ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

Магомедхайиров Шамиль Магомедхайирович

# Методы профилактики, диагностики и лечения стресс-повреждений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с панкреонекрозом

3.1.9. Хирургия

(медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

Гаджимурадов Расул Увайсович

Москва – 2025

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ ..... 4

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СТРЕСС-ПОВРЕЖДЕНИЙ ЖКТ ПРИ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). ..... 12

1.1. Патогенез острых эрозивно-язвенных поражений желудка и 12 – перстной кишки при остром панкреатите ..... 12

1.2. Клинико-диагностическая картина острых эрозивно-язвенных ..... 20

1.3. Современные подходы к стратификации риска и оценке тяжести ..... 27

1.4. Профилактика и лекарственная терапия острых эрозивно-язвенных поражений желудка и 12 - перстной кишки ..... 28

1.5. Хирургические методы профилактики и лечения острых эрозивно-язвенных поражений желудка и 12 - перстной кишки ..... 34

1.6. Заключение по обзору литературы ..... 37

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ..... 39

2.1. Общая характеристика клинического материала ..... 39

2.2. Методы клинико-лабораторной диагностики ..... 42

2.3. Оценка тяжести состояния больных и прогноза исхода основного заболевания ..... 44

2.4. Особенности проведения ЭГДС. Оценка гемостатического арсенала ..... 51

2.5. Лечебные алгоритмы основной и контрольной групп ..... 54

2.6. Применение транексамовой кислоты в исследовании ..... 55

2.7. Статистическая обработка данных ..... 56

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА ..... 57

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ..... 69

4.1. Основные принципы профилактической терапии эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны при тяжелом остром панкреатите ..... 69

4.2. Характеристика клинических групп и анализ полученных результатов в основной группе и группе сравнения..... 73

4.3. Клинические примеры ..... 87

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ..... 98

ВЫВОДЫ ..... 112

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... 114

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... 115

Список литературы ..... 117

# ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность темы и степень ее разработанности

Панкреонекроз остаётся одним из наиболее грозных осложнений острого панкреатита: гибель ткани поджелудочной железы и окружающих структур нередко приводит к системным последствиям — полиорганной недостаточности, сепсису, абсцедированию — и определяет крайне неблагоприятный прогноз. По современным данным, летальность при остром панкреатите колеблется в пределах 15–25 %, а у пациентов с осложнёнными и генерализованными формами достигает 30–40 % и выше [29,36,45]. При этом, несмотря на заметные успехи в ранней диагностике и стандартизации лечения, до сих пор не удаётся надёжно прогнозировать индивидуальный риск осложнений и исход заболевания — именно отсутствие валидированных прогностических инструментов остаётся ключевой нерешённой задачей [18].

Особенно остро эта проблема проявляется в контексте стресс-повреждений верхних отделов желудочно-кишечного тракта — одного из частых и потенциально фатальных осложнений панкреонекроза. В критических состояниях поражения ЖКТ регистрируются у 75 % больных (в диапазоне 40–100 %), а риск острых стрессовых язв и кровотечений напрямую зависит от своевременности профилактики и достигает 2–13 % [7,59,77,87,115]. У пациентов с панкреонекрозом этот риск дополнительно усиливается системной воспалительной реакцией (SIRS), полиорганной дисфункцией и тяжёлым эндотоксикозом. При этом значительная часть эрозивно-язвенных изменений протекает бессимптомно и может быть выявлена только посмертно, что искажает реальную статистику и усложняет оценку эффективности стандартных подходов.

Традиционные методы профилактики — ингибиторы протонной помпы (ИПП) и блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов — нередко оказываются недостаточно эффективными у этой категории больных [39]. Именно этот клинический разрыв — между высокой частотой и тяжестью

стресс-индуцированных поражений ЖКТ и ограниченной результативностью общепринятых мер — и определяет актуальность поиска новых, более адресных стратегий ведения пациентов с панкреонекрозом. Это связано с особенностями механизма развития заболевания.

Всё это подчеркивает необходимость разработки новых подходов, основанных на понимании взаимосвязи между панкреонекрозом и повреждением слизистой ЖКТ.

Таким образом, изучение стресс-повреждений верхних отделов ЖКТ у больных с панкреонекрозом является актуальной задачей, решение которой позволит улучшить исходы лечения, снизить количество геморрагических осложнений со стороны ЖКТ и летальность.

Проблема стресс-повреждений ЖКТ у пациентов в критическом состоянии активно изучается как в отечественной, так и в зарубежной литературе. В работах Cook D.J. et al. [95] и Marik P.E. et al. [121] подробно описаны механизмы развития стресс-язв, включая ишемию слизистой, нарушение микроциркуляции и воздействие медиаторов воспаления. Доказана эффективность профилактического применения ИПП и Н2-блокаторов для снижения частоты кровотечений у пациентов в отделениях интенсивной терапии.

Однако большинство исследований посвящены общим группам критических больных, тогда как специфика стресс-повреждений ЖКТ у пациентов с панкреонекрозом изучена недостаточно. В работах отечественных авторов, таких как Шалимов А.А. [78], Ермолов А.С. [32], Савельев В.С. [59], рассмотрены патогенетические аспекты панкреонекроза, включая системные осложнения и эндотоксикоз.

Тем не менее, вопросы взаимосвязи между панкреонекрозом и повреждением слизистой ЖКТ остаются недостаточно исследованными. Существенным ограничением текущих представлений является дефицит данных о влиянии характера панкреонекроза — стерильного либо инфицированного — на риск формирования стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта. В литературе практически не представлены сведения, позволяющие оценить, различается ли

частота и тяжесть эрозивно-язвенных поражений в зависимости от инфекционного статуса очага некроза. Параллельно отсутствует стандартизированный инструментарий для дифференцированной оценки индивидуального риска, без которого невозможно выстроить персонализированные профилактические схемы.

Не определены и чёткие алгоритмы выбора оптимальной стратегии профилактики у пациентов с панкреонекрозом. Остаётся неясным, в каких клинических ситуациях предпочтительнее использовать ингибиторы протонной помпы, а когда — блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов либо альтернативные подходы, такие как раннее энтеральное питание. При этом каждый из методов имеет собственный профиль эффективности и ограничений, а универсальные рекомендации в этой группе больных отсутствуют.

Таким образом, несмотря на обширную научную базу по панкреонекрозу и стресс-индуцированным поражениям ЖКТ, их патогенетическая взаимосвязь изучена недостаточно. Выявленные пробелы диктуют необходимость дальнейших исследований, направленных на детализацию механизмов повреждения слизистой, совершенствование ранней диагностики и разработку персонифицированных лечебно-профилактических алгоритмов.

## Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных со стресс-повреждениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта при панкреонекрозе путем разработки оптимального алгоритма ранней профилактики и лечения.

## Задачи исследования

1. Изучить распространенность и значение стрессовых повреждений верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в развитии и исходе заболевания у пациентов с панкреонекрозом, учитывая возрастные особенности.

2. Определить ключевые предрасполагающие условия развития желудочно-кишечных кровотечений при панкреонекрозе и определить диагностическую значимость различных методов исследования в мониторинге течения панкреонекроза.
3. Изучить динамику изменений микроциркуляции стенки желудка и 12 -перстной кишки у больных с панкреонекрозом.
4. Выявить патоморфологические особенности стресс-повреждений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ у больных с панкреонекрозом.
5. Разработать эффективный алгоритм профилактики и лечения стресс-повреждений верхних отделов ЖКТ у больных с панкреонекрозом на основании изучения ближайших и отдаленных результатов лечения.

## Научная новизна

1. Предложена и внедрена схема эндоскопического мониторинга (ЭГДС) для своевременной диагностики и контроля за состоянием слизистой оболочки ЖКТ, что позволяет своевременно выявлять и предотвращать возможные осложнения.
2. Углубленный анализ патоморфологических изменений слизистой оболочки ЖКТ при различных формах острого панкреатита открывает новые перспективы для понимания механизмов стрессовых повреждений и их связи с панкреонекрозом.
3. Изучено и внедрено использование транексамовой кислоты в составе схем упреждающей терапии стресс-индуцированных повреждений слизистой ЖКТ при панкреонекрозе.

## Теоретическая и практическая значимость работы

Алгоритм профилактики и лечения стресс-повреждений ЖКТ у пациентов с панкреонекрозом опирается на три патогенетически обоснованных компонента:

эндоскопический мониторинг, применение транексамовой кислоты и контроль внутрибрюшной гипертензии. Теоретически это развивает представления о профилактике эрозивно-язвенных поражений как о части комплексной тактики ведения тяжёлых больных — с учётом связи между сроками выявления повреждений и выраженностью системных нарушений. Полученные данные могут стать базой для дальнейших исследований.

На практике алгоритм применим в рутинной работе хирургических и реанимационных отделений. Регламентированный эндоскопический контроль позволяет выявлять изменения слизистой на доклинической стадии, а сочетание медикаментозной и мониторинговой тактики снижает риск фатальных кровотечений. Внедрение подхода способно уменьшить летальность при панкреонекрозе, сократить сроки госпитализации и улучшить качество жизни пациентов в послеоперационном периоде.

## Методология и методы исследования

Исследование проведено в соответствии с традиционными научными подходами и базируется на принципах доказательной медицины. Методология исследования основана на комплексном подходе, включающем проспективное и ретроспективное наблюдение, сравнительный анализ и индивидуализацию терапии. Использованы клинические (оценка тяжести состояния, лабораторные анализы), инструментальные (ЭГДС, УЗИ, КТ) и статистические методы (описательная статистика, логистическая регрессия). Разработанный алгоритм профилактики, диагностики и лечения стресс-повреждений ЖКТ у пациентов с панкреонекрозом позволяет снизить частоту осложнений и улучшить исходы лечения.

## Положения, выносимые на защиту

1. В патогенезе стресс-повреждений ЖКТ у пациентов с панкреонекрозом, играют роль панкреатические ферменты и бактериальная транслокация.
2. Разработанный алгоритм профилактики, диагностики и лечения стресс-повреждений ЖКТ, эффективен в клинической практике.
3. Применение транексамовой кислоты для профилактики стресс-повреждений ЖКТ патогенетически и клинически обосновано.
4. При панкреонекрозе выполнение эндоскопического мониторинга в режиме 1, 3, 5 и 7 сутки эффективно для своевременной диагностики и контроля за состоянием слизистой ЖКТ.
5. Установлены преимущества раннего комбинированного питания для профилактики стресс-повреждений ЖКТ.

## Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в педагогической деятельности кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии в Научно-исследовательском институте стоматологии имени А.И. Евдокимова, федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты проведенного исследования внедрены в практику и активно применяются в работе государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городской клинической больницы имени В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы».

## Степень достоверности и апробация результатов работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на XV съезде хирургов России, (Москва, 2023 г.), Всероссийском междисциплинарном конгрессе «Современная медицина – новые реалии в меняющемся мире» (Москва, 2023 г.), на межкафедральном совещании кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (2024), Научно-практической конференции с международным участием «Инновации в педагогике и хирургии» ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России (Махачкала, 2024 г.).

## Публикации по теме диссертации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 6 научных работ, 4 из которых включены в перечень, утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных выводов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

## Личный вклад диссертанта

В процессе выполнения диссертационной работы автор разработал концепцию исследования, сформулировал цели, задачи и методики для проведения научного анализа, провел изучение отечественных и зарубежных публикаций, связанных с темой исследования.

Автором проведен корреляционный анализ клинических данных 140 пациентов с панкреонекрозом, которым выполнена статистическая обработка и систематизация результатов лабораторных и инструментальных методов диагностики. На основе полученных результатов автор сформулировал выводы, определил элементы научной новизны и разработал практические рекомендации.

Автор подготовил и в соавторстве опубликовал научные работы, отражающие основные результаты проведенного исследования.

## Объем и структура диссертации

Диссертационная работа включает введение, четыре главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, а также перечень использованной литературы. Общий объем работы составляет 134 страницы, содержащих 22 таблицы, 16 иллюстраций. Список литературы состоит из 141 источников, из которых 82 отечественные, а остальные 59 зарубежные.

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СТРЕСС-ПОВРЕЖДЕНИЙ ЖКТ ПРИ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

## 1.1. Патогенез острых эрозивно-язвенных поражений желудка и 12 – перстной кишки при остром панкреатите

Согласно современным научным данным, патогенез эндотоксикоза при острых деструктивных поражениях поджелудочной железы демонстрирует четкую корреляцию с масштабом повреждения органов брюшной полости [34,55,71,80].

Особую роль в этом процессе играют патологические изменения со стороны пищеварительного тракта. Установлено, что выраженность клинических проявлений напрямую зависит от глубины метаболических нарушений и степени дисрегуляции эндокринно-иммунных взаимодействий. Следовательно, чем более выражены деструктивные изменения в поджелудочной железе и длительнее воздействие эндотоксикоза, тем выше вероятность возникновения различных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Желудочно-кишечный тракт часто становится одной из основных зон поражения не только при развитии эндотоксикоза, но и в результате запускаемой им полиорганной дисфункции [54,55]. При этом своеобразным триггером, можно сказать «катализатором», следует считать микробную транслокацию в проксимальные отделы пищеварительного тракта из дистальных, что и способствует поддержанию, пролонгации и прогрессированию энтеральной недостаточности как компонента полиорганной.

Среди прочих проявлениями синдрома полиорганной недостаточности (СПН) следует считать кровотечения пищеварительного тракта, в том числе из верхних отделов: пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка [13,95,121].

Вместе с тем, возникновение геморрагических проявлений, согласно отдельным научным данным, не всегда коррелирует с выраженностью СПН и может отмечаться даже при его минимальной клинической симптоматике, а частота регистрации осложнения варьирует в пределах от 3% до 75% [57]. При этом

возрастает не только риск развития летального исхода, но и длительность стационарного, а зачастую и реанимационного этапа лечения, что сопряжено с прямыми затратами, а также присоединением госпитальной флоры и замыканием «порочного круга» [13,96,117].

Постепенно, в первой половине XX века формулируются основные состояния, при которых реализуется эрозивно-язвенное поражение слизистой гастродуоденальной зоны: термическая, механическая травма, неврологические нарушения, хирургические вмешательства и сепсис [13,35,71].

Повсеместное внедрение гибкой эндоскопии способствовало лавинообразному росту количества сообщений о гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражениях [32,51,52,55,63].

На сегодняшний день в научной базе отсутствуют надёжные эпидемиологические сведения о частоте эрозивно-язвенных изменений гастродуоденальной зоны у пациентов хирургического профиля. Особенно остро проблема неопределённости стоит применительно к лицам в критическом состоянии, нуждающимся в интенсивной терапии. Литературные данные демонстрируют значительную неоднородность в оценке распространённости этой патологии: показатели варьируют в очень широком диапазоне — от 3 % до 75 % [52,56,93].

Такая выраженная вариабельность обусловлена методологическими особенностями верификации поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. В рутинной клинической практике подобные изменения зачастую фиксируются лишь при возникновении серьёзных осложнений — таких как кровотечения или перфорации. Альтернативный путь выявления — случайная детекция во время инструментальных исследований, проводимых по иным клиническим показаниям.

Многофакторная природа патогенеза острых эрозий и язв до сих пор остаётся недостаточно раскрытой, что поддерживает высокий уровень дискуссионности в научном сообществе [31]. Согласно актуальным данным, наблюдаемые изменения слизистой верхних отделов ЖКТ классифицируются как вторичные

(симптоматические), при этом их гистологическая картина остается универсальной независимо от природы первичной патологии [130].

Патоморфологические исследования свидетельствуют, что при деструктивных формах панкреатита геморрагический синдром развивается вследствие образования характерных эрозивно-язвенных поражений в слизистой оболочке верхних отделов пищеварительного тракта. С патогенетической точки зрения эти изменения соответствуют концепции "стрессовых" язв, разработанной Г. Селье, который в своих работах продемонстрировал роль стрессовых факторов в нарушении гомеостатических механизмов, включая процессы ульцерогенеза. Пищеварительная система реагирует на различные стрессорные состояния, в том числе и на эндотоксикоз при деструктивных формах острого панкреатита, формированием острых изъязвлений, поражающих слизистую оболочку желудка и/или дуоденум. Следует провести также параллели между генезом эрозивно-язвенных изменений верхних отделов на фоне эндотоксикоза, сепсиса, а также посттравматического или послеоперационного происхождения, ровно, как и на фоне той или иной органической патологии эндокринного или нейрогенного происхождения [43,75].

Из курса нормальной физиологии известно, что решающим фактором отсутствия тех или иных повреждающих действий на слизистую желудка и/или дуоденум, следует считать паритет факторов «агрессии» и факторов «защиты», то есть, так называемые «весы Шея» [71,72,123]. В случае нарушения подобного паритета следует незамедлительное формирование различных по площади и количеству дефектов слизистой, что и проявляется в виде эрозивно-язвенных изменений желудка или дуоденум. Среди прочих, к фактору подобной «агрессии» следует относить кислотно-пептическое равновесие, явления дисморики, а также действие Helicobacter pylori на инфицированную ею слизистую. Определенные дискуссии звучат в отношении роли повышенной кислотности в патогенезе стрессовых острых язв ульцерогенеза при тяжелых формах острого панкреатита. Один взгляд позволяет рассмотреть гиперацидность как ведущий фактор в генезе повреждении слизистой оболочки «органов мишеней», апеллируя к снижению

риска и остановке кровотечений при достижении желудочного pH 4,0 и выше, а также на быстрый репаративный ответ последних. Другая точка зрения заключается в случаях образования острых дефектов слизистой «органов мишеней» на фоне ахлоргидрии при явлении атрофического гастрита после хирургических вмешательств по типу ваготомии, а также прирост доли эрозивно-язвенных поражений у лиц пожилого и старческого возраста при явлениях физиологической депрессии секреторной активности. Подобные заключения позволяют уменьшить, а может и отчасти нивелировать роль гиперацидного состояния в развитии стрессовых повреждений слизистой верхних отделов [106].

Следует объединять факторы агрессии в единую группу. Так, секреция соляной кислоты, гипоперфузионная ишемия слизистой оболочки и развивающийся дуодено-гастральный рефлюкс служат своеобразной триадой. Важно отметить, что даже в случае восстановления перфузии слизистой после её ишемии не способствует полному восстановлению функции, а формирует неокклюзивные нарушения спланхнического кровотока, что даже в ещё большей степени реализует поражение слизистой органа.

Важно отметить, что доказано сочетанное воздействие повышения кислотности, наличием солей желчных кислот и гипоперфузионной ишемией слизистой оболочки, что и способствует формированию ульцерогенного действия, в то время как по отдельности данные факторы не дают значимого негативного влияния на слизистую оболочку желудка и/или 12 - перстной кишки [13,40].

Развитие абдоминального компартмент-синдрома (АКС) сопровождается нарушением моторной функции желудочно-кишечного тракта и активацией вагальных рефлексов [70]. Это приводит к усилению секреторной активности желудка, в том числе за счет повышенного выделения пепсиногена и других протеолитических ферментов. Данный процесс, известный как пептическая агрессия, играет ключевую роль в повреждении слизистой оболочки, даже при сниженной кислотности желудочного сока [43,71].

Основным механизмом реализации пептического фактора является действие лизосомальных гидролаз, способных проявлять протеолитическую активность не

только в кислой, но и в нейтральной или щелочной среде. Это объясняет возможность возникновения стресс-язв и эрозий даже у пациентов с гипоацидными состояниями [43]. Усиление активности протеолитических ферментов в слизистой желудка связано с активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), что приводит к дестабилизации лизосомальных мембран. Нарастание уровня ПОЛ способствует выходу гидролаз из лизосом, что усугубляет повреждение клеточных структур. Данный механизм играет важную роль в развитии патологических изменений слизистой оболочки, особенно при стресс-индуцированных поражениях. Подобное резкое усиление ПОЛ происходит, начиная с первых часов развития травматического повреждения при реализации эндотоксикоза на фоне деструктивных форм панкреатита, уже через 30 минут после получения травмы: чем выше степень активации ПОЛ, тем выше степень повреждения клеточных мембран слизистой оболочки, а значит — формирование эрозивно-язвенных дефектов [43,135].

Вопросам дисмоторики отводится в последние годы особое место в реализации тех или иных патофизиологических поломок, в том числе и при остром панкреатите. Помимо вышеупомянутого абдоминального компартмент-синдрома, отмечаются и иные проявления – как, собственно, энтеральная недостаточность, так и нарушения барьерной кишечной функции, гастро-, дуодено- и иные энтеропатии и прочее [80,139]. При росте интраабдоминального давления, как одного из компонента патогенетических порочных кругов при остром панкреатите, реализуется дуоденогастральный рефлюкс как следствие нарушения двигательной регуляции желудка и его дисморики [14,28,70]. Наличие рефлюкса приводит к ретроградному забросу содержимого 12-перстной кишки. Совместное действие желчи и панкреатического сока стимулирует трансформацию лицетина в лизолицетин, но уже не в просвете дуоденальной луковицы, а в желудке, что приводит к деструкции бикарбонатного слизистого барьера органа [1,74]. Данная концепция не всегда имеет полноценную реализацию, так как желудок имеет высокую резистентность к действию желчи, однако как компонент точно имеет

место быть, особенно при массивной желудочной дисморике, что и проявляется при деструктивных формах панкреатита.

Развитие язвенных поражений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки происходит вследствие сложного взаимодействия агрессивных факторов и ослабления защитных механизмов. Важнейшими компонентами защиты слизистой являются достаточное кровоснабжение, сохранность слизисто-бикарбонатного барьера и адекватная выработка простагландинов [38,85,137]. При остром панкреатите наблюдается комплексное нарушение этих защитных факторов, прежде всего за счет ухудшения микроциркуляции в гастродуоденальной области. Это связано с развитием гемоконцентрации, возникновением компартмент-синдрома и характерной для критических состояний централизацией кровообращения. Особенностью перераспределения кровотока является постепенное снижение перфузии от большой кривизны средней трети тела желудка по направлению к кардиальному отделу и малой кривизне. В условиях эндотоксикоза наиболее выраженная гипоперфузия развивается в слизистой оболочке тела и дна желудка, что объясняет частую локализацию эрозивно-язвенных поражений именно в этих отделах. Критическим для запуска ульцерогенеза считается снижение кровоснабжения слизистой до 30-40% от исходного уровня, что приводит к выраженной ишемии и нарушению трофики тканей [61].

Нарушение кровоснабжения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки приводит к ряду патологических изменений, способствующих повреждению тканей. Ухудшение перфузии вызывает накопление ионов водорода в пристеночной области с развитием локального ацидоза. Одновременно наблюдается уменьшение защитного бикарбонатного слоя и снижение его буферной емкости, что усугубляется нарушением процессов восстановления эпителиальных клеток. Эти изменения сопровождаются активацией процессов свободнорадикального окисления. Возникающий каскад патологических реакций приводит к нарушению барьерной функции эпителия, что проявляется феноменом обратной диффузии ионов водорода в слизистую оболочку. В результате

происходит значительное ослабление защитного потенциала эпителиального слоя, создающее условия для развития эрозивно-язвенных поражений [1,94].

Известны, как минимум, три барьера, предупреждающие повреждающее действие Н+ радикалов:

1) слизь желудка;

2) эпителий;

3) внутриклеточные механизмы поддержания pH.

Секретируемый париетальными клетками желудочный мукозный барьер представляет собой поликомпонентную коллоидную структуру, содержащую органические соединения (протеины, липидные комплексы), ионные компоненты и клеточные элементы (нейтрофильные лейкоциты и десквамированные эпителиальные клетки), которые в комплексе обеспечивают его физиологическую функцию [43]. Особое значение имеют гликозаминогликаны и гликопротеины, включающие как нейтральные, так и кислые фракции - сульфогликопротеиды и сиаломуцины. Центральное значение в сохранении структурной организации защитного слизистого геля принадлежит N-ацетилнейраминовой кислоте — главной представительнице группы сиаловых кислот, которая определяет гидрофобные характеристики муцинового покрытия. Образуемый этим слоем бикарбонатный барьер формирует физиологический градиент pH, разделяющий поверхность эпителиальных клеток и просвет желудка. Нарушение устойчивости данного барьера в большинстве случаев связано с дефицитом простагландиновой регуляции, в результате чего расстраивается его структурно-функциональная организация. Подобный механизм типичен для любой стрессорной реакции, а также для действия анальгетических препаратов. В этих условиях создаётся предпосылка для диффузии соляной кислоты в толщу слизистой оболочки с последующим вовлечением микроперфузии подслизистого слоя, что в итоге и реализует процесс формирования стресс-индуцированных язвенных дефектов [1].

Следует подчеркнуть, что под действием повреждающих факторов деградация слизисто-бикарбонатного барьера может происходить крайне быстро — в течение нескольких минут. Это запускает каскад последовательных патологических

изменений: на начальном этапе развивается цитолиз клеток эпителия, затем формируется отёк и возникают геморрагические изменения в lamina propria слизистой оболочки, что в конечном итоге приводит к образованию более глубоких деструктивных очагов [43]. В норме желудочная слизь выполняет ключевую барьерную роль, эффективно препятствуя транслокации ионов водорода и поддерживая выраженный градиент pH между содержимым желудка и поверхностью слизистой. Эти данные стали фундаментальной основой концепции «обратной диффузии ионов водорода». При нарушении целостности слизисто-бикарбонатного барьера запускается процесс ретроградного проникновения ионов H+, который обладает значительным язвообразующим потенциалом [1].

Существенный вклад в защитные механизмы слизистой оболочки вносят простагландины (ПГ), которые посредством активации оксида азота (NO) как вазодилататора стимулируют усиление кровотока в стенке органа. Помимо этого, ПГ способствуют повышению продукции слизи и подавлению секреции соляной кислоты. Однако при развитии панкреатита, сопровождающегося эндотоксикозом и синдромом полиорганной недостаточности, синтез простагландинов угнетается вследствие резкого увеличения уровня глюкокортикостероидов, что является составной частью стрессовой реакции организма [43,59,75,135].

Таким образом, несмотря на довольно глубокую изученность каскада патогенетических взаимосвязей при развитии эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, на сегодняшний день сохраняется ряд принципиальных положений, формулировки которых остаются противоречивыми и недостаточно чёткими. В частности, не определена количественная зависимость доли стресс-индуцированных эрозивно-язвенных повреждений от степени тяжести состояния у пациентов с тяжёлыми формами острого панкреатита.

## 1.2. Клинико-диагностическая картина острых эрозивно-язвенных повреждений желудка и 12 - перстной кишки

Обширный пласт научных работ, освещающих проблему эрозивно-язвенного поражения слизистой проксимальных отделов ЖКТ, свидетельствуют о минимальной и вариабельной клинической симптоматике. В отличие от классической язвенной болезни с характерным симптомокомплексом, данная патология часто протекает со стертыми проявлениями, что существенно затрудняет диагностический процесс [51,52,102]. Острые эрозивно-язвенные поражения в большинстве случаев протекают без выраженной клинической симптоматики.

В клинической практике доминируют проявления основного заболевания, что значительно затрудняет своевременное выявление как самих дефектов слизистой, так и их потенциальных осложнений.

Согласно данным многочисленных исследований, около 46,8% неосложненных острых поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта диагностируются посмертно при патологоанатомическом исследовании. При этом в 5-25% случаев данные патологические изменения сопровождаются развитием серьезных осложнений, включая геморрагический синдром или перфорацию стенки органа [56].

Геморрагические осложнения эрозивно-язвенных поражений представляют значительную диагностическую проблему в клинической практике [4]. Диагностика острых гастродуоденальных кровотечений нередко представляет значительные сложности в связи с рядом объективных причин. Распознавание острых эрозивно-язвенных поражений у пациентов с тяжёлым острым панкреатитом представляет существенные трудности, что в первую очередь связано со стёртостью или полным отсутствием типичных признаков кровопотери.

У больных, находящихся в критическом состоянии, классическая симптоматика геморрагии нередко маскируется либо сглаживается под влиянием нескольких факторов. К ним относятся послеоперационная анемия, эффекты гемодилюции, возникающие на фоне проведения массивной инфузионной терапии,

а также выраженные проявления основного патологического процесса, которые доминируют в клинической картине и оттесняют на второй план возможные диспепсические расстройства [9,16].

Такие традиционные маркеры желудочно-кишечного кровотечения, как гематемезис, рвота содержимым вида «кофейной гущи» и появление мелены, возникают только при достижении значительного объёма кровопотери. Кроме того, манифестация этих симптомов чаще происходит не в раннем, а в отсроченном периоде, что дополнительно затрудняет своевременное распознавание осложнения и оттягивает начало целенаправленных лечебных мероприятий [9,16].

Значительные сложности диагностики отмечаются при попытке выявить гастродуоденальное кровотечение у пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии [32]. В подобных условиях одним из немногих доступных признаков, позволяющих заподозрить геморрагию из верхних отделов ЖКТ, служит появление скудных кровянистых включений в желудочном аспирате, получаемом через назогастральный зонд. Однако этот признак характеризуется крайне низкой специфичностью и не позволяет ни подтвердить наличие источника кровотечения, ни определить его локализацию. Данный симптом часто проявляется в виде единичных прожилок крови или окрашивания аспирата в розоватый цвет, что требует особой настороженности медицинского персонала [21,50,135].

При анализе лабораторных показателей у пациентов с неосложненными острыми эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки следует отметить отсутствие специфических диагностических маркеров. Характерные изменения в виде снижения уровня гемоглобина, эритроцитов и гематокрита наблюдаются только при развитии геморрагических осложнений, причем эти изменения, как правило, отражают уже достаточно выраженную кровопотерю и являются относительно поздними признаками осложнения [32].

Перфорация острых язв у критических больных характеризуется атипичным клиническим течением. Классическая триада Мондора (внезапная боль, доскообразное напряжение мышц живота и исчезновение печеночной тупости) в

таких случаях выражена минимально или отсутствует, что существенно затрудняет определение времени возникновения перфорации [13,71,81].

