

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ГАНДЖА НИКОЛАЙ СЕРГЕЕВИЧ

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА И ВЫБОР ХИРУРГИЧЕСКИХ
МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ИНФИЦИРОВАННОГО ПАНКРЕОНЕКРОЗА**

3.1.9. – Хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор
Байчоров Энвер Хусейнович

Ставрополь – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	18
1.1. Эпидемиология, этиология, заболеваемость острым панкреатитом в Российской Федерации и Ставропольском крае.....	18
1.2. Диагностика, современные системы прогнозирования и оценки тяжести состояния при остром деструктивном панкреатите.....	22
1.3. Методы профилактики инфицированного панкреонекроза.....	34
1.4. Лечение инфекционных осложнений острого панкреатита.....	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1. Дизайн и объект исследования.....	46
2.2. Характеристика обследуемых больных.....	51
2.3. Методы и технологии исследования.....	56
2.4. Прогнозирование инфекционных осложнений острого деструктивного панкреатита.....	62
2.5. Профилактика и выбор хирургических методов лечения инфицированного панкреонекроза.....	63
2.6. Методы статистической обработки результатов.....	70
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ) ...	72
3.1. Использование шкал интегральной оценки.....	72
3.2. Лабораторные показатели у больных острым панкреатитом.....	75
3.3. Цитохимические исследования.....	77
3.4. Исследование уровня HNP-1 в сыворотке крови.....	90
3.5. Исследование УПЛЕЗ в сыворотке крови.....	95
3.6. Анализ заболеваемости острым панкреатитом в Ставропольском крае	

за период 1996-2023 гг.....	101
ГЛАВА 4. ПРОФИЛАКТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИНФИЦИРОВАННОГО ПАНКРЕОНЕКРОЗА (СОБСТВЕННЫЕ ДАнные)	105
4.1. Профилактика инфицированного панкреонекроза.....	105
4.2. Инструментальные методы исследования больных панкреонекрозом.....	118
4.3. Малоинвазивные вмешательства в асептическую фазу заболевания.....	120
4.4. Хирургическое лечение инфицированного панкреонекроза.....	123
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	135
ВЫВОДЫ	141
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	143
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	144
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	145
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	148

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время острый панкреатит (ОП), его инфицированные формы, остаются одной из наиболее актуальных проблем неотложной хирургии, сопровождаясь высокой летальностью, не имеющей тенденции к снижению, несмотря на накопленный общемировой практический опыт и значительное количество научных исследований [15, 35, 125, 170]. ОП является непредсказуемой и потенциально смертельной патологией, прогноз которой зависит от развития полиорганной недостаточности, на фоне вторичного панкреатического или перипанкреатического некроза, нередко с инфицированием [34, 166, 208].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что показатели заболеваемости ОП экспоненциально выросли по сравнению с девяностыми годами XX века, и в настоящее время эта патология является одной из ведущих причин экстренных госпитализаций при хирургических заболеваниях органов брюшной полости не только в России, но и во всем мире [5, 35, 167]. Желчнокаменная болезнь и хроническое злоупотребление алкоголем остаются основными причинами ОП, а гипертриглицеридемия является третьим наиболее распространенным этиологическим фактором [123, 168, 237, 254].

В 2021 году в РФ был зафиксирован 134 491 случай ОП, из них 5429 человек умерло. Это говорит о серьезном масштабе проблемы в рамках государства с почти 146 млн. человек населения. За последнее десятилетие лечение как ОП, так и инфицированного панкреонекроза (ИПН) приобрело мультидисциплинарный, персонализированный и малоинвазивный характер, следуя основным трендам современной медицины. Однако уровень летальности остаётся по-прежнему высоким, несмотря на внедрение новых современных схем комплексного лечения [33, 167, 176].

Одной из важнейших проблем лечения ОП остаётся выбор лечебной тактики, направленной на профилактику развития ИПН и его осложнений. Более того, нет

стандартизированной системы показаний к оперативной тактике и выбору ее сроков, а также способов ее проведения [93, 100, 102, 122, 125].

