозной гемофильтрации при баллах по APACHE-II больше 15-16 и эндотоксикозе II-III стадии.

2. Требуется максимально быстро снизить внутрибрюшную гипертензию и синдром кишечной недостаточности путем ранней энтеральной инфузией, стимуляцией кишечной перистальтики и перидуральной блокадой.

3. Для уменьшения объема некроза поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки рекомендуется при среднетяжелом и тяжелом панкреатите выполнять стентирование главного панкреатического протока на фоне внутривенного введения высоких доз аналогов соматостатина (600-1200 мкг/с).

4. Для лечения повреждений легких и нозокомиальной пневмонии рекомендуется небулайзерная и респираторная терапия, этиотропная антибактериальная терапия и при нарастающей дыхательной недостаточности — искусственная вентиляция легких.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ОП – острый панкреатит

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ПЖ – поджелудочная железа

ЗК – забрюшинная крещатка

ПН – панкреонекроз

ОДП – острый деструктивный панкреатит

ДПК – двенадцатиперстная кишка

БДС – большой дуоденальный сосочек

ГПП – главный панкреатический проток

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ТОП – тяжелый острый панкреатит

СТОП – среднетяжелый острый панкреатит

ОЦК – объем циркулирующей крови

ОПС – общее периферическое сопротивление

СКН – синдром кишечной недостаточности

ВБГ – внутрибрюшная гипертензия

АКС – абдоминальный компартмент-синдром

ЩФ – щелочная фосфатаза

ТГ – триглицериды

АЛТ – аланинаминотрансаминаза

АСТ – аспаргатаминотрансаминаза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авакимян, С.В. Лечение и прогноз острого панкреатита / С.А. Авакимян, Д.А. Жане // Вести хирургической гастроэнтерологии. – 2012. - №4. – С. 41-47.
2. Авижец, Ю. Н. Распространенный ферментативный парапанкреатит как морфологический компонент панкреонекроза по данным аутопсии / Ю. Н. Авижец, В. М. Майоров, З. А. Дундаров // Тезисы докладов XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. // Санкт-Петербург. - 2017. - С. 54 - 55.
3. Агапов, К. В. Особенности применения синтетического аналога соматостатина в терапии панкреонекроза (клинико – экспериментальное исследование) / К. В. Агапов, А. А. Шутов, М. Д. Поливода, Н. Б. Павлов, М. Г. Багратьева // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. - 2016. - №12. - С. 71 - 76.
4. Алиев, С.А., Алиев Э.С. Абдоминальный сепсис: Состояние проблемы, интегральные системы оценки тяжести течения и критерии прогнозирования исхода. // Вестник хирургии. - 2018. С.- 5, 108-112.
5. Андриющенко, В.П. Принцип этапности в хирургическом лечении панкреатита с использованием миниинвазивных и традиционных операционных технологий / В.П. Андриющенко, Д.В. Андриющенко // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: материалы XX юбилейного междунар. Конгр. Хирургов-гепатологов России и стран СНГ. - Донецк: Б.и., 2013. – С. 149.
6. Ачкасов, Е.Е. Комплексная антисекреторная терапия в системе лечебно-реабилитационных мероприятий у больных с острым панкреатитом / Е.Е. Ачкасов, Г.В. Дятчина, Ж.Г. Набиева, П.В. Мельников // Хирургическая практика. - 2013. -№2. -С.5-9.
7. Багненко, С.Ф. Диагностическая шкала выявления инфицированного панкреонекроза / С.Ф. Багненко, В.Р. Гольцов, В.Е. Савелло // Материалы VII всероссийской конференции общих хирургов с международным участием совместно с Пленумом проблемных комиссий «Неотложная хирургия» и

«Инфекции в хирургии» Межведомственного научного совета по хирургии РАМН и Минздравсоцразвития РФ. – Красноярск. – 2012. – С. 17-18.

8. Багненко, С.Ф. Особенности хирургического лечения абсцессов поджелудочной железы // С.Ф. Багненко, В.Р. Гольцов, В.Ф. Озеров, А.М. Бакунов, Д.М. Курочкин // Неотложная хирургия и инфекции в хирургии Межведомственного научного совета по хирургии РАМН и Минздравсоцразвития РФ: материалы VII Всероссийской конф. общих хирургов с междунар. участием совместно с Пленумом проблемных комиссий. – Красноярск: Б.и., 2012. С.18-19.

9. Байчоров, Э.Х. Обоснование выбора эффективных антибактериальных средств у больных с острым деструктивным панкреатитом / Э.Х. Байчоров, А.А. Батулин, Р.З. Макушев, Р.Р. Байракумов, А.В. Оганисян, С.С. Семенов // Неотложная хирургия и инфекции в хирургии Межведомственного научного совета по хирургии РАМН и Минздравсоцразвития РФ: материалы VII Всероссийской конф. общих хирургов с междунар. участием совместно с Пленумом проблемных комиссий. – Красноярск: Б.и., 2012. - С.22-23.

10. Бенсман, В.М. Выбор тактических решений в хирургии крупноочагового инфицированного панкреонекроза / В.М. Бенсман, Ю.П. Савченко, И.В. Голиков // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. -№4. – С. 38-42.

11. Буткевич, А. Ц. Комплексная оценка тяжести и эффективности интенсивной терапии панкреонекроза / А. Ц. Буткевич, В. Г. Истратов, А. Е. Бровкин, А. А. Наливайский, М. Г. Рябков, Е. В. Клычникова // Московский хирургический журнал. - 2014. - № 3. - С. 28 - 32.

12. Вафин, А.З. Место пункционно-дренажного метода в лечении осложнений острого панкреонекроза / А.З. Вафин, А.Н. Айдемиров, Ф.А. Куджева, С.В. Юрин, С.В. Рой, С.С. Семенов, П.Г. Чапарова, А.В. Милосердова // Материалы Пленума ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Самара. 2015. - С. 27-28.

13. Винник, Ю.С. Возможность прогнозирования развития тяжелого течения острого панкреатита билиарной этиологии / Ю.С. Винник, С. С.

Дунаевская, Д.А. Антюфриева // Московский хирургический журнал. - 2012. - С. 5-8.

14. Винокуров, М.М. Антибиотикопрофилактика и терапия панкреонекрозов многопрофильном хирургическом стационаре / М.М. Винокуров, В.В. Савельев, И.Д. Ушницкий // Вести, хирургии им. И.И. Грекова. - 2014 - С. 60-64.

15. Винокуров, М. М. Антибиотикопрофилактика и терапия панкреонекроза в многопрофильном хирургическом стационаре / М. М. Винокуров, В. В. Савельев, И. Д. Ушницкий // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. - 2014. - Т. 173. - № 6. - С. 60 – 64.