На фоне тяжелого основного заболевания (в частности, острого панкреатита) симптомы прободения проявляются лишь умеренным ухудшением состояния и медленно нарастающими признаками перитонита [13,71,102]. Болевой синдром и динамическая кишечная непроходимость часто интерпретируются как проявления первичной патологии, что приводит к запоздалой диагностике перфорации. Безусловно наиболее эффективным и доступным методом ранней прижизненной диагностики патологии верхних отделов ЖКТ следует считать гибкую эндоскопию.

Как уже отмечалось, при тяжелом остром панкреатите, осложненном висцеральным отеком и нарушением моторики ЖКТ, традиционные признаки желудочно-кишечного кровотечения, такие как мелена или рвота по типу "кофейной гущи", часто теряют свою диагностическую значимость [13,50]. Особенно это касается случаев дуоденальной локализации кровотечения, когда характерные симптомы могут вообще отсутствовать [43]. В этих условиях эзофагогастродуоденоскопия становится наиболее надежным методом диагностики, позволяющим не только точно определить источник кровотечения, но и оценить его активность, а при необходимости - сразу провести лечебные манипуляции. Высокая чувствительность и специфичность ЭГДС делают этот метод незаменимым при обследовании пациентов с тяжелым панкреатитом и подозрением на гастродуоденальное кровотечение, особенно в условиях стертой клинической картины [104,106].

Клинико-морфологическая динамика поражений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки имеет четкую стадийность. Первые изменения в виде гиперемии и петехиальных кровоизлияний появляются уже в течение первых часов или суток после начала основного заболевания. Согласно исследованиям [103,106], подобные начальные изменения наблюдаются примерно у 75% пациентов, поступающих в реанимационные отделения. К четвертым суткам формируются острые язвенные дефекты, часто осложняющиеся кровотечениями. Характерно,

что этот процесс развивается последовательно: от точечных геморрагий через стадию эрозий к язвенным поражениям, что подтверждается морфологическими исследованиями, практически никогда не выявляющими все стадии одновременно [103]. В начале заболевания эрозии преобладают над язвами в соотношении примерно 2:1, однако в более поздние сроки это соотношение меняется в пользу язвенных поражений. Важно подчеркнуть прямую зависимость между тяжестью состояния пациента и скоростью формирования язвенных дефектов - чем тяжелее исходное состояние, тем раньше и чаще развиваются язвы слизистой оболочки. При этом процесс имеет строгую обратную динамику при улучшении состояния пациента [103,130].

Острые эрозивно-язвенные поражения желудка встречаются в 5 раз чаще, чем аналогичные изменения в двенадцатиперстной кишке. Наиболее характерная локализация этих повреждений - тело желудка и субкардиальный отдел, что напрямую связано с особенностями нарушения кровоснабжения и развитием ишемии в этих областях. Такая избирательная уязвимость объясняется спецификой распределения сосудистого русла и градиентом снижения перфузии в различных отделах желудка, где указанные зоны оказываются наиболее чувствительными к гипоксическому повреждению [106,133].

Морфогенез острых язвенных поражений предполагает два временных периода формирования, что определяет и два критических периода риска развития гастродуоденальных кровотечений [71]. На начальных стадиях патологического процесса (реактивная фаза) интенсивное воспаление слизистой в сочетании с повышенной кислотной агрессией приводит к образованию специфических стресс-язв. Эти поражения, отличающиеся множественностью локализации и небольшими размерами, диагностируются в 80% наблюдений острых повреждений слизистой оболочки. В дистрофической фазе заболевания, сопровождающейся нарастанием инфекционных осложнений и прогрессированием полиорганной недостаточности, происходит формирование так называемых «истинных» острых язв. В отличие от ранних стрессовых поражений, в генезе этих дефектов кислотно-пептический фактор уже не играет определяющей роли — их возникновение напрямую

обусловлено глубокой системной дезорганизацией на фоне полиорганной дисфункции [93,101,120]. Оба патогенетических варианта — ранний и поздний — имеют принципиальные различия как по срокам манифестации, так и по механизмам формирования, что требует дифференцированного подхода к выбору профилактических и терапевтических мероприятий [1,56,84,130]. Тем не менее, несмотря на в целом устоявшиеся представления о временной динамике процесса, в доступной литературе недостаточно освещён вопрос о том, в какой степени различные протоколы профилактики способны влиять на темпы формирования и обратного развития поражений именно в эти критические временные окна; имеющиеся сведения носят разрозненный характер.

С точки зрения лечебно-диагностической тактики одним из ключевых моментов является определение характера геморрагического процесса — его активности в момент первичной эндоскопии и вероятности возобновления после достигнутой остановки. Широко известная классификация J. Forrest (1974 г.) не утратила значения при оценке кровотечений из хронических язв, однако её использование в отношении острых эрозивно-язвенных поражений сопряжено с рядом ограничений, что связано с существенными отличиями патоморфологической картины этих двух состояний [5,50,60].

При выполнении эзофагогастродуоденоскопии принципиально важно не только констатировать наличие острых повреждений слизистой оболочки, но и безотлагательно реализовать необходимые лечебные манипуляции. Арсенал эндоскопического гемостаза, применяемый в клинической практике, включает орошение или инъекционное введение спирт-адреналиновой смеси, аппликацию пленкообразующих средств, клипирование кровоточащего сосуда, а также различные варианты коагуляции. Определение оптимальной методики зависит от локализации и характера дефекта, выраженности геморрагии и технической оснащённости. Наибольшую результативность нередко демонстрирует комбинированный подход — например, дополнение инъекционной терапии клипированием или коагуляцией, что позволяет существенно уменьшить вероятность повторного кровотечения. При этом следует учитывать, что

результативность эндоскопического гемостаза при острых язвенных поражениях в значительной мере определяется своевременностью вмешательства и корректностью выбора метода: в оптимальных условиях она достигает 85–90% [60].

Местное орошение или инъекционное введение спирт-адреналинового раствора обеспечивает остановку кровотечения за счёт формирования локальной компрессии в зоне повреждённого сосуда. Этот эффект реализуется через реактивный отёк тканей, окружающих место инъекции, что приводит к механическому сдавлению источника геморрагии. Сочетанное воздействие адреналина, вызывающего вазоспазм, и спирта, обеспечивающего коагуляцию белковых структур, потенцирует гемостатический результат. Метод демонстрирует наибольшую эффективность при мелкоочаговых и капиллярных кровотечениях из слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [73,130].

Среди методов эндоскопического гемостаза, широко применяемых в клинической практике, ведущее место занимают два — диатермокоагуляция и аргоноплазменная коагуляция [50,55]. Вместе с тем диатермокоагуляция сопряжена с рядом существенных ограничений: при активном струйном кровотечении её эффективность снижается; существует вероятность рецидива геморрагии из-за прилипания тромботических масс к электроду и их последующей отрыв при манипуляциях; кроме того, не исключён риск перфорации стенки органа. По данным литературы, частота повторных кровотечений после применения данного метода может достигать 15%. Сочетание диатермокоагуляции с инъекционными методами или аппликационным нанесением гемостатических препаратов позволяет заметно повысить эффективность гемостаза и снизить вероятность рецидива [55,73].

Аргоноплазменная коагуляция (АПК) характеризуется высокой клинической результативностью [55,73]. Метод основан на бесконтактном воздействии ионизированного аргона, обеспечивающего передачу высокочастотного тока к тканям без непосредственного контакта с кровоточащей зоной. Принципиальное достоинство технологии состоит в том, что плазменная струя самостоятельно

выбирает направление по пути минимального электрического сопротивления, что исключает избыточное повреждение тканей [38,141]. Надёжность гемостатического эффекта АПК достигает 88% при минимальной инвазивности воздействия. Особую ценность методика представляет при необходимости обработки обширных участков слизистой оболочки без механической травматизации, что обусловливает значимое снижение риска перфорации по сравнению с традиционными контактными способами коагуляции [59].

Комплексные современные алгоритмы лечения, интегрирующие передовые методики эндоскопического гемостаза и фармакотерапию, демонстрируют высокую результативность, позволяя купировать кровотечение в 93% случаев [75]. При этом рецидив геморрагии не всегда служит основанием для перехода к радикальной хирургической тактике. В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями, повторное использование эндоскопических технологий расценивается как обоснованная стратегия. Данная позиция подкрепляется результатами сравнительного анализа послеоперационных осложнений и уровня летальности, демонстрирующего значительные преимущества малоинвазивных подходов перед открытыми оперативными вмешательствами [84].

Таким образом, анализ доступных современных данных подтверждает значительный потенциал эндоскопических технологий, применение которых актуально как в диагностическом, так и в лечебном аспектах при кровотечениях.

Тем не менее ряд вопросов остаётся недостаточно разработанным:

- использование рентгенэндоваскулярных методик для достижения гемостаза, а также их применение в качестве превентивного гемостаза перед хирургическим вмешательством;
- определение критериев выбора оптимальных методов локального гемостаза, в том числе в ситуациях с рецидивирующим характером кровотечения;

роль диагностической эндоскопии в структуре инвазивного мониторинга у пациентов с тяжёлыми формами острого панкреатита.

Дальнейшая разработка указанных направлений необходима для совершенствования лечебных алгоритмов.

## 1.3. Современные подходы к стратификации риска и оценке тяжести при остром панкреатите

Современный подход к ведению больных острым панкреатитом, и в первую очередь — его тяжёлыми формами, опирается на применение стандартизированных прогностических систем и шкал оценки органных дисфункций. Использование этих инструментов даёт возможность объективно определить степень тяжести состояния, распределить пациентов по группам риска осложнений и летальности, а также отслеживать эффективность проводимой терапии в динамике.

В клинической практике международного уровня для комплексной оценки тяжести критических состояний наибольшее распространение получили шкалы APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) и SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II). Обе системы учитывают совокупность показателей, отражающих острые физиологические нарушения, а также возраст пациента и наличие сопутствующей патологии [65]. С целью количественной характеристики синдрома полиорганной недостаточности и мониторинга его динамики применяется шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), построенная на последовательной оценке функции шести важнейших систем организма [44].

Для определения тяжести воспалительно-деструктивного процесса непосредственно в поджелудочной железе разработаны специализированные оценочные системы — шкала Ranson и её модификация в виде шкалы Imrie/Glasgow. Обе системы базируются на совокупном анализе клинических и лабораторных показателей, которые фиксируются в течение первых 48 часов от дебюта заболевания. При визуализационной характеристике объёма некротического поражения и перипанкреатических осложнений эталонным методом признана классификация по Balthazar (компьютерно-томографический индекс тяжести), обеспечивающая количественную оценку масштаба деструкции [78].

Применение этих инструментов в комплексе обеспечивает многомерную оценку состояния пациента, что является обязательным условием для проведения рандомизированных исследований, сравнительного анализа эффективности различных терапевтических подходов и формирования персонализированных клинических решений.

## 1.4. Профилактика и лекарственная терапия острых эрозивно-язвенных поражений желудка и 12 - перстной кишки

Острые эрозии и язвы слизистой желудка и 12 - перстной кишки при благоприятно складывающихся условиях в случае компенсации и нивелирования основного заболевания (в нашем случае явлений острого панкреатита) довольно быстро и практически бесследно подвергаются репарации.

На сегодняшний день большинство исследователей сходятся во мнении о роли и месте обязательной профилактики данных поражений слизистой исходя из значимой экономической целесообразности [50,96,117,125,138], что нивелирует или резко редуцирует риск и вероятность развития как геморрагических осложнений, так и прободения желудка или 12 - перстной кишки.

Важно отметить, что для пациентов терапевтического профиля с суб- и декомпенсированной патологией чётко определены группы риска формирования острых эрозивно-язвенных повреждений [41,55,58], однако для пациентов с хирургической патологией, а также при риске проведения оперативных вмешательств, этот вопрос не имеет чёткого решения и еще до конца не изучен.

На сегодняшний день все возможные действия по профилактике эрозивно-язвенного поражения, а также превентивного лечения, следует разделять на две категории.

К первой следует отнести так называемые действия общего порядка, включающие нивелировку и компенсацию гемодинамических нарушений, нормализацию кислотно-основного баланса, ликвидацию гемической и церкуляторной гипоксии, гиповолемических расстройств, явлений гипо- и

диспротеинемии, обязательную отмену препаратов с ульцерогенным действием, а также вазопрессоров.

Вторую группу или категорию действий составляет применение тех или иных специфических средств, включающих коррекцию и уменьшение кислотно-пептического воздействия на слизистую, а также повышение доли факторов «защиты», то есть протективных свойств слизистой верхних отделов пищеварительного тракта [43,127,130].

Лечебные мероприятия, отнесённые к первой категории, представляют собой обязательный элемент терапии, в том числе при проведении интенсивного лечения в отделениях реанимации у пациентов с острым панкреатитом. Их основная цель — синдромальная коррекция органных дисфункций, возникающих на фоне тяжёлого течения данного заболевания, что следует рассматривать как рутинно-внедряемым комплексом терапии согласно нормативной документации и не требующей дополнительного освящения.

Вторая же группа подразделяется на меры медикаментозной профилактики и лечения, а также оперативные методы воздействия при развитии различных осложнений [87].

Базисными препаратами для профилактики и при необходимости терапии развившихся эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки следует считать фарм-агенты, своим действием блокирующие выработку HCl и пепсина обкладочными клетками желудочной слизистой [96].

Важно отметить, что в случае развития геморрагических осложнений первостепенная цель проводимой терапии препаратами антисекреторного действия терапии заключается в защелачивании pH желудочного сока выше 4,0 до оптимальных значений 7,0, что позволяет реализовать качественный ответ сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза с формированием тромб-сгустка на сосуде, подвергшегося аррозии [89,109,130,140]. Следует также сохранять гипоацидность на всём протяжении риска развития рецидивного кровотечения, составляющего до 72 часов с момента первичного геморрагического события [94,110,131,140].

Для создания гипоацидности содержимого желудка длительное время применялись блокаторы гистаминовых рецепторов 2-го типа ($H_2$-блокаторы), что в настоящее время полностью заменено ингибиторами «протонной помпы» (ИПП), а также возможным применением синтетических аналогов соматотромного гормона [86]. Отказ от системного применения $H_2$-блокаторов стало следствием проведения целого ряда исследований, продемонстрировавших их низкую эффективность касательно уменьшения риска геморрагических событий. Подобные заключения стали возможными ввиду развиваемого эффекта тахифилаксии [139] при их внутривенном приёме, а также невозможности стабильного поддержания pH выше целевого уровня в 5,0-6,0 на срок более 24 часов подряд [55,84,94,131].

Внедрение в рутинную клиническую практику блокаторов $Na^+/K^+$ насоса париетальных клеток желудочной слизистой, полностью изменило тактические подходы в лечении гиперацидности [110].

Ещё в начале столетия группой авторов под руководством Lau et al. [115,116], была доказана способность омепразола при его внутривенном введении существенно снижать частоту рецидивов кровотечения успешно выполненного эндогемостаза, что в сравнении с плацебо-контролируемой группой соотносилось как 6,7% vs 22,5% [115,138]. Так же ими было указано, что характер инфузии (прерывистый или постоянный) существенно влияет на качество конечного результата — в случае с постоянной инфузией достигалось не только достижение целевого уровня гипоацидности, но и его стабильное удержание, что и позволяло протектировать рецидив кровотечения. В свою очередь скачкообразные периоды поддержания желудочного pH, достигаемые в ходе болюсной терапии блокаторами протонной помпы нисколько, не препятствуют отрицательному воздействию кислого желудочного содержимого на формирующийся тромбо-сгусток в дне язвенного дефекта ввиду сохранения активации пепсина [55]. Омепразол признан «золотым стандартом» применения ИПП, что выражается в создании всех клинических рекомендаций с оглядкой именно на данный препарат. Все аналогии должны быть или равны или превосходить Омепразол в качестве получения

конечного результата, в том числе и в снижении рисков рецидивов геморрагических осложнений.

Таким образом, при использовании ИПП следует придерживаться следующих схем их применения в качестве терапии и профилактики риска кровотечений эрозивно-язвенного генеза [108,113]:

- высокий риск - болюсно 80 мг в/в, с созданием пула препарата последующим непрерывным доведением инфузионно в течение до 72 часов с поддержанием скорости в 8 мг/час.

- низкий риск - по 40 мг в/в 2 раза в сутки в течение трёх суток.

В последующем рекомендуется перевод на двукратный пероральный приём препарата в суммарной дозировке 40 мг/сутки.

До сих окончательно не указывается прямого качественного действия препаратов аналогов соматотропного гормона в отношении снижения частоты рецидивов эрозивно-язвенных геморрагических осложнений, что не позволяет их рекомендовать к рутинному применению [86,88].

Имеются многочисленные данные о перспективах применения гастропротекторных средств в качестве как профилактики, так и лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки за счёт повышения адаптивности и резистентности желудочной слизистой к действию факторов «агрессии». К подобным препаратам следует относить простогландины [100], на примере мизопростола, который довольно длительное время уже применяется рутинно [84,134].

Особое место за счёт своего гастропротективного действия отводится антигипоксантам и антиоксидантам, облегчающим ответ макроорганизма на явления гемической или циркуляторной гипоксии, а также частично компенсируя последнюю, снижая степень перекисного окисления липидов [106]. Эффективность использования данных фармакологических агентов в качестве компонента комплексной профилактики рецидива или первичных геморрагических осложнений отмечается значительным количеством проведенных исследований [83,106].

Концепция комплексной эрадикационной терапии Helicobacter pylori признаётся всеми исследователями как ключевой компонент при лечении и профилактике острых эрозивно-язвенных рецидивных кровотечений. Важно подчеркнуть, что эмпирическое (стартовое) назначение эрадикационной терапии не приветствуется. Напротив, назначению препаратов должна предшествовать обязательная диагностика, включающая проведение уреазного теста, забор клинического материала для посева и морфологического исследования.

Одним из перспективных аспектов профилактики острого эрозивно-язвенного поражения верхних отделов пищеварительного тракта следует рассматривать коррекцию энтеральной недостаточности и пареза кишечника, как триггерных факторов каскада агрессивных воздействий на слизистую желудка и 12 - перстной кишки.

Известно, что значительное повреждение панкреатоцитов всегда способствует массивному вовлечению в единый патологический процесс смежных органов пищеварительной трубки [76]. Доказана концепция формирования энтеральной недостаточности посредством централизации кровообращения при тяжелом остром панкреатите, что приводит к выраженной мальдигестии, рост компартемент-синдрома и гипоперфузии слизистой верхних отделов ЖКТ [77].

В свою очередь нарушение питательного статуса снижает процессы регенерации, формируя дисфункцию органов пищеварения, ухудшая клинический прогноз, а также пролонгируя срок пребывания как в отделениях интенсивной терапии, так и на госпитальной койке, что в свою очередь, согласно концепции стресса стимулирует ульцерогенез [21,55,135].

Многочисленные исследования подтверждают, что адекватная нутритивная поддержка (независимо от способа её осуществления - энтерального, парентерального или их комбинации) составляет обязательный элемент эффективной терапии и реабилитации, направленной на нормализацию метаболических процессов у пациентов в критическом состоянии, осложненном эндотоксикозом [100].

Особенности физиологического восстановления перистальтической активности тонкой кишки раньше моторики желудка и ободочной кишки дают возможность заведения питательного нутритивного ниппельного зонда в залуковичные отделы с ранним проведением внутрикишечного введения смесей на ранних фазах динамического пареза [135], в том числе как способа ранней детоксикации.

Одной из патофизиологических поломок, способствующей пептической агрессии на слизистую желудка, является нижеприведенный порочный круг: нарушение моторно-эвакуаторной функции и проявление мальдигестии тонкой кишки являются проявлением дефицита желчных кислот и ферментов панкреатического сока, теряемых макроорганизмом ввиду развития рефлюкса в желудок, что в свою очередь усиливает ульцерогенез и потенцирует нарушение моторики [50,83].

В работе А.С. Ермолова и соавторами [32] обосновано положительное влияние раннего энтерального питания на восстановление моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта, а также его протективное действие в отношении ульцерогенеза.

Таким образом, анализируя современные рекомендации по профилактике геморрагических осложнений при остром панкреатите, на себя обращает внимание недостаточность и несовершенство программ профилактической терапии по решению вопроса снижения фактора агрессии, в том числе отсутствие адекватного обезболивания [100]. Иным аспектом невысокой эффективности схем профилактической терапии является отсутствие принципа индивидуальной направленности.

Учитывая многообразие механизмов воздействия на всевозможные парофизиологические звенья, большинством авторов предлагается комплекс лечебно-профилактических мероприятий:

- рациональную терапию основной нозологической единицы, в нашем случае острого панкреатита и осложнений, триггерно стимулирующих риск развития ульцерогенеза;

- лечебный арсенал по коррекции послеманипуляционых и -операционных осложнений, а также профилактическая коррекция гомеостаза;
- своевременно начатая коррекция энтеральной недостаточности и энтеральное питание [83,135];
- противоязвенная гастропротективная лекарственная терапия;
- лечебный компонент внутрипросветной эндоскопии [69,121,127].

## 1.5. Хирургические методы профилактики и лечения острых эрозивно-язвенных поражений желудка и 12 - перстной кишки

Несмотря на стремительный прогресс хирургии в минувшие десятилетия, на сегодняшний день отсутствует унифицированный подход к оперативному лечению острых эрозивно-язвенных дефектов гастродуоденальной зоны с целью их купирования. Более того, большинством авторов пропагандируется концепция, согласно которой оперативное вмешательство должно быть решением строго при развитии не коррегируемых лекарством осложнений (перфорация), либо при отсутствии эффективности проводимых лечебных мероприятий.

Исторически наметились два основных вектора развития оперативных тенденций. Активно-хирургический, подразумевающий концепцию общности патофизилогических механизмов язвообразования как при остром, так и хроническом (язвенная болезнь) вариантах, а стало быть, схожесть оперативных методик. Сущность последних сводится к денервации слизистой путём ваготомии, выполенения дренирующих операций, либо резекционных вмешательств вплоть до гастрэктомии при тотальном эрозивно-геморрагическом поражении органа. Данная концепция, активно насаждаемая в 90-х годах XX века в настоящее время уходит на второй план, оставляя авансцену для приверженцев менее агрессивного: при неэффективности консервативной терапии с целью устранения ишемии, рассматриваемой в качестве одного из ведущих патогенетических звеньев ульцерогенеза, рекомендуются вмешательства, направленные на коррекцию

локального регионарного кровотока, — деваскуляризация, эмболизация, а в крайних случаях — прошивание сосуда [104,126].

В качестве основной меры при отсутствии эффекта или рисков повторных сеансов эндогемостаза рядом автором пропагандируется проведение прямой ангиографии с окклюзией питающих язвы сосудов [102]. Исходя из топики расположения стрессовых эрозивно-язвенных поражений слизистой, что в абсолютном большинстве наблюдений (до 85%) соответствует проксимальным отделам бассейна левой желудочной артерии, рекомендуется её селективная эмболизация или введение вазоконстрикторов. Компенсаторный коллатеральный кровоток не позволит усугублению ишемии, а выключение питающего сосуда снизит риски геморрагических событий.

Таким образом, в последние годы всё больше прослеживается тенденция к уменьшению активной хирургической тактики в пользу малоинвазивных технологий, а традиционное оперативное пособие следует рассматривать как финальную меру строго при полном исчерпании иных методов лечения, либо в случае развития перфорации [133].

Важно также указать на невысокую эффективность оперативного пособия при желудочных кровотечениях на фоне панкреонекроза ввиду увеличения агрессии, подрыве адаптивных механизмов макроорганизма, росту числа операция-связанных осложнений, а также показателей летальности. Основной акцент сохраняют меры профилактики и малоинвазивной эндоскопической тактики, а при необходимости оперативного вмешательства - гастродуденотомии и прошиванию под визуальным контролем источника геморрагий [133].

Хирургическая лигатура магистральных желудочных артерий (включая левую и правую желудочные, а также желудочно-сальниковые сосуды) демонстрирует значительные показатели неудовлетворительных исходов: частота рецидивов геморрагии достигает 9%, а показатель летальности - 33% от общего числа оперированных. Анализ послеоперационных осложнений выявил, что большинство повторных оперативных вмешательств были связаны с развитием

ишемического некроза желудочной стенки, манифестирующего в первые 48 часов после первичного хирургического вмешательства [119].

Диагноз «прободение» является показанием к оперативному вмешательству по абсолютным показаниям, что диктует варьирование объема оказываемой помощи от ушивание дефекта до иссечения язвы с пилоропластикой (при дуоденальной локализации). Резекционные объемы рутинно не выполняются ввиду крайне тяжелого общего статуса пациентов. Резекция желудка выполнялась редко из-за тяжести состояния пациентов, а послеоперационная летальность составляла порядка 40% [82]. Столь малоэффективные и неудовлетворительные результаты при острых язвах, осложнённых перфорациями объяснимы исходно тяжёлым статусом больных, хотя тактически не имеют разногласий с принятыми концепциями.

В последние годы в зарубежной литературе все больше внимания уделяется эндоваскулярным методам гемостаза при острых гастродуоденальных кровотечениях. Селективная эмболизация артерий, кровоснабжающих зону язвенного дефекта, демонстрирует высокую эффективность (до 85-90%) и может служить альтернативой открытому хирургическому вмешательству у пациентов с высоким операционным риском [102,133]. Однако применение данной методики в условиях панкреонекроза ограничено выраженными нарушениями микроциркуляции и риском усугубления ишемии на фоне системного воспалительного ответа, что подчеркивает приоритетность профилактических и консервативных подходов у данной категории больных [75,136].

Таким образом, резюмируя данные мировой литературы по вопросам хирургических методов лечения эрозивно-язвенных осложнений при остром панкреатите можно сделать два заключения:

- оперативное вмешательство, выполняемое своевременно и по чётким показаниями, следует рассматривать как крайнюю меру, что не отменяет его эффективности при исчерпании иного арсенала средств терапии геморрагического осложнения при остром панкреатите;

- получаемые неоднозначные и далёкие от идеальных результаты оперативной остановки кровотечений при эрозивно-язвенном поражении слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта, указывают на приоритетность позиций, так называемого «принципа опережения», то есть профилактических мер.

## 1.6. Заключение по обзору литературы

Резюмируя проведенный обзор специализированной литературы по вопросам профилактики, лечебно-диагностической тактики при острых эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки желудка и 12 - перстной кишки, следует выделить следующие ключевые моменты.

В современной гастроэнтерологии наблюдается значительный рост клинической значимости вопросов своевременного выявления и терапии острых изъязвлений гастродуоденальной слизистой у больных с осложненными формами панкреатита. Особую актуальность эта проблема приобретает у пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии или имеющих жизнеугрожающие состояния [128]. Частота подобных осложнений может достигать 70% с цифрами летальности до 80-100%. Особенностью острых эрозивно-язвенных осложнений при панкреатите тяжелого течения следует считать сочетание скудности клинической симптоматики, в том числе ввиду трудности диагностики последних, с высоким риском возникновения витальных геморрагических осложнений.

Морфологические изменения слизистой оболочки при ПОН и эндотоксикозе имеют однотипные патофизиологические пути развития без прямой зависимости от основной нозологической единицы, приведшей к ульцерогенезу. До конца не найдено решение вопросу выделения основой причины возникновения эрозий и язв у больных с тяжелыми формами острого панкреатита в первые часы и сутки после начала заболевания и маршрутизации в стационар. Требуется чёткое разграничение как причинных факторов доли пептической и кислотной агрессии желудочного

содержимого или ишемии его слизистой на фоне эндотоксикоза и нарушениях перфузии, а также возможности сочетания этих причин в разных долях [128].

Всеми исследователями придерживается точка зрения о единой концепции профилактики образования стрессорных язв и эрозий, но так как нет общей совокупности факторов риска ульцерогенеза, на сегодняшний день нет возможности практической реализации наиболее оптимального, экономически целесообразного взгляда на профилактику и лечения данных осложнений панкреатита [66].

Относительно терапии острых эрозивно-язвенных поражений, осложненных кровотечением, на протяжении эволюции клинических взглядов последовательно сменялись точки зрения от сугубо паллиативных, консервативных взглядов до агрессивно-радикальных — оперативных тенденций вплоть до резекции органа. Появление арсенала современных "мощных" антисекреторов и расширение методов локального эндогемостаза изменили тактику в пользу преобладания доли консервативного подхода в лечении данных проявлений и осложнений, что в свою очередь сопряжено с возможностями той или иной хирургической клиники.

Однако, принимая во внимание высокую частоту формирования эрозивно-язвенных проявлений у пациентов с тяжелыми формами острого панкреатита с риском развития геморрагических и/или перфоративных осложнений, нами не обнаружено специализированных концепций и шкал прогнозирования образования подобных осложнений именно у вышеприведенной категории больных. Существующие прогностические инструменты (APACHE II, SOFA, Ranson) оценивают общую тяжесть состояния и риск летального исхода, но не стратифицируют пациентов по вероятности развития именно гастродуоденальных стресс-повреждений. Таким образом, не определены контингенты больных с жизненной необходимостью срочной профилактики, кому подобная профилактика целесообразна в максимальном объеме, а в каких случаях в ней нет существенной необходимости. Настоящее исследование направлено на восполнение этого пробела.

# ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 2.1. Общая характеристика клинического материала

Настоящее исследование посвящено комплексной оценке эффективности лечебных мероприятий у пациентов с тяжелыми формами острого панкреатита, осложненного развитием геморрагических эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны. В работе проанализированы клинические данные 140 больных, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ "Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева" (клиническая база кафедры хирургических болезней) в период с 2021 по 2024 год. Полученные результаты позволяют объективно оценить современные подходы к терапии данного осложнения и определить перспективные направления совершенствования лечебной тактики. В работе использованы как ретроспективные, так и проспективные методы анализа медицинской документации.

**Изучаемые явления**. Настоящее исследование позволило создать и успешно апробировать на практике интегрированный диагностико-терапевтический протокол, обеспечивающий своевременную диагностику, эффективную профилактику и патогенетически обоснованное лечение острых поражений гастродуоденальной слизистой у больных с тяжелыми формами острого панкреатического поражения. Разработанный алгоритм включает инновационные подходы к защите слизистой оболочки, основанные на принципах доказательной медицины.