Основой для постановки диагноза ОП служат данные клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. В качестве дополнительной оценки тяжести ОП и прогноза развития заболевания желательно использовать шкалы критериев первичной экспресс-оценки по следующим авторским методикам: Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, версия от 2006 г.) [71], динамическую оценку органной недостаточности (Sequential Organ Failure Assessment – SOFA) [114, 219], упрощенную шкалу оценки физиологических расстройств (Simplified Acute Physiology Score – SAPS), шкалу оценки полиорганной дисфункции (Multiple Organ Dysfunction Score – MODS) [240], шкалу Рэнсона [196, 203] и шкалу оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II – APACHE II) [179]. Эти шкалы являются крайне полезными, но они не обеспечивают прогнозирование течения и исходов болезни. Данная ситуация обуславливает поиск унифицированной и современной системы прогнозирования течения ОП и ИПН, которая бы включала в себя эффективные диагностические критерии и схемы лечения. Вопросы раннего прогноза течения данных заболеваний и выбора метода хирургического вмешательства в зависимости от прогностических факторов остается нерешенной проблемой ОП.

Дополнительно проблема усугубляется развитием повсеместной антибиотикорезистентности [154, 191]. Фокус внимания исследователей перенаправлен к группе антибактериальных пептидов – дефензинов. Впервые представляется возможность изучить антимикробные пептиды (АМП) – α 1-дефензины (HNP-1), которые синтезируются в организме в ответ на чужеродные микробиологические патогены.

О существовании антимикробных пептидов известно уже достаточно давно, но только в последнее время интерес к ним перешел из плоскости

фундаментальных исследований иммунной системы в клиническую область как раз по причине поиска путей преодоления антибиотирезистентности [154, 191]. Дефензины – это семейство катионных антимикробных пептидов, активных против широкого спектра инфекционных агентов, включая бактерии, вирусы и грибы, и играющих важную роль в качестве врожденных эффекторов и иммуномодуляторов в иммунологическом контроле микробной инфекции.

На сегодняшний день выявлено 3 группы дефензинов: α , β и θ , которые обнаружены в нейтрофилах, клетках Пэннета, лейкоцитах и эпителиоцитах, причем у человека продуцируются только первые две группы [27, 135, 154, 211]. От активности антимикробных пептидов, в частности, дефензинов, может зависеть разрешение практически любого инфекционного процесса [17, 137, 142]. Предположительно уровень дефензинов может служить маркером тяжести состояния у пациентов с развившимся ИПН, что в перспективе станет прогностическим критерием оценки исхода болезни.

Для оценки вероятности возникновения острого деструктивного панкреатита (ОДП) возможно использование такого фермента как убиквитин протеин лигаза E3 (УПЛЕ3), уровень которой, как продемонстрировали единичные исследования, может коррелировать масштабам повреждения ткани поджелудочной железы (ПЖ) [162, 164].

Учитывая все вышеизложенное, представляется интересным исследовать уровень HNP-1 параллельно с оценкой содержания в крови УПЛЕ3, изучить активность полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ), что позволит более детально в перспективе оценить особенности развития ИПН, а также определить реальную возможность прогнозирования риска инфицирования ОДП и определить роль антибактериальных дефензинов в развитии гнойного панкреатита.

Степень разработанности темы исследования

Сложность прогнозирования течения заболевания, возникновение некротических и гнойных осложнений обуславливают необходимость улучшения

и стандартизации методов консервативного лечения и диагностики ОП. Существующие методы оценки тяжести и прогноза ОП, о которых было сказано выше, имеют неоднозначную эффективность и обеспечивают точность порядка до 80% только через 48-72 часов от начала болезни. До этого времени их использование ограничено в связи с низкой прогностической ценностью.