16. Винник, Ю.С., Дунаевская С.С., Антюфриева Д.А. Возможность прогнозирования развития тяжелого течения острого панкреатита билиарной этиологии. Московский хирургический журнал. - 2012. - №2. – С. 5-7.

17. Винник, Ю. С. Значение интраабдоминальной гипертензии у больных с острым панкреатитом / Ю. С. Винник, О. В. Теплякова // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. - 2016. - Т. 175. - № 5. - С. 110 - 113.

18. Винник, Ю. С. Оценка тяжести панкреатогенного иммунодефицита в условиях хирургического стационара / Ю. С. Винник, С. С. Дунаевская // Тезисы докладов XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. - Санкт - Петербург - 2017. - С.57 - 58.

19. Винник, Ю.С., Первова О.В., Черданцев Д.В. Прогностические критерии риска возникновения, течения и исхода острого идиопатического панкреатита. // Материалы научно-практической коррекции. Красноярск. 2018. – С. 103-104.

20. Вискунов, В.Г. Патоморфологический анализ поджелудочной железы при разных формах панкреонекроза / В.Г. Вискунов, А.А. Асатрян, С.И. Проценко // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2011. - С. 135-139.

21. Власов, А. П. Роль микроциркуляторных расстройств в прогрессировании острого панкреатита / А. П. Власов, С. Г. Анаскин, Т. И. Власова, А. В. Суслов, С. А. Турыгина, И. В. Потянова // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2014. — Т. 19. - № 4. — С. 83 — 88.

22. Власов, А.П. Восстановление репаративной способности тканей при остром панкреатите / А.П. Власов, П.П. Зайцева, Т.И. Власова // *Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова*. - 2019. – С. 73-79.

23. Власов, А.П. Энтеральный дистресс-синдром в хирургии: понятие, патогенез, диагностика / А.П. Власов, В.А. Трофимов, Т.И. Григорьева // *Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова*. - 2016. - №11 – С. 48-53.

24. Габриэль, С. А. Эндоскопические чреспапиллярные вмешательства в диагностике и лечении больных с заболеваниями органов панкреатобилиарной зоны / С. А. Габриэль, В. М. Дурлештер, В. Ю. Дынько, В. В. Гельфанд // *Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова*. - 2015. - № 1. - С. 30 - 34.

25. Гасанов, М.Д. Формирование алгоритмов для определения степени тяжести эндотоксикоза при перитонитах. *Хирургия им. Н.И. Пирогова*. - 2015. - №1. – С. 54-57.

26. Гельфанд, Б.Р. Безопасность парентерального питания в хирургии и интенсивной терапии: Вопросы и ответы. / Гельфанд Б.Р., Ярошецкий А.И., Мамонтова О.А., Игнатенко О.В., Лапшина И.Ю., Гриненко Т.Ф. // *Анналы хирургии*. - 2012. - №4 – С. 5-11.

27. Гольбрайх, В.А. Диагностика и лечение панкреатогенного сепсиса / В.А. Гольбрайх, С.С. Маскин, Г.И. Жидовинов, Л.А. Иголкина, Д.С. Лопастейский // *Неотложная хирургия и инфекция в хирургии Межведомственного научного совета по хирургии РАМН и Минздравсоцразвития РФ: материалы VII Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием совместно с Пленумом проблемных комиссий*. – Красноярск: 2012. С. – 64-66.

28. Гольцов, В.В. Гнойно-некротический парапанкреатит: эволюция взглядов на тактику лечения. / В.В. Гольцов, В.Р. Савелло, А.М. Бакунов // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2015. - №16 – С. 75-83.

29. Горский, В.А. Влияние антимедиаторной терапии на экспрессию матричной РНК в мононуклеарных клетках крови больных острым деструктивным панкреатитом / М.А. Агапов, М.В. Хорева, И.В. Леоненко // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2012. – Т 17 - №3 – С. 94-99.

30. Горский, М.А. Создание модели острого некротического панкреатита / В.А. Горский, М.А. Агапов, И.В. Леоненко // *Вести экспериментальной и клинической хирургии*. – 2014. - №3 – С. 196-200.

31. Горский, В.А. Обоснование необходимости включения в комплексную терапию панкреонекроза препаратов, обладающих цитокинингибирующей активностью / В.А. Горский, М.В. Хорева, М.А. Агапов // *Практическая медицина*. – 2017. - №6 – С.60-65.

32. Горский, В. А. Синдром системной воспалительной реакции и возможный путь коррекции при остром панкреатите / В. А. Горский, М. А. Агапов, М. В. Хорева // *Врач*. - 2014. - № 7. - С. 46 - 69.

33. Горский, В. А. Влияет ли антимедиаторная терапия на осложнения и летальность у больных панкреонекрозом? / В. А. Горский, М. В. Хорева, М. А. Агапов // *Тезисы докладов XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ*. - Санкт - Петербург - 2017. - С.60 - 61.

34. Гостищев, В.К. Лечебно-диагностическая тактика при остром деструктивном панкреатите в зависимости от показателей интегральных шкал тяжести / В.К. Гостищев, В.И. Хрупкин, А.Н. Афанасьев, А.В. Кириллин, О.Н. Селиванова, А.Б. Шалагин // *Неотложная хирургия и инфекция в хирургии Межведомственного научного совета по хирургии РАМН и Минздравсоцразвития РФ: материалы VII Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием совместно с Пленумом проблемных комиссий*. - Красноярск – 2012. - С. – 66-71.

35. Глабай, В.П. Резолюция Пленума правления международной общественной организации «Ассоциация хирургов-гепатологов» / В.П. Глабай, В.В. Цвиркун // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2014.- Т 19 - №3 – С.138-140.

36. Глабай, В. П. Осложнения «открытых» операций при тяжелом остром панкреатите / В. П. Глабай, О. В. Гриднев, А. В. Архаров, А. Н. Быков, И. А. Каприн, Б. Г. Муслимов // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. - 2017. - № 10. - С. 72 - 76.

37. Глухов, А.А. Опыт лечения больных острым деструктивным панкреатитом / А.А. Глухов, П.И. Кошелев, С.Н. Боев, В.Н. Лейбельс, А.А. Андреев, Г.Н. Карпухин, Е.С. Чвикалов, А.П. Остроушко // Неотложная хирургия и инфекции в хирургии Межведомственного научн. совета по хирургии РАМН и Минздравсоцразвития РФ: материалы VII Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием совместно с Пленумом проблемных комиссий. – Красноярск: Б.и., 2012. - С. – 58-60.