**Критерии включения**: наличие верифицированного клинико-инструментальными методами тяжёлого острого панкреатита, осложнённого эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

**Критерии не включения в исследование**:

- сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации на момент поступления, включая сахарный диабет с подтверждённым диагнозом;

- подтверждённая язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе;
- беременность (независимо от срока);
- пациенты моложе 18 лет или старше 65 лет.

**Критерии исключения из исследования**:

- отказ пациента в письменном виде, от участия в исследовании;
- отказ от стационарного лечения.

Исследование базируется на результатах наблюдения и лечения 140 больных с панкреонекрозом. Контингент был разделён на две группы. Основную группу (n=80, 57 %) составили пациенты, включённые проспективно в период с 2021 по 2024 г. Группа сравнения (n=60, 43 %) формировалась как ретроспективно, так и проспективно в интервале с 2020 по 2024 г. Все участники исследования отвечали критериям включения и исключения. Рандомизация по группам выполнялась с применением генератора случайных чисел, что обеспечило репрезентативность и объективность выборки.

Все 140 пациентов (100 %) поступили в стационар в экстренном порядке с диагнозом «острый панкреатит» тяжёлой степени. Тяжесть состояния верифицировалась по шкале APACHE II — суммарная оценка у всех включённых больных превышала 9 баллов.

Среди пациентов, включённых в исследование, лица мужского пола составили 91 (65 %), женского — 49 (35 %) (рисунок 1). Выявленное соотношение полов 2:1 соответствует закономерностям, описанным в работах российских и зарубежных авторов, посвящённых изучаемой патологии.

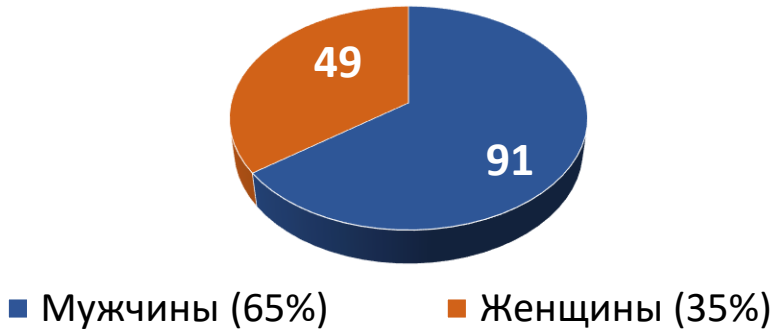



Рисунок 1. Распределение больных по полу в обеих группах исследования.

Возраст пациентов в обеих группах оказался практически одинаковым. В основной группе средний возраст был $46{,}4 \pm 10$ лет, а в группе сравнения — $46{,}3 \pm 9{,}4$ года. Статистический анализ не выявил между ними значимых отличий ($p \geq 0{,}05$), то есть по возрасту группы можно считать сопоставимыми. При этом все участники укладывались в возрастные рамки, прописанные в протоколе исследования. Подробнее о том, как пациенты распределились по возрастным категориям и как группы сравнивались между собой, можно посмотреть в таблице 1.

Таблица 1. Распределение больных по полу и возрасту.

| **Возраст** | **Основная группа (n)** | | **Группа сравнения (n)** | | **Всего (n)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | мужчины | женщины | мужчины | женщины | мужчины | женщины |
| 21-29 | 4 | 1 | 4 | 1 | 8 | 2 |
| 30-39 | 10 | 8 | 7 | 3 | 17 | 11 |
| 40-49 | 14 | 8 | 11 | 7 | 25 | 15 |
| 50-59 | 15 | 8 | 14 | 6 | 29 | 14 |
| 60-64 | 7 | 5 | 5 | 2 | 12 | 7 |
| Итого | 50 | 30 | 41 | 19 | 91 | 49 |

Из поступивших пациентов 102 (85%) составляли пациенты до 59 лет, что подчеркивает актуальность проблемы среди трудоспособного населения.

При анализе коморбидности отмечено, что наличие одного сопутствующего заболевания диагностировано у 71 (51%) пациентов, у 35 (25%) имелись по два сопутствующих заболевания, у 4-х пациентов (3%) - по три, а остальные 30 (21%) пациентов не имели сопутствующей патологии.

Безусловно, в расчёт нами брались строго клинически значимые сопутствующие заболевания, которые могли повлиять на результат лечения или прогноз (рисунок 2).

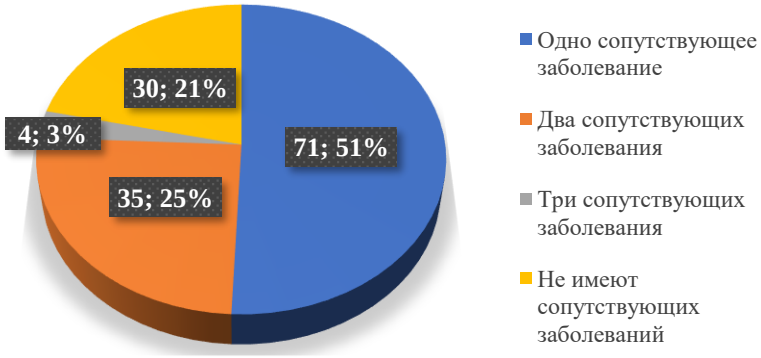



Рисунок 2. Распределение пациентов по количеству сопутствующих заболеваний.

Как видно из приведенных данных чаще всего среди сопутствующих заболеваний нами встречались сердечно-сосудистые заболевания, составившие 25 (21,8%) случаев, бронхо-обструктивный синдром (хронический бронхит с частыми обострениями, бронхиальная астма) - 49 (38,9%), а также патология билиарной системы — ЖКБ, калькулезный холецистит, холелитиаз – 21 (19,5%) случаев, что во многом являлось причиной начала воспалительного каскада поджелудочной железы. Виды сопутствующей патологии представлены в таблице 2.

Таблица 2. Виды сопутствующей патологии у больных включенных в исследование.

| **Диагноз** | **Количество пациентов*** | |
|---|---|---|
| | **(n)** | **%** |
| Болезни сердечно-сосудистой системы | 25 | 21,8 |
| Бронхо-обструктивный синдром | 49 | 38,9 |
| Ожирение | 18 | 16,3 |
| Желчнокаменная болезнь | 21 | 19,5 |
| Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки | 5 | 3,5 |
| Итого | 118 | 100% |

*Число заболеваний не соответствует количеству больных за счет их сочетания

## 2.2. Методы клинико-лабораторной диагностики

В рамках данного исследования всем участникам было выполнено комплексное клинико-лабораторное обследование согласно стандартным

протоколам. Программа диагностики включала: гематологические исследования (определение концентрации гемоглобина, показателей гематокрита, количества форменных элементов крови - эритроцитов, лейкоцитов с подсчётом лейкоцитарной формулы, уровня тромбоцитов); биохимический анализ плазмы (измерение содержания общего белка и альбуминов, азотистых метаболитов, электролитного баланса, пигментного обмена и ферментативной активности); наряду с обязательным исследованием мочевого осадка.

Лабораторные исследования в рамках настоящей работы выполнялись на специализированном оборудовании с использованием стандартизированных реагентных систем: автоматизированного биохимического анализатора «Express Plus» с соответствующими расходными материалами, иммуноферментных анализаторов, аппаратуры для оценки электролитного баланса и кислотно-основного состояния («AVL»), 17-параметрового гематологического анализатора, автоматизированных систем для исследования мочи, проточного цитофлуориметра, коагулометр "Star-4", а также стандартное лабораторное оборудование (центрифуги, микроскопические системы) и сертифицированные наборы реагентов для биохимических исследований.

При поступлении всем пациентам оценивался уровень сознания согласно шкале ком Glasgow (таблица 3).

В ходе исследования обе группы пациентов демонстрировали сопоставимые показатели (14,1±0,3 балла). Все пациенты получали стандартную интенсивную терапию, включавшую коррекцию газообменных нарушений, поддержание гемодинамической стабильности и нормализацию водно-электролитного баланса. При наличии показаний к респираторной поддержке проводилась искусственная вентиляция лёгких в режимах нормовентиляции ($PaCO_2$ 35–40 мм рт. ст.), объёмной или контролируемой по давлению вентиляции, а также синхронизированной перемежающейся принудительной вентиляции с использованием респираторов «РО-6-03», «Puritan-Bennett», «BIRD» и «DRAGER». По мере улучшения клинического состояния больных осуществлялся переход на вспомогательные режимы вентиляции.

Таблица 3. Шкала ком Glasgow.

| **Показатель** | **Баллы** | **Максимальное значение** |
|---|---|---|
| **Глаза**: | | |
| открывает спонтанно | 4 | |
| открывает на оклик | 3 | 4 |
| открывает при болевом раздражении | 2 | |
| нет реакции | 1 | |
| **Речь**: | | |
| отчетливая | 5 | |
| спутанная | 4 | |
| бессвязные слова | 3 | 5 |
| неразборчивые звуки | 2 | |
| отсутствует | 1 | |
| **Движения**: | | |
| выполняет команды | 6 | |
| может указать больное место | 5 | |
| отдергивает конечности при болевом | | |
| раздражении | 4 | 6 |
| сгибание в ответ на боль | 3 | |
| разгибание в ответ на боль | 2 | |
| отсутствуют | 1 | |
| **Наилучший показатель** | 15 | |
| **Наихудший показатель** | 3' | |

Мониторинг насыщения крови кислородом осуществлялся чрезкожным аппликационным методом - пульсоксиметрии: использовались прикроватные мониторы «Philips», «Sony». Газовый анализ крови (артериальной и венозной; $p0_2$, $pCO_2$) проводился на аппарате AVL.

Всем пациентам с 1-2-х суток после старта базисной терапии проводилась нутритивная энтеральная терапия «Нутрикомп» или иными смесями 1500–2000 мл (1500–2000 ккал) в сутки, путём автоматических систем фракционно-дозированного введения при отсутствии противопоказаний со стороны ЖКТ.

## 2.3. Оценка тяжести состояния больных и прогноза исхода основного заболевания

Для объективной оценки тяжести состояния, стратификации пациентов и мониторинга динамики в ходе лечения использовался комплекс прогностических шкал, соответствующих современным стандартам (см. раздел 1.3). Всем пациентам

при поступлении и в дальнейшем в декретированные сроки проводилась оценка по следующим системам:

SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II) представляет собой модифицированную и упрощённую версию шкалы оценки острых физиологических нарушений, являющуюся переработанным вариантом исходной шкалы SAPS. Основной целью её применения в клинической практике является объективная оценка тяжести состояния пациентов, находящихся в отделениях реанимационного профиля, что позволяет проводить оценку риска общей стационарной летальности, ориентируясь на анализе данных пятнадцати базисных показателей [68].

Полученные данные и их эквивалент подвергаются простой суммации; в случае если сумма баллов превышает «52», то прогноз риска exitus letalis составляет более 50%.

Крайне важной и повсеместно применяемой системой балльной оценки следует считать шкалу APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), используемую, как и в случае SAPS II для оценки текущей тяжести состояния пациентов реанимационного профиля, а также для прогноза госпитальной летальности.

Оценка по системе APACHE II [68] проводится согласно 3-м рубрикам/компонентам:

- экстренный анализ физиологических отклонений на основании 12 показателей. Чем выше отклонение от нормы, тем выше балльный индекс каждого показателя. Дальнейшая суммация балльной оценки указывает на значение тяжести состояния пациента;
- возраст пациентов градируется с присвоением балльного индекса согласно 6-балльной шкале;
- значение интеркуррентной патологии оценивается согласно пяти дополнительным критериям.

Окончательный результат тестирования по системе APACHE II определяют суммой баллов трех основных ее частей.

Общая сумма баллов по шкале APACHE II = пункт 1 + пунк 2 + пункт 3. При этом, тяжесть состояния пациента прямо пропорциональна сумме баллов шкалы APACHE II, а соответственно, чем выше балльный индекс, тем выше риск exitus letalis. Третий компонент (оценка хронического здоровья) добавляет баллы за тяжелые сопутствующие заболевания (например, иммуносупрессия, цирроз печени, хроническая сердечная или дыхательная недостаточность). Максимальная добавка по этому компоненту составляет 5 баллов. Итоговый балл APACHE II является суммой баллов по всем трем компонентам.

Крайне важным аспектом интегральной оценки пациента с тяжелый острым панкреатитом и органной недостаточностью является The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score [48]. Она разрабатывалась с целью подсчёта и интерпретации риска осложнений у критических пациентов в том числе для прогнозирования исхода. Данная методика была первоначально разработана и внедрена экспертной группой Европейского общества интенсивной терапии (ESICM) в рамках исследований по диагностике и лечению сепсиса.

Оценочная шкала включает следующие клинико-лабораторные параметры: индекс оксигенации ($PaO_2/FiO_2$), уровень тромбоцитов в периферической крови, концентрация общего билирубина в сыворотке, показатели системной гемодинамики, оценка уровня сознания по шкале Глазго, а также показатели функции почек (уровень сывороточного креатинина или суточный диурез).

Для корректной интерпретации результатов оценку показателей следует проводить ежесуточно на протяжении всего периода пребывания пациента в отделении интенсивной терапии.

Расчет среднего артериального давления (САД) следует производить по формуле:

$$САД = \frac{АД\ (систолическое) + 2\ АД\ (диастолическое)}{3}$$

На основании полученных данных рассчитывается интегральный показатель

шкалы SOFA, представляющий собой сумму баллов по всем шести компонентам и варьирующий от 0 до 24 баллов.

Таким образом, более высокие значения индекса SOFA отражают большую выраженность полиорганной дисфункции данного конкретного пациента, а следовательно, и риск таргетного поражения слизистой при ульцерогенном воздействии.

Важность рутинного измерения ВБД признается многими исследователями и на сегодняшний день данный параметр активно мониторируется у хирургических пациентов в отделениях реанимации довольно активно.

Сам процесс измерения можно произвести прямым и непрямым методом. К непрямым методам относятся измерение давления в системе нижней полой вены, или полых органах брюшной полости: с помощью назогастрального зонда для тонометрии можно измерять и внутрижелудочное давление, с помощью катетера Фоллея можно проводить внутримочепузырную манометрию.

Подобные результаты согласуются с прямыми измерениями при условии горизонтального расположения пациента на спине. При этом за нулевую отметку принимается передняя подмышечная линия (при назогастральном измерении) или лобковый симфиз (при измерении в мочевом пузыре).

Полученные данные в миллиметрах водного столба переводят в систему СИ в миллиметры ртутного столба и сравнивают с нормативными значениями шкалы внутрибрюшной гипертензии (таблица 4).

Таблица 4. Внутрибрюшная гипертензия. Показатели.

| | |
|---|---|
| Норма | 5-7 мм рт. ст. |
| 1-я степень | 12–15 мм рт. ст. |
| 2-я степень | 16–20 мм рт. ст. |
| 3-я степень | 21–25 мм рт. ст. |
| 4-я степень | > 25 мм рт. ст. |

На основании полученных данных можно предполагать абдоминальную и забрюшинную гипоперфузию, а также проводить расчеты фильтрационного градиента (разность среднего артериального и удвоенного внутрибрюшного давления), что позволит выявить возможно начинающиеся и еще пока скрытые органные нарушения, то есть, предикторы ишемических повреждений слизистой оболочки желудка и/или 12 - перстной кишки.

Оценка тяжести повреждения поджелудочной железы проводилась на основании лабораторных тестов по оценке ферментной активности, в частности, амилазы, а также по данным УЗИ, МСКТ, по протоколам лапароскопической визуализации брюшной полости. Дополнительно проводилась верификация изменений по шкалам МСКТ повреждений по Baltazar (таблица 5) и RANSON, а тяжесть панкреатита оценивалась по шкале Ю.Л. Шевченко (таблица 6).

Таблица 5. МСКТ при остром панкреатите (шкала Balthazar, 1990).

| **Данные КТ** | **Баллы** |
|---|---|
| A = нормальная ПЖ | 0 |
| B = увеличение ПЖ: фокальное или диффузное расширение ПЖ с нерегулярным контуром, негомогенной тенью ПЖ, расширением главного панкреатического протока, небольшие очаги отека в пределах ПЖ | 1 |
| C = то же, что и в стадии B + перипанкреатическое воспаление | 2 |
| D = то же, что и в стадии C + перипанкреатическое скопление жидкости | 3 |
| E = то же, что и в стадии D + больше 1 перипанкреатического скопления жидкости и/или интра- и перипанкреатический газ | 4 |
| **Некроз в %** | |
| Нет некрозов | 0 |
| < 33% | 2 |
| 33-50% | 4 |
| > 50% | 6 |
| **Оценка:**<br>• до 3 баллов: осложнения – 15%, летальность – 5%;<br>• 4-6 баллов: осложнения – 40%, летальность – 15%;<br>• 7-10 баллов: осложнения – 85%, летальность – 25% | |

Таблица 6. Оценка тяжести и прогноз острого панкреатита (по Ю.Л. Шевченко, 1995).

| Клинические признаки | Оценка в баллах |
|---|---|
| Госпитализация в срок до 6 часов | 0,5 балла |
| Распирающие боли в спине | 0,5 балла |
| Для снятия боли требуются наркотические препараты | 0,5 балла |
| Многократная рвота без облегчения | 0,5 балла |
| Эпизоды слабости и головокружения | 1,0 балл |
| Бледная и серая кожа | 0,5 балла |
| Мраморность кожи и цианоз | 1,0 балл |
| Психическая заторможенность | 0,5 балла |
| Возбуждение, делирий | 1,0 балл |
| Олигурия менее 200 мл/сутки | 1,0 балл |
| Холодные кисти и стопы | 0,5 балла |
| Парез кишечника в первые 12 часов | 1,0 балл |
| Лейкоцитоз 16000 /л и выше | 1,0 балл |
| Глюкоза крови более 10 ммоль/л | 1,0 балл |
| Креатинин крови выше 200 мкмоль/л | 1,0 балл |
| Билирубин крови выше 40 мкмоль/л (без признаков холедохолитиаза) | 1,0 балл |
| Температура в подмышечной области < 36,0 | 0,5 балла |

**Критерии оценки тяжести по шкале Ю.Л. Шевченко (таблица 6)**

- **0 баллов** — панкреатит отсутствует либо имеет лёгкий характер. Интенсивное наблюдение не требуется.
- **Менее 1 балла** — интенсивная терапия не нужна: состояние стабильно, лечение возможно в хирургическом отделении. Ниже этого порога перевод в ОРИТ нецелесообразен.
- **1–2 балла** — без мониторинга и интенсивной терапии состояние прогрессивно ухудшается, поэтому перевод в ОРИТ обязателен. Данный диапазон наиболее сложен для диагностики: внешняя картина может оставаться благополучной на фоне развивающегося процесса.
- **2–6 баллов** — тяжёлая форма острого панкреатита с неблагоприятным прогнозом. Пациент подлежит переводу в ОРИТ.
- **Более 6 баллов** — летальный вариант панкреонекроза. Требуется экстренный перевод в ОРИТ; промедление с интенсивной терапией недопустимо.

Важной составляющей ранней диагностики основного заболевания является расчёт и анализ полученного амилазокреатинового клиренса. Хорошо известно, что определение амилазы в сывороточных пробах является, к великому сожалению, далеко неспецифичным при тяжелом остром панкреатите, а наблюдаемое повышение зачастую не продолжительной. С другой стороны, рассчет содержания амилазы (диастазы) в моче при панкреатите остается повышенным более длительное время при условии сохранности почечной функции. Методика расчётов и исследования заключается в одновременном определении концентрации амилазы и креатинина в пробах крови и мочи. Вышеприведенный расчет амилазокреатининового клиренса следует проводить по нижеприведенной формуле:

$$\frac{UA / SA}{UC / SC} \times 100 = \frac{UA \times SC}{UC \times SA} \times 100,$$

где UA — амилаза мочи; SA — амилаза сыворотки; UC — креатинин мочи; SC—креатинин сыворотки.

Нормальные показатели амилазокреатининового клиренса находятся в пределах 1-4%, а величина, превышающая значение в 6% считается одним из маркеров наличия острого панкреатита. Данному утверждению вторит физилогическое обоснование возникновения истинной амилазы панкреатического происхождения и клиренс до 80% последней в сравнении с амилазой слюны. Имеются данные, что при тяжелых формах воспаления поджелудочной железы резко увеличивается клиренс p- и s-изоамилазы, что объясняется подавлением канальцевой реабсорбции последних.

Острое повреждение почек, как одна из таргетных точек при органных проявлениях тяжелого острого панкреатита, является важной причиной снижения клиренса креатинина и амилазы. При этом даже при «нормальном» клиренсе амилазы (порядка 0,05 мл/с или 3 мл/мин), изменение клиренса креатинина приведет к изменению соотношения в сторону рост показателя выше 6%, что

следует признать весьма специфичным при остром панкреатите, а также как маркер огранной ренальной дисфункции.

## 2.4. Особенности проведения ЭГДС. Оценка гемостатического арсенала

Показанием к проведению ЭГДС, согласно дизайну исследования, служило наличие у пациентов тяжелого острого панкреатита как фактора риска ульцерогенного повреждения слизистой желудка и 12 перстной кишки, а также наличие эпизода геморрагического отделяемого по устанавливаемому в 100% наблюдений в реанимационных залах назогастральному зонду для нутритивной поддержки. Из анализа исключались пациенты, имевшие в анамнезе указания на наличие язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, согласно протоколу и дизайну исследования.

ФЭГДС проводилась в специализированных кабинетах эндоскопического отделения, предназначенных как для плановых, так и ургентных исследований, а также в случае нахождения пациента в реанимационых залах — исследование выполнялось «на месте» за счёт мобильных эндоскопических стоек.

Чаще всего исследование начинали под местной аппликационной анестезией ротоглотки 10%-раствором лидокаина строго без предшествующей премедикации. Решение вопроса о применении анестезиологического пособия принималось индивидуально, но в случае с геморрагическим эпизодом строго в присутствии анестезиолога для быстрой седации.

В качестве аппаратуры при выполнении протокольного исследвания использовались эндоскопические видеосистемы фирмы PENTAX (Япония) с процессором EPK 700 и видеогастроскопами PENTAX EG 2930 K.

В случае необходимости реализации локального гемостаза из острых эрозий и язв желудка и 12 - перстной кишки применяли методику аргоно-плазменной коагуляции - установка APC-300 фирмы ERBE (Германия). Последняя состояла из непосредственного источника аргона APC-300 и электрокоагулятора ICC-200. Методология реализации гемостатического ответа заключалась в воздействии

через биопсийный канал эндоскопа специального зонда (APC-probe 2200 A, 0 2,3 mm; L 2,2 m) с позиционированием дистального конца на расстоянии до 1 см от конца оптики эндоскопа и на 0,5-1 см от субстрата. Подобное позиционирование позволяло осуществлять как прямое, так и торцевое воздействие струей подачи аргона для адекватного доступа к источнику геморрагий. Скорость потока аргонового газа составляла до 1 л\мин, чтобы минимизировать эффект гиперраздувания органа и повышения внутрибрюшного давления.

Протекция перфорации стенки полого органа за счёт коагулирующей струи осуществлялась за счёт электрического напряжения в 45Вт, а для достижения эндогемостаза производилось 4-5 импульсов, по несколько секунд. Среднее время реализации всей процедуры составляло порядка 48 секунд.

Для морфологической верификации диагноза и детальной оценки характера поражения слизистой оболочки нами выполнялась биопсия слизистой желудка и ДПК. При этом морфологической диагностике подвергалось не менее 2 или 3 фрагментов в ходе полифокусной биопсии из краёв повреждённой слизистой.

Согласно протоколу эндоскопического вмешательства, при выполнении эндогемостаза регламентировились сроки повторного обязательного осмотра или опционности повторения эндоскопии.

Для прогнозов риска рецидива нами применялись шкалы Rockall и Glasgow—Blatchford [5,54,65,107].

Шкала Rockall служит важным дополнительным опционным инструментом хирургической службы, направленная для определения риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ [54].

Дополнительным критерием, направленным на оценку прогноза и риск рецидива геморрагических осложнений [75], в том числе на фоне тяжелого острого панкреатита, следует рассмотреть модифицированную шкалу критериев Glasgow—Blatchford, представленную в таблице 7.

Таблица 7. Шкала Glasgow—Blatchford.

| **Показатель** | **Оценочный балл** |
|---|---|
| Мочевина крови ммоль\л | |
| >= 6,5 <8,0 | 2 |
| >= 8,0 <10,0 | 3 |
| >= 10,0 <25,0 | 4 |
| >= 25 | 6 |
| Гемоглобин (г / л) для мужчин | |
| >= 12,0 <13,0 | 1 |
| >= 10,0 <12,0 | 3 |
| <10,0 | 6 |
| Гемоглобин (г / л) для женщин | |
| >= 10,0 <12,0 | 1 |
| <10,0 | 6 |
| Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.) | |
| 100-109 | 1 |
| 90-99 | 2 |
| <90 | 3 |
| Другие маркеры | |
| Пульс >= 100 (в минуту) | 1 |
| Мелена (дегтеобразный стул) | 1 |
| Потеря сознания | 2 |
| Заболевания печени | 2 |
| Сердечная недостаточность | 2 |

При достижении суммарной оценки 6 баллов и выше предусматривается экстренная госпитализация с необходимостью проведения срочного гемостатического вмешательства у половины пациентов. В остальных клинических ситуациях минимальный или нулевой риск осложнений может быть констатирован при соблюдении следующих условий:

- Гемоглобин > 12,9 г / л (для мужчин) или > 11,9 г / л (для женщин)
- Систолическое артериальное давление > 109 мм рт.ст.
- Пульс <100 ударов в минуту
- Мочевина крови <18,2 мг / дл
- Нет мелены или потери сознания.
- Нет указаний на наличие патологии печени или сердечно-сосудистой недостаточности.

## 2.5. Лечебные алгоритмы основной и контрольной групп

В рамках верификации гипотезы исследования применена дифференцированная терапевтическая стратегия [11]:

- Контрольная группа (n=60) получала терапию в соответствии с действующей инструкцией, утвержденная приказом Департамента здравоохранения города Москвы №150 «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при остром панкреатите» (2023 г) [57]; клиническими рекомендациями Минздрава РФ (2023) [47].
- Основная группа (n=80) по разработанному алгоритму, включающему патогенетически обоснованные модификации: интенсификацию эндоскопического мониторинга, таргетную коррекцию гиперфибринолиза, раннюю нутритивную поддержку.

Алгоритм ранней профилактики и лечения стресс-повреждений верхних отделов ЖКТ у больных с панкреонекрозом представлен в таблице 8.

Таблица 8. Лечебные алгоритмы для основной и контрольной групп.

| **Основная группа (группа 1)** | **Группа сравнения (группа 2)** |
|---|---|
| 1. Ранняя диагностика:<br>- ЭГДС в первые 24 часа<br>- Повторные ЭГДС на 3, 5 и 7-е сутки | 1. Ранняя диагностика:<br>- ЭГДС в первые 24 часа<br>- Без последующих плановых исследований |
| 2. Медикаментозная профилактика:<br>- ИПП (омепразол 40 мг 2 раза в сутки в/в)<br>- Сукральфат (де-нол 120 мг 2 раза в сутки через зонд)<br>- Транексамовая кислота (15 мг/кг однократно в/в) при риске >8 баллов | 2. Медикаментозная профилактика:<br>- Стандартное использование гастропротекторов и ИПП (Омепразол 40 мг/сут)<br>- Без четкой схемы и контроля за pH |
| 3. Лечение эрозий и язв:<br>- Аргоноплазменная коагуляция или инъекционный гемостаз при обнаружении эрозий/язв с кровотечением | 3. Лечение эрозий и язв:<br>- Эндоскопическое лечение только при явных признаках кровотечения |
| 4. Коррекция гемодинамики:<br>- Контроль ВБД и фильтрационного градиента<br>- Вазодилататоры и инфузионная терапия при ВБД > 15 мм рт.ст. | 4. Коррекция гемодинамики:<br>- Меньшая строгость в контроле ВБД и фильтрационного градиента |
| 5. Нутритивная поддержка:<br>- Раннее энтеральное питание через назоеюнальный зонд (при верифицированном ТОП) | 5. Нутритивная поддержка:<br>- Позднее или недостаточное энтеральное питание<br>- Отсутствие комплексной нутритивной стратегии |

Алгоритм основной группы предполагает более активный и системный подход к профилактике и лечению стресс-повреждений ЖКТ, что приводит к лучшим клиническим исходам, снижению летальности и частоты осложнений по сравнению с группой сравнения. Важно, что регулярный мониторинг состояния пациентов и адаптация лечения на основе полученных данных являются ключевыми компонентами успешной терапии.

## 2.6. Применение транексамовой кислоты в исследовании

В составе комплексной терапии стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта у больных панкреонекрозом важное место занимает транексамовая кислота (ТК). Препарат вводят внутривенно однократно в дозе 15 мг/кг в первые сутки госпитализации (в пределах 24 часов с момента поступления).

Обоснование выбранной дозировки базируется на фармакокинетических характеристиках ТК: максимальная концентрация вещества в плазме достигается спустя 3 часа после введения, а период полувыведения составляет 11 часов. Такая кинетика обеспечивает устойчивый и продолжительный антифибринолитический эффект, что клинически значимо для контроля риска кровотечений у данной категории пациентов [91]. Системное воспаление при панкреонекрозе (SIRS) запускает каскад фибринолиза: активация плазминогена приводит к разрушению фибриновых сгустков в зонах эрозивно-язвенных поражений, что клинически проявляется склонностью к кровотечениям.

Применение транексамовой кислоты (ТК) позволяет прервать этот патологический механизм: препарат препятствует связыванию плазминогена с фибрином и тем самым сохраняет целостность тромбов в участках повреждения. Дополнительно ТК снижает сосудистую проницаемость, уменьшает отёк слизистой и улучшает локальную микроциркуляцию в гастродуоденальном сегменте [113].

В случаях подтверждённого при эндоскопии активного кровотечения тактика корректировалась: стартовый болюс ТК в дозе 15 мг/кг дополняли продлённой

инфузией 1 мг/кг/час. Терапию продолжали под контролем коагулограммы до достижения устойчивого гемостаза; средняя длительность инфузии варьировала от 48 до 96 часов.

Контроль коагулограммы (ПТИ, АЧТВ) перед введением исключает риски тромбозов.