В последние годы огромной проблемой является резистентность к антибактериальным препаратам, поэтому внимание ученых направлено на поиск новых решений этой проблемы. Проведено много исследований, в основном экспериментальных, по изучению роли антимикробных пептидов и УПЛЕЗ в развитии воспалительного процесса [143, 146, 162, 202], и у исследователей появился закономерный интерес к ним, особенно к таким субстанциям, как дефензины.

В настоящее время изучено более сотни пептидов, обладающих разнообразными свойствами и обеспечивающих противогрибковое, противовирусное, противоопухолевое действие. Кроме того, они участвуют в процессах воспаления, пролиферации, регенерации, модулируют иммунный ответ [191,195]. Научные исследования, проведенные отечественными и зарубежными учеными, позволили оценить роль АМП у лиц с воспалительными заболеваниями органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, слизистой оболочки полости рта, пародонта. Определялось их значение в развитии атеросклероза, сахарного диабета 2 типа, кожных заболеваний, риносинусита и т.д. [129, 153, 171]. От активности АМП, в частности, HNP-1, может зависеть разрешение инфекционного процесса. Кроме того, уровень HNP-1 может служить маркером тяжести состояния у пациентов с ИПН и прогностическим критерием оценки исходов в комплексе с другими факторами [146].

Для прогнозирования риска инфицирования ОДП возможно использование такого фермента лигазы как УПЛЕЗ, являющегося компонентом системы убиквитин-протеасомы (ubiquitin-proteasome), уровень которой, как показали единичные исследования, может коррелировать с масштабами повреждения ткани ПЖ [162, 164].

Воспалительный процесс, протекающий в ПЖ, сопровождается повреждением ацинарных клеток, развитием эндотоксикоза, приводящего к микроциркуляторным расстройствам и активации иммунных факторов защиты. Выраженная воспалительная реакция с формированием инфильтрата в ПЖ и парапанкреатической клетчатке сопровождается образованием провоспалительных цитокинов, активацией микробицидных структур нейтрофильных гранулоцитов, в частности, катионных белков (КБ), миелопероксидазы (МПО), щелочной фосфатазы (ЩФ) и кислой фосфатазы (КФ) [168]. Функциональная активность нейтрофилов определяет масштаб поражения ПЖ и окружающей клетчатки, развитие гнойно-септических осложнений [140].

Для достижения более глубокого понимания механизмов развития панкреонекроза целесообразно изучение в динамике уровня HNP-1 и содержания УПЛЕЗ в сыворотке крови, а также оценка микробицидной активности катионных белков, щелочной фосфатазы, кислой фосфатазы и миелопероксидазы с применением цитохимических реакций. Это позволит лучше понять специфику развития инфицированного панкреонекроза и оценить их роль в прогнозировании возможного риска инфекционных осложнений (ИО) ОДП.

Одним из наиболее значимых вопросов остается определение оптимальной стратегии лечения инфицированного панкреонекроза. На сегодня существуют различные варианты хирургических вмешательств, таких как пункционное дренирование под контролем ультразвуковой навигации, наружное дренирование с использованием современных минимально инвазивных методов, эндоскопическая папиллосфинктеротомия, лапароскопическая санация брюшной полости, перкутанное дренирование брюшной полости и другие [20, 62, 84, 97, 113, 259].

Отмечается большой интерес отечественных и зарубежных специалистов к этапным комбинированным хирургическим методам лечения при ОДП [44, 62, 72, 119, 161]. При раннем инфицировании, обширном поражении забрюшинной клетчатки клиницисты сочетают пункционно-дренирующие и видеолапароскопические методики, применяют чреспросветное дренирование

несколькими дренажами из одного или нескольких доступов [97]. При ИПН чрескожное дренирование в качестве первой линии лечения дает возможность отсрочить хирургическое вмешательство в более благоприятные сроки или даже приводит к полному купированию инфекции у 25-60% пациентов [198]. Когда чрескожные или эндоскопические методы не улучшают состояние пациента, рассматривают дальнейшие хирургические стратегии [109, 259]. Отмечается, что отсрочка хирургических вмешательств более чем на 4 недели после начала заболевания приводит к снижению смертности [259].