38. Дарвин, В. В. Острый деструктивный панкреатит: современное хирургическое лечение / В. В. Дарвин, С. В. Онищенко, Е. А. Краснов, В. В. Васильев, М. М. Лысак, Н. В. Климова // Анналы хирургической гепатологии. - 2014. - Т. 19. - № 4. - С. 76 - 82.

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

40. Дарвин, В.В. Внутриспросветные вмешательства у пациентов с тяжелым панкреонекрозом / В.В. Дарвин, Е.В. Логинов, С.Н. Романенков, Н.В. Зуик // Материалы пленума правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Тюмень: Б.и., 2014 – С. 22-23.

41. Дарвин, В.В. Острый деструктивный панкреатит: анализ традиционных и малоинвазивных вмешательств / В.В. Дарвин, С.В. Онищенко, А.Я. Ильканич, Е.А. Краснов, В.В. Васильев, М.М. Лысак // Неотложная хирургия и инфекции в хирургии Межведомственного научн. совета по хирургии РАМН и Минздравсоцразвития РФ: материалы VII Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием совместно с Пленумом проблемных комиссий. – Красноярск: Б.и., 2012 - С. 78-81.

42. Дарвин, В.В. Стентирование главного панкреатического протока как фактор оптимизации результатов лечения больных с тяжелым острым панкреатитом / В.В. Дарвин, С.В. Онищенко, Е.В. Логинов, М.М. Лысак, Е.А. Краснов // Материалы XXIV Международного конгресса гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ: Санкт-Петербург 18-20 сентября. - 2019 – С. 11-12.

43. Дарвин, В.В. Тяжелый острый панкреатит: факторы риска неблагоприятного исхода и возможности их устранения / Дарвин В.В., Онищенко С.В., Логинов Е.В., Кабанов А.А. // Анналы хирургической гепатологии. - 2018 - №23 – С. 76-82.

44. Деговцев, Е.Н. Острый осложненный панкреатит: результаты применения минимально инвазивных методов / Е.Н. Деговцев, С.И. Возлюбленный // Материалы пленума правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Тюмень: Б.и., 2014. – С. 26-27.

45. Дибиров, М.Д. Причины летальности при панкреонекрозе и пути ее снижения / М.Д. Дибиров, Г.С. Рыбаков, А.А. Ашимов, А.А. Юанов, Ю.И. Рамазанова, Т.А. Атаев, В.М. Талханов, А.М. Алиев, А.А. Магомедов // Инфекции в хирургии. – 2012. – Т. 10. - №2. – С. 21-25.

46. Дибиров, М.Д. Профилактика и лечение синдрома кишечной недостаточности при остром панкреатогенном эндотоксикозе / М.Д. Дибиров, Г.С. Рыбаков, О.Х. Халидов, А.А. Юанов, Ю.И. Рамазанова, А.А. Ашимова, Т.А. Атаев, А.М. Алиев // Материалы VII Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием совместно с Пленумом проблемных комиссий «Неотложная хирургия» и «Инфекции в хирургии» Межведомственного научного совета по хирургии РАМН и Минздравсоцразвития РФ. – Красноярск. – 2012. – С. 95-97.

47. Дибиров, М.Д. Роль коррекции синдромов кишечной недостаточности и внутрибрюшной гипертензии в профилактике инфицирования панкреонекроза // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2016. - №8. – С.67-72.

48. Дибиров, М.Д. Факторы риска при панкреонекрозе / М.Д. Дибиров, М.В. Косаченко, Л.В. Домарев, Т.А. Атаев, А.А. Ашимова // Инфекции в хирургии. – 2016. – Т.14. - №4. – С. 34-37.
49. Дибиров, М.Д. Комплексное лечение билиарного панкреатита / М.Д. Дибиров, Л.В. Домарев, М.В. Косаченко, А.А. Ашимова, Т.А. Атаев // Инфекции в хирургии. – 2016. – Т.14. - №4. – С. 38-40.
50. Дибиров, М.Д. Принципы «обрыва» панкреонекроза в скорпомощной больнице / М.Д. Дибиров, Л.Д. Домарев, Е.А. Шитиков, А.И. Исаев, Г.С. Карсотьян // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. - 2017. - №1. - С.73 - 77.
51. Дибиров, М.Д. Особенности этиологии и патогенеза панкреатогенного сепсиса / Дибиров М.Д., Хачатрян Н.Н., Шихахмедов Р.П., Шамсудинов О.Д., Магомедов З.К. // Инфекции в хирургии. – 2017. - №2. – С. 15-20.
52. Дибиров, М.Д. Принципы профилактики и лечения панкреатогенного сепсиса / Дибиров М.Д., Хачатрян Н.К., Магомедов З.К., Шихахмедов Р.П., Шамсудинов О.Д. // Инфекции в хирургии. – 2017. - №2. – С. 21-24.
53. Дибиров, М.Д. Диагностика и лечение билиарного панкреатита / М.Д. Дибиров, Н.Н. Хачатрян, Л.В. Жлмарев, М.В. Косаченко, М.М. Эльдерханов, М.Р. Хаконов, А.А. Ашимова, Т.А. Атаев // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т.16. - №1-2. – С. 97-100.
54. Дибиров, М.Д. Диагностика, профилактика и лечение ЭРХПГ-индуцированного панкреатита / М.Д. Дибиров, Л.В. Домарев, М.Р. Хаконов, М.М. Эльдерханов, М.А. Васильева, М.В. Косаченко, А.А. Ашимова, Т.А. Атаев // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т.16. - №1-2. С. 106-108.
55. Дибиров, М.Д. Панкреатит-ассоциированные повреждения легких и плевры / Дибиров М.Д., Хачатрян Н.Н., Исаев А.И., Магомедалиев А.М., Шихахмедов Р.П., Буадзе У.Г., Алимухамедова Л.Н. // Инфекции в хирургии. – 2021. - №1-2. – С. 13-15.
56. Дибиров, М.Д. Диагностика, профилактика и лечение панкреатогенных повреждений легких и плевры / Дибиров М.Д., Верткин А.Л., Хачатрян Н.Н.,

Магомедалиев А.М., Шихахмедов Р.П. // Инфекции в хирургии. – 2021. - №1-2. – С. 16-18.

57. Дибиров, М.Д. Проблемы панкреонекроза. Синдромный принцип в ускоренном лечении (протокол) / Дибиров М.Д., Хачатрян Н.Н., Исаев А.И., Магомедалиев А.М., Алимухамедова Л.Н., Камилова Э.О., Шихахмедов Р.П. // Инфекции в хирургии. – 2021. - № 1-2. – С. 19-25.