С целью оценки безопасности проводимой антифибринолитической терапии всем пациентам перед введением транексамовой кислоты выполнялся контроль коагулограммы (АЧТВ, ПТИ, фибриноген, D-димер) для исключения исходной гиперкоагуляции, а также проводилось динамическое клиническое наблюдение для своевременного выявления возможных тромботических событий (тромбоз глубоких вен, ТЭЛА). Данный подход позволил минимизировать риски и обеспечить безопасность применения препарата у исследуемой категории больных [6,82,91,113].

## 2.7. Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных проводился с использованием программного пакета Statistica 10.0. При сравнении исследуемых групп применялся стандартный метод проверки нулевой гипотезы об отсутствии значимых различий между показателями. Уровень статистической значимости был установлен на уровне $p < 0.05$, что означает 95% вероятность достоверности выявленных различий. Все результаты, показавшие значение «p» ниже данного порога, считались статистически значимыми. Клиническая эффективность оценивалась индивидуально для каждого пациента на основании динамики лечения.

Статистический анализ включал оценку как количественных, так и качественных показателей. Для сравнения количественных данных между независимыми группами использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, поскольку распределение большинства анализируемых показателей отклонялось от нормального.

# ГЛАВА 3. АНАЛИЗ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

В ходе исследования Мы сосредоточились на изучении механизмов защиты и профилактики повреждений слизистой верхних отделов ЖКТ у пациентов с тяжелым острым панкреатитом. Приоритетной задачей настоящего раздела явилось изучение динамики структурно-функциональных преобразований слизистой оболочки желудка и оценка их влияния на структуру летальности у пациентов с панкреонекрозом.

В рамках ретроспективного анализа изучено 48 летальных случаев панкреонекроза за период 2019-2021 гг [13]. Исследование базировалось на данных патологоанатомических заключений и медицинской документации. Согласно утвержденным критериям исключения, из анализа были удалены:

1. Случаи фульминантного течения заболевания, характеризующиеся доминированием ферментативного шока, затрудняющего выявление характерных гастродуоденальных изменений
2. Пациенты с длительностью госпитализации >21 дня, у которых септические процессы существенно модифицировали первоначальные патоморфологические характеристики.

Настоящее исследование предусматривало применение жестких критериев отбора, обеспечивающих максимальную чистоту экспериментальных данных. Из анализируемой когорты были исключены больные с коморбидными состояниями, способными повлиять на достоверность результатов: кардиоваскулярной патологией в стадии декомпенсации, злокачественными новообразованиями независимо от топики поражения, а также активными язвенными поражениями гастродуоденальной зоны.

Для оценки степени поражения слизистых оболочек проводился комплексный анализ медицинской документации, включающий сопоставление клинических данных из историй болезни с результатами патоморфологических исследований. С целью стандартизации оценки использовалась утвержденная

шкала риска развития патологических изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [66] (таблица 9).

Таблица 9. Шкала прогнозирования риска острых эрозивно-язвенных поражений слизистой верхних отделов пищеварительного тракта у больных острым панкреатитом.

| **Признак** | **Выраженность признака** | **Оценка (баллы)** |
|---|---|---|
| Срок госпитализации> 48 часов от момента заболевания | Нет<br>Да | 0<br>1 |
| Оперативное лечение в срочном порядке | Нет<br>Да | 0<br>1 |
| Жалобы на изжогу | Нет<br>Да | 0<br>1 |
| Частота пульса >120 ударов в мин. | Нет<br>Да | 0<br>1 |
| АД сист. <100 мм рт. ст. | Нет<br>Да | 0<br>1 |
| Наличие ДГР | Нет<br>Да | 0<br>1 |
| Выделение застойного отделяемого > 500 мл за сутки по назогастральному зонду | Нет<br>Да | 0<br>1 |
| Уровень а-амилазы >512 Ед/л | Нет<br>Да | 0<br>1 |
| Гипокоагуляционный синдром | Нет<br>Да | 0<br>1 |
| Лейкоцитоз > $15x10^9$ | Нет<br>Да | 0<br>1 |
| Глюкоза крови при отсутствии СД >10 ммоль/л | Нет<br>Да | 0<br>1 |
| Билирубин >25 мкмоль/л при отсутствии верифицированного холедохолитиаза | Нет<br>Да | 0<br>1 |

Многочисленные исследования убедительно демонстрируют существование прямой корреляционной зависимости между острым панкреатитом и развитием эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Для прогностической оценки вероятности возникновения данных осложнений была разработана специальная балльная шкала, согласно которой

суммарная оценка менее 2 баллов соответствует низкому риску развития патологических изменений (не более 4% случаев). Шкала оценки служит эффективным инструментом для распределения пациентов по группам риска и определения оптимальной тактики ведения. Установлена чёткая градация вероятности развития эрозивных поражений в зависимости от суммарного балла: при 2–3 баллах риск формирования эрозий составляет 12–27 %. У пациентов с более выраженной патологией (4–7 баллов) частота поражения слизистой существенно возрастает и достигает 42–71 %. Наиболее неблагоприятный прогноз отмечается при оценке 8 баллов и выше — в этих случаях вероятность эрозивно-язвенных изменений приближается к 100 %, что диктует необходимость усиленного контроля со стороны клиницистов и своевременного назначения профилактических мер.

При проведении анализа дополнительно учитывался временной параметр — момент начала терапии. Это обусловлено тем, что в динамике лечения могут появляться новые морфофункциональные проявления, отражающие особенности системного воспалительного ответа и развития сепсиса.

Все 48 летальных случаев были распределены по категориям риска согласно разработанным критериям. Это дало возможность провести углублённый анализ патологоанатомического материала с целью оценки макро- и микроскопических изменений у пациентов с разной степенью прогнозируемого риска и выраженностью эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной слизистой.

В патогенезе повреждений слизистой оболочки пищеварительного тракта ключевую роль играют несколько факторов: ишемические изменения, прямое токсическое воздействие ферментов при ферментемии, а также стресс-индуцированные механизмы. Для обеспечения объективности исследования и сопоставимости результатов при ограниченном объеме выборки анализ был сосредоточен на изменениях рельефа и структуры желудочной слизистой, тогда как патологические изменения в двенадцатиперстной кишке не учитывались и не подвергались интерпретации в рамках данного морфологического исследования.

В нашем случае в патогенетической концепции наиболее предпочтительной выглядит в изолированном или сочетанном варианте ишемический механизм, развивающийся на фоне воспаления и деструкции в поджелудочной железе за счёт изменений реологический свойств крови и сдвигом к развитию ДВС-синдрома, а также формированием гипоперфузии органов брюшной полости и забрюшинного пространства вследствие парапанкреатита и роста интраабдоминального давления.

Проведенная стратификация пациентов с использованием прогностической шкалы (рисунок 3) продемонстрировала высокую диагностическую точность - в большинстве случаев выявленные при аутопсии изменения слизистой соответствовали прогнозируемым результатам. Учитывая ретроспективный характер исследования, при анализе данных учитывались определенные ограничения, включая недостаточную полноту клинического обследования, отсутствие систематического эндоскопического мониторинга и стандартизированных профилактических мероприятий. Тем не менее, проведенный анализ позволил выявить четкую корреляционную зависимость между клиническими формами острого панкреатита и характером развивающихся эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной слизистой.

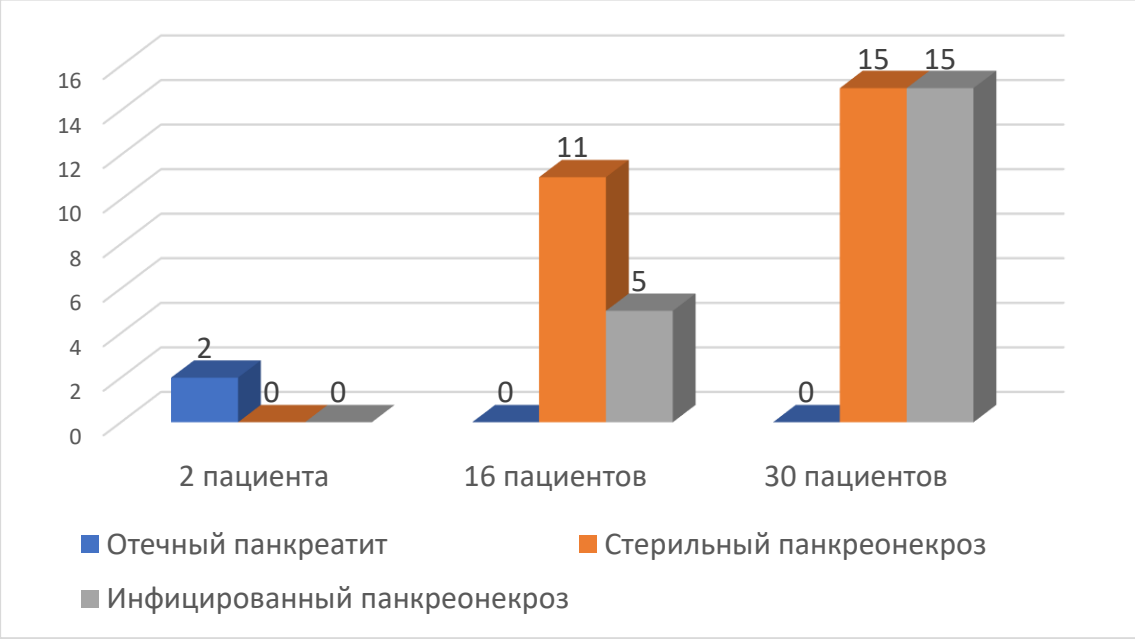



Рисунок 3. Распределение пациентов согласно поражению слизистой желудка в зависимости от вида панкреатита.

Анализ данных выявил отсутствие случаев с низким риском развития осложнений в исследуемой выборке. Однако в двух клинических наблюдениях (4,2% от общего числа) были зарегистрированы минимальные эрозивные изменения слизистой в виде единичных точечных дефектов (рис. 4А). Выявленные морфологические изменения соответствовали отёчной форме острого панкреатита, при которой поражение паренхимы поджелудочной железы характеризуется лёгкой степенью тяжести.

Распределение пациентов по степени риска эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка отражало тяжесть основного процесса в поджелудочной железе. В рамках исследования детально оценивались как макроскопические, так и сопряжённые с ними микроскопические характеристики слизистой при разных формах острого панкреатита — от отёчной до некротических вариантов (стерильных и инфицированных).

Категория среднего риска (4–7 баллов) выявлена в трети наблюдений — в 33,3 % случаев (n=16, рис. 4Б). Преобладающей характеристикой этой группы было наличие стерильного панкреонекроза со структурными изменениями поджелудочной железы, соответствующими средней и тяжёлой степени поражения.

Наиболее неблагоприятный прогноз (абсолютный риск 100 %) зафиксирован в 62,5 % наблюдений (n=30, рис. 4В). Данная категория полностью ассоциирована с тяжёлым острым панкреатитом; при этом доля стерильных и инфицированных форм некроза оказалась сопоставимой.

При микроскопическом исследовании аутопсийных образцов слизистой оболочки желудка, полученных от двух пациентов с отёчной формой острого панкреатита, были выявлены незначительные гемодинамические расстройства в lamina propria слизистого слоя. Данные изменения характеризовались умеренным полнокровием капилляров, а также очаговой неравномерной отечностью соединительнотканных структур (рисунок 5).

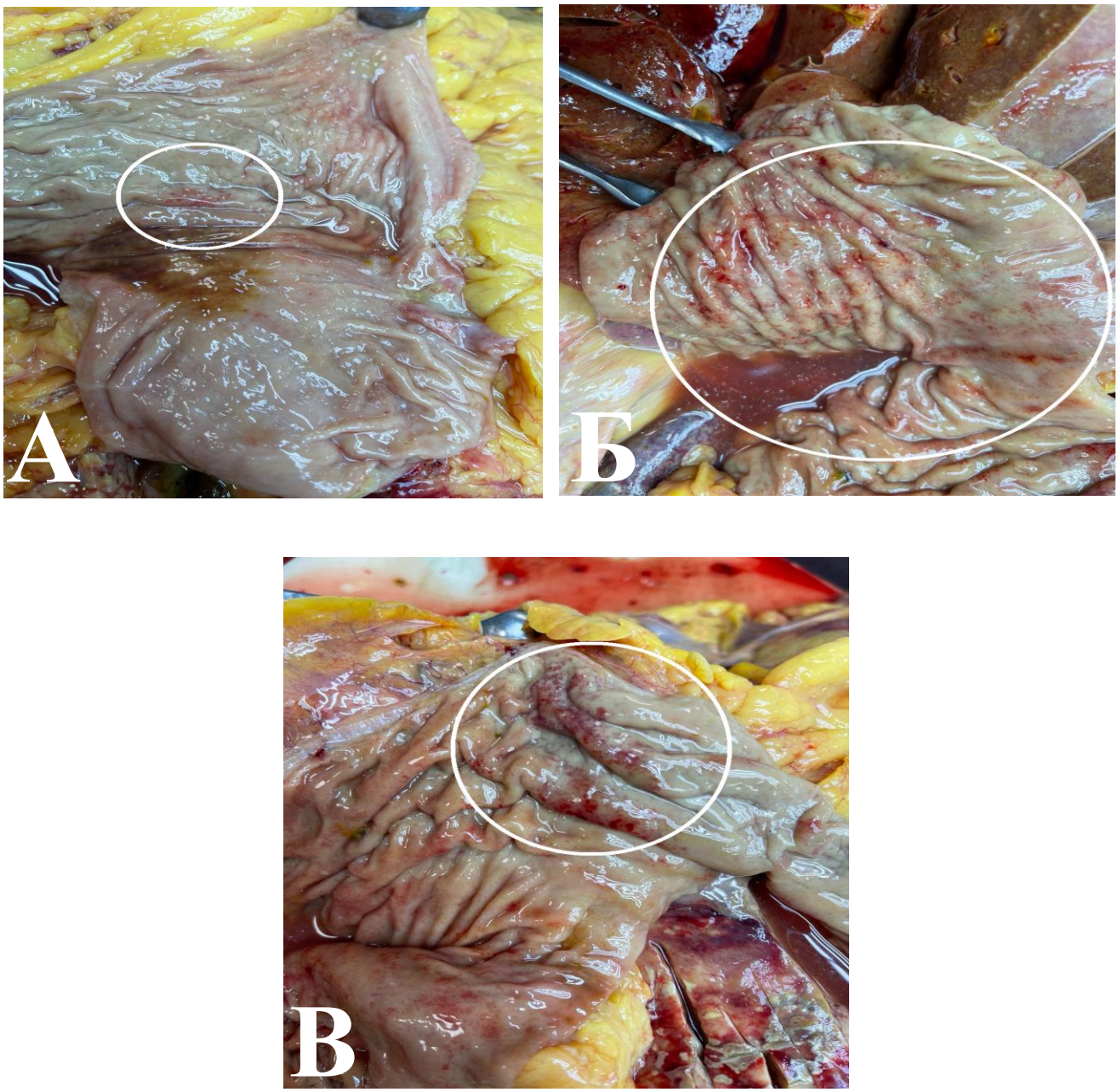



Рисунок 4. Макропрепараты секционного исследования желудка с эрозивно-язвенным поражением. А - На границе тела и антрального отдела ближе к малой кривизне определяется сливная эрозия до 2,0*1,5см. Б - В антральном отделе по малой кривизне и передне-боковой стенке, а также в теле ближе к задней стенке и большой кривизне определяются множественные сливные эрозии от 0,4 до 1,5-2 см, на фоне умеренно гиперемированной оставшейся слизистой. В - На фоне диффузного эрозивного поражения слизистой имеются множественные сливные, до 5,0*4,5*см эрозии в теле ближе к дну и большой кривизне.

При микроскопии визуализировались единично лейкоцитарные скопления, отмечаемые преимущественно межуточно и в основной своей массе

представленные макрофагами, а также лимфоцитарные комплексы и единичные гистиоциты.

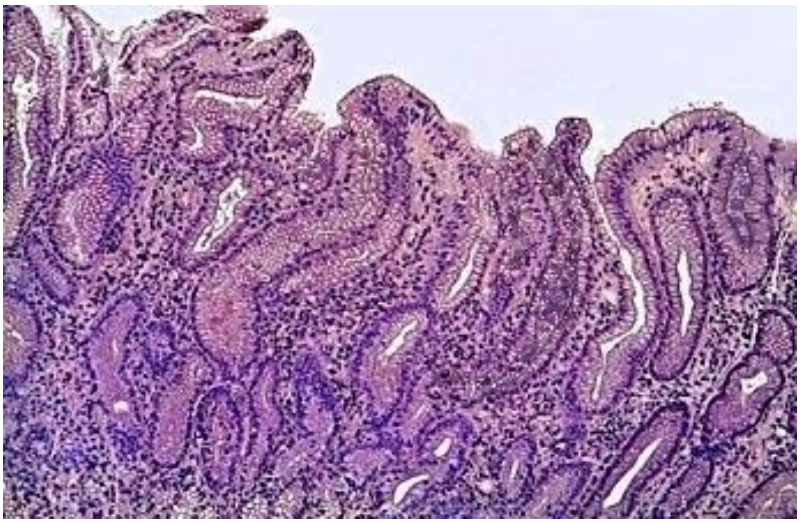


Рисунок 5. Фрагмент слизистой оболочки желудка больного 48-лет с острым отечным панкреатитом (легкой степени тяжести).
Отмечается умеренно выраженный отёк стромы с очаговой умеренно выраженной лимфоидной инфильтрацией. Слабовыраженное полнокровие капилляров.
*Окраска гематоксилином и эозином.*
*Объектив х10, окуляр х10*

Морфометрический анализ выявил, что доля кровеносных сосудов в общей структуре ткани составляет 2,01% с погрешностью ±0,05% (данные представлены в таблице 10). При гистологическом исследовании патологических изменений покровно-ямочного эпителия, свидетельствующих о его деструкции, обнаружено не было.

Количественная оценка морфологических изменений проводилась с использованием полуколичественного метода (обозначаемого знаком "+"), основанного на визуальной микроскопической оценке (ad oculus). Для объективизации данных дополнительно рассчитывался объемный показатель степени сосудистого полнокровия в процентном выражении с определением погрешности измерения. Полученные значения сравнивались с аналогичными параметрами интактной слизистой оболочки.

Результаты морфологического исследования гастробиоптатов пациентов со стерильной формой панкреонекроза демонстрируют статистически значимое

увеличение показателей васкуляризации и интенсивности кровотока в tunica mucosa по сравнению с гистологическими изменениями, наблюдаемыми при отечной форме острого панкреатита.

Таблица 10. Оценка изменений желудочной слизистой на основе морфометрических показателей у пациентов с отечной формой острого панкреатита.

| **Морфометрический критерий** | **Объёмная доля, %** | **Степень выраженности** |
|---|---|---|
| Степень и выраженность лейкоцитарной инфильтрации желудочной tunica mucosa | - | +/- |
| Наличие и степень полнокровия капилляров | - | + |
| Отёк tunica mucosa | - | + |
| Формирование эрозий, наличие нитей фибрина | - | - |
| Кровеносные капилляры | 2,01±0,05 | - |
| -<br>+/-<br>+<br>++<br>+++ | Нет изменений<br>Единичные незначительные изменения<br>Изменения в достаточном количестве<br>Выраженные изменения<br>Очень выраженные изменения | |

При гистологическом анализе слизистой оболочки желудка выявлено умеренное полнокровие кровеносных капилляров в lamina propria, сопровождавшееся очаговыми перифокальными кровоизлияниями средней степени выраженности.

Отёк tunica mucosa в рыхло-волокнистой соединительной ткани имел умеренно выраженный характер (рисунок 6).

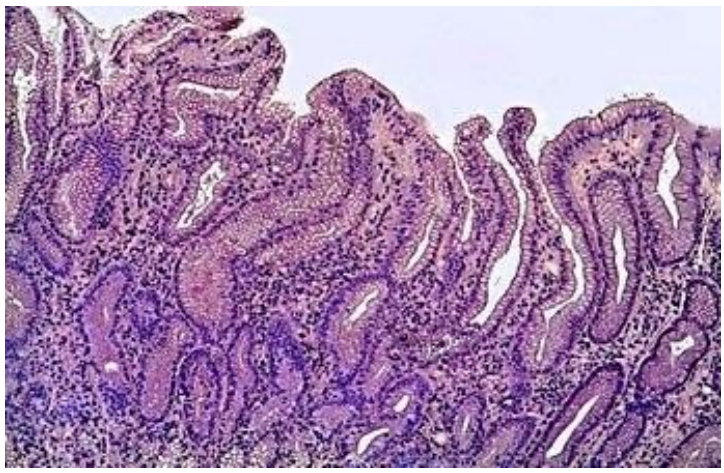


Рисунок 6. Фрагмент слизистой оболочки желудка больной 53-х лет с острым стерильным панкреонекрозом.
Отмечается умеренно-выраженная инфильтрация лимфоцитами с примесью небольшого количества полиморфноядерных лейкоцитов, плазмоцитов, отек с расширенными полнокровными капиллярами, очаговыми кровоизлияниями.
*Окраска гематоксилином и эозином.*
*Объектив х10, окуляр х10*

Микроскопически в строме отмечалась выраженная лейкоцитарно-макрофагальная инфильтрация.

Несмотря на отсутствие значительных деструктивных изменений эпителия, обнаруживались единичные поверхностные эрозии.

Морфометрия зафиксировала увеличение капиллярной плотности (2,94±0,06%) (таблица 11).

Таблица 11. Оценка изменений желудочной слизистой на основе морфометрических показателей у пациентов со стерильным панкреонекрозом.

| **Морфометрический критерий** | **Объёмная доля, %** | **Степень выраженности** |
|---|---|---|
| Степень и выраженность лейкоцитарной инфильтрации желудочной tunica mucosa | - | + |
| Наличие и степень полнокровия капилляров | - | ++ |
| Отёк tunica mucosa | - | ++ |
| Формирование эрозий, наличие нитей фибрина | - | +/- |
| Кровеносные капилляры | 2,99±0,06 | - |
| -<br>+/-<br>+<br>++<br>+++ | Нет изменений<br>Единичные незначительные изменения<br>Изменения в достаточном количестве<br>Выраженные изменения<br>Очень выраженные изменения | |

При проведении сравнительного гистологического исследования пациентов с инфицированной и стерильной формами панкреонекроза было установлено значительное ухудшение микроциркуляторных показателей в слизистой оболочке желудка (tunica mucosa) в первой группе. Полученные результаты позволяют сделать вывод о ведущей роли ишемического механизма в развитии нарушений местного кровоснабжения.

При гистологическом исследовании в lamina propria слизистой оболочки желудка наблюдались множественные участки резко выраженного капиллярного полнокровия, сопровождавшиеся интенсивной периваскулярной воспалительной инфильтрацией, наличием диапедезных кровоизлияний и значительным отеком межуточной ткани, что отражено на рисунке 7.

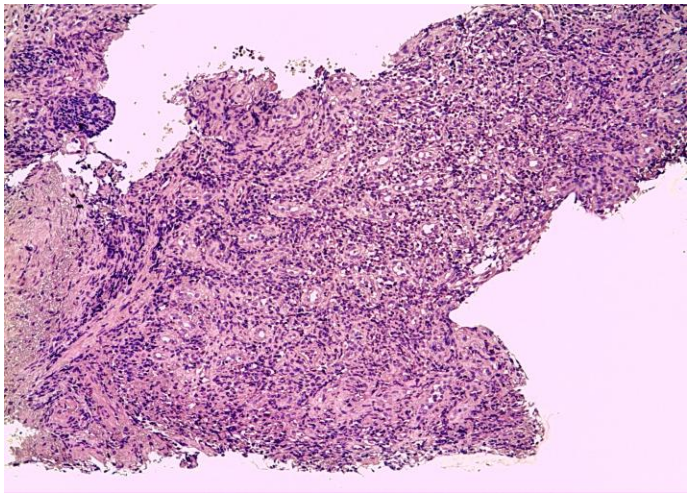


Рисунок 7. Фрагмент слизистой оболочки желудка больного 44 лет с острым инфицированнывм панкреонекрозом.
Отмечается выраженная инфильтрация лимфоцитами, полиморфноядерными лейкоцитами, плазмоцитами. Большое количество полнокровных капилляров, выраженный отек и кровоизлияния стромы. Зоны острых эрозий с прилежащим фибрином. Зоны грануляционной ткани с вновь образованными капиллярами, выраженной лимфолейкоцитарной инфильтрацией.
*Окраска гематоксилином и эозином.*
*Объектив х10, окуляр х10*

При микроскопическом исследовании покровно-ямочного эпителия выявлены характерные признаки деструктивного воспаления, проявляющегося формированием поверхностных дефектов слизистой оболочки (tunica mucosa) в виде эрозий. Воспалительный инфильтрат имел полиморфно-клеточный характер

и был представлен полиморфноядерными лейкоцитами, плазмоцитами, макрофагами и лимфоцитами. Морфометрический анализ показал увеличение объемной доли кровеносных капилляров до 3,03±0,04%, что подтверждено данными таблицы 12.

Микроскопическая картина демонстрировала сочетание острых эрозий с фибринозным экссудатом и пролиферативных изменений в виде разрастаний грануляционной ткани с новообразованными сосудистыми структурами.

Таблица 12. Оценка изменений желудочной слизистой на основе морфометрических показателей у пациентов с инфицированным панкреонекрозом.

| **Морфометрический критерий** | **Объёмная доля, %** | **Степень выраженности** |
|---|---|---|
| Степень и выраженность лейкоцитарной инфильтрации желудочной tunica mucosa | - | ++ |
| Наличие и степень полнокровия капилляров | - | +++ |
| Отёк tunica mucosa | - | +++ |
| Формирование эрозий, наличие нитей фибрина | - | ++ |
| Кровеносные капилляры | 3,03±0,04 | - |
| -<br>+/-<br>+<br>++<br>+++ | Нет изменений<br>Единичные незначительные изменения<br>Изменения в достаточном количестве<br>Выраженные изменения<br>Очень выраженные изменения | |

В ходе сравнительного морфологического исследования установлена корреляционная зависимость между характером поражения поджелудочной железы и выраженностью микроциркуляторных расстройств в слизистой оболочке желудка. Во всех группах, которые мы анализировали, обнаружились достоверные признаки нарушения гемодинамики в tunica mucosa. Морфологическая картина складывалась из нескольких компонентов: выраженное полнокровие сосудов, локальные участки отёка, очаговые геморрагии и эрозивные дефекты слизистой — в части случаев с фибринозными наложениями.

Анализ показал: чем глубже деструкция поджелудочной железы, тем отчётливее микроциркуляторные нарушения в слизистой желудка. Количественная оценка подтвердила эту закономерность — объёмная доля кровеносных капилляров неуклонно возрастала по мере усугубления патологических изменений. Это прямо указывает на развитие выраженных гемодинамических расстройств.

Полученные результаты говорят о том, что в патогенезе повреждения желудочной слизистой ведущую роль играют ишемические и геморрагические механизмы.

Нам удалось установить чёткую корреляцию между тяжестью выявленных изменений и степенью гемодинамических нарушений. При отёчной форме панкреатита (лёгкая степень) изменения были минимальными. Напротив, при стерильном и инфицированном панкреонекрозе (тяжёлая форма острого панкреатита) патологические процессы достигали максимальной выраженности.

Таким образом, проведённое исследование достоверно подтверждает ключевую роль ишемического компонента в патогенезе эрозивно-язвенных поражений желудочной слизистой при тяжёлых формах острого панкреатита. Это положение подкреплено морфологически — выявленными изменениями микроциркуляторного русла и признаками тканевой гипоксии.

# ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## 4.1. Основные принципы профилактической терапии эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны при тяжелом остром панкреатите

Важно подчеркнуть, что базовая стратегия предупреждения эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта у больных с тяжёлым острым панкреатитом опирается на фундаментальный элемент терапии — создание условий, при которых адаптационные процессы в критически значимых функциональных системах организма способны запускаться и поддерживаться [10,11].

Необходимость активной терапевтической тактики продиктована пониманием патогенетических механизмов: расстройства аэробного обмена и клеточного метаболизма играют существенную роль в генезе данных поражений. Это определяет потребность в интенсивной коррекции, направленной на предотвращение и купирование таких осложнений, как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), пневмония и эндобронхит, а также на восстановление нормальной функции системы кровообращения.

Сходно с остальными больными с панкреонекрозом, у пациентов, имеющих риск формирования эрозивно-язвенного поражения желудочной и дуоденальной слизистой следует активно использовать следующие лечебные принципы [11,12]:

- респираторная поддержка, включая длительное или неинвазивное ИВЛ;
- при риске синдрома острого повреждения легких (СОПЛ) и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), а также моторных нарушений кишечника и компартмент-синдрома, рекомендуется применение комплексной анальгезии, включающей методику продолжительной эпидуральной анестезии;
- проведение целенаправленной антибиотикотерапии должно осуществляться под строгим надзором за микробиологической картиной, в то время как инициация эмпирической антибиотикотерапии по клиническим

показаниям должна проводиться, учитывая принцип деэскалации антибиотической терапии;

- для обеспечения адекватного энергетического и пластического метаболизма следует исходить из расчета в среднем 45 ккал на 1 кг массы тела ежесуточно, а также при положительном азотном балансе использовать комбинированный метод питания: раннее энтеральное и дополнительное парентеральное питание [12].

С целью минимизации риска возникновения осложнений и неблагоприятных исходов у пациентов с тяжелым острым панкреатитом следует уделить особое внимание стратегии хирургической тактики и выбору вида и метода вмешательства. Подобный подход критически важен для любого пациента с тяжелым острым панкреатитом, но в особенности при высоком риске развития эрозивно-язвенных повреждений и гастродуоденальных кровотечений.

Особенности патогенеза эрозивно-язвенных заболеваний в ЖКТ у лиц с тяжелыми формами острого панкреатита ведут к непрерывной потребности в адаптированном подходе к интенсивному лечению пациентов с высоким риском возникновения подобных осложнений.