Полагаем, что раннее выявление риска инфицирования ОП и применение направленного алгоритма методов лечения позволяет значительно улучшить результаты лечения ИПН.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных с острым деструктивным панкреатитом путем раннего прогнозирования, диагностики его инфицированных форм и оптимизации тактики хирургического лечения.

Задачи исследования:

1. Провести анализ заболеваемости острым панкреатитом в Ставропольском крае и место острого панкреатита среди острых хирургических заболеваний органов брюшной полости.
2. Изучить частоту развития инфицированных форм острого деструктивного панкреатита в Ставропольском крае.
3. Исследовать в динамике уровень α 1-дефензинов и убиквитин протеин лигазы E3 у больных с острым деструктивным панкреатитом и изучить их роль в развитии инфицированных форм острого панкреатита.
4. Определить возможность использования α 1-дефензинов, убиквитин протеин лигазы E3 и полиморфноядерных лейкоцитов в качестве ранних

предикторов инфицирования в очаге некроза при остром деструктивном панкреатите.

5. Разработать алгоритм выбора методов хирургического лечения инфицированных форм острого деструктивного панкреатита.

Научная новизна исследования

Исследована современная статистика заболеваемости острым панкреатитом в Ставропольском крае за последние 27 лет (с 1996 по 2023 годы), и впервые за этот период изучена частота развития инфицированных форм острого панкреатита в динамике.

Впервые проведен анализ концентрации в крови $\alpha 1$ -дефензинов и убиквитин протеин лигазы E3 у пациентов с острым панкреатитом для использования их как ранних предикторов инфекционных осложнений.

Впервые были обнаружены закономерности в изменениях уровня экспрессии $\alpha 1$ -дефензинов, убиквитин протеин лигазы E3 и активности полиморфноядерных лейкоцитов в процессе развития острого панкреатита параллельно с другими клинико-лабораторными показателями, включая известные маркеры оценки воспалительных процессов (С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ)), а также с использованием интегральных шкал оценки тяжести состояния пациентов с острым деструктивным панкреатитом.

Впервые предложено определение риска возникновения инфицированных форм острого панкреатита с учетом уровня $\alpha 1$ -дефензинов и убиквитин протеин лигазы E3 в процессе динамического наблюдения.

Впервые смоделирован алгоритм хирургической тактики в отношении больных с инфицированными формами острого панкреатита с учетом оценки экспрессии изучаемых маркеров воспаления в периферической крови.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Определение содержания $\alpha 1$ -дефензинов и убиквитин протеин лигазы E3 имеет значение для углубления представлений о механизмах развития острого панкреатита, что является основой для разработки дополнительных диагностических и прогностических критериев этой патологии. Приведены данные о заболеваемости острым панкреатитом в Ставропольском крае за последние 27 лет – с 1996 по 2023 годы.

По результатам исследования изучена динамика частоты развития инфицированных форм острого деструктивного панкреатита в регионе. Анализ показывает, что, несмотря на повышение качества оказания медицинской помощи, уровень заболеваемости продолжает расти, тем самым подтверждая высокую медико-социальную значимость проблемы.

Комплексный подход к изучению особенностей динамики уровней $\alpha 1$ -дефензинов, убиквитин протеин лигазы E3 с параллельным исследованием цитохимических показателей лейкоцитов у больных с острым панкреатитом позволил выявить корреляционную связь с ними и использовать эти данные в прогнозировании развития инфицированных форм заболевания на ранних этапах.