58. Дибиров, М.Д. Патогенез и этиотропное лечение панкреатит ассоциированных респираторных нарушений / Дибиров М.Д., Васюк Ю.А., Шихахмедов Р.П., Алимухамедова Л.Н. Материалы VII съезда хирургов Юга России. – Пятигорск. – 2021. – С. 121-122.

59. Дибиров, М.Д. Пути профилактики осложнений панкреонекроза / Дибиров М.Д., Шихахмедов Р.П., Алимухамедова Л.Н., Камилова Э.О., Магомедалиев А.М. // Материалы VII съезда хирургов Юга России. – Пятигорск. – 2021. – С. 130-131.

60. Дибиров, М.Д. Панкреатогенные повреждения легких и плевры: современное состояние проблемы / Дибиров М.Д., Хачатрян Н.Н., Исаев А.И., Магомедалиев А.М., Шихахмедов Р.П., Буадзе У.Г., Алимухамедова Л.Н. // Актуальные вопросы хирургии. Сборник статей, посвященный 90-летию со дня рождения почетного профессора КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России Маркса Израилевича Гульмана. – Красноярск. - 2021. – С. 53-58.

61. Дибиров, М.Д. Профилактика, диагностика и лечение панкреатогенных повреждений легких и плевры / Дибиров М.Д., Верткин А.Л., Хачатрян Н.Н. Магомедалиев А.М., Шихахмедов Р.П. // Актуальные вопросы хирургии. Сборник статей, посвященный 90-летию со дня рождения почетного профессора КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России Маркса Израилевича Гульмана. – Красноярск. - 2021. – С. 59-64.

62. Дюжева, Т.Г. Минимально-инвазивные вмешательства при стерильных жидкостных скоплениях у больных панкреонекрозом / Т.Г. Дюжева, А.В. Шефер, Е.В. Джус, И.А. Семененко, А.Е. Котовский, Л.В. Платонова, Э.И. Гальперин // «Успенские чтения» Материалы научно- практической конференции врачей

России с международным участием, посвященной 60-летию кафедры общей хирургии Тверского государственного медицинского университета. – Тверь. - 2015 - С.43.

63. Дюжева, Т. Т. Внутривнутрибрюшная гипертензия у больных тяжелым острым панкреатитом / Т. Г. Дюжева, А. В. Шефер // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. - 2014. - № 1. - С. 21 - 29.

64. Ермолов, А. С. Диагностика и лечение острого панкреатита / А. С. Ермолов, П. А. Иванов, Д. А. Благовестнов, А. В. Гришин, В. Т. Андреев. // Москва. —Издательство: Видар - М. - 2013. - С. 384.

65. Заривчацкий, М.Ф. Рациональная хирургическая тактика в лечении деструктивных форм острого панкреатита / М.Ф. Заривчацкий, С.В. Смоленцев, А.А. Смольков, Г.М. Богатырева // Материалы XX юбилейного международного конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». – Донецк: Б.и., 2013 – С. 172-173.

66. Затевахин, И.И. Панкреонекроз. Цициашвили М.Ш., Будурова М.Д., Алтунин А.И. (диагностика, прогнозирование лечения) // Монография. М. 2007.

67. Зубрицкий, В. Ф. Внутривнутрибрюшная гипертензия и панкреатогенный перитонит / В. Ф. Зубрицкий, М. В. Забелин, А. П. Колтович, А. Л. Левчук, А.Т. Айрапетян, И. В. Голубев, Г. П. Розберг, Д. Н. Коренев // Анналы хирургической гепатологии. — 2016. — Т 21. — № 4. — С. 41 — 46.

68. Ибрагимов, С.Х. Ибадов Р.А. Панкреатит ассоциированное повреждение легких. // Вестник экстренной медицины. - 2017 – Т.10 - №2 – С. 120-125.

69. Ивануса, С.Я. Современные представления о патогенезе, диагностике и хирургическом лечении билиарного панкреатита / Ивануса С.Я., Лазуткин М.В., Шершень Д.П., Елисеев А.В., Бояринов Д.Ю. // Вестник хирургии. - 2017 – Т.176 - №1 – С. 120-124.

70. Ившин, В.Г. Чрескожное лечение больных панкреонекрозом и распространенным парапанкреатитом. Тульская технология / В.Г. Ившин, М.В. Ившин. – Тула: Гриф и К, 2013. – 128с.

71. Каримов, Ш.И. Оптимизация хирургической тактики при панкреонекрозе / Ш.И. Каримов, М.Ш. Хакимов, А.А. Асраров, У.Х. Давлатов, Ш.Т. Холматов // Неотложная хирургия и инфекции в хирургии Межведомственного научного совета по хирургии РАМН и Минздравсоцразвития РФ: материалы VII Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием совместно с Пленумом проблемных комиссий. Красноярск. 2012; С. – 116-120.

72. Коган, И.И. Профилактика и лечение гнойных осложнений при деструктивном панкреатите / И.И. Каган, Б.С. Жакиева, А.А. Калиев // Вести, экспериментальной и клинической хирургии. - 2012 – Т5 - №3 – С.552-554.

73. Колотушкин, И.А. Влияние Октреотида на результаты лечения больных панкреонекрозом: автореферат дис. к.м.н. 10.01.17 / Колотушкин И.А. – Ярославль, 2015. – 25 с.

74. Котив, Б.Н. Минимально инвазивные методы в профилактике и лечении инфицированного панкреонекроза / Б.Н. Котив, С.Я. Явануса, И.И. Дзидзава, М.В. Лазуткин, С.А. Алентьев, Д.П. Шершень, О.В. Федун, А.В. Смородский, Р.Ф. Абдурахманов // Материалы пленума ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Самара: Б.и., 2015. – С. 68-69.

75. Кубышкин, В.А. Вопросы классификации острого панкреатита / Кубышкин В.А., Мороз О.В., Степанова Ю.А. // Анналы хирургической гепатологии. - 2012 -Т 17 – №2- С. - 8.

76. Кулезнева, Ю.В. Чрескожные вмешательства при гнойнонекротических осложнениях панкреонекроза / Ю.В. Кузнецова, О.В. Мороз, Р.Е. Израйлов, Е.А. Смирнов, В.П. Егоров // Анналы хирургической гепатологии. - 2015. – Т 20 - №2 – С. 90-97.

77. Кульчиев, А.А. Этиопатогенетические вопросы лечения острого панкреатита / А.А. Кульчиев, А.А. Морозов, С.В. Тигиев // Вести, хирургической гастроэнтерологии. - 2013. - №3 – С. 25-32.