Для указанной категории пациентов, особо тропных к эрозивно-язвенному поражению гастральной и дуоденальной слизистой, проводилось комплексное лечение с фокусировкой на «энтеральном» подходе терапии:

- адекватность моторики ЖКТ;

- должная перфузия подслизистого слоя в гастродуоденальном сегменте;

- улучшение тканевой оксигенации, т.е. профилактика тканевой гипоксии;

- локальное снижение избыточного перекисного окисления липидов;

- контроль активности париетальных клеток желудка для избежания состояния гиперацидности.

Важно реализовывать эффективное обезболивание, в том числе для сохранения адекватной пропульсивной перистальтики и работоспособности желудочно-кишечного тракта у пациентов групп риска возникновения гипоперфузионных осложнений. С этой целью нами применялась техника

продленной эпидуральной анальгезии. В сроки 4-5 суток проводилась инфузия анестетиков в разведенном виде: бупивакаин 0,125% в количестве 5 мг/ч или лидокаин 1% при дозировке 50 мг/ч, плюс регулярное введение фентанила по 0,05 мг четыре раза в день. Для достижения сбалансированной нейровегетативной блокады применяли дроперидол внутримышечно в дозе 5 мг трижды в сутки.

С целью нормализации моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта и коррекции кислотно-секреторных нарушений пациентам назначали метоклопрамид в дозе 10 мг внутривенно дважды в сутки [11]. Данная терапевтическая схема обеспечивала комплексный эффект, включающий ускорение эвакуации желудочного содержимого, снижение избыточной кислотопродукции, а также профилактику развития дуоденогастрального рефлюкса и гастроэзофагеальной регургитации.

С целью оптимизации микроциркуляции в подслизистом слое желудка и двенадцатиперстной кишки была использована комбинированная терапия, включающая внутривенное введение дофамина в дозе 3 мкг/кг/мин и пероральный прием амлодипина в дозировке 5 мг дважды в сутки. Амлодипин, являясь блокатором кальциевых каналов, обеспечивал дополнительный гемодинамический эффект за счет вазодилатации.

Оптимизация оксигенации тканей желудка и двенадцатиперстной кишки, а также снижение перекисного окисления липидов, достигались благодаря использованию янтарной кислоты в качестве антигипоксантов [12]. Адекватный терапевтический эффект достигался при применении реамберина в объеме 100 мл перорально через зонд или при самостоятельном приеме.

В качестве обязательного компонента гастропротективной терапии рекомендуется введение суспензии Маалокса через желудочный зонд в дозировке 15 мл 3-4 раза в сутки.

В соответствии с современными стандартами лечения, обязательным компонентом профилактики рецидивирующих желудочно-кишечных кровотечений после выполнения эндоскопического гемостаза является применение ингибиторов протонной помпы [24,25]. В рамках исследования была реализована

ступенчатая схема терапии омепразолом: начальное болюсное введение 80 мг внутривенно с последующей продолжительной инфузией 8 мг/час в течение 72 часов. Параллельно в отделениях реанимации и интенсивной терапии осуществлялось профилактическое введение лиофилизированного омепразола по 40 мг внутривенно дважды в сутки с последующим переходом на пероральную форму препарата после стабилизации состояния пациента и восстановления энтерального питания.

Помимо антисекреторной терапии, мы назначали гастропротектор — висмута трикалия дицитрат (Де-Нол) в дозе 120 мг. Препарат применялся 2–3 раза в сутки как перорально, так и через зонд. Курс составлял от 7 до 10 дней либо определялся сроком пребывания пациента в отделении реанимации.

Для профилактики и лечения геморрагических осложнений, подтверждённых при эндоскопическом исследовании, мы использовали следующую схему антифибринолитической терапии: транексамовая кислота вводилась внутривенно в дозе 15 мг/кг массы тела (в пересчёте на стандартную концентрацию 50 мг/мл) [24,25,26]. Если активного кровотечения не было, препарат вводили однократно; при продолжающемся кровотечении инфузию вели до достижения устойчивого гемостаза.

Таким образом, пациенты с тяжёлым острым панкреатитом — это группа высокого риска по развитию гастроинтестинальных кровотечений [10,11,26]. Именно поэтому у них необходим комплекс профилактических мероприятий, направленных на устранение ключевых патогенетических факторов повреждения слизистой: гипоксии, гиперметаболизма, болевого синдрома и энтеральной недостаточности. Сюда входят поддержание индекса оксигенации ($PaO_2/FiO_2$) выше 300, обеспечение энергетической потребности 40–45 ккал/кг/сут, мультиуровневая анальгезия и раннее энтеральное питание.

## 4.2. Характеристика клинических групп и анализ полученных результатов в основной группе и группе сравнения

В рамках клинического исследования нами был проведён разбор 140 наблюдений тяжёлого острого панкреатита, осложнённого эрозивно-язвенными кровотечениями из проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта [25]. Отбор пациентов осуществлялся главным образом проспективно; ретроспективные сведения привлекались только по контрольной группе и в ограниченном объёме (более детально — в главе 2).

Лечение все пациенты проходили с 2021 по 2024 год на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева». Указанное учреждение служит клинической базой кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии стоматологического факультета Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова (Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации). Важно отметить, что распределение на подгруппы исследования производилось строго методом генератора случайных чисел согласно приведенным в главе 2 критериям включения и исключения.

В основную группу вошли 80 пациентов, в группу сравнения — 60. Среди всех морфоанатомических вариантов острого панкреатита для анализа отбирались случаи его тяжёлого течения, поскольку данная форма наиболее репрезентативна для оценки системного (панкреатогенного) влияния на перфузию гастродуоденальной зоны и ульцерогенные эффекты эндотоксикоза. Подробное обсуждение влияния эндотоксикоза на внутрижелудочную гемодинамику и риск повреждения слизистой представлено в первой главе, в связи с чем в данном разделе эти аспекты не рассматриваются.

Таким образом, у всех пациентов был подтверждён лабораторно-инструментальными методами тяжёлый острый панкреатит.

При стратификации больных основным инструментом служила многокомпонентная шкала, позволяющая прогнозировать вероятность эрозивно-язвенного поражения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с тяжёлым течением острого панкреатита [24,25] (детальное описание приведено в главе 3).

Таблица 13. Распределение больных по степени риска эрозивно-язвенных изменений проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта согласно многокомпонентной прогностической шкале при остром панкреатите.

| Сумма баллов | 0-1 | 2-3 | 4-7 | Более 8 |
|---|---|---|---|---|
| Основная группа (n=80) | 2 (2,5%) | 5 (6 %) | 53 (66 %) | 20 (25 %) |
| Группа сравнения (n=60) | 2 (3%) | 4 (7%) | 39 (65%) | 15 (25%) |
| p | p>0,05 | | | |

Согласно результатам, представленным в таблице 13, у больных с тяжёлой формой острого панкреатита доминировал высокий и очень высокий риск возникновения воспалительно-деструктивных изменений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки.

Группу сравнения составили пациенты с тяжелыми формами острого панкреатита, получавшие лечение в соответствии с инструкциями, утвержденными приказами Департамента здравоохранения города Москвы №83 (с последующей актуализацией - №150 с 2023 года) [57]. В рамках стандартной терапии данной группы применялись стандартные дозировки ингибиторов протонной помпы и гастропротекторов для профилактики и лечения эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта [47].

В дополнение к базисной терапии основного заболевания, проводимой в соответствии с указанными нормативными документами, в основной группе применялся разработанный лечебный алгоритм ведения пациентов, описание которого представлено в разделах 2.5 и 4.1.

В обеих группах использовались возможности методов эфферентной терапии по почечным и внепочечным показаниям, что, однако, не имело достоверных различий в изучаемых группах.

Принимая во внимание исходную репрезентативность групп, принято решение о последовательном изложении данных с последующим критическим анализом полученных результатов.

Все 140 больных при поступлении направлялись в реанимационные палаты, объём лечения определялся тяжестью их состояния. В течение первых суток проводились расширенный биохимический и газовый анализ крови и углублённое клинико-инструментальное обследование. Это позволило определить дальнейшую лечебную тактику. Полученные данные легли в основу выбора дальнейшей лечебной тактики.

В первые часы после поступления всем пациентам обеих групп проводили ЭГДС с тщательным осмотром слизистой на предмет эрозий (рисунок 8 а, б) и оценкой зоны большого дуоденального сосочка. Необходимость стентирования главного панкреатического протока определялась на основании клинико-лабораторных данных, длительности заболевания, распространённости и локализации процесса.

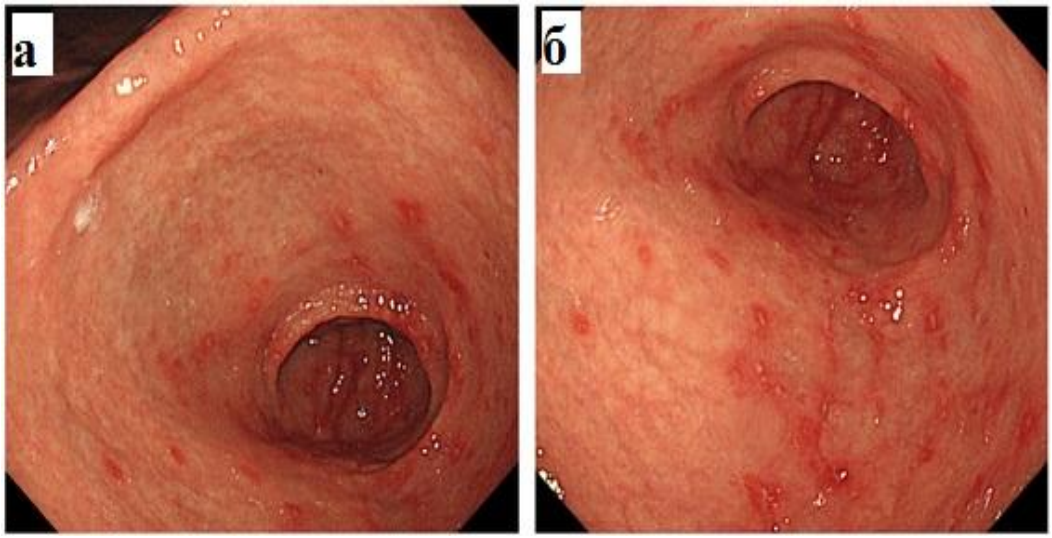



Рисунок 8. Множественные эрозии пилорического отдела желудка (а, б), в том числе с линейный компонентом (б).

Эрозивно-язвенные изменения слизистой мы обнаружили у большинства обследованных — 137 из 140 (97,85%). В основной группе — у 78 из 80, в группе

сравнения — у 59 из 60. Кровоточащие эрозии и острые язвы (рисунок 9) выявили у 29 пациентов: 17 (21%) приходилось на основную группу, 12 (20%) — на группу сравнения ($p \geq 0{,}05$). Лечили этих больных по стандартным схемам с применением гемостатических средств — в соответствии с групповой принадлежностью и протоколами, изложенными в разделах 2.5 и 4.1.

При эндоскопии мы отметили и сопутствующие изменения слизистой. Поверхностный гастрит диагностирован у 50 (36%) пациентов, смешанный — у 58 (41%), очаговый атрофический — у 16 (11%). Что касается межгрупповых различий по частоте этих форм, то достоверных мы не нашли.



Рисунок 9. Множественные эрозии тела и антрального отдела желудка, осложненные кровотечением. Слизистая оболочка желудка отёчна и гиперемированна, с непрозрачными слизистыми спайками на поверхности. Видны диффузные эрозии белого цвета с геморрагиями и свежей кровью на поверхности последних.

Распределение пациентов по характеру эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки представлено в таблице 14.

При поступлении в стационар все больные были сопоставимы по основным клинико-лабораторным параметрам, что отражено в таблице 15. Помимо этого, была обеспечена достоверность выборки по половому составу участников, продолжительности проявления заболевания до поступления в медицинское

учреждение, наличию сопутствующих заболеваний и возрастной градации групп, о чем представлен материал в соответствующем разделе главы 2.

Таблица 14. Распределение больных по характеру выявленных эрозивно-язвенных поражений.

| **Эндоскопическая форма** | **Основная группа n,%** | **Группа сравнения n,%** | **p** |
|---|---|---|---|
| Одиночные желудочные и дуоденальные язвы | 4 (5%) | 3 (5%) | p>0,05 |
| Множественные желудочные и дуоденальные язвы | 3 (3,75%) | 2 (3,3%) | p>0,05 |
| Единичные эрозии пищевода, желудка или 12 п кишки | 32 (40%) | 25 (41,7%) | p>0,05 |
| Множественные эрозии пищевода, желудка и 12 п кишки | 36 (45%) | 26 (43,3%) | p>0,05 |
| Множественные острые язвы в сочетании с множественными эрозиями | 3 (3,75%) | 3 (5%) | p>0,05 |
| Без эндоскопических признаков изменения слизистой | 2 (2,5%) | 1 (1,7%) | p>0,05 |
| Суммарно | 80 (100%) | 60 (100%) | |

Таблица 15. Исходный лабораторный статус пациентов в первые 24 часа госпитализации.

| **Параметры** | **Основная группа (n=80)** | **Группа сравнения (n=60)** | **p** |
|---|---|---|---|
| Мочевина (ммоль/л) | 8,8±4,05 | 8,7±4,00 | p≥0.05 |
| Креатинин (мкмоль/л) | 120,5±22,8 | 118,5±24,4 | p≥0.05 |
| а-амилаза (Ед/л) | 576,3±201,2 | 539,4±208,2 | p≥0.05 |
| АсАт (Ед/л) | 61,3±24,5 | 62,1±24,6 | p≥0.05 |
| АлАт (Ед/л) | 93,5±13,8 | 87,4±13,1 | p≥0.05 |
| Лейкоциты ($x10^9$/л) | 13,6±2,3 | 13,1±2,1 | p≥0.05 |
| Билирубин (ммоль/л) | 19,2±7,05 | 17,9±7,9 | p≥0.05 |
| Hb (г/л) | 105±12 | 108±13 | p≥0.05 |
| Ht (%) | 39±9 | 37±8 | p≥0.05 |

Ведущий этиологический фактор и триггер острого панкреатита — алкогольно-алиментарный — у пациентов обеих групп исследования (отмечен

более чем у 80% всех респондентов). При этом данная форма панкреатита имела равнодолевое распределение среди обеих групп исследования и доминировала у пациентов 30-60 лет, что указывает на использование производных этилового спирта как серьезной и социально-значимой проблемы в современной России.

Для объективной оценки степени поражения поджелудочной железы и выраженности изменений в парапанкреатической клетчатке применялась классификация Balthazar E.J. Статистически значимых различий между анализируемыми группами пациентов по данной шкале не выявлено.

Стартовая мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) выполнялась всем участникам исследования, у которых предварительно предполагался деструктивный процесс воспалительной природы в поджелудочной железе. Временные рамки проведения этой диагностики колебались от одного до четырех дней. Средние сроки выполнения МСКТ составили 2,01±0,45 дня в основной группе и 2,0±0,39 дня — в группе сравнения (различия статистически не значимы, $p \geq 0,05$). Дальнейшая частота и необходимость применения метода диктовались стадией патологического процесса.

В таблице 16 приведён анализ структуры осложнений деструктивного панкреатита у обследованных пациентов на момент поступления в стационар, систематизированный в соответствии с Международной классификацией острого панкреатита «Atlanta» (пересмотр 2012 г.).

В рамках лечения указанных осложнений половине пациентов выполнены транскутанные пункционно-дренирующие вмешательства. В ряде случаев на первом этапе применялась лапароскопия с диагностической целью для уточнения характера патологии, в том числе для исключения других острых хирургических заболеваний. Когда диагноз острого панкреатита подтверждался, лапароскопия переходила в разряд лечебных манипуляций: мы эвакуировали выпот из брюшной полости и устанавливали дренажи. Для полноценного оттока экссудата, чаще всего использовали несколько силиконовых трубок — их располагали в разных отделах живота, при этом одну обязательно заводили в малый таз.

Таблица 16. Распределение осложнений острого панкреатита тяжёлого течения по группам наблюдения.

| **Осложнения панкреонекроза** | **Основная группа** | **Группа сравнения** | **Достоверность различий** |
|---|---|---|---|
| Острые жидкостные скопления | 18 | 15 | p≥0.05 |
| Ферментативный выпот; воспалительный асцит-перитонит | 36 | 28 | p≥0.05 |
| Ограниченный парапанкреатический инфильтрат | 23 | 16 | p≥0.05 |
| Некроз забрюшинной клетчатки | 3 | 1 | p≥0.05 |
| итого | 80 | 60 | |

Когда мы сталкивались с ограниченными жидкостными образованиями, в ряде случаев приходилось прибегать к минимально-инвазивным транскутанным вмешательствам под ультразвуковым контролем. Чаще всего дело ограничивалось дренированием, но иногда мы шли другим путём — выполняли тонкоигольную пункционную аспирацию, без последующего дренирования. Полученный аспират отправляли на исследование активности амилазы. Для нас этот показатель был своего рода индикатором: он позволял судить о наличии связи с магистральным панкреатическим протоком. Особенно это важно при тотальных поперечных некрозах, а также при формах некроза, когда строма железы дистальнее очага воспаления ещё сохранена.

Что касается оценки тяжести состояния на этапе стратификации, здесь мы опирались на различные прогностические шкалы — в основном те, что построены на клинико-лабораторных показателях.

Оценку тяжести состояния у всех пациентов проводили на протяжении всего периода пребывания в ОРИТ с использованием шкал APACHE II, SAPS II и шкала ком Glasgow (для количественной оценки уровня сознания). Данные представлены в таблице 17.

Таблица 17. Сравнительная характеристика тяжести состояния пациентов по данным прогностических шкал в исследуемых группах.

| **Шкала** | **Основная группа n=80** | **Группа сравнения n=60** | **p** |
|---|---|---|---|
| APACHE II, баллы | 13,9±1,6 | 13,8±1,5 | p≥0.05 |
| SAPS II, баллы | 46,0±2,2 | 45,9±2,1 | p≥0.05 |
| Шкала ком Glasgow, баллы | 14,1±0,3 | 14,2±0,2 | p≥0.05 |

Лечебный алгоритм, применявшийся в основной группе, помимо обязательного использования эпидуральной блокады (для купирования абдоминального компартмент-синдрома и обеспечения длительной анальгезии) включал: омепразол (лиофилизированная форма) — 40 мг внутривенно дважды в сутки; де-нол — 120 мг через назогастральный зонд дважды в сутки; суспензию маалокса — по 15 мл 3–4 раза в сутки (энтерально или перорально) в течение 7 дней у всех больных. Энергетический дефицит восполнялся за счёт парентерального введения нутритивных смесей (кабивен).

Для восстановления моторно-эвакуаторной активности желудка и предупреждения рефлюкса всем пациентам дополнительно вводили метоклопрамид по 10 мг (5 мг/мл) внутривенно дважды в сутки курсом 5–10 дней.

С первых по третьи сутки лечения для коррекции тканевого обмена и защиты от гипоксии мы применяли реамберин — по 100 мл per os, через зонд или самостоятельно.

Если при эндоскопии выявлялись признаки повышенной кровоточивости слизистой, а также в порядке профилактики геморрагий, назначали транексамовую кислоту (50 мг/мл) в расчёте 15 мг/кг. При отсутствии активного кровотечения ограничивались однократным введением; если же кровотечение было, препарат вводили до стойкого гемостаза.

Отдельно стоит сказать о заместительной почечной терапии. Учитывая исходную тяжесть пациентов и прогностические риски, на ранних этапах госпитализации мы проводили её сеансы — но строго при наличии клинических показаний.

Эндоскопический контроль шёл по чётко заданному протоколу. Первое исследование — в день госпитализации, то есть на 0-е сутки. Затем на 3-и, 5-е и 7-е. В дальнейшем — по клинической необходимости. При каждом осмотре мы обязательно сверяли картину с предыдущим исследованием и брали биопсию слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки — это позволяло отслеживать гистологическую динамику.

Что показало лечение? В основной группе динамика была устойчиво положительной: воспалительные изменения слизистой регрессировали, отёк стромы уменьшался, полнокровие сосудов снижалось. В группе сравнения те же морфологические изменения протекали заметно торпиднее (таблица 18).

Установлена положительная динамика в отношении улучшения спланхнической перфузии, нормализации двигательной активности ЖКТ и ускорения эвакуаторных процессов, что сопровождалось выраженным уменьшением внутрибрюшного давления и его последующей компенсацией. Это, в свою очередь, привело к улучшению органной перфузии, что подтверждалось достоверным ростом фильтрационного градиента в основной группе относительно группы сравнения [12].

Таблица 18. Динамика морфометрических показателей слизистой оболочки желудка у пациентов исследуемых групп.

| **Морфометрический критерий** | **Исходный статус** | | **3 сутки** | | **5 сутки** | | **7 сутки** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Группа 1 | Группа 2 | Группа 1 | Группа 2 | Группа 1 | Группа 2 | Группа 1 | Группа 2 |
| Степень и выраженность лейкоцитарной инфильтрации желудочной tunica mucosa | ++ | ++ | ++ | ++ | + | + | +/- | + |
| Наличие и степень полнокровия капилляров | +++ | +++ | ++ | +++ | + | + | +/- | + |
| Отёк tunica mucosa | +++ | +++ | ++ | +++ | + | ++ | - | +/- |
| Формирование эрозий, наличие нитей фибрина | ++ | ++ | + | ++ | +/- | + | - | +/- |
| Кровеносные капилляры | 3,03 ± 0,07 | 3,01 ± 0,08 | 2,87 ± 0,03 | 2,99 ± 0,05 | 2,03 ± 0,03 | 2,43 ± 0,06 | 1,79 ± 0,04 | 2,13 ± 0,03 |
| p | p≥0.05 | | p≥0.05 | | p<0.05 | | p<0.05 | |

Несмотря на исходное наличие эрозивно-геморрагических изменений слизистой у пациентов обеих групп, использование предложенного лечебного протокола в основной группе обеспечило полное отсутствие геморрагических осложнений. В группе сравнения, напротив, рецидивы кровотечений зарегистрированы у 8 (13,3%) больных ($p \leq 0,05$ относительно основной группы) [25,26]; клинически это сопровождалось падением гемоглобина, появлением крови по назогастральному зонду и выявлением гематина в желудочном просвете при эндоскопии. Во всех 8 наблюдениях рецидива кровотечения потребовалась аргоноплазменная коагуляция ($p \leq 0,05$ по сравнению с основной группой), что представлено в таблице 19.

Таблица 19. Сравнение частоты кровотечений в группах.

| **Показатель** | **Основная группа n=80** | **Группа сравнения n=60** | **p** |
|---|---|---|---|
| Кровотечения на старте | 17 (21%) | 12 (20%) | >0.05 |
| Рецидивы кровотечений | 0 (0%) | 8 (13,3%) | <0.05 |
| Необходимость эндоскопического гемостаза | 0 (0%) | 8 (13,3%) | <0.05 |

Для оценки эффективности разработанного алгоритма был проведен детальный анализ временной динамики и топографии эрозивно-язвенных поражений в сравниваемых группах.

При первичной ЭГДС, выполненной в первые 24 часа госпитализации, распространенность и характер повреждений слизистой в основной группе (n=80) и группе сравнения (n=60) были сопоставимы ($p \geq 0.05$). Эрозивно-язвенные поражения были выявлены у 78 (97,5%) пациентов основной группы и 59 (98,3%) пациентов группы сравнения.

Однако последующий мониторинг по протоколу (1, 3, 5 и 7-е сутки) выявил существенные различия в динамике:

На 3-и сутки, в период максимального риска формирования язв, в группе сравнения у 45 пациентов (75%) отмечалось прогрессирование изменений: переход гиперемии в множественные эрозии, а у 12 пациентов (20%) – формирование острых язв, осложненных кровотечением.

В основной группе, несмотря на исходно высокий риск, применение агрессивной гастропротекторной терапии и, в частности, однократного введения транексамовой кислоты у 17 пациентов (21,3%) с геморрагическим компонентом, позволило стабилизировать процесс. Прогрессирование до язв с кровотечением на 3-и сутки было отмечено лишь у 3 пациентов (3,75%), что достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p < 0.05$).

К 7-м суткам в основной группе у 74 пациентов (92,5%) зафиксирован значительный регресс повреждений: эпителизация эрозий, уменьшение отека и гиперемии. В группе сравнения сопоставимая положительная динамика зарегистрирована лишь у 38 пациентов (63,3%), а у 8 человек (13,3%) развился рецидив кровотечения, потребовавший повторного эндоскопического гемостаза.

Анализ локализации поражений подтвердил их классическое распределение с преобладанием в желудке. Вместе с тем эффективность терапии различалась в зависимости от отдела ЖКТ.

Поражения желудка оказались доминирующими — они выявлены у 137 из 140 пациентов (97,9%). В основной группе комплексное воздействие, включавшее раннее энтеральное питание, маалокс и де-нол, обеспечило более быструю эпителизацию именно желудочных эрозий. К седьмым суткам полный регресс эрозий тела и антрального отдела желудка отмечен у 70 пациентов (87,5%).

Поражения двенадцатиперстной кишки встречались значительно реже и, как правило, сочетались с массивным поражением желудка. Эффективность терапии при данной локализации также была выше в основной группе, однако репарация протекала несколько медленнее, чем в желудке.

Статистический анализ не выявил значимых различий в частоте, сроках развития и характере поражений между мужчинами (n=91) и женщинами (n=49) ни в одной из групп. Это подтверждает, что разработанный алгоритм является универсальным и его применение показано всем пациентам с тяжелым панкреонекрозом независимо от пола. Распределение пациентов с рецидивами кровотечений в группе сравнения (8 человек) также не имело гендерной корреляции (5 мужчин и 3 женщины).

Таким образом, установлено, что применение разработанного комплексного алгоритма, включающего обязательный эндоскопический мониторинг на 1, 3, 5 и 7-е сутки, агрессивную фармакопрофилактику (ИПП, гастропротекторы, транексамовая кислота по показаниям) и раннюю нутритивную поддержку, позволило достоверно повлиять на естественное течение стресс-повреждений [11, 26]. В основной группе достигнута значимая положительная динамика: предотвращено прогрессирование повреждений в критический период (3 - 4-е сутки), обеспечен более быстрый регресс эрозивно-язвенных поражений к 7-м суткам и полностью исключены рецидивы гастродуоденальных кровотечений (0% против 13,3% в группе сравнения, $p < 0.05$), что подтверждает высокую клиническую эффективность предложенной тактики.

На основании полученных данных и в соответствии с разработанным протоколом, применение транексамовой кислоты в основной группе носило селективный характер. Однократное внутривенное введение препарата на старте терапии было выполнено 17 пациентам, у которых при проведении ЭГДС визуализировались признаки геморрагического пропитывания или активной кровоточивости слизистой оболочки гастродуоденальной зоны.

Установлено, что достижение стабильного гемостаза и восстановление моторной функции ЖКТ имели не только локальную, а также прогностическую ценность, выступая индикаторами успешности терапии абдоминального компартмент-синдрома и эндотоксикоза. Сопоставление биохимических параметров и показателей внутрибрюшного давления (особенно динамики фильтрационного градиента) выявило статистически достоверные межгрупповые расхождения в установленные сроки наблюдения (таблица 20).

Таблица 20. Динамика ключевых клинико-лабораторных параметров у пациентов с тяжёлым острым панкреатитом в исследуемых группах на 3, 5 и 7-е сутки лечения.

| **Показатели** | **Основная группа, (n=80)** | | | **Группа сравнения, (n=60)** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **3 сутки** | **5 сутки** | **7 сутки** | **3 сутки** | **5 сутки** | **7 сутки** |
| APACHE II, баллы | 11,9±1,4 | 11,1±0,9 * | 9,2±0,9* | 14,3±1,4 | 13,8±1,6 | 12,4±1,3 |
| SAPSII, баллы | 45,1±2,5 | 31,5±2,5* | 28,9±1,9* | 49,2±1,2 | 39,3±1,0 | 35,3±1,0 |
| ИВЛ/респ. поддержка | 22(27,5%) | 7(8,75)%* | 1(1,25)%* | 13 (37%) | 6(17%) | 6(17%) |
| ВБД, mmHg | 18,1±1,5 | 13±1,0* | 12,3±1,2* | 18,2±1,1 | 15,0±1,0 | 13,8±1,0 |
| ФГ, mmHg | 62,3±3,6 | 74,1±1,5* | 73,8±1,4* | 62,5±2,1 | 66,2±1,5 | 69,1±1,4 |
| Амилаза, Ед/л | 562±8 | 358±13 | 256±6* | 585±21 | 376±19 | 365±19 |
| Hb г/л | 103±4 | 110±3 | 124±5* | 105±3 | 107±4 | 111±3 |
| *Достоверность различий с группой сравнения, p≤0,05 | | | | | | |

В основной группе летальные исходы зарегистрированы у 3 пациентов (3,75%). В группе сравнения, в которой также оценивалась летальность при деструктивном панкреатите, умерло 9 больных (15%); различия групп достоверны (p≤0,05) [25,26]. После выписки из стационара все больные оставались под наблюдением; пристальное внимание уделялось первым 30 суткам постгоспитального этапа, поскольку этот промежуток времени считался критическим в отношении неблагоприятного прогноза на фоне перенесённого тяжёлого панкреатита.

Кривые кумулятивной выживаемости пациентов обеих групп представлены на рисунке 10. Обращает на себя внимание тот факт, что у больных, получавших в составе комплексной терапии продлённую заместительную почечную терапию, выживаемость оказалась достоверно выше, чем в группе сравнения. Сроки госпитализации при этом варьировали довольно широко — от 8 до 37 суток. Если говорить о пребывании в ОРИТ, то в основной группе оно составило в среднем 4,8±1,1 суток, тогда как в группе сравнения — 5,1±1,0 суток. Различия эти, впрочем, статистически незначимы (p≥0,05).

Отдельно мы проанализировали сроки дальнейшего лечения в хирургическом стационаре и частоту возвратов в реанимацию. Здесь прослеживается клинически заметное, хотя и не подтверждённое статистически, сокращение общей продолжительности госпитализации — с 17±2 суток в группе сравнения до 13±3 суток в основной ($p \geq 0{,}05$). То есть тенденция к уменьшению сроков стационарного лечения всё же наметилась.