С учетом выявленных взаимосвязей уровней $\alpha 1$ -дефензинов, убиквитин протеин лигазы E3 и цитохимических реакций на определение катионных белков, кислой фосфатазы, щелочной фосфатазы, миелопероксидазы с воспалительными и деструктивными изменениями в поджелудочной железе появилась возможность неинвазивной оценки степени тяжести течения заболевания, что имеет большое практическое значение при выборе объема диагностических исследований. Предложенный алгоритм лечения пациентов с инфицированным панкреонекрозом позволил значительно улучшить исходы оперативных вмешательств: минимизировать возможность возникновения осложнений после оперативных вмешательств и сократить сроки пребывания в стационаре, снизить послеоперационную летальность. Поскольку лечение осложненных форм острого панкреатита является весьма затратным, использование разработанной лечебной

тактики обеспечит существенный экономический эффект для системы здравоохранения. Для профилактики возможных осложнений при инфицированном панкреонекрозе был разработан комплексный план диагностических и лечебных мероприятий. Этот план прост в исполнении, экономичен и уже доказал свою эффективность в лечении. Врачи практического здравоохранения могут успешно использовать данную методику.

Полученные результаты дают основание продолжить исследования эффективности применения $\alpha 1$ -дефензинов, убиквитин протеин лигазы E3 для своевременной диагностики развивающихся гнойно-воспалительных осложнений у больных с хирургической патологией.

Методология и методы исследования

Подход к изучению процессов развития и лечения инфицированного панкреонекроза основан на совокупной исследовательской методике. Прикладной аспект научного исследования направлен на поиск улучшения возможностей прогнозирования, профилактики и терапии инфицированного панкреонекроза. В работе использованы научные изыскания как отечественных, так и зарубежных авторов, посвященные проблемам патогенеза, диагностики, профилактики осложнений и хирургического лечения острого деструктивного панкреатита.

Благодаря научному исследованию, данная диссертационная работа представляет собой полезный практический инструмент для улучшения результатов хирургического лечения инфицированного панкреонекроза.

Объект исследования: 142 пациента с острым панкреатитом средней и тяжелой степенью тяжести. Предмет исследования – оценка эффективности прогностических, профилактических и лечебных методов у пациентов с ОП.

Методы исследования.

1. Клинический метод: сбор анамнестических данных, общий осмотр, клинические лабораторные исследования;

2. Проведение иммуноферментного анализа (ИФА): определение HNP-1, УПЛЕЗ.

3. Цитохимический метод: исследование микробицидной активности ПМЯЛ;

4. Статистический метод: обработка полученных данных проводилась с использованием программы Stattech, версии 4.1.4. В исследовании использовали следующие статистические методы: критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова, средние арифметические величины, стандартные отклонения, доверительные интервалы, медианы и квартили. Группы сравнивали при помощи t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна-Уитни, дисперсионного анализа ANOVA, критерия Краскела-Уоллиса, также при помощи анализа связанных выборок с применением парного t-критерия Стьюдента и критерия Уилкоксона, критерия хи-квадрата Пирсона, Фридмана и Уэлча, построения и анализа ROC- кривых с использованием индекса Юдена.

5. Анализ архивной документации, включающей истории болезни пациентов в рамках ретроспективного изучения.

Исследования были проведены в хирургических отделениях Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница» (ГБУЗ СК «СККБ»), Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Городская клиническая больница № 2» (ГБУЗ СК «ГКБ № 2»), Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» (ГБУЗ СК «ГКБ СМП») г. Ставрополя. В рамках работы были использованы разработанные методы диагностического алгоритма для прогнозирования осложнений инфицированного панкреонекроза, предложен оптимизированный подход к выбору вариантов лечения больных.

При проведении исследования соблюдались этические принципы согласно требованиям Хельсинской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008). Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом Федеральное

государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России) в 2016 г.

Выполнялось одномоментное сравнительное исследование, ядро которого включало в себя 142 пациента ($n=142$) с стерильным и инфицированным панкреонекрозом, оперированных в хирургических отделениях города Ставрополя. Осуществлялась оценка ряда патогенетически значимых лабораторных и клинико-инструментальных исследований.