78. Лубянский, В.Г. Коррекция регионального кровообращения в комплексном лечении больных острым панкреатитом / В.Г. Лубянский, А.Г. Арутюнян, А.Р. Алиев // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2014 - №3 - С. 86-91.
79. Лупальцов, В.И. Новые подходы к снижению развития острого панкреатита после эндоскопической панкреатохолангиографии / Лупальцов В.И., Скалий Н.Н. // *Материалы XXIV Международного конгресса гепатобилиарных хирургов стран СНГ: Санкт-Петербург 18-20 сентября. 2019: С. 18-19.*
80. Малков, И.С., Зайнутдинов А.М., Киришин А.П., Закиров А.М., Халилов Х.М. Малоинвазивные вмешательства в лечении больных локализованными инфицированными формами панкреонекроза. *Анналы хирургии*. - 2005. - №4 - С. 47-50.
81. Мерзликин, Н. В. Панкреатит / Н. В. Мерзликин, Н. А. Бражникова, В. Ф. Цхай. // *Издательство: ГЭОТАР — Медиа. — Москва. — 2014. — С. 528.*
82. Мизгирев, Д.В. Осложнения и летальность при миниинвазивном лечении острого некротического панкреатита / Д.В. Мизгирев, Б.Л. Дуберман, А.М. Эпштейн // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2014. - Т 19 - №2 - С.66-71.
83. Михайлусов, С.В. Камень большого сосочка двенадцатиперстной кишки и острый панкреатит / С.В. Михайлусов, Е.В. Моисеевкова, М.М. Мисроков // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2015. - Т 20 - №1 - С. 90-96.
84. Михайлусов, С.В. Миниинвазивные вмешательства под контролем УЗИ при панкреонекрозе / С.В. Михайлусов, Е.В. Моисеевкова, Р.Ю. Тронин // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2014. - Т 19 - №2 - С. 72-78.
85. Мумладзе, Р.Б. Новые аспекты лечения острого панкреатита. Мумладзе Р.Б., Чудных С.М., Сельцовский А.П., Соловьев Н.А. М. - 2013. - С. 223.
86. Мыльников, А.Г. Энтеральное зондовое питание и селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта в лечении острого деструктивного панкреатита / А.Г. Мыльников, С.Г. Шаповальянц, А.Г. Паньков // *Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова*. - 2012. - № 2 - С.37-41.
87. Мусаев, А. И, Эффективность коррекции синдрома системной воспалительной реакции при тяжелых формах острого панкреатита / Мусаев, А.И.,

Ибрагимов Д. С. Тезисы докладов XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных _ хирургов стран СНГ. - Санкт — Петербург — 2017. — С. 69 — 70.

88. Национальные клинические рекомендации по острому панкреатиту 2015 г. [Электронный ресурс] / С.Ф. Багненко, Д.А. Благовестников, В.А. Вишняковский, Э.А. Гальперин, В.Р. Гольцов, М.В. Дагилев, М.Д. Дибиров, Т.Г. Дюжева, И.И. Затевахин, В.Г. Ившин, М.П. Королев, В.А. Кубышкин, Н.А. Майстренко, Ю.С. Полушин, М.И. Прудков, С.А. Совцов, М.И. Филимонов, М.Ш. Цициашвили, А.В. Шабунин. // – 2015. – С. 47. Режим доступа: общество хирургов.рф/stranica-pravlrnija/unkr/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/nacionalnye-klinicheskie-rekomendaci-po-ostromu-pankreatitu.

89. Панченков, Д. Н. Профилактика острого панкреатита при транспапиллярных эндоскопических вмешательствах / Д. Н. Паиченков, Ю. В. Иванов, Д. В. Сазонов, О. Р. Шабловский, Н. П. Истомин // Анналы хирургической гепатологии. — 2017. — Т 22. — № 2. — С. 80 — 88.

90. Приказ №83 Департамента здравоохранения г Москвы «О единой тактике диагностики и лечения острых хирургических заболеваний органов брюшной полости в лечебных учреждениях Департамента здравоохранения города Москвы». Москва. — 2017. — С. 32.

91. Плеханов, А.Н. Патологические механизмы печеночной недостаточности при остром панкреатите / Плеханов А.Н., Решетников Д.И. // Материалы XXIV Международного конгресса гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ: Санкт-Петербург 18-20 сентября. 2019. - С. 32-33.

92. Прудков, М. И. Региональная маршрутизация оказания медицинской помощи больным острым панкреатитом тяжелой степени / М. И. Прудков, Ф. В. Галимзянов, А. Л. Левит // Тезисы докладов XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. — Санкт — Петербург. — 2017. — С. 73 — 74.

93. Прудков М.И. Эволюция инфицированного панкреонекроза, топическая диагностика и лечение гнойных осложнений / М.И. Прудков, Ф.И. Галимзянов // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2012. - Т17 - №2 – С.42-49.
94. Пугаев А.В. Острый панкреатит / А.В. Пугаев, Е.Е. Ачкасов. – М.: ИНФРА-М, 2019. – 179 с.
95. Ребров А.А., Чрескожные дренирующие операции под контролем УЗИ в лечении больных ферментативным перитонитом при остром панкреатите тяжелого течения / А.А. Ребров, Д.Ю. Семенов, В.В. Мельников, П.П. Ткач // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2012. – Т 17 -№3 – С.100-103.
96. Ревшвили А.Ш. Состояние экстренной хирургической помощи в российской Федерации / А.Ш. Ревшвили, А.В. Федоров, В.П. Сажин // *Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова*. - 2019. - №3 - С.88-97.
97. Резолюция XX международного конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2013. – Т 18 - №4 – С.131-134.
98. Ризаев К.С. Оптимизация диагностики и лечения острого панкреатита / К.С. Ризаев, Б.К. Алтиев, Ш.Э. Баймурадов // *Материалы XXIV международного конгресса ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии»*. – Санкт-Петербург: Б.и., 2017. – С.73-74.
99. Рогаль М. Л. Лечение и диагностика пациентов с панкреонекрозом, осложненным толстокишечными свищами / М. Л. Рогаль, С. В. Новиков, А. М. Кузьмин // *Тезисы докладов XXV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ*. — Санкт — Петербург. — 2017. — С.74.
100. Родоман Г.В. Пункция ограниченных скоплений асептической жидкости в лечении больных острым некротическим панкреатитом / Г.В. Родоман, Т.И. Шалаева, Н.Л. Сосикова // *Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова*. - 2012 - №3 – С.43-48.

101. Романов Э. И. Факторы риска летального исхода при панкреонекрозе / Э. И. Романов, П. С. Зубеев, М. К. Рыжов, А. А. Бодров // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. — 2014. — Т. 173. — № 4. — С. 39 — 42.