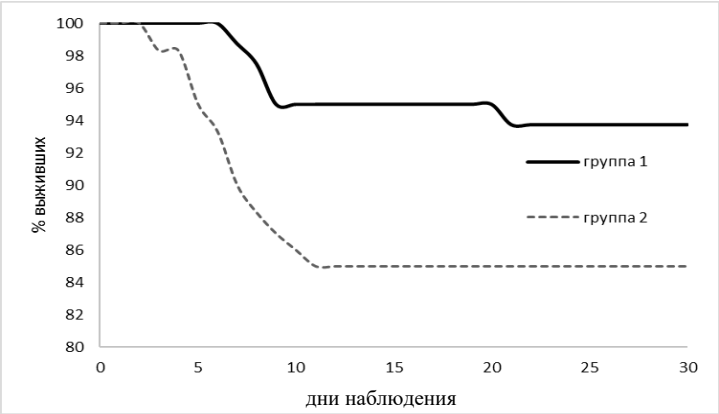



Рисунок 10. Кривые 30-ти дневной выживаемости пациентов групп исследования.

Что показало проведённое исследование в целом? Комплексный профилактический подход, в основе которого лежит регулярный эндоскопический мониторинг (ЭГДС), индивидуализированная профилактика эрозивно-язвенных поражений с учётом степени риска, своевременная медикаментозная терапия и активное эндоскопическое наблюдение с выполнением профилактического гемостаза, — такой подход позволил получить вполне значимые клинические результаты. В основной группе пациентов это способствовало полному предотвращению рецидивов кровотечений, стабилизации общего состояния и позволило избежать необходимости хирургического вмешательств.

## 4.3. Клинические примеры

### *Клинический пример 1*

*Пациент Р., мужчина 57 лет, поступил в клинику из-за болевых ощущений в эпигастральной области, рефрактерной рвоты, сердцебиения и констипации на протяжении 42 часов.*

*Описанные симптомы проявились у пациента впервые и вызывают беспокойство уже более трех дней. Пациент не принимал никаких лекарственных средств самостоятельно. Из-за усиления болевых ощущений он обратился за профессиональной медицинской поддержкой. По вызову медицинская бригада скорой медицинской помощи (СМП) транспортировала его в приемное отделение ГБУЗ «Городской клинической больницы имени В.В. Вересаева ДЗМ» г. Москвы.*

*Объективное обследование при поступлении:*

***Общий статус:*** *Состояние расценено как критическое. Отмечалась субиктеричность кожи и слизистых оболочек. Температура тела 37,4°С. Дыхательная система: тахипноэ (22-23 вдоха в минуту); аускультативно — везикулярное дыхание, хрипов нет. Сердечно-сосудистая система: Тахикардия (ЧСС 100 уд/мин), АД 135/74 мм рт. ст. Желудочно-кишечный тракт: Язык сухой, обложен белым налетом. Живот умеренно вздут, мягкий, болезненный при пальпации в эпигастрии и правом подреберье. Положительные симптомы Воскресенского и Мейо-Робсона. Перистальтические шумы отсутствовали.*

***Лабораторные данные:*** *Лейкоцитоз (15,4×10⁹/л), повышение уровней амилазы (816 Ед/л), АЛТ (176 Ед/л), АСТ (90 Ед/л). Отмечались признаки дегидратации (гипонатриемия 132 ммоль/л, гипокалиемия 3,3 ммоль/л) и начало острого почечного повреждения (креатинин 136 мкмоль/л, мочевина 8,9 ммоль/л).*

***Инструментальные данные:*** *УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени. Желчный пузырь без патологических изменений. Холедох 5,6 мм. Поджелудочная железа увеличена в размерах, паренхима диффузно изменена, размеры железы 44х34х30мм. В сальниковой сумке визуализируется жидкость 46х34мм.*

***МСКТ брюшной полости:*** *признаки острого панкреатита в головке поджелудочной железы, парапанкреатита по правому типу.*

*В связи с тяжестью состояния пациент с диагнозом острый панкреатит тяжелой степени, был экстренно госпитализирован в реанимационное отделение для интенсивной терапии. Диагностическая оценка выявила следующие показатели тяжести состояния: по шкале APACHE II - 17 баллов, SAPS II - 32 балла, по шкале комы Глазго - 14 баллов и по критериям Ranson - 4 балла.*

*В связи с картиной амилаземии, правого типа парапанкреатита больному выполнена ЭГДС, дуоденоскопия, стентирование главного панкреатического протока (спустя 12 часов с момента госпитализации и 10 часов с момента старта терапии). При этом в желудке и 12 - перстной кишке имелись мелкие сливные эрозии до 0,3см, без признаков кровотечения, однако с контактной ранимостью слизистой (рисунок 11а).*




*Рисунок 11а. Эрозивная гастропатия тела и антрального отдела желудка.*

*Для определения активности изменений слизистой выполнена гастробиопсия. Морфологический ответ получен через 4 дня, представлен на рисунке 11б.*

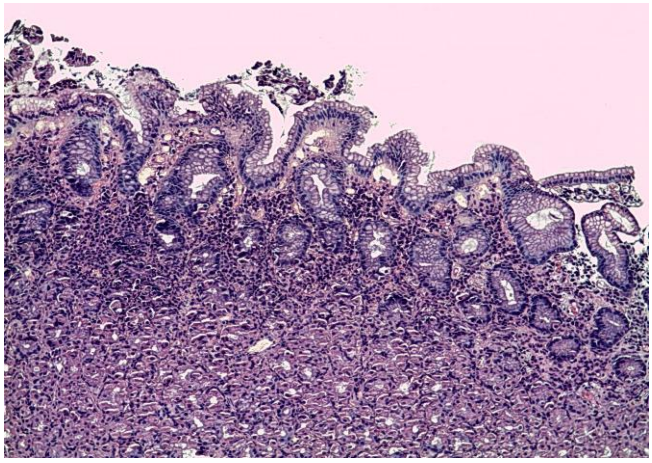


*Рисунок 11б. Фрагменты слизистой оболочки желудка с умеренной инфильтрацией лимфоцитами с примесью небольшого количества полиморфноядерных лейкоцитов, плазмоцитов. Отмечается отек с расширенными полнокровными капиллярами, очаговыми кровоизлияниями.*
*Окраска гематоксилином и эозином.*
*Объектив х10, окуляр х10*

*Дополнительная стратификация по многомерной шкале прогнозирования риска острых эрозивно-язвенных поражений слизистой верхних отделов ЖКТ у больных с острым панкреатитом указала на высокий риск развития поражения слизистой с вероятностью 42-71% и суммой баллов 7.*

*Первоначальные мероприятия в отделении реанимации: Установлен центральный венозный катетер, катетер Фолея и назогастральный зонд. По последнему одномоментно выделилось до 500мл застойного отделяемого с желчным прокрашиванием.*

*Была начата базисная интенсивная терапия: Кристаллоиды и крахмалы для коррекции гиповолемии и электролитных нарушений. Ципрофлоксацин и метронидазол для профилактики инфекционных осложнений. Октреотид для подавления ферментативной активности поджелудочной железы. Препарат "Кабивен" для нутритивной поддержки. Омепразол лиофилизат для раствора с дозировкой 40 мг дважды в сутки внутривенно, де-нол через зонд с такой же периодичностью и маалокс суспензию 15 мл от 3 до 4 раз в сутки также через зонд для уменьшения кислотности, нутритивную поддержку с использованием парентерального питания (кабивен) для обеспечения организма необходимыми*

*нутриентами, а также профилактику тромбоэмболических осложнений с помощью нефракционированных гепаринов.*

*Наряду с базовой терапией, принимая во внимание картину острого почечного повреждения (креатинин – 167 мкмоль/л, мочевина – 11 ммоль/л, СКФ – 45 мл/мин, то есть имело место острое повреждение на фоне тяжелого острого панкреатита в стадии «риск») начата продленная низкопоточная вено-венозная гемодиафильтрация (ПНВВГФ) продолжительностью до 34 часов с суммарным объемом замещения в 93 литров, скорости инфузии замещающего раствора в 3000 мл/час, дозой конвекции 35 мл/кг/час и скоростью кровотока – 150 мл/мин.*

*Принимая во внимание характер воспаления, а также наличие эрозивно-язвенного поражения больные стратифицированы в группу высокого риска поражения слизистой, ввиду чего начата интенсивная гастропротекторная, противоязвенная терапия: омепразол лиофизилат для раствора 40 мг 2 раза в сутки в/в, де-нол 120мг 2 раза в сутки в зонд, маалокс сусп. 15 мл 3-4 раза в сутки в зонд или перорально на 7 суток, транексамовая кислота 50 мг/мл из расчета 15 мг/кг однократно при отсутствии кровотечения.*

*Эндоскопический контроль согласно дизайну исследования выполнялся на 3, 5, 7-е сутки и по требованию на 10-14 сутки лечения.*

***Хирургическое лечение:** на 2-е сутки, в связи с появлением симптомов перитонита и данными УЗИ о нарастании свободной жидкости, выполнено полипозиционное дренирование брюшной полости.*

*Динамика и исход: на фоне комплексного лечения, включая интенсивную гастропротекторную терапию, отмечалась стабильно положительная динамика. При ЭГДС контроле на 7 сутки лечения отмечалась положительная эндоскопическая динамика со стороны слизистой желудка на фоне проводимой терапии - регресс эрозивного поражения к 7-ым суткам, что подтверждалось результатами гастробиопсии (рисунок 12).*

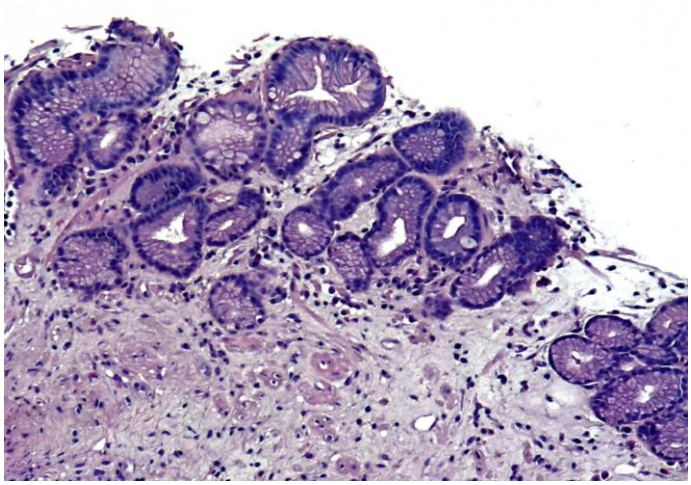


*Рисунок 12. Фрагменты слизистой оболочки желудка со слабовыраженным отеком стромы, очаговой слабовыраженной лимфоидной инфильтрацией. Слабовыраженное полнокровие капилляров.*

*Окраска гематоксилином и эозином. Объектив х10, окуляр х10*

*При измерении внутрибрюшного давления после сеанса заместительной почечной терапии последнее составило 13,5 mmHg, при этом фильтрационный градиент был рассчитан как 65 mmHg, что отражало улучшение почечной и, как следствие, спланхнической перфузии и компенсацию ранее наступивших ренальных ишемических повреждений (таблица 21).*

*Таблица 21. Динамика кислотно-основного состояния на фоне заместительной почечной терапии.*

| ***Показатели*** | ***До начала ЗПТ*** | ***После ЗПТ*** |
|---|---|---|
| *APACHE II, баллы* | *17* | *13* |
| *pH* | *7,3* | *7,36* |
| *$p_vCO2$* | *30 mmHg* | *42 mmHg* |
| *$p_vO2$* | *60 mmHg* | *64 mmHg* |
| *$Sp_vO2$* | *92 %* | *98 %* |
| *HCO3* | *19 ммоль/л* | *24 ммоль/л* |
| *BE* | *-6 ммоль/л* | *-1,8 ммоль/л* |
| *Креатинин* | *167 мкмоль/л* | *91 мкмоль/л* |
| *СКФ* | *СКФ – 45 мл/мин* | *СКФ – 72 мл/мин* |

*В динамике дальнейшего лечения проведено еще 2 сессии ПНВВГФ, что позволило на 7 сутки продолжить лечение в условиях госпитального хирургического отделения.*

*При переводе из ОРИТ состояние пациента оценивалось как средней тяжести. По результатам контрольной ЭГДС зафиксирован полный регресс эрозивно-язвенных изменений слизистой. Острая почечная недостаточность находилась в стадии обратного развития: креатинин плазмы — 83 мкмоль/л, мочевина — 8,1 ммоль/л, СКФ — 84 мл/мин. Внутрибрюшное давление составляло 9 mmHg, фильтрационный градиент — 76 mmHg.*

*Дальнейшее лечение в хирургическом отделении протекало благоприятно. На 18-е сутки с момента госпитализации пациент был выписан с полной нормализацией клинико-лабораторных показателей.*

***Клинический пример 2.***

*Пациент И., мужчина 55 лет, доставлен бригадой СМП в хирургическое отделение с жалобами на интенсивные боли в животе, тошноту, неукротимую рвоту и потемнение мочи в течение последних 24 часов.*

***Объективное обследование при поступлении:***

*Общий статус: Состояние тяжелое. Сознание ясное. Кожные покровы бледные, сухие. Температура тела 38°C.*

*Дыхательная система: одышка (24 вдоха в минуту), сатурация крови 93% на инсуфляции кислорода 5 л/мин.*

*Сердечно-сосудистая система: Тахикардия (ЧСС 113 уд/мин), АД 159/83 мм рт. ст., ЦВД снижено.*

*Желудочно-кишечный тракт: Живот мягкий, болезненный в верхних отделах и в области послеоперационных ран. Перистальтика резко угнетена. Печень увеличена.*

*Лабораторные данные: Лейкоцитоз (14,2×10⁹/л) со сдвигом влево. Повышение амилазы (425 Ед/л), АЛТ (152 Ед/л), АСТ (74 Ед/л). Критическое повышение уровня креатинина (438 мкмоль/л) и мочевины (32 ммоль/л), СКФ снижена до 22 мл/мин.*

***Инструментальные данные:*** *При УЗИ органов брюшной полости определялось увеличение размеров поджелудочной железы с повышенной*

*эхоплотностью последней. Свободная жидкость определялась в проекции сальниковой сумки и малом тазу (не более 100 мл суммарно).*

*В отделении начата комплексная консервативная терапия, однако к концу 1х суток лечения отмечено нарастание интоксикационного синдрома, появление сомнительной перитонеальной симптоматики. Больному принято решение о выполнении лапароскопии.*

*При экстренной лапароскопии диагностирован геморрагический панкреонекроз (рисунок 13), выполнено дренирование брюшной полости.*

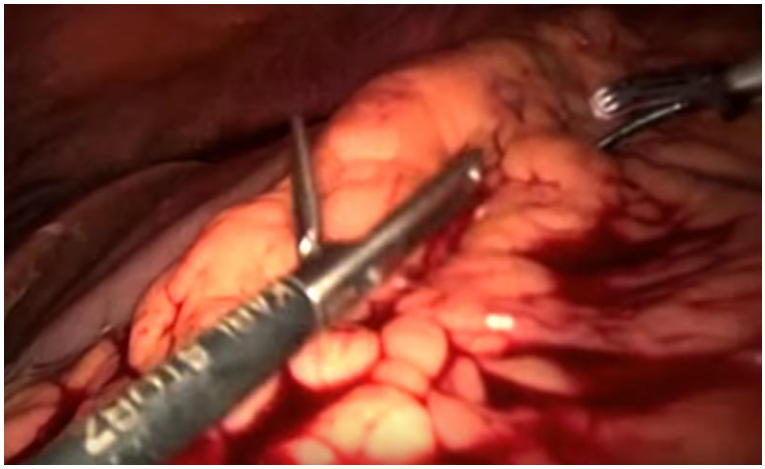


*Рисунок 13. Геморрагический выпот на фоне тяжелого острого панкреатита.*

*Оценка тяжести: По шкале APACHE II — 22 балла, ШКГ — 15 баллов, SAPS II — 40 баллов. Диагностировано острое почечное повреждение (стадия "Risk" по RIFLE). Риск эрозивно-язвенных поражений ЖКТ — высокий (6 баллов).*

*Лечение: после лапароскопии пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).*

*Данные кислотно-основного состояния на момент начала лечения в ОРИТ представлены в таблице 22.*

***Базисная интенсивная терапия:*** *включала массивную инфузионную терапию, антибиотики (метронидазол, ципрофлоксацин), октреотид, полную гастропротекцию (омепразол, Де-Нол, Маалокс), парентеральное питание и антикоагулянты.*

*При измерении внутрибрюшного давления последнее составило 18,5 mmHg до операции и 16 mmHg на момент госпитализации в ОРИТ, при этом*

*фильтрационный градиент был рассчитан как 55 mmHg, что указывало на гипоперфузии интестинального и ренального бассейнов и, как следствие, риск ренального повреждения ишемического генеза.*

*Таблица 22. Динамика кислотно-основного состояния на фоне заместительной почечной терапии.*

| ***Показатели*** | ***До начала ЗПТ*** | ***После ЗПТ*** |
|---|---|---|
| *APACHE II, баллы* | *22* | *17* |
| *pH* | *7,3* | *7,3* |
| *$p_vCO2$* | *27 mmHg* | *32 mmHg* |
| *$p_vO2$* | *60 mmHg* | *67 mmHg* |
| *$Sp_vO2$* | *90 %* | *98 %* |
| *HCO3* | *14 ммоль/л* | *25 ммоль/л* |
| *BE* | *-10 ммоль/л* | *-3 ммоль/л* |
| *Креатинин* | *438 мкмоль/л* | *201 мкмоль/л* |
| *СКФ* | *СКФ – 22 мл/мин* | *СКФ – 46 мл/мин* |

*Дополнительная стратификация по многомерной шкале прогнозирования риска острых эрозивно-язвенных поражений слизистой верхних отделов пищеварительного тракта у больных острым панкреатитом указала на высокий риск развития поражения слизистой с вероятностью 42-71% и суммой баллов 6.*

*При МСКТ брюшной полости выявлен острый панкреатит в головке и теле поджелудочной железы, парапанкреатит по правому типу.*

*Выполнена ЭГДС, дуоденоскопия — отек области БДС, в желудке сливные эрозии без контактной кровоточивости (рисунок 14а), взята биопсия (рисунок 14б) от момента госпитализации спустя 16 часов, и 14,5 часов с момента старта терапии.*




*Рисунок 14а. Острые сливные эрозии дна, тела, антрального отдела желудка.*

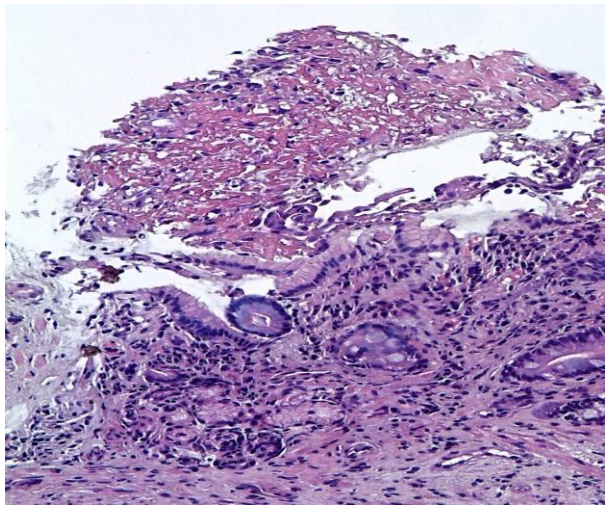


*Рисунок 14б. Фрагменты слизистой оболочки желудка с выраженной инфильтрацией лимфоцитами, полиморфноядерными лейкоцитами, плазмоцитами. Большое количество полнокровных капилляров, выраженный отек и кровоизлияния стромы. Зоны острых эрозий с прилежащим фибрином. Зоны грануляционной ткани с вновь образованными капиллярами, выраженной лимфолейкоцитарной инфильтрацией.*

*Окраска гематоксилином и эозином.*
*Объектив х10, окуляр х10*

***Заместительная почечная терапия (ЗПТ):*** *С первого дня в ОРИТ начата продленная вено-венозная гемодиафильтрация (ПНВВГФ) в агрессивном режиме. На фоне ЗПТ отмечена положительная динамика: улучшение показателей КОС, снижение креатинина до 201 мкмоль/л, увеличение СКФ до 46 мл/мин.*

*При ЭГДС контроле на 7е сутки лечения отмечалась положительная эндоскопическая динамика со стороны слизистой желудка на фоне проводимой*

*терапии - умеренный регресс эрозивного поражения к 7-ым суткам, что отчётливо доказывается результатами гастробиопсии (рисунок 15).*

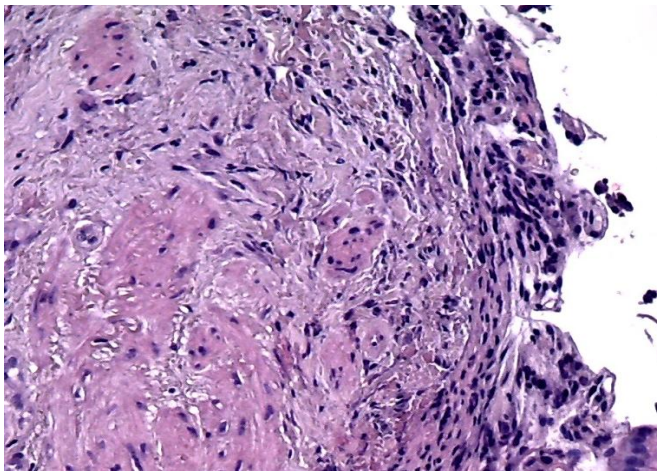


*Рисунок 15. Фрагмент слизистой оболочки желудка с незначительной инфильтрацией лимфоцитами с примесью небольшого количества полиморфноядерных лейкоцитов, плазмоцитов. Отмечается минримальный отек с единично расширенными полнокровными капиллярами, очаговыми кровоизлияниями.*

*Окраска гематоксилином и эозином. Объектив х10, окуляр х10*

***Хирургическое лечение:*** *несмотря на полученное улучшение клинико-лабораторных показателей у больного сохранялась картина синдрома системного воспалительного ответа: лихорадка выше 380С, нарастание лейкоцитоза до 21,7х109/л с выраженным палочко-ядерным сдвигом влево. После дообследования в объеме мультиспиральной компьютерной томографии через 6 суток от начала ЗПТ принято решение о выполнении лапаротомии по поводу геморрагического панкреонекроза в стадии гнойно-септических осложнений.*

*В ходе операции выполнена марсупиализация поджелудочной железы, парциальная некрсеквестрэктомия, вскрытие и дренирование парапанкреатического абсцесса (рисунок 16). Через 2,5 суток выполнена повторная санационная релапаротомия.*



*Рисунок 16. Абдоминизация поджелудочной железы, вскрытие и дренирование парапанкреатического абсцесса. Парциальная некрсеквестрэктомия.*

*После санации гнойно-септического очага возобновлена ЗПТ, в течение 2 суток со скоростью замещения 50 мл/кг/час. В дальнейшем выполнена санационная ре-лапаромия через 2,5 суток от первого вмешательства в фазе гнойно-септических осложнений с целью окончательной некрсеквестэктомии.*

*На 6 сутки после начала традиционного (лапаротомного) оперативного лечения (14 сутки с момента госпитализации) больной переведен в профильное хирургическое отделение. На момент перевода - состояние средней тяжести, острое почечное повреждение в стадии обратного развития - креатинин плазмы 155 мкмоль/л, мочевина – 10,8 ммоль/л, СКФ возросла до 61 мл/мин. Через 24 дня с момента госпитализации больной выписан из стационара в удовлетворительном состоянии с нормализацией клинико-лабораторной картины, а также эндоскопической картиной регресса воспаления слизистой.*

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Деструктивные процессы в поджелудочной железе являются значительной проблемой в абдоминальной хирургии органов абдоминальной области [19,59,101], что обусловлено отсутствием унифицированного подхода к лечению (выбору между консервативными методами и хирургическим вмешательством, его времени и объему), сложностью и разнообразием возможных осложнений, требующих детального рассмотрения и классификации, и высоким уровнем смертности при таких серьезных патологических состояниях [59,140].

Стоит подчеркнуть, что полиорганная дисфункция играет важную роль в ухудшении состояния пациентов. Это подтверждается обстоятельством, что картина острого панкреатита не ограничивается лишь нарушениями в архитектонике и функционировании поджелудочной железы. Она охватывает также изменения в парапанкреатической клетчатке, соседних органах и тканях, провоцируясь действием токсических метаболитов и ферментов. Именно активация этих патологических механизмов ведет к развитию синдрома полиорганной недостаточности, что и становится определяющим в развитии клинической картины болезни, ее осложнений и повышенной летальности [23,28,47].

Замеченное увеличение числа случаев острого панкреатита одновременно совпадает с ростом процента деструктивных форм этого заболевания, доля которых за последние два десятилетия достигла 25% — факт, объяснимый повышением точности диагностических процедур [33]. Летальность, как критерий оценки эффективности лечения, колеблется от 4,5 до 15% среди всех случаев острого панкреатита, в то время как при деструктивных формах этот показатель, несмотря на использование передовых медицинских технологий, может достигать 35% и выше. Произошли сдвиги и в анализе причин смертности при тяжелых случаях острого панкреатита: если в XX веке основной пик летальности приходился на ранние стадии болезни, то сегодня до 80% смертельных исходов приходится на стадию формирования гнойно-септических осложнений и развития полиорганной недостаточности, что обусловлено нарастанием полиорганной дисфункции,

усложняющей течение болезни и ведущей к серьезным осложнениям или смерти [76].

Тяжелые формы острого панкреатита часто приводят к нарушениям функций нескольких органов, что влечет за собой риски ухудшения прогноза, особенно при поздних стадиях заболевания. В контексте гнойно-септических осложнений, где важность и адекватность хирургического вмешательства возрастает, дисфункции органов могут значительно осложнить состояние пациентов, получающих интенсивную терапию.

В последние годы замечено, что достижения в области реаниматологии, использование в медицинской практике продвинутых антимикробных средств, а также новые подходы к управлению гемодинамикой, дыхательной и почечной функциями позволяют пациентам преодолевать острые периоды декомпенсации жизненно важных функций. Однако интенсивное медицинское вмешательство истощает защитные силы организма, что приводит к нарушениям в работе адаптивных систем и усугублению синдрома множественной органной недостаточности. Статистика показывает равнозначное поражение различных систем организма: сердечно-сосудистая и центральная нервная системы, почки и печень страдают с одинаковой частотой (60,2% и 56,1% соответственно), также наблюдаются случаи энтеральной недостаточности, проявляющейся дисфункцией пищеварительной системы, нарушениями моторики и развитием острых эрозивных и язвенных поражений желудочно-кишечного тракта [67].

В ходе проведенного нами анализа выяснилось, что регулярное проведение эндоскопического исследования верхних отделов пищеварительного тракта (ЭГДС) позволяет обнаружить, что большинство пациентов с острым панкреатитом страдают от острых эрозий и язв слизистой оболочки. Подчеркнута прямая корреляция между площадью поражения поджелудочной железы и риском развития гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражений. Такие поражения способны усугубить прогрессирование основной патологии не только за счет их наличия и собственной клиники, но и посредством развития тяжелых последствий, таких как гастроинтестинальное кровотечение, перфорация, нарушение моторики

и стаз. Все это может вести к нарушению гемодинамики даже при условиях, когда первоначальный прогноз по острому панкреатиту казался относительно благоприятным.

Динамическое эндоскопическое наблюдение, проведённое в рамках настоящего исследования, позволило существенно расширить представления о патофизиологии стресс-повреждений и оценить механизмы реализации предложенного лечебного алгоритма. Выявлена отчётливая временная закономерность: манифестация язвенных дефектов приходится преимущественно на 3–4-е сутки. Этот факт не случаен — указанный период совпадает с пиком эндотоксикоза и системной воспалительной реакции при панкреонекрозе, что объективно подтверждается максимальными значениями шкал APACHE II и SAPS II, зарегистрированными именно в этом интервале. Соответственно, отсутствие прогрессирования повреждений до стадии язв, осложнённых кровотечением, в основной группе к третьим суткам обусловлено синергическим действием нескольких компонентов алгоритма. Раннее и массивное применение ингибиторов протонной помпы обеспечило стабилизацию формирующихся тромбов, а однократное введение транексамовой кислоты пациентам группы риска позволило осуществить патогенетическую блокаду системного фибринолиза, индуцированного SIRS. Таким образом, ключевое звено патогенеза — геморрагическая трансформация эрозий — было прервано.

Регресс эрозивных изменений к седьмым суткам, достоверно более выраженный в основной группе, является следствием кумулятивного эффекта восстановления спланхнической перфузии. Эпидуральная анальгезия и раннее энтеральное питание, выступая модификаторами абдоминального компартмент-синдрома, обеспечили улучшение микроциркуляции в стенке желудка. Это создало условия для реализации репаративных эффектов сукральфата (Де-Нол) и антацидов, действие которых реализуется именно в указанный период.

Преобладание поражений желудка над дуоденальными, а также отсутствие гендерных различий в ответе на терапию подтверждают универсальность предложенного подхода. Изложенное позволяет рассматривать разработанный

алгоритм не как совокупность отдельных назначений, а как целостную систему управления риском, адаптированную к ключевым патофизиологическим этапам течения тяжёлого острого панкреатита.

Исследование спланхнической гемодинамики, включая анализ микропрепаратов слизистой оболочки желудка, позволило выявить отчётливые нарушения внутриорганной перфузии, нарастающие по мере усугубления деструктивных изменений в поджелудочной железе. Об этом свидетельствует не только элементы деструктивного воспаления слизистой, лейкоцитарная инфильтрация, но и увеличение объемной доли кровеносных капилляров. Последний аспект указывал на гемодинамическую недостаточность, что и провоцировало неоангиогенез и расширение сосудистых коллатералей. Вместе с тем при микроскопическом анализе биопсийного материала выявлены участки острых эрозий с фибринозными наложениями, а также множественные очаги грануляционной ткани, что трактовалось нами как свидетельство спланхнической недостаточности, не в последнюю очередь, ввиду гипоперфузии органа на фоне поражения забрюшинного бассейна.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ишемический компонент является одним из ключевых патогенетических механизмов в развитии эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудка при тяжёлом течении острого панкреатита. Поэтому основной задачей протекции последних следует считать скорейшее восстановление кровотока и оксигенацию слизистой для профилактики риска развития геморрагических осложнений. Несмотря на определенную очевидность, результатом нашего морфологического исследования стала адекватная доказательная база влияния гипоперфузии на развитие воспаления слизистой желудка, а значит прямую корреляционную связь между нарушением гемодинамики в tunica mucosa и степенью деструкции поджелудочной железы.