Исследование HNP-1, УПЛЕЗ в сыворотке крови проводилось в условиях Центра клинической фармакологии и фармакотерапии СтГМУ. С использованием автоматического анализатора "Lazurite" проводились иммуноферментные анализы для определения HNP-1, а также УПЛЕЗ. Исследование микробицидной активности полиморфноядерных лейкоцитов выполнено на базе ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Определение концентрации α 1-дефензинов, убиквитин протеин лигазы E3, полиморфноядерных лейкоцитов в сыворотке крови показало значимую ценность в диагностике инфицированного панкреонекроза на ранних стадиях развития заболевания.

2. Динамика изменений убиквитин протеин лигазы E3 позволяет судить о возможном варианте течения и распространенности инфицированного некроза поджелудочной железы.

3. Разработанный алгоритм оптимизированной ранней тактики лечения больных острым деструктивным панкреатитом с использованием интенсивной терапии и пункционно-дренирующих вмешательств, при развитии

инфицированного панкреонекроза – комбинированных и гибридных операций, позволяет значительно улучшить результаты лечения пациентов.

Степень достоверности исследования

Результаты диссертационного исследования базируются на изучении широкого спектра первичных данных, таких как медицинские карты, информированные согласия пациентов, результаты обследований 142 пациентов, получавших лечение в хирургических стационарах г. Ставрополя.

Работа выполнена в соответствии с представленным дизайном, соответствует поставленным целям и задачам с соблюдением критериев включения, невключения с использованием общеклинических и дополнительных методов обследования, статистической обработки данных.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы аргументированы, соответствуют результатам исследования.

Личный вклад автора

Исследователь в данной работе показал важность выбранной темы для практического здравоохранения и науки, проанализировав литературу и оценив ее уровень разработанности. Исследователь самостоятельно создал базу данных, выполнил анализ и статистическую обработку полученных в процессе научного исследования результатов, обосновал выводы и сформулировал заключение и выводы, представленные в исследовании. Активно участвовал в обсуждении результатов своей работы, написании статей и докладов. Автор четко определил цель и задачи исследования, составил план работы. Также он провел анализ архивных данных историй болезней пациентов из хирургических отделений, на базах которых проводились исследования. В процессе исследования он принимал непосредственное участие в обследовании и лечении пациентов.

Практическое использование результатов исследования

В лечебных учреждениях города Ставрополя (ГБУЗ СК «СККБ», ГБУЗ СК «ГКБ №2», ГБУЗ СК «ГКБ СМП») внедрены результаты проведенного комплексного исследования для выбора хирургических методов лечения больных с инфицированным панкреонекрозом, а также для их прогнозирования и профилактики. Материалы и результаты научного исследования успешно интегрированы в образовательный процесс врачей-курсантов и студентов ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. Эти данные нашли применение на кафедрах хирургии и эндохирургии с курсом сосудистой хирургии и ангиологии, общей хирургии, факультетской хирургии, госпитальной хирургии СтГМУ.

Публикации и апробация работы

По теме диссертационного исследования опубликовано 10 научных работ, из них 4 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки для публикации результатов диссертации («Вестник экспериментальной клинической хирургии», 2020; «Медицинский вестник Северного Кавказа», 2022; «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики», 2023). Получены 2 патента на изобретения (патент № 2824283, патент № 2824281).

Результаты диссертационного исследования были представлены и обсуждены на межкафедральных конференциях ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России (Ставрополь, 2016-2023 гг.), региональных конференциях хирургов (Ставрополь, 2016-2024 гг.), межрегиональных и Всероссийских научно-практических конференциях (Москва, Ростов-на-Дону, 2017-2023 гг.).

Апробация диссертации проведена на расширенном заседании кафедр хирургии и эндохирургии с курсом сосудистой хирургии и ангиологии, общей хирургии, факультетской хирургии, госпитальной хирургии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.9. «Хирургия». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данной специальности, пунктам 1, 2, 3, 4.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология, этиология, заболеваемость острым панкреатитом в Российской Федерации и Ставропольском крае

Во многих странах мира, включая Россию, число госпитализаций больных с острым панкреатитом стабильно растет [15, 35, 125, 170, 176], обуславливая высокую летальность и большие экономические затраты в ургентной хирургии [34, 71, 115, 166, 170, 208]. Эта проблема в экстренной абдоминальной хирургии занимает лидирующие позиции [22, 100, 172].