102. Росстальная А.Л. Острое повреждение легких: спорные вопросы и нерешенные проблемы (обзор литературы) / Д.М. Сабиров, Р.Н. Акалаев, В.Х. Шарипова, М.Л. Росстальная // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2016. - №3. – С.66-72.

103. Рубцов М.А. Сывороточные маркеры в диагностике тяжелого панкреатита / М.А. Рубцов, Я.П. Абдулаев, Ш.И. Галеев // Пироговская хирургическая неделя: материалы форума. = СПб.: Б.и., 2011. – С. 348.

104. Саганов В.П. Дифференциально-диагностический подход к лечению острого деструктивного панкреатита: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.01.17 / Саганов В.П. – Новосибирск, 2014. – 34 с.

105. Самарцев В.А. Возможности ультразвукового исследования при остром панкреатите / В.А. Самарцев, Д.А. Минеев, П.Я. Сандаков // Материалы XX юбилейного международного конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». - Пермь: Б.и., 2014. – С. 224-225.

106. Сандаков П.Я. Хирургическое и консервативное лечение больных острым панкреатитом / П.Я. Сандаков, В.А. Самарцев, Д.А. Минеев // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. – 2014. - №10 – С.56-63.

107. Семенов Д.Ю. Сравнение шкал для оценки степени тяжести острого панкреатита / Д.Ю. Семенов, А.Н. Щербюк, С.В. Морозов // Вестник хирургии. - 2020. - №1. – С. 31-38.

108. Скутова С.Ю. Вопросы лечебно-диагностической тактики и прогнозирования септических осложнений при остром деструктивном панкреатите / В.А. Скутова, С.Ю. Абросимов, С.А. Касумьян // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2012. Т14 - №4 – С. 351-357.

109. Совцов С. А. Стоит ли менять основные принципы хирургической тактики при тяжелых формах острого панкреатита? / С.А. Совцов // Тезисы

докладов XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. — Санкт - Петербург. — 2017. — С.82 — 83.

110. Тарасенко В. С. Коррекция эндотоксикоза у больных панкреонекрозом / В. С. Тарасенко, В. Д. Лазарев, В. Е. Проскуряков // Тезисы докладов XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. — Санкт — Петербург. — 2017. — С.84 — 85.

111. Тарасенко В.С. Результаты использования пункционно-катетерного способа в комбинированном лечении панкреонекроза. / В.С. Тарасенко, Т.С. Рахмаев, А.А. Копейкин, Д.А. Никитин, И.В. Баконина, И.А. Луньков, Н.В. Радионова, А.В. Стрижева // Материалы пленума правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Тюмень: Б.и., 2014. – С. 71-72.

112. Тищенко А.М. Изменение тактики лечения острого панкреатита в свете пересмотра классификации Atlanta 2012 года / А.М. Тищенко, Е.В. Мушенко, Р.М. Смилило // Новости хирургии. - 2015. – Т 23 - №6 – С.693-701.

113. Урядов С.Е. Возможности эндоскопической назоеюнальной интубации в коррекции синдрома кишечной недостаточности при панкреонекрозе / С.Е. Урядов, Е.Ю. Дубякова, Н.Ю. Стекольников // Фундаментальные исследования. - 2015. – Т.1 - №1 – С.150-153.

114. Федоров А.Г. Осложнения эндоскопических транспапаллярных вмешательств и способы их профилактики и лечения: обзор литературы /Федоров А.Г., Давыдова С.В., Климов А.Е. // Неотложная медицинская помощь. - 2012. - Т14 - №3 – С.29-35.

115. Хрупкин В.И. Острый панкреатит. Результаты хирургического лечения / В.И. Хрупкин, А.Н. Афанасьев, В.В. Фролков // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2013. - Т6 - №2 – С.227-233.

116. Шабунин А.В. Оптимальное лечение острого панкреатита в зависимости от «модели» панкреонекроза / А.В. Шабунин, А.Ю. Лукин, Д.В. Шиков // Анналы хирургической гепатологии. - 2013. - Т18 - №3 – С.70-78.

117. Шабунин А. В. Панкреонекроз. Диагностика и лечение / А. В. Шабунин, А. В. Арбалинский, А. Ю. Лукин. — Москва; Издательство: Эксмо. — 2014. — С. 95.

118. Ярощцкий А.И., Грициан А.И., Авдеев С.Н., Власенко А.В., Еременко А.А., Заболотских И.Б., Зильбер А.П., Киров М.Ю., Проценко Д.Н., Солодов А.А. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»). Анестезиология и реаниматология. – 2020. - Т2 - С.5-39.

119. Acharya C. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis / C. Acharya, S. Navina, V. P. Singh // *Pancreatology*. — 2014. — Vol. 14. — Ne 5. — P. 403 — 408.

120. Alsfasser G, Schwandner F, Pertschy A, Hauenstein K, Foitzik T, Klar E. Treatment of necrotizing pancreatitis; redefining the role of surgery. - *World J Surg*. - 2012 Т36 - №1142-7.

121. Amin S There is no advantage to transpapillary pancreatic duct stenting for the transmullar endoscopic drainage of pancreatic fluid collections: a metaanalysis. / S. Amin, D. J. Yang, A. L. Lucas // *Clinical Endoscopy*. — 2017. — Vol. 50. — Ne 4. — P. 388 — 394.

122. Avanesov M. Diagnosing acute pancreatitis — Clinical and radiological characterisation of patients without threefold increase of serum lipase / M. Avanesov, A. Loser, S. Keller, J. M. Weinrich, S. Lagmani, G Adam, M. Kami, J. Yamamura // *Europe Journal Radiology*. — 2017. — Vol. 95. — P. 278 — 285.

123. Babu R. Y. Predictors of surgery in patients with severe acute pancreatitis managed by the step—up approach / R. Y. Babu, R. Gupta, M. Kang // *Annals of surgery*. 2013.— V. 257. — P. 737 — 750.

124. Banks P. A. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P. A. Banks, T. L. Bollen, C. Dervenis // *Gut*. - 2013. — Ne 1. — P. 102.