Ключевым этапом в определении тактики и прогнозирования исхода лечения следует считать стратификацию риска изменений слизистой, что легко воспроизводится в клинической практике посредством многомерной шкалы прогнозирования риска эрозивных поражений слизистой пищеварительного тракта

при тяжелых формах острого панкреатита [66]. Иллюстрацией вышесказанного следует считать данные, приведенные в таблице 13 у пациентов с острым панкреатитом тяжелого течения, где отмечался в общей массе высокий и крайне высокий риск развития воспалительного поражения слизистой гастродуоденальной зоны. Этот аспект наводит на мысль о настоятельной необходимости внедрения не просто «формальной профилактики», а фактически «агрессивного лечения» для протекции «органов мишеней», а именно гастродуоденального комплекса в терапии панкреонекроза. Наличие множественного характера поражения слизистой, что следует из таблицы 14, является отягощающим фактором прогноза адекватности профилактической терапии, а, следовательно, именно интенсивная стартовая терапия видится наиболее адекватной.

Сочетание антигипоксантов, ингибиторов протонного насоса, протективных средств на примере антацидов, а также репарантов в стандартных дозах способствовало не только протекции, но и ускоренной эпителизации дефектов слизистой, что доказывалось как клинико-инструментально, так и посредством морфологического изучения гастродуоденобиоптатов.

При поступлении в стационар все пациенты были сопоставимы по основным клинико-лабораторным параметрам, что отражено в таблице 15. При этом уже на третьи сутки лечения отметилась стойкая тенденция диссоциации лабораторных показателей при сравнении групп исследования. Из предоставленных данных динамики лабораторного контроля, а также сравнения оценочных шкал, прослежена, начиная уже с третьих суток, положительная динамика в улучшении перфузии желудочно-кишечного тракта, стабилизации его моторной функции и оптимизации процессов выведения, что компенсировало, наравне с уменьшением отека забрюшинного пространства, повышенное исходно внутрибрюшное давление и рассчитываемый с его помощью фильтрационный градиент.

Абдоминальное перфузионное давление и фильтрационный градиент являются ключевыми маркерами адекватности спланхнической перфузии, а особенность почек к максимально быстрому ответу следует рассматривать как первостепенность ранжирования фильтрационного градиента, так как на рост

абдоминального давления наиболее чувствительно и быстро реагирует почечная функция. Следовательно, расчет фильтрационного градиента позволяет на ранних этапах прогнозировать моноорганную недостаточность, а также переход к развитию острого почечного повреждения, что встречается довольно-таки часто при деструктивных формах панкреатита. Таким образом, изменение фильтрационного градиента в сторону его роста синхронно с лизисом внутрибрюшного давления способствует повышению кровотока в органах, что и прослеживается в основной группе в сравнении с контрольной.

Вышеприведенные изменения проиллюстрированы в таблице 20 и четко указывают на положительное влияние комплексной терапии на течение основного заболевания и синхронных изменений слизистой желудка и 12-перстной кишки. Не только лишь спланхнический кровоток, но и моторика гастродуоденального перехода являются факторами компенсации повышенного внутрибрюшного давления, что всегда содружно отмечается при тяжелом остром панкреатите.

При тяжёлых формах острого панкреатита интраабдоминальное давление значительно повышается у более чем 30% пациентов, а синдром внутрибрюшной гипертензии проявляется у каждого 10-ого и даже чаще [112]. Ввиду того, что подъём внутрибрюшного давления способствует прогрессии полиорганной недостаточности и реализуется уже на фоне тяжелых изменений и срывов гомеостаза, вероятность exitus letalis будет прогрессивно нарастать. Как видно из данных, приведенных в таблице 20, не только параметры внутрибрюшного и рассчитываемые иные значения давления изменялись на фоне проводимой терапии в основной группе, относительно группы сравнения. Также достоверность различий прослеживалась при анализе интегральных параметров, таких как баллы Apache II или SAPS, что указывало на более торпидную компенсацию гомеостаза в сравниваемой группе относительно основной. В свою очередь именно подобные изменения и формировали риски осложнений и летального исхода в изучаемых группах, где прогностически более неблагоприятной выглядела контрольная группа.

Важно отметить, что достоверность различий не только в проценте летальных исходов привлекла наше внимание при анализе плотности результатов групп исследования. Имелась определенная зависимость при анализе кривой диссоциации по временной шкале. Основной процент летальности пришелся на первую декаду госпитализации, то есть был связан с полиорганной недостаточностью при панкреонекрозе, что с большей частотой наблюдалось в группе сравнения, как впрочем, и частота ре-операций на поджелудочной железе и забрюшинной клетчатке. В основной же группе сам период реанимационного лечения, а также коррекции полиорганных проявлений был значительно сокращен за счёт оптимизированной тактики лечения, что и предопределило достоверно более низкий процент неблагоприятных исходов.

Безусловно, не только летальность, но и экономическая целесообразность имели решающий фактор при анализе статистической плотности групп. Общая продолжительность госпитализации варьировала от 8 до 37 суток. Средняя длительность пребывания в отделении интенсивной терапии составила 4,8±1,1 суток в основной группе и 5,1±1,0 — в группе сравнения; различия статистически не значимы ($p \geq 0,05$), однако прослеживалась тенденция к её сокращению. При оценке сроков последующего лечения в хирургическом отделении и частоты повторных госпитализаций в ОРИТ отмечено клинически заметное сокращение общего времени стационарного лечения в основной группе по сравнению с группой сравнения — с 17±2 до 13±3 суток ($p \geq 0,05$). Полученное сокращение сроков госпитализации является объективным свидетельством положительного влияния оптимизированного алгоритма коррекции проявлений поражения слизистой желудка и 12-перстной кишки при тяжелых формах острого панкреатита. При сравнении литературных данных с полученными результатами выявлена положительная тенденция интенсивной стартовой терапии эрозивно-язвенных поражений пищеварительного тракта «на предупреждение», что при сравнимых значениях в группе контроля позволило сократить летальность до 3,75% в основной группе. При этом в публикуемых анализах цифра летальности превышала 10% и достигала 15 и выше [20,22,64].

Сам по себе показатель сроков госпитализации не являлся ведущим, но даже тут отмечалась выраженная положительная динамика, а, принимая во внимание тенденцию к анализу «оборота койки», существенное сокращение длительности стационарного этапа лечения позволяло смотреть на реализацию положений об оптимизации хирургического стационарного лечения, уменьшению доли осложнений связанных с госпитальной инфекцией, а также скорейший возврат к трудовой деятельности, что является важнейшим социально-ориентированным показателем.

Таким образом, регулярное проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с обязательным активным включением фармакотерапии для профилактики и развития эрозивно-язвенных поражений верхних отделов позволили не только предотвратить геморрагические осложнения в основной группе, но и исключило ухудшение состояния пациентов и необходимость вмешательства хирургическим путем, а также в существенной мере компенсировало риски иных системных проявлений панкреонекроза, что привело к снижению летальности, осложнений и сроков стационарного лечения.

Полученные результаты убедительно демонстрируют клиническую эффективность предложенного алгоритма. Вместе с тем, тяжелый острый панкреатит остается одной из наиболее сложных клинических проблем ввиду трудностей стратификации тяжести, вариабельности органных дисфункций и отсутствия единых терапевтических стандартов. Необходимость мультидисциплинарного подхода, высокий риск осложнений и стабильно высокая летальность подчеркивают актуальность поиска новых диагностических и лечебных стратегий при этом заболевании [23,29,36]. Ежегодно в медицинской литературе появляются новые терапевтические алгоритмы и методики, направленные на улучшение результатов лечения тяжелых форм острого панкреатита. Современная концепция предусматривает комплексный подход, сочетающий минимально инвазивные дренирующие вмешательства с интенсивной патогенетической терапией, что особенно актуально для пациентов с полиорганной недостаточностью и системной воспалительной реакцией.

Ключевым аспектом успешного лечения пациентов с острым панкреатитом, осложненным полиорганной недостаточностью, является комплексный мониторинг и коррекция жизненно важных функций. Особое внимание уделяется: профилактике и лечению острого респираторного дистресс-синдрома (с использованием шкалы J. Murray, 1988), стабилизации сердечно-сосудистой деятельности (с тщательной оценкой необходимости инотропной поддержки), защите печеночно-почечных функций, а также нормализации показателей гемостаза. Применение стандартизированных оценочных систем в клинической практике подтверждается полученными результатами. Речь идёт как о специфических шкалах тяжести острого панкреатита (критерии Ranson, модифицированная шкала Imrie/Glasgow), так и общепринятых систем прогнозирования исхода (SAPS II и APACHE II). Особое значение приобретает комплексная оценка органных нарушений с применением специализированных шкал: RIFLE для определения степени почечной недостаточности, а также MOSF, SOFA и Organ Failure Index для объективизации полиорганной дисфункции, что позволяет осуществлять более точную стратификацию пациентов и индивидуализировать лечебную тактику.

В терапии указанных состояний существенная роль отводится методам превентивной интенсивной терапии, которые в настоящее время рассматриваются в качестве одного из наиболее перспективных направлений в ведении хирургических больных, особенно на фоне системного воспалительного ответа, характерного для тяжёлых форм острого панкреатита. Указанные лечебные подходы широко применяются в комплексной терапии пациентов в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии, однако их практическое внедрение не всегда в полной мере соответствует существующим протокольным рекомендациям.

В терапии тяжёлого острого панкреатита значительные перспективы связывают с разработкой и клиническим внедрением превентивной фармакотерапии, направленной на предупреждение эрозивно-язвенных изменений в проксимальных отделах желудочно-кишечного тракта. Такой подход в рамках

комплексной терапии не только способствует коррекции моторных нарушений, но и оказывает дополнительное протективное действие в отношении развития абдоминального компартмент-синдрома [28,97]. Согласно современным данным, более 70% пациентов с полиорганной недостаточностью, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, соответствуют критериям назначения профилактического лечения, включая случаи с почечной и внепочечной патологией, требующие применения методов экстракорпоральной детоксикации [99,129]. Однако, как свидетельствуют исследования [92], такой подход реализуется в клинической практике значительно реже, чем это необходимо с медицинской точки зрения.

Важно указать, что в современных реалиях перед методами экстракорпоральной гемокоррекции наряду с компенсацией уремического профиля и контроля гидробаланса, ставится задача коррекции эндотоксиновой агрессии, обусловленной системным воспалительным ответом, цитолизом, протеолизом. Подобные сценарии являются неотъемлемым следствием прогрессии воспаления при тяжелом остром панкреатите и риска поражения/усугубления повреждения гастральной и дуоденальной слизистой [124]. Так же для заместительной почечной терапии следует выставлять показания для реализации высокообъемной инфузионной терапии и парентерального питания с высокой процентной долей носителей азота.

С учетом представленных данных, профилактическая гастропротекторная терапия интенсивного уровня представляет собой обязательный компонент комплексного хирургического лечения пациентов с тяжелым острым панкреатитом, особенно при наличии или высоком риске развития эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. К сожалению, в настоящее время остаются недостаточно четко определенными критерии отбора пациентов и стратификации рисков. Также требуют уточнения оптимальные сроки и объемы начала терапии при данном заболевании. Однако проведенное исследование продемонстрировало высокую клиническую эффективность превентивной высокодозной гастропротекторной терапии в

сочетании с эндоскопическим мониторингом, что согласуется с данными других исследований в этой области.

Реализация предложенного протокола лечения в клинической практике демонстрирует комплексный положительный эффект, проявляющийся не только в уменьшении клинико-лабораторных проявлений заболевания, но и в достоверном повышении выживаемости пациентов с тяжелыми формами острого панкреатита. Наибольшую клиническую значимость эти результаты приобретают в группе больных с полиорганной недостаточностью, где исходно отмечается существенно более высокий риск летального исхода по сравнению с другими категориями [92].

Исследование проведено на базе университетской клиники ГБУЗ «ГКБ В.В. Вересаева ДЗМ», являющейся клинической базой кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии стоматологического факультета НОИ стоматологии им. А.И. Евдокимова ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. В ходе работы проведен ретро- и проспективный анализ лечения пациентов по поводу тяжелого острого панкреатита с явлениями стресс-повреждений слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки. При этом все 140 пациентов, включенных в исследование за период 2021–2024 гг., были разделены на 2 группы: проспективная — основная (n=80, основная группа) и ретро- и проспективный набор — группа сравнения (n=60, группа сравнения).

Разработанный алгоритм профилактической гастропротекторной терапии при тяжелом остром панкреатите представляет собой практичное клиническое решение, объединяющее стратификацию риска эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ по специальной шкале с обязательным эндоскопическим мониторингом и своевременным началом лечения. Этот подход даёт возможность точно определить, кому из пациентов нужна интенсивная гастропротекция, когда лучше начать терапию — и в конечном счёте приводит к улучшению клинических исходов. Ключевыми преимуществами алгоритма являются его простота применения в реальной клинической практике, объективность оценки рисков, возможность раннего терапевтического вмешательства и доказанная

эффективность, что делает его ценным инструментом в лечении данной категории больных.

Проведению клинической апробации алгоритма ведения подобных больных предшествовало наше морфологическое изучение степени макро- и микроскопических изменений слизистой желудка при различных формах острого панкреатита. На основании полученных данных стали более понятными те или иные морфофункциональные перестройки в условиях гастральной гипоперфузии. Также важной составляющей морфологического исследования явилось определение условных границ компенсаторных и регенераторных возможностей слизистой, то есть определены морфологические реперные точки эффективности лечебных процедур и манипуляций.

Полученные результаты клинической апробации алгоритма стратификации пациентов с риском эрозивно-язвенного поражения демонстрируют преимущество и высокую эффективность последнего. Возможность определения показаний к более быстрому (раннему) началу протекторной терапии у больных с тяжелым острым панкреатитом в сравнении с ретроспективной оценкой результатов лечения подобных больных показали сокращение летальности как одного из ведущих маркеров эффективности практически в 4 раза ($p \leq 0,05$).

Проведенный анализ динамики ключевых показателей гомеостаза, включая уровень гемоглобина и активность плазменной амилазы, а также изменений балльных оценок по прогностическим шкалам APACHE II и SAPS II, параметров гемодинамики (внутрибрюшное давление, фильтрационный градиент) и потребности в респираторной поддержке, объективно свидетельствует о клинической эффективности разработанного алгоритма превентивной протективной терапии в рамках комплексного лечения тяжелого острого панкреатита. Результаты статистической обработки данных, представленные в соответствующем разделе главы 4, подтверждают достоверность наблюдаемых положительных изменений изучаемых параметров, включая статистически значимые различия между сравниваемыми группами пациентов. Полученные данные убедительно демонстрируют, что внедрение предложенного алгоритма

способствует стабилизации основных физиологических показателей и улучшает прогностические характеристики у данной категории больных, что подтверждает его ценность как компонента комплексной терапии.

На состояние больных и общую летальность решающее влияние оказывает оптимально подобранная доза гастропротективной терапии и комплексный подход лечения тяжелого острого панкреатита. На основании проведенных нами исследований можно сделать вывод о предпочтительности использования продленной эпидуральной анальгезии в сочетании с метоклопрамидом в дозировке 10 мг, вводимым через вену дважды в день, антигипоксантов — реамберина в объеме 100 мл перорально, суспензии маалокса в объеме 15 мл от трех до четырех раз в день, лиофилизированного раствора омепразола в дозировке 40 мг в/в на протяжении всего времени лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии с последующим переводом на оральное применение в условиях госпитального стационара после восстановления процесса питания пациента, а также репаранта де-нол 120 мг перорально от двух до трех раз в день, продолжительностью от 7 до 10 дней.

Проведение инфузионной терапии больным с острым панкреатитом тяжелого течения включало сочетание введение дезинтоксикационной терапии с парентеральным питанием, а также схем раннего энтерального и дополнительного парентерального питания. Следовательно, разработка патогенетически обоснованных программ упреждающей протективной терапии в дополнение к базисному лечению у данной тяжёлой категории больных является неотъемлемым компонентом комплексной терапии, требующим постоянного мониторинга клинической картины и лабораторных показателей.

Ввиду широкой распространённости и высокой социальной значимости заболевания необходимы дальнейшие исследования, направленные на поиск достоверных и доступных для широкой клинической практики предикторов тяжести течения острого панкреатита, развития гастроэнтеральной недостаточности и риска эрозивно-язвенной трансформации слизистой оболочки,

что позволит своевременно определять оптимальную тактику ведения данной категории пациентов.

# ВЫВОДЫ

1. Стресс-повреждения верхних отделов ЖКТ выявляются у 97,9% (137 из 140 случаев) пациентов с панкреонекрозом, а в 21% случаев осложняются кровотечением, что требует своевременной диагностики и лечения.
2. Основными предрасполагающими факторами желудочно-кишечных кровотечений являются тяжесть панкреонекроза, выраженность системного воспаления, приводящие к гипоперфузии слизистой ЖКТ. Эзофагогастродуоденоскопия подтвердила своё значение как наиболее информативного метода ранней диагностики стресс-повреждений гастродуоденальной зоны у пациентов с панкреонекрозом, позволяющего выявлять доклинические эрозивно-язвенные изменения в 97,9% случаев.
3. Тяжесть панкреонекроза напрямую коррелирует со степенью нарушения микроциркуляции в слизистой оболочке желудка. Морфометрический анализ выявил прогрессирующее увеличение объёмной доли кровеносных капилляров по мере нарастания деструкции поджелудочной железы: от 2,01±0,05% при отечной форме до 2,99±0,06% при стерильном панкреонекрозе и до 3,03±0,04% при инфицированном панкреонекрозе. Выявленная динамика отражает не усиление кровотока, а выраженное полнокровие и стаз на фоне критического снижения функциональной капиллярной плотности, что подтверждается параллельным нарастанием зон ишемии и деструкции эпителия. Таким образом, данные показатели служат объективными маркерами тяжести ишемического повреждения слизистой гастродуоденальной зоны.
4. При панкреонекрозе выявляются характерные патоморфологические изменения слизистой верхних отделов ЖКТ, включающие сочетание ишемических, воспалительных и некротических процессов. Патоморфологические изменения включали эрозии (45,2%), язвы (23,3%) и ишемические повреждения (18,7%).
5. Применение разработанного лечебного алгоритма (эндоскопический мониторинг + транексамовая кислота + ИПП и сукральфата) полностью предотвратило рецидивы гастродуоденальных кровотечений (0 случаев против 8

[13,3%] в группе сравнения, $p < 0.05$) и достоверно снизило общую летальность в 4 раза (3,75% против 15,0%, $p < 0.05$), что свидетельствует о значительном улучшении клинических исходов у пациентов с панкреонекрозом.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для ранней диагностики и мониторинга стресс-повреждений ЖКТ следует обязательно выполнять эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) в первые 24 часа госпитализации у пациентов с тяжелым острым панкреатитом и панкреонекрозом; повторять ЭГДС на 3, 5 и 7-е сутки лечения, а также при появлении признаков кровотечения.
2. Целесообразно начинать комбинированную гастропротекторную терапию с первых суток госпитализации: ингибиторы протонной помпы (Омепразол 40 мг 2 раза/сут в/в) для поддержания pH желудка >4. Сукральфат (де-нол 120 мг 2 раза/сут через зонд) для усиления защиты слизистой. Транексамовая кислота назначается (15 мг/кг однократно в/в) у пациентов с высоким риском кровотечения или признаками геморрагического пропитывания слизистой при ЭГДС. При выявлении эрозий и/или язв с кровотечением выполнять эндоскопическую аргоноплазменную коагуляцию или инъекционный гемостаз.
3. С целью коррекции гемодинамики и гипоперфузии обязательным является контроль за внутрибрюшным давлением (ВБД) и фильтрационным градиентом (САД – 2×ВБД) для оценки риска ишемии слизистой. При ВБД >15 мм рт.ст. и фильтрационном градиенте <60 мм рт.ст. использовать вазодилататоры (амлодипин 5 мг/сут) и инфузионную терапию для оптимизации спланхнического кровотока.
4. Раннее энтеральное питание при верифицированном тяжелом остром панкреатите (через назоеюнальный зонд) следует начинать в первые 48 часов.

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | |
|---|---|
| **АлАт** | аланинаминотрансфераза |
| **АсАт** | аспартатаминотрансфераза |
| **АЧТВ** | активированное частичное тромбопластиновое время |
| **ВБД** | внутрибрюшное давление |
| **ГДЗ** | гастродуоденальная зона |
| **ДГР** | дуоденогастральный рефлюкс |
| **ДПК** | двенадцатиперстная кишка |
| **ДВС** | диссеминированное внутрисосудистое свёртывание |
| **ЕОЯ** | единичная острая язва |
| **ЕЭ** | единичная эрозия |
| **ЗПТ** | заместительная почечная терапия |
| **ИВЛ** | искусственная вентиляция лёгких |
| **ИП** | инфицированный панкреонекроз |
| **МНО** | международные нормализованные отношения |
| **Оп** | острый панкреатит |
| **ОРДС** | острый респираторный дистресс-синдром |
| **ПЖ** | поджелудочная железа |
| **Птв** | протромбиновое время |
| **ПНВВГДФ** | продлённая низкопоточная вено-венозная гемодиафильтраци |
| **КОС** | кислотно-основное состояние |
| **СПН** | синдром полиорганной недостаточности |
| **САД** | среднее артериальное давление |
| **УЗИ** | ультразвуковое исследование |
| **ФГ** | фильтрационный градиент |
| **ЭГДС** | эзофагогастродуоденоскопия |
| **ЯБ** | язвенная болезнь |

| | |
|---|---|
| **APACHE II** | Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (Интегральная шкала оценки тяжести состояния пациентов в реанимации) |
| **SAPS II** | Simplified Acute Physiology Score II (Упрощённая шкала оценки острых физиологических нарушений) |
| **SIRS** | Systemic Inflammatory Response Syndrome (Синдром системной воспалительной реакции) |
| **SOFA** | Sequential Organ Failure Assessment (Шкала последовательной оценки органной недостаточности) |
| **H2-блокаторы** | блокаторы гистаминовых H2-рецепторов |
| **PaO2/FiO2** | отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода (индекс оксигенации) |
| **pH** | водородный показатель (мера кислотности среды) |
| **pCO2** | парциальное давление углекислого газа в крови |
| **pO2** | парциальное давление кислорода в крови |

## Список литературы


1. Аруин, Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков. – Москва : Триада-Х, 2018. – 496 с.
2. Александрович, Ю. С. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний / Ю. С. Александрович, В. И. Гордеев. — Санкт-Петербург : Сотис, 2007. — 140 с.
3. Багненко, С.Ф. Острый панкреатит: протоколы диагностики и лечения / С.Ф. Багненко, В.Р. Гольцов, В.Е. Савелло // Скорая медицинская помощь. – 2019. – Т. 20, № 1. – С. 58–68.
4. Бокерия, Л. А. Лечебная тактика при острых гастродуоденальных кровотечениях у больных, перенесших оперативные вмешательства на сердце и магистральных сосудах / Л. А. Бокерия, М. Б. Ярустовский, Е. А. Шипова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2004. — № 4. — С. 36–48.
5. Брехов, Е. И. Роль интегральных шкал Rockall и Glasgow-Blatchford в прогнозировании рецидива кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Е. И. Брехов, И. Г. Репин, В. В. Калинников, Д. И. Репин, С. П. Тимошкин // Доказательная гастроэнтерология. — 2019. — Т. 8, № 3. — С. 20–26.
6. Будник, И. А. Анализ влияния транексамовой кислоты, фактора XIII и концентрата фибриногена на формирование и лизис кровяного сгустка при избыточном фибринолизе, индуцированном тканевым и урокиназным активатором плазминогена / И. А. Будник, О. Л. Морозова, А. А. Цымбал, Б. Шенкман, Ю. Эйнав // Гематология и трансфузиология. — 2018. — № 1. — С. 55–64.
7. Брискин, Б.С. Ингибиторы протонной помпы в профилактике и лечении стресс-язв / Б.С. Брискин, А.А. Бондаренко, О.В. Ломидзе // Клиническая фармакология и терапия. – 2019. – Т. 28, № 3. – С. 42–47.

8. Бурков, С.Г. Возможности эндоскопии в диагностике острых эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны / С.Г. Бурков, А.В. Гавриленко, А.А. Корольков // Клиническая эндоскопия. – 2021. – № 2. – С. 12–18.
9. Вербицкий, В. Г. Желудочно-кишечные кровотечения язвенной этиологии (этиология, патогенез, диагностика, лечение) : монография / В. Г. Вербицкий; под ред. А. А. Курыгина. — Санкт-Петербург : Политехника, 2004. — 512 с.
10. Гаджимурадов, Р. У. Пути профилактики и лечения острых стресс-эрозий и язв верхних отделов ЖКТ при инфицированном панкреонекрозе / Р. У. Гаджимурадов, О. Х. Халидов, А. В. Шефер, О. П. Примасюк, Ш. М. Магомедхайиров // Тезисы Всероссийский междисциплинарный конгресс «Современная медицина — новые реалии в меняющемся мире». — Москва, 2023. — С. 26–27.
11. Гаджимурадов, Р. У. Эффективный алгоритм профилактики и лечения стресс-повреждений гастродуоденальной зоны при тяжелом остром панкреатите / Р. У. Гаджимурадов, О. Х. Халидов, Ш. М. Магомедхайиров // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Инновации в педагогике и хирургии» ФГБОУ ВО ДГМУ. — Махачкала, 2024. — С. 46–48.
12. Гаджимурадов, Р. У. Анализ морфологических изменений слизистой оболочки желудка при различных формах острого панкреатита / Р. У. Гаджимурадов, И. П. Парфенов, А. В. Шефер, Е. М. Малышева, Ш. М. Магомедхайиров, В. С. Фомин, Е. А. Старцева // Московский хирургический журнал. — 2025. — № 1. — С. 30–38.
13. Гельфанд, Б. Р. Стресс-повреждения желудочно-кишечного тракта у пациентов в критических состояниях / Б.Р. Гельфанд, А.И. Ярошецкий, Д.Н. Проценко // Интенсивная терапия. – 2018. – № 2. – С. 32–38.
14. Гельфанд, Б. Р. Внутрибрюшная гипертензия и абдоминальный компартмент-синдром в хирургии / Б. Р. Гельфанд, С. З. Бурневич, М. И. Филимонов // Анналы хирургической гепатологии. — 2019. — Т. 24, № 2. — С. 85–97.

15. Глушко, В.А. Хирургическая тактика при панкреонекрозе, осложненном кровотечением / В.А. Глушко, В.К. Гостищев, А.Н. Афанасьев // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – № 9. – С. 15–22.
16. Гостищев, В. К. Острые гастродуоденальные язвенные кровотечения: от стратегических концепций к лечебной тактике : монография / В. К. Гостищев, М. А. Евсеев. — Москва : Анто-эко, 2005. — 352 с.
17. Гостищев, В. К. Проблема выбора метода лечения при острых гастродуоденальных язвенных кровотечениях / В. К. Гостищев, М. А. Евсеев // Хирургия. — 2007. — № 7. — С. 7–11.
18. 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. 76–83.
19. Дибиров, М. Д. Профилактика и лечение гепаторенального синдрома при острой кишечной непроходимости / М. Д. Дибиров, М. В. Костюченко, А. А. Юанов, В. С. Швыдко, Ю. И. Рамазанова // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2010. — № 8. — С. 33–37.
20. Дибиров, М. Д. Причины летальности при панкреонекрозе и пути ее снижения / М. Д. Дибиров, Г. С. Рыбаков, А. А. Ашимова, 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.
21. Дибиров, М. Д. Профилактика и лечение острых гастродуоденальных эрозий и язв при панкреонекрозе / М. Д. Дибиров, А. И. Исаев, В. Н. Ющук // Врач скорой помощи. — 2014. — № 5. — С. 38–41.
22. Дибиров, М. Д. Высокие дозы октреотида, вирсунготомия со стентированием панкреатического протока в протоколе лечения билиарного панкреатита / М. Д. Дибиров, Л. В. Домарев, Е. А. Шитиков, А. А. Ашимова, Т. А. Атаев // Актуальные вопросы хирургии : материалы IV Съезда хирургов Юга России с международным участием. — 2016. — С. 184–185.

23. Дибиров, М. Д. Принципы «обрыва» панкреонекроза в скоропомощной больнице / М. Д. Дибиров, Л. В. Домарев, Е. А. Шитиков, А. И. Исаев, Г. С. Карсотьян // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2017. — № 1. — С. 73–77.
24. Дибиров, М. Д. Клинико-диагностическая картина острых эрозивно-язвенных повреждений желудка и 12-перстной кишки при тяжелом остром панкреатите / М. Д. Дибиров, Р. У. Гаджимурадов, О. Х. Халидов, А. В. Шефер, Ш. М. Магомедхайиров, Д. И. Сидорова // Инфекции в хирургии. — 2023. — Т. 22, № 2. — С. 24–29.
25. Дибиров, М. Д. Оценка эффективности ранней профилактики эрозивно-язвенных поражений слизистой верхних отделов ЖКТ при панкреонекрозе / М. Д. Дибиров, Р. У. Гаджимурадов, О. Х. Халидов, А. В. Шефер, Ш. М. Магомедхайиров, Д. И. Сидорова // Инфекции в хирургии. — 2024. — Т. 23, № 2. — С. 28–35.
26. Дибиров, М.Д. Стресс-повреждения верхних отделов ЖКТ при панкреонекрозе: Оптимизация профилактики и лечения на основе проспективного исследования / М.Д. Дибиров, Р.У. Гаджимурадов, И.П. Парфенов, О.Х. Халидов, Ш.М. Магомедхайиров, З.Н. Гаджимурадов // Инфекции в хирургии. – 2025. - Т. 23. - №1. – С. 50-54.
27. Долгалёв, И. В. Хронический гастрит: от гистологического протокола до обоснования этиопатогенетической терапии / И. В. Долгалёв, Е. Н. Карева, Е. А. Лялюкова, Н. В. Павлова // Лечащий Врач. — 2021. — Т. 24, № 2. — С. 30–34.
28. Дюжева, Т. Г. Внутрибрюшная гипертензия у больных тяжелым острым панкреатитом / Т. Г. Дюжева, А. В. Шефер // Хирургия. — 2014. — № 1. — С. 21–29.
29. Дюжева, Т. Г. Парапанкреатит без КТ-признаков некроза поджелудочной железы у больных острым панкреатитом / Т. Г. Дюжева, Е. В. Джус, А. В. Шефер, И. А. Семененко, Л. В. Платонова, Э. И. Гальперин // Анналы хирургической гепатологии. — 2016. — Т. 21, № 2. — С. 68–72.