Заболеваемость ОП в мире составляет 30-40 случаев на 100000 населения в год [167, 187], в России – 38-102 случая [100, 208], в странах Европы – 4,6-100 случаев [241].

Уровень смертности при ОП колеблется от 5 до 30% [167, 176]. В России среди причин первичной и повторной госпитализации в списке больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости острый панкреатит занимает третье место [10, 30, 35, 50, 96].

Заболеваемость ОП в Ставропольском крае в 1996 г. составила 60 человек на 100 тыс. населения и продолжала неуклонно расти. До 2012 года острый панкреатит занимал третью позицию среди хирургических заболеваний органов брюшной полости, но в период 2015-2017 гг. вышел на первое место, опередив острый аппендицит и острый холецистит. Пик заболеваемости ОП приходился на период 2012-2015 гг., когда заболеваемость по сравнению с 1996-1999 гг. выросла в 2,4 раза [5]. Начиная с 2020 года, отмечается новый подъем заболеваемости ОП, увеличение доли больных с тяжелым течением и высокой летальностью.

В настоящее время исследователи выделяют более 100 причин развития ОП [123, 144, 168, 252]. Патология желчных протоков и алиментарный фактор

считаются основными причинами острого панкреатита [123, 237], и каждая из них в 30-50% случаев являются основным этиологическим фактором [254]. Гипертриглицеридемический панкреатит – третья по значимости причина ОП [168]. Исследования показывают, что ОП развивается у 15-20% пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией (уровень триглицеридов >1000 мг/дл) [122].

Определенные лекарственные препараты (статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия, диуретики, антиретровирусная терапия и пероральные гипогликемические средства) [144], а также инфекции некоторыми видами бактерий, вирусов, паразитов, грибковые инфекции, опухоли [226] могут приводить к ОП. Другие причины, включая аутоиммунные заболевания, язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки, гипопаратиреоз, также играют определенную роль в возникновении заболевания [126, 212].

Курение является независимым этиологическим фактором развития ОП в дополнение к злоупотреблению алкоголем [223, 249]. Сахарный диабет 2 типа связан с повышением риска развития ОП в 2,5 раза [206], ожирение увеличивает вероятность возникновения тяжелого панкреатита втрое [174]. Кроме того, лица с положительным семейным анамнезом ОП имеют более высокую предрасположенность к заболеванию. Большинство генов риска развития панкреатита кодируют пищеварительные протеазы, ингибитор трипсина или другие белки, экспрессируемые экзокринным аппаратом поджелудочной железы [86, 166].

Исследователи выяснили, что в различных регионах в зависимости от пола людей заболеваемость острым панкреатитом меняется [167]. Подавляющее большинство мужчин (25-35%) страдает от острых приступов ОП, вызванных употреблением алкоголя, в то время как у женщин с ОП отмечается высокий процент (40-70%) желчнокаменной болезни [214, 223]. Доля женщин с билиарным ОП в европейских странах достигает 45%, что является наиболее распространенной причиной заболевания [215]. В Восточной Европе алкоголь часто является доминирующей причиной развития ОП, в то время как в Южной Европе

преобладает билиарный панкреатит [241].

В 30% случаев, по мнению ученых [123, 231], заболевание считается идиопатическим, в то время как у 70% больных удастся выявить этиологию.

Патогенез ОП недостаточно изучен и основывается на этиологии и факторах риска, сложном взаимодействии генов и окружающей среды, которые влияют на течение заболевания [14, 68, 122, 140, 159, 166, 254]. Отечественные и зарубежные исследователи подчеркивают, что патогенные факторы, включая стрессоры и генетические причины, воздействуют, в первую очередь, на органеллы ацинарной клетки. Это приводит к нарушениям функционирования таких структур, как митохондрии, эндоплазматический ретикулум и системы эндолизосомальной аутофагии [1, 71, 74, 168].