125. Banks PA, Martin L. Fruman Practice Guidelines in Acute Pancreatitis (Am. Gastroenterol. - 2016. - V.101. - P 2379-2400.
126. Banks PA, Bollen T.L., Dervenis S., Guzzen H.G., Johnson S.D., Sarr M.G., et al. Working group on classification of acute pancreatitis. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the classification and definitions of Atlanta based on international consensus. Intestin. - 2013. - №62 – P.102-111.
127. Bendersky V.A. Necrotizing pancreatitis: challenges and solutions / V. A. Bendersky. M. K. Mallipeddi, A. Perez, T. N. Pappas // Clinical and experimental gastroenterology. — 2016. - Vol. 9 – P. 345 – 350.
128. Bello B, Matthews JB. Minimally invasive treatment of pancreatic necrosis. World J Gastroenterol. - 2012. - Vol. 18 - №6829-35.
129. Boone B, Zureikat A, Hughes SJ, Moser AJ, Yadav D, Zeh HJ, et al. Abdominal compartment syndrome is an early, lethal complication of acute pancreatitis. Am Surg. - 2013. - Vol. 79 -№601-7.
130. Castoldi L, De Rai P, Zerbi A, Frulloni L, Uomo C, Gabbrielli A, et al. Proinf-AISP (Progetto Informatizzato Pancreatite Acuta, Associazione Italiana per lo Studio del Pancreas) Study Group. Long term outcome of acute pancreatitis in Italy: results of a multicentre study. Dig Liver Dis. - 2013. - №45 – P. 827-32.
131. Chang K, Lu W, Zhang K, Jia S, Li F, Wang F, et al. Rapid urinary trypsinogen-2 test in the early diagnosis of acute pancreatitis: a metaanalysis. Clin Biochem. - 2012. - Vol. 45 - №1051 – 6.
132. Choi J. H. Clinical relevance of the revised Atlanta classification focusing on severity stratification system / J. H. Choi, M. H. Kim, D. Oh // Pancreatology. — 2014. — Vol. 14. — № 5. —P. 324 — 329.
133. Di M. Y. Prediction Models of Mortality in Acute Pancreatitis in Adults: A Systematic Review / M. Y. Di, H. Liu, Z. Y. Yang, P. A. Bonis, J. L. Tang, J. Lau // An International Medical. — 2016. — Vol. 165. — Ne 7. — P. 482 — 490.
134. Fan, Yang. Prevention of severe acute pancreatitis with octreotide in obese patients: a prospectivemulti-centrer randomized controlled trial // Fan Yang, Hao Wu, Yanqing Li at all / Pancreas. -2012. -Nov. -41(8) -P. 1206-1212.

135. Gomes C.A. Severe acute pancreatitis: eight fundamental steps revised according to the “Pancreas” acronym / Gomes C.A., Di Saverio S., Sarteli M. et al. // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2020. – 11.- P.1-5.
136. Haydock MD, Mittal A, Wilms HR, Phillips A, Petrov MS, Windsor JA. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody is guess. *Ann Surg.* - 2013. - Vol. 257 - №182-188.
137. Hirota M, Mayumi T, Shimosegawa T. Acute pancreatitis bundles: 10 clinical regulations for the early management of patients with severe acute pancreatitis in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* - 2014. - №21 – P. 829-830.
138. Holodinsky JK, Roberts DJ, Ball CG, Blaser AR, Starkopf J, Zygun DA, et al. Risk factors for intra—abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome among adult intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* – 2013. - №17. – P.249.
139. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Working group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. *Pancreatology.* 2013. -№13- e1-e15.
140. Ikeura T. Validation of the efficacy of the prognostic factor score in the Japanese severity criteria for severe acute pancreatitis: A large multicenter study / T. Ikeura, M. Horibe, M Sanui // *United European Gastroenterology Journal.* — 2017. — Vol. 5. — Ne 3. — P. 389 — 397.
141. International Consensus Guidelines for Nutrition Therapy in Pancreatitis. Jay M. Mirtallo, Alastair Forbes, Stephen A. McClave, Gordon L. Jensen, Dan L. Waitzberg, Andrew R. Davies and for the International Consensus Guideline Committee Pancreatitis Task Force *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* – 2012. - №36.-P.284.
142. Jacob AO, Stewart P, Jacob O. Early surgical intervention in severe acute pancreatitis: Central Australian experience. *ANZ J Surg.* - 2014; doi; 10.1111 /ans.12707.
143. Jang J. W. Factors and outcomes associated with pancreatic duct disruption in patients with acute necrotizing pancreatitis / J. W. Jang, M. H. Kim, D. // *Pancreatology.* — 2016. — Vol. 16. — № 6. — P. 958 — 965.

144. Jiang K, Huang W, Yang XN, Xia Q. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis, *World J Gastroenterol.* - 2012. - Vol. 8 – P.279-284.
145. Jin T, Huang W, Jiang K, Xiong JJ, Xue P, Javed MA, et al. Urinary trypsinogen-2 for diagnosing acute pancreatitis: a metaanalysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* - 2013. - №12 – P.355—362.
146. Lee TH, Moon JH, Choi HJ, Han SH, Cheon YK, Cho YD, et al. Prophylactic temporary 3F pancreatic duct stent to prevent post-ERCP pancreatitis in patients with a difficult biliary cannulation: a multicenter, prospective, randomized study. *Gastrointest Endosc.* - 2012. - Vol.76 – P.578-585.
147. Li JY, Yu T, Chen GC, Yuan YH, Zhong W, Zhao LN, et al. Enteral nutrition within 48 hours of admission improves clinical outcomes of pancreatitis by reducing complications: a meta-analysis. *PLoS One.* – 2013. - №8. - e64926.
148. Li H. C. Early prediction of intestinal mucosal barrier function impairment by elevated serum prolactinin in rats with severe acute pancreatitis / H. C. Li, X. J.Fan, Y. F. Chen // *Pancreatology.* — 2016. — Vol. 16. — Ne 2. — P. 211 — 217.
149. Mazaki T, Mado K, Masuda H, Shiono M. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pnncre;tins: an updated me analysis. *J Gastroenterol.* - 2014 - Vol.49 - №343-55.
150. Meng W, Yuan J, Zhang C, Bai Z, Zhou W, Yan J, et al. Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreatology.* - 2013 - Vol.13 – P.201-206.
151. Mounzer R, Langmead CJ, Wu BU, Evans AC, Bishehsari F, Muddana V, et al. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* - 2012 - Vol.142 – P.1476-1482.
152. Mourad M. M. Prophylactic antibiotics in acute pancreatitis endless debate / M. M. Mourad, R. Evans, V. Kalidindi, R. Navaratnam, L. Dvorkin, S. R. Bramhall // *Annals of the Royal College of the Surgeons of the England.* – 2017. – Vol. – 99. - №2. – P.107 – 112.