30. Дюжева, Т.Г. Значение критериев глубины и конфигурации панкреонекроза при остром панкреатите в формировании осложненных псевдокист / Т. Г. Дюжева, Д. Л. Мудряк, И. А. Семененко, А. В. Шефер, А. П. Степанченко, А. А. Соколов, С. А. Гращенко // Московский хирургический журнал. – 2023. – № 1. – С. 34–42.
31. Дюжева, Т.Г. Значение критериев глубины и конфигурации панкреонекроза при остром панкреатите в формировании осложненных псевдокист / Т. Г. Дюжева, Д. Л. Мудряк, И. А. Семененко, А. В. Шефер, А. П. Степанченко, А. А. Соколов, С. А. Гращенко // Московский хирургический журнал. – 2023. – № 1. – С. 34–42.
32. Ермолов, А. С. Гастродуоденальные кровотечения при критических состояниях / А. С. Ермолов, Л. Ф. Тверитнева, Г. В. Пахомова, Т. Г. Спиридонова, С. В. Ефременко // Хирургия. — 2004. — № 8. — С. 41–45.
33. Ермолов, А.С. Острый панкреатит: диагностика и лечебная тактика / А.С. Ермолов, П.А. Иванов, Д.А. Благовестнов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – № 8. – С. 5–12.
34. Ефремов, Е. А. Современные представления о патогенезе системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности при остром панкреатите / Е. А. Ефремов, С. В. Тарасенко, В. А. Кубышкин // Анналы хирургической гепатологии. — 2018. — Т. 23, № 2. — С. 85–95.
35. Затевахин, И.И. Острые гастродуоденальные язвы у больных в критическом состоянии / И.И. Затевахин, А.А. Щеголев, Б.Р. Гельфанд // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2017. – Т. 176, № 2. – С. 11–16.
36. Зверева, А. А. Предикторы, влияющие на развитие острого панкреатита при ущемленном конкременте сфинктера Одди / А. А. Зверева, А. Е. Котовский, К. Г. Глебов, Т. Г. Дюжева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2018. — № 4 (152). — С. 48–52.
37. Иванов, И. В. Особенности поражения желудка и двенадцатиперстной кишки при остром панкреатите / И. В. Иванов, В. В. Балуцкий, А. В. Алехнович // Анналы хирургии. — 2004. — № 3. — С. 35–38.

38. Ивашкин, В. Т. Язвенная болезнь: современные представления о патогенезе, диагностике, лечении и профилактике / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин, Т. Л. Лапина // Российские клинические рекомендации по гастроэнтерологии. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. — С. 45–78.
39. Исаев, А. И. Лечение и профилактика послеоперационных гастродуоденальных эрозий и язв у геронтологических больных с механической желтухой : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2007. — 23 с.
40. Калинин, А. В. Язвенная болезнь: от патогенеза к лечению / А. В. Калинин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2022. — № 2(198). — С. 65–73.
41. Калягин, А. Н. Поражение желудка, возникшее на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов / А. Н. Калягин // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. — 2003. — № 16/17. — С. 161–162.
42. Климов, А. Е. Причины развития постманипуляционного панкреатита (обзор литературы) / А. Е. Климов, М. В. Петрова, Е. Ю. Садовникова, М. Ю. Персов, А. А. Бархударов, С. С. Андреев // Доктор.ру. — 2016. — № 10 (127). — С. 58–60.
43. Королев, М.П. Неотложная эндоскопия при заболеваниях органов брюшной полости / М.П. Королев, Л.Е. Федотов, С.А. Аванесян. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2020. – 208 с.
44. Кубышкин, В. А. Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде / В. А. Кубышкин, К. В. Шишин // Consilium medicum. — 2002. — Прил. 2: Хирургия. — С. 33–39.
45. Кубышкин, В. А. Острый панкреатит / В. А. Кубышкин // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2009. — № 2. — С. 48–52.
46. Кубышкин, В.А. Патогенетические механизмы развития полиорганной недостаточности при деструктивном панкреатите / В.А. Кубышкин, А.В. Кочатков, В.А. Вишневский // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – Т. 23, № 2. – С. 45–52.

47. Клинические рекомендации «Острый панкреатит». Утверждены Минздравом РФ 14.02.2023 г. // Регистр медицинских стандартов. — Рег. № CR-456/2023. — 24 с.
48. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых [Электронный ресурс]. — Тюмень, 2014. — URL: https://studfile.net/preview/3493595/page:7/ (дата обращения: 20.04.2024).
49. Лебедев, Н.В. Острые эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны у хирургических больных / Н.В. Лебедев, А.Е. Климов, П.А. Ярцев // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – № 5. – С. 45–51.
50. Леонтьев, А.С. Эндоскопический гемостаз при острых желудочно-кишечных кровотечениях / А.С. Леонтьев, В.В. Стукалов, А.В. Федоров // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 6. – С. 68–74.
51. Мандель, А. А. Острые эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки при патологии желчных путей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2004. — 23 с.
52. Маскин, С.С. Аррозивные кровотечения при хроническом кистозном панкреатите (обзор литературы) / С.С. Маскин, М.И. Пароваткин, В.В. Александров, И. Н. Климович, В. А. Гольбрайх // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2020. – № 3. – С. 19–27.
53. Нартайлаков, М. А. Прогнозирование исходов стрессовых желудочно-кишечных кровотечений / М. А. Нартайлаков, В. Е. Лешкова, И. И. Лутфарахманов, П. И. Миронов // Казанский медицинский журнал. — 2008. — Т. 89, № 5. — С. 656–658.
54. Отдельнов, Л. А. Обзор объективных шкал прогнозирования рецидива желудочно-кишечного кровотечения (ОБЗОР) / Л. А. Отдельнов, А. М. Мастюкова, С. С. Птушко // Медицинский альманах. — 2022. — № 4 (73). — С. 14–26.
55. Поваляев, А. В. Эрозивно-язвенные желудочно-кишечные кровотечения у больных групп риска: клиника, диагностика, лечение / А. В. Поваляев, В. А.

Дуванский, Н. Е. Чернеховская // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. — 2020. — Т. 15, № 4. — С. 39–44.

56. Порядин, Г. В. Системные факторы прогрессирования острого панкреатита / Г. В. Порядин, А. П. Власов, С. Г. Анаскин, Т. И. Власова, И. В. Потянова, С. А. Турыгина // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2015. – № 3. – С. 45–52.
57. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы №150 «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при остром панкреатите» от 15 сентября 2023 г. // Официальный сайт ДЗМ [Электронный ресурс]. — URL: https://dzm.mos.ru/documents (дата обращения: 20.04.2024).
58. Рябкова, А. А. Желудочно-кишечные кровотечения, обусловленные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / А. А. Рябкова, Н. А. Шостак, Л. П. Малярова // Врач. — 2004. — № 4. — С. 26–27.
59. Савельев, В. С. Панкреонекрозы / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, С. Л. Бурневич. — Москва : Медицинское информационное агентство, 2008. — 264 с.
60. Самарцев, В. А. Клинический случай этапного комбинированного лечения пациента с инфицированным панкреонекрозом и его ранними и поздними осложнениями / В. А. Самарцев, А. А. Домрачев, В. А. Гаврилов, Д. Ю. Соснин, Р. А. Степанов, А. А. Паршаков, А. С. Кобелева // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 3. – С. 143–152.
61. Самарцев, В. А. Современное состояние проблемы лечения острого панкреатита / В.А. Самарцев, А.А. Домрачев, В.А. Гаврилов // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 2. – С. 55–64.
62. Сонис, А. Г. Причины возникновения синдрома острого повреждения желудка. Обзор литературы / А. Г. Сонис, А. А. Марченко, Е. А. Столяров, С. В. Ладонин // Аспирантский вестник Поволжья. — 2016. — Т. 16, № 5–6. — С. 155–161.
63. Стойко, Ю. М. Ваготомия в лечении острых изъязвлений желудка, осложненных тяжелым кровотечением / Ю. М. Стойко, А. А. Курыгин, И. М. Мусинов // Вестник хирургии. — 2001. — Т. 160, № 3. — С. 25–29.

64. Стяжкина, С. Н. Патоморфологические изменения при остром экспериментальном панкреатите и способы их коррекции и профилактики / С. Н. Стяжкина, Н. А. Кирьянов, А. Ю. Михайлов, А. Д. Васильев, А. А. Жуйкова, А. А. Акимов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2020. — № 8. — С. 96–99.
65. Тимербулатов, Ш. В. Стратификация рисков развития неблагоприятного исхода у пациентов с острым гастродуоденальным кровотечением / Ш. В. Тимербулатов, М. В. Валеев, А. А. Нургалиев // Медицинский вестник Башкортостана. — 2019. — Т. 14, № 3 (81). — С. 77–83.
66. Трухань, И. В. Прогнозирование и профилактика эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных острым панкреатитом / И. В. Трухань, А. А. Полянцев, В. А. Иевлев // Вестник ВолгГМУ. — 2012. — № 1. — С. 60–63.
67. Толстой, А.Д. Эндотоксикоз и системная воспалительная реакция при панкреонекрозе / А.Д. Толстой, В.Б. Краснорогов, В.Р. Гольцов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2019. – Т. 178, № 3. – С. 25–30.
68. Фомин, А. В. Оценка тяжести состояния больных острым панкреатитом (обзор литературы) / А. В. Фомин, А. В. Гидранович // Вестник ВГМУ. — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 41–50.
69. Хорошилов, И.Е. Раннее энтеральное питание в профилактике стресс-язв у критических больных / И.Е. Хорошилов, А.В. Жуков, С.В. Свиридов // Клиническое питание. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 23–28.
70. Царенко, С. В. Абдоминальный компартмент-синдром в интенсивной терапии / С. В. Царенко, Д. Н. Проценко // Общая реаниматология. — 2021. — Т. XVII, № 3. — С. 60–74.
71. Циммерман, Я. С. Гастродуоденальные язвы: (проблемы и перспективы) : руководство для врачей / Я. С. Циммерман. — Москва : Медицинское информационное агентство, 2007. — 258 с.

72. Цуканов, В. В. Современные представления о патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / В. В. Цуканов, А. С. Ассабова, А. А. Амельчугова // Терапевтический архив. — 2021. — Т. 93, № 4. — С. 462–468.
73. Чернеховская, Н. Е. Современные технологии в эндоскопии. — Москва : Российская медицинская академия последипломного образования, 2004. — 136 с.
74. Черданцев, Д. В. Острый панкреатит: эпидемиология, классификация, оценка тяжести / Д. В. Черданцев // Вестник клинической больницы №51. — 2008. — Т. 3, № 3. — С. 16–20.
75. Шаповальянц, С.Г. Мини-инвазивные технологии в лечении осложненных форм панкреонекроза / С.Г. Шаповальянц, А.Г. Мыльников, С.Е. Ларичев // Анналы хирургической гепатологии. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 45–53.
76. Шабунин, А. В. Панкреонекроз. Диагностика и лечение / А. В. Шабунин, А. В. Араблинский, А. Ю. Лукин. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 96 с.
77. Шабунин, А. В. Прогнозирование рецидива язвенного кровотечения / А. В. Шабунин, А. М. Нечипай, И. Ю. Коржева, В. В. Бедин, З. А. Багателия, А. Э. Макшиев // Анналы хирургии. — 2016. — № 6. — С. 363–371.
78. Шабунин, А.В. Острый панкреатит: современные подходы к диагностике и лечению / А.В. Шабунин, З.А. Багателия, В.В. Бедин // Анналы хирургической гепатологии. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 30–38.
79. Шевченко, Ю. Л. Дифференцированное лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений / Ю. Л. Шевченко, А. А. Корзниковой, Ю. М. Стойко // Хирургия. — 2006. — № 11. — С. 18–23.
80. Шептерейтер, Д. С. Энтеральная недостаточность в хирургии и интенсивной терапии: руководство для врачей / Д. С. Шептерейтер, М. И. Филимонов. — Москва : Медицинское информационное агентство, 2020. — 352 с.
81. Шептулин, А. А. Диагностика и лечение острых желудочно-кишечных кровотечений язвенной этиологии / А. А. Шептулин, В. А. Киприанис. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 144 с.

82. Яковенко, А.В. Применение транексамовой кислоты в хирургии и интенсивной терапии / А.В. Яковенко, И.Б. Заболотских, В.В. Ломиворотов // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2020. – № 3. – С. 45–52.
83. Alhazzani, W. Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a network meta-analysis of randomized trials / W. Alhazzani, F. Alshamsi, E. Belley-Cote, D. Heels-Ansdell, R. Brignardello-Petersen, M. Alquraini, A. Perner, M.H. Møller, M. Krag, S. Almenawer, B. Rochwerg, J. Dionne, R. Jaeschke, M. Alshahrani, A. Deane, D. Perri, L. Thebane, A. Al-Omari, S. Finfer, D. Cook, G. Guyatt // Intensive Care Medicine. – 2018. – Vol. 44, № 1. – P. 1–11.
84. Al-Dorzi, H. M. Prevention of gastrointestinal bleeding in critically ill patients / H. M. Al-Dorzi, Y. M. Arabi // Current Opinion in Critical Care. — 2021. — Vol. 27, № 2. — P. 177–182.
85. Arvanitakis, M. ESPEN practical guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis / M. Arvanitakis, J. Ockenga, M. Bezmarevic, L. Gianotti, Z. Krznaric, D.N. Lobo, C. Löser, C. Madl, R. Meier, M. Phillips, H.H. Rasmussen, J.E. Van Hooft, S.C. Bischoff // Clinical Nutrition. – 2024. – Vol. 43, № 2. – P. 395–412.
86. Abrishami, M. The Effect of Octreotide in Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / M. Abrishami, P. Peymani, M. Zare, K. B. Lankarani // Journal of Research in Pharmacy Practice. — 2020. — Vol. 9, № 2. — P. 94–100.
87. Balthazar, E. J. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis / E. J. Balthazar, D. L. Robinson, A. J. Megibow, J. H. Ranson // Radiology. — 1990. — Vol. 174, № 2. — P. 331–336.
88. Barkun, A.N. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: guideline recommendations from the International Consensus Group / A.N. Barkun, M. Almadi, E.J. Kuipers, L. Laine, J. Sung, F. Tse, G.I. Leontiadis, N.S. Abraham, X. Calvet, F.K.L. Chan, J. Douketis, R. Enns, I.M. Gralnek, V. Jairath, D. Jensen, J. Lau, G.Y.H. Lip, R. Loffroy, F. Maluf-Filho, A.C. Meltzer, N. Reddy, J.R. Saltzman, J.K. Marshall, M. Bardou // Annals of Internal Medicine. – 2019. – Vol. 171, № 11. – P. 805–822.

89. Bardou, M. Meta-analysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding / M. Bardou, Y. Toubouti, D. Benhaberou-Brun, E. Rahme, A. N. Barkun // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. — 2005. — Vol. 21, № 6. — P. 677–686.
90. Banks, P.A. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P.A. Banks, T.L. Bollen, C. Dervenis, H.G. Gooszen, C.D. Johnson, M.G. Sarr, G.G. Tsiotos, S.S. Vege // Gut. – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 102–111.
91. Bennett, C. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding / C. Bennett, S. L. Klingenberg, E. Langholz, L. L. Gluud // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2014. — Issue 11. — Art. No.: CD006640.
92. Beyer, G. Chronic pancreatitis / G. Beyer, A. Habtezion, J. Werner, M.M. Lerch, J. Mayerle // The Lancet. – 2020. – Vol. 396, № 10249. – P. 499–512.
93. Boxhoorn, L. Acute pancreatitis / L. Boxhoorn, R.P. Voermans, S.A. Bouwense, M.J. Bruno, R.C. Verdonk, M.A. Boermeester, H.C. van Santvoort, M.G. Besselink // The Lancet. – 2020. – Vol. 396, № 10252. – P. 726–734.
94. Clarke, K. Indications for the Use of Proton Pump Inhibitors for Stress Ulcer Prophylaxis and Peptic Ulcer Bleeding in Hospitalized Patients / K. Clarke, N. Adler, D. Agrawal, D. Bhakta, S.S. Sata, S. Singh, A. Gupta, A. Pahwa, E. Pherson, A. Sun, F. Volpicelli, H.J. Cho // The American Journal of Medicine. – 2022. – Vol. 135, № 3. – P. 313–317.
95. Cook, D. J. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients / D. J. Cook, H. D. Fuller, G. H. Guyatt, J. C. Marshall, D. Leasa, R. Hall, T. L. Winton, F. Rutledge, T. J. Todd, P. Roy, J. Lacroix, L. E. Griffith, A. Willan // The New England Journal of Medicine. — 1994. — Vol. 330, № 6. — P. 377–381.
96. Cook, D.J. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients / D.J. Cook, L.E. Griffith, S.D. Walter, G.H. Guyatt, M.O. Meade, D.K. Heyland, A. Kirby, M. Tryba // Critical Care. – 2001. – Vol. 5, № 5. – P. 368–375.

97. Cheatham, M.L. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension / M.L. Cheatham, M.W. White, S.G. Sagraves, J.L. Johnson // The Journal of Trauma. – 2000. – Vol. 49, № 4. – P. 621–626.

98. Church, N. I. Ulcers and nonvariceal bleeding / N. I. Church, K. R. Palmer // Endoscopy. — 2003. — Vol. 35, № 1. — P. 22–26.

99. Dike, C.R. Nutritional management guidelines for pancreatitis—a commentary / C.R. Dike, M. Abu-El-Haija // Hepatobiliary Surgery and Nutrition. – 2024. – Vol. 13, № 5. – P. 873–874.

100. Djoudjou, T. Intravenous tranexamic acid in gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / T. Djoudjou, O. Alamri, A. Aljuwayr, A. Fakieh, A. Aljared, A. Almalik, L. Khan, M. Al-Nahari, Y. Alsanad, R. Alabdulrahman, L. Aljohny, T.A. Algarni, A. Alturki, F.M. Saleh // American Journal of Emergency Medicine. – 2025. – Vol. 97. – P. 175–182.

101. Forsmark, C. E. Pancreatitis and its complications. — New Jersey : Humana Press, 2005. — 338 p.

102. Franciosi, C. M. Multiple gastric perforations in an immunodepressed child / C. M. Franciosi, F. Romano, R. Caprotti, F. Uggeri // Surgery. — 2002. — Vol. 131, № 6. — P. 685–686.

103. Fennerty, M. B. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: Rationale for therapeutic benefits of acid suppression / M. B. Fennerty // Critical Care Medicine. — 2002. — Vol. 30, № 6 (Suppl.). — P. 351–355.

104. Funaki, B. On-call treatment of acute gastrointestinal hemorrhage / B. Funaki // Seminars in Interventional Radiology. — 2006. — Vol. 23, № 3. — P. 215–222.

105. Garg, P.K. Organ failure due to systemic inflammatory response syndrome is a critical determinant of outcome in acute pancreatitis / P.K. Garg, K. Madan, G.K. Pande // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2020. – Vol. 35, № 5. – P. 845–852.

106. Gralnek, I. M. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline / I. M. Gralnek, J. M. Dumonceau, E. J. Kuipers, A. Lanas, D. S. Sanders, M. Kurien, G. Rotondano, T. Hucl, M. Dinis-Ribeiro, R. Marmo, I. Racz, A. Arezzo, R. T. Hoffmann, G. Lesur, R. de Franchis, L. Aabakken, A. Veitch, F. Radaelli, P. Salgueiro, R. Cardoso, L. Maia, A. Zullo, L. Cipolletta, C. Hassan // Endoscopy. — 2015. — Vol. 47, № 10. — P. a1–a46.

107. Hunt, R. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding / R. Hunt, A.N. Barkun, M. Bardou, E.J. Kuipers, J. Sung, M. Martel, P. Sinclair // Annals of Internal Medicine. — 2010. — Vol. 152. — P. 101–113.

108. Jian, Z. Is the era of intravenous proton pump inhibitors coming to an end in patients with bleeding peptic ulcers? Meta-analysis of the published literature / Z. Jian, H. Li, N. S. Race, T. Ma, H. Jin, Z. Yin // British Journal of Clinical Pharmacology. — 2016. — Vol. 82, № 3. — P. 880–889.

109. Kanno, T. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding / T. Kanno, Y. Yuan, F. Tse, C. W. Howden, P. Moayyedi, G. I. Leontiadis // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2022. — Vol. 1, № 1. — Art. No.: CD005415.

110. Kate, V. Acute Upper Non-variceal and Lower Gastrointestinal Bleeding / V. Kate, S. Sureshkumar, B. Gurushankari, R. Kalayarasan // Journal of Gastrointestinal Surgery. — 2022. — Vol. 26, № 4. — P. 932–949.

111. Kim, Y. S. Gastroprotective Effects of Paeonia Extract Mixture HT074 against Experimental Gastric Ulcers in Rats / Y. S. Kim, H. J. Park, H. Kim, J. Song, D. Lee // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. — 2019. — Vol. 2019. — Article ID 3546258.

112. Kimball, E.J. Survey of intensive care physicians on the recognition and management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome / E.J. Kimball, M.D. Rollins, M.C. Mone, H.J. Hansen, G.K. Baraghoshi, C. Johnston,

E.S. Day, P.R. Jackson, M. Payne, R.G. Barton // Critical Care Medicine. — 2006. — Vol. 34, № 9. — P. 2340–2348.

113. Ker, K. Tranexamic acid for the prevention and treatment of bleeding in surgery, trauma, and bleeding disorders: a narrative review / K. Ker, I. Roberts // British Journal of Anaesthesia. – 2020. – Vol. 124, № 6. – P. 670–677.

114. Kudaravalli, P. Hemorrhagic pancreatic pseudocyst: A rare complication / P. Kudaravalli, N. Garg, V.S. Pendela, H.S. Gambhir // American Journal of Emergency Medicine. – 2021. – Vol. 43. – P. 243–244.

115. Lau, J.Y.W. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers / J.Y.W. Lau, J.J.Y. Sung, K.K.C. Lee, M.-Y. Yung, S.K.H. Wong, J.C.Y. Wu, F.K.L. Chan, S.C.S. Chung // The New England Journal of Medicine. – 2000. – Vol. 343, № 5. – P. 310–316.

116. Lau, J.Y. Current management of peptic ulcer bleeding / J.Y. Lau, J.J. Sung // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2021. – Vol. 18, № 5. – P. 325–340.

117. Lewis, J. D. Characterization of gastrointestinal bleeding in severely ill hospitalized patients / J. D. Lewis, E. J. Shin, D. C. Metz // Critical Care Medicine. — 2000. — Vol. 28, № 1. — P. 46–50.

118. Lewis, J.D. Risk of serious upper gastrointestinal toxicity with over-the-counter nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs / J.D. Lewis, S.E. Kimmel, A.R. Localio, D.C. Metz, J.T. Farrar, L. Nessel, C. Brensinger, K. McGibney, B.L. Strom // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 129, № 6. – P. 1865–1874.

119. Lipof, T. Surgical perspectives in peptic ulcer disease and gastritis / T. Lipof, D. Shapiro, R. A. Kozol // World Journal of Gastroenterology. — 2006. — Vol. 12, № 20. — P. 3248–3252.

120. Lim, J. H. Effect of a Proton Pump Inhibitor on the Duodenum Microbiome of Gastric Ulcer Patients / J. H. Lim, J. Shin, J. S. Park // Life (Basel). — 2022. — Vol. 12, № 10. — P. 1505.

121. Marik, P. E. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review / P. E. Marik, G. P. Zaloga // Critical Care Medicine. — 2001. — Vol. 29, № 12. — P. 2264–2270.

122. Marik, P. E. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: an international survey of 97 countries / P. E. Marik, A. K. Khanna // Critical Care Medicine. — 2018. — Vol. 46, № 1. — P. e1–e7.

123. Malfertheiner, P. Peptic ulcer disease: advanced diagnostic and therapeutic strategies / P. Malfertheiner, C. Beglinger // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. — 2023. — Vol. 20. — P. 456–470.

124. Mansfield, C. Pathophysiology of Acute Pancreatitis: Potential Application from Experimental Models and Human Medicine to Dogs / C. Mansfield // Journal of Veterinary Internal Medicine. — 2012. — Vol. 26, № 3. — P. 493–504.

125. McClave, S.A. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) / S.A. McClave, B.E. Taylor, R.G. Martindale, M.M. Warren, D.R. Johnson, C. Braunschweig, M.S. McCarthy, E. Davanos, T.W. Rice, G.A. Cresci, J.M. Gervasio, G.S. Sacks, P.R. Roberts, C. Compher // Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. – 2016. – Vol. 40, № 2. – P. 159–211.

126. Mohammed Ilyas, M. I. Management of Diverticular Bleeding: Evaluation, Stabilization, Intervention, and Recurrence of Bleeding and Indications for Resection after Control of Bleeding / M. I. Mohammed Ilyas, E. J. Szilagy // Clinics in Colon and Rectal Surgery. — 2018. — Vol. 31, № 4. — P. 243–250.

127. McLaren, R. Use of enteral nutrition for stress ulcer prophylaxis / R. McLaren, C. L. Jarvis, D. N. Fish // The Annals of Pharmacotherapy. — 2001. — Vol. 35, № 12. — P. 1614–1623.

128. Oliveira, R. C. C. Intensive care unit prescriptions must fit risk factors to prevent stress ulcer bleeding / R. C. C. Oliveira, O. Malafaia, F. I. Tabushi, C. R. Naufel Junior, E. S. Lourenco, F. Y. Tabushi // Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva. — 2022. — Vol. 34, № 3. — P. e1587.

129. Paraty, M. J. T. Acute pancreatitis and organ failure: pathophysiology, natural history and management strategies / M. J. T. Paraty, S. Connor, D. N. Griddle // Current Gastroenterology Reports. — 2004. — Vol. 6. — P. 99–103.

130. Poddar, U. Diagnostic and therapeutic approach to upper gastrointestinal bleeding / U. Poddar // Paediatrics and International Child Health. — 2019. — Vol. 39, № 1. — P. 18–22.

131. Petrov, M.S. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis / M.S. Petrov, D. Yadav // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2019. – Vol. 16, № 3. – P. 175–184.

132. Reintam Blaser, A. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines / A. Reintam Blaser, J. Starkopf, W. Alhazzani, M.M. Berger, M.P. Casaer, A.M. Deane, S. Fruhwald, M. Hiesmayr, C. Ichai, S.M. Jakob, C.I. Loudet, M.L.N.G. Malbrain, J.C. Montejo González, C. Paugam-Burtz, M. Poeze, J.-C. Preiser, P. Singer, A.R.H. van Zanten, J. De Waele, J. Wendon, J. Wernerman, T. Whitehouse, A. Wilmer, H.M. Oudemans-van Straaten // Intensive Care Medicine. – 2017. – Vol. 43, № 3. – P. 380–398.

133. Rauch, J. Current practice of stress ulcer prophylaxis in a surgical patient cohort in a German university hospital / J. Rauch, M. Patrzyk, C. D. Heidecke, T. Schulze // Langenbeck's Archives of Surgery. — 2021. — Vol. 406, № 8. — P. 2849–2859.

134. Rostom, A. Prevention of NSAID-related upper gastrointestinal toxicity: a meta-analysis of traditional NSAIDs with gastroprotection and COX-2 inhibitors / A. Rostom, K. Muir, C. Dube, A. Lanas, E. Jolicoeur, P. Tugwell // Drug, Healthcare and Patient Safety. — 2009. — Vol. 1. — P. 47–71.

135. Saeed, M. Which ICU patients need stress ulcer prophylaxis? / M. Saeed, S. Bass, N. F. Chaisson // Cleveland Clinic Journal of Medicine. — 2022. — Vol. 89, № 7. — P. 363–367.

136. Severtsev, A. Bleeding in Severe Acute Pancreatitis (Pancreonecrosis) / A. Severtsev, V. Vechorko, I. Kitiashvili, S. Dzhurakulov, V. Anosov, S. Byurchiev, A. Huseynov, A. Jabbarova // Acute and Chronic Pancreatitis / ed. L. Rodrigo. – London : IntechOpen, 2024.

137. Toews, I. Interventions for preventing upper gastrointestinal bleeding in people admitted to intensive care units / I. Toews, A.T. George, J.V. Peter, R. Kirubakaran, L.E.S. Fontes, J.P.B. Ezekiel, J.J. Meerpohl // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2018. – Issue 6. – Art. No.: CD008687.

138. Triadafilopoulos, G. Review article: the role of antisecretory therapy in the management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding / G. Triadafilopoulos // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. — 2005. — Vol. 22, № 3. — P. 53–58.

139. Werner, J. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care / J. Werner, S. Feuerbach, W. Uhl, M.W. Büchler // Gut. – 2005. – Vol. 54, № 3. – P. 426–436.

140. Zhang, J. Intravenous versus oral omeprazole on patients with high-risk bleeding peptic ulcers: A prospective randomized clinical trial protocol / J. Zhang, P. Diao, L. Zhang // Medicine. — 2020. — Vol. 99, № 45. — P. e23072.

141. Zhou, H. Gut Mucosal Barrier Damage, Systemic Inflammation and Related Complications in Severe Acute Pancreatitis / H. Zhou, X. Liu, L. Wang // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. — 2022. — Vol. 12.