153. Mustafa A, Begaj I, Deakin M, Durkin D, Corless DJ, Wilson R. et al. Long-term effectiveness of cholecystectomy and endoscopic sphincterotomy in the management of gallstone pancreatitis. // *Surg Endosc.* - 2014 - Vol.28 – P.127-33.
154. Otsuki M, Takeda K, Matsuno S, Kihara Y, Koizumi M, Hirota M, et al. Criteria for the diagnosis and severity stratification of acute pancreatitis. // *World J Gastroenterol.* - 2013 - Vol.19 - P.5798 - 5805.
155. Pezzilli R, Zerbi A, Di Carlo V, Bassi C, Delle Fave GF. Working Group of the Italian Association for the Study of the Pancreas on Acute Pancreatitis. Practical guidelines for acute pancreatitis. // *Pancreatology.* - 2010 - Vol.10 – P.523—535.
156. Phillip V. Early phase of acute pancreatitis: Assessment and management / V. Phillip, J. M. Steiner, H. Aigul // *World Journal Gastrointestinal Pathophysiology.* — 2014. — Vol. 15. — Ne 3. —P. 158 — 168.
157. Poma EM, Olascoaga FZ, Petrovy MS, Soto SN, Santos CL, Alava FM, et al. Group—PSAP 2012. GTEI—SEMICYUC. SEMICYUC 2012. Recommendations for intensive care management of acute pancreatitis. *Med Intensiva.* - 2013 - №37 – P.163—179.
158. Portelli M. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management / M. Portelli, C.D. Jones // *Hepatobiliary pancreatic diseases international.* — 2017.— Vol. 16 (2). — P.155 — 159.
159. Pupelis G, Plaudis H, Zeiza K, Drozdova N, Mukans M, Kazaka I. Early continuous veno-venous haemofiltration in the management of severe acute pancreatitis complicated with intra-abdominal hypertension: retrospective review of 10 years 'experience. *Ann Intensive Care.* – 2012. -№2 - S21.
160. Randial Pérez LJ, Femando Parra J, Aldana DG. The safety of early laparoscopic cholecystectomy (<48 hours) for patients with mild gallstone pancreatitis: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Cir Esp.* - 2014 - Vol.92 -P.107-113.
161. Rui W. High-dose versus low-dose octreotide in treatment of acute pancreatitis: randomized controlled trial. / Wang Rui, Fan Yang, Wu Hao et all. // *Peptides.* - 2013. – №40. – P.57 – 64.

162. Sarr MG. The new revised classification of acute pancreatitis 2012 / MG Sarr, PA Banks, TL Bollen, C Dervenis // *The surgical clinics of North America*. – 2012. – Vol.93 - №3 – P.549-562.
163. Sar MG. Early fluid "resuscitation/therapy" in acute pancreatitis: which fluid? What rate? What parameters to gauge effectiveness? // *Ann Surg*. 2013. - Vo. 257 - №1 – P.89-90.
164. Seta T. Treatment of acute pancreatitis with protease inhibitors administered through intravenous infusion: an updated systematic review and meta-analysis. / T Seta, Y Noguchi, S Shikata, T Nakayama // *BMC Gastroenterol*. - 2014. - №14 – P.102.
165. Shen HN. The effect of hospital volume on patient outcomes in severe acute pancreatitis. / HN Shen, CL Lu, CY Li // *BMC Gastroenterol*. - 2012 - №12 -P.112.
166. Shyu JY. Necrotizing pancreatitis: diagnosis, imaging, and intervention. / JY Shyu, NL Sainani, VA Sahni, JF Chick, NR Chauhan, DL Conwell, et al. // *RadioGraphics*. - 2014. - Vol.34 – P.18—39.
167. Sofuni A. Endoscopic pancreatic duct stents reduce the incidence of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients. / A Sofuni, H Maguchi, T Mukai, H Kawakami, A Irisawa, K Kubota, et al. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011. Vol. 9 – P. 851-858.
168. Sorrentino L. Combined totally mini — invasive approach in necrotizing pancreatitis: a case report and systematic literature review / L. Sorrentino, O. Chiara, M. Mutignani, F. Sammartano, P. Brioschi, S. Cimbanassi // *World Journal Emergency Surgery*. — 2017. — Vol. 12. — № 16. —P. 1 — 14.
169. Sun E. Poor compliance with ACG guidelines for nutrition and antibiotics in the management of acute pancreatitis: a North American survey of gastrointestinal specialists and primary care physician. / E Sun, M Tharakan, S Kapoor, R Chakravarty, A Salhab, JM Buscaglia, et al. // *J Pancreas*. - 2013. - Vol.14 – P.221-227.
170. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. / S Tenner, J Baillie, J DeWitt, SS Vege // *Am J Gastroenterol*. - 2013. - Vol.108 – P.1400—1415.

171. Thoeni RF. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment // *Radiology*. - 2012 - Vol. 262 – P.751—764.
172. Tina Jafari, Awat Feizi, Gholamreza Askari, Aziz A. Fallah. Parenteral immunonutrition in patients with acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2014 May 28. Doi: 10.1016/j.clnu.2014.05.008.
173. Umopathy C. Natural history after acute necrotizing pancreatitis: a large US tertiary care experience / C. Umopathy, A. Raina, S. Saligram // *Journal Gastrointestinal Surgery*. — 2016. — Vol. 20. — P. 18 — 44.
174. Valdivielso P. Current knowledge about hypetrichlyceridemic pancreatitis. / P Valdivielso, A Ramirez-Bueno, N Ewald // *Eur J Intern Med*. - 2014 - Vol.25 – P.689-694.
175. Van Brunschot S. Abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis: a systematic review. / S Van Brunschot, AJ Schut, SA Bouwense, MG Besselink, OJ Bakker, H Van Goor, et al. // *Pancreas*. - 2014 - Vol.43 - P.665-674.
176. Ven P. Early phase of acute pancreatitis: Assessment and management / P Ven, JM Steiner, H Algul // *World J Gastrointest Pathophysiol*. - 2014. - №5– P.158-168.
177. Wei A. L. Early complications after interventions in patients with acute pancreatitis. / Wei A.L., Guo Q., Wang M.J. et al. // *World J Gastroenterol*. - 2016. – 22(9). – P. 2525-2536.
178. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence—based guidelines for the management of acute pancreatitis. // *Pancreatology*. - 2013 - №13 - P.1—15.
179. Xu J. Management of abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis patients with early continuous veno-venous hemofiltration / J Xu, X Tian, C Zhang, M Wang, Y Li // *Hepatogastroenterology*. - 2013 - №60 – P. 1749-1752.
180. Zaheer A. The revised Atlanta classification for acute pancreatitis: updates in imaging terminology and guidelines / A Zaheer, VK Singh, RO Qureshi, EK Fishman // *Abdom Imaging*. - 2013 - №38 – P.125—36.

181. Zhou M. The efficacy of continuous regional intra-arterial infusion in the treatment of infected pancreatic necrosis / M Zhou, B Chen, H Sun, X Chen, Z Yu, H Shi, et al. // *Pancreatology*. - 2013 – Vol.13 – P.212-215.