Конечным результатом патофизиологического процесса является активация протеолитических ферментов (интраацинарная активация трипсиногена), приводящая к разрушению барьера между ацинарными клетками и утечке панкреатической жидкости и ферментов в интерстициальное пространство, вызывающая аутофагию и самопереваривание ацинарных клеток [145].

Тяжесть заболевания зависит от того, стихает воспалительная реакция или усиливается, приводя к полиорганной недостаточности (ПОН). Выделяется роль аутофагии и воспаления [140], изменений в передаче сигналов ионами кальция [28, 159], влияние ненасыщенных жирных кислот [2, 48, 183], мезентериальной лимфы [186], нарушений гемодинамики [95].

Исследователями доказано фазовое течение ОП. Начальная фаза болезни длительностью 1-2 недели характеризуется появлением локальных осложнений острого панкреатита, которые не влияют на тяжесть заболевания [38]. На этом этапе возникают очаги некроза различного размера в ткани поджелудочной железы и, преимущественно, в окружающей клетчатке [61]. Развитие синдрома органной дисфункции, как результат системного воспалительного ответа, является основной причиной высокой смертности на ранних стадиях заболевания [177, 192]. Согласно исследованию N. J. Schepers и его соавторов, ранняя персистирующая органная недостаточность не связана с повышенной смертностью по сравнению с

персистирующей органной недостаточностью, которая развивается на 2-3 неделе заболевания [173].

Формирование секвестров в ткани ПЖ и забрюшинной клетчатке происходит во II фазе, продолжающейся от нескольких недель до нескольких месяцев. Такое течение характерно только для пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести ОП [61]. Разгерметизация протоковой системы и образование внутреннего панкреатического свища могут возникнуть при отторжении крупных секвестров, в это время возможно появление различных осложнений [35].

Число пациентов с деструктивными формами панкреатита в России составляет 20-40% от общего числа больных с ОП [80, 208]. Данные формы характеризуются различными осложнениями, среди которых выраженная системная воспалительная реакция, панкреатогенный и инфекционно-токсический шок, тяжелый абдоминальный сепсис и ПОН [165, 193, 208]. Панкреонекроз (ПН) как осложнение тяжелого ОП имеет распространенность от 20 до 80 случаев на 100 тыс. населения [88] и встречается у 15-25% пациентов с ОП [194], при этом у 30-70% из них развивается инфицирование ПН [83]. Инфицированный панкреонекроз является поздним инфекционным осложнением некротического панкреатита, при котором инфекция, в силу отсутствия естественных анатомических барьеров, распространяется из ткани ПЖ в перипанкреатическую и забрюшинную клетчатку, а также в брюшную полость [11]. Следует отметить, что сочетание некротических и воспалительных процессов влияет на исход заболевания [29, 60, 157].

Смертность, связанная с ПН, составляет менее 10%, если некротизированная ткань остается стерильной, но как только происходит инфицирование ПН [157], общий уровень смертности повышается до 24-60%, послеоперационная смертность – до 70% [80], по другим данным – 80 % [29], а при молниеносном течении – 100% [33, 96]. Исследователи отмечают сохранение высокой летальности среди пациентов в первый год после операции [93]. Качество жизни в течение 3-6 лет после хирургического вмешательства заметно снижается, причём тенденции к улучшению до изначальных показателей не наблюдается [73].

Таким образом, актуальность выбора темы диссертационной работы

обусловлена распространенностью изучаемой патологии, сопровождающейся высокой летальностью.

1.2. Диагностика, современные системы прогнозирования и оценки тяжести состояния при остром деструктивном панкреатите

Диагностика, раннее прогнозирование осложнений и смертности при ОП представляет собой важный фактор для принятия тактических решений и выбора эффективных стратегий ведения больных [23, 24, 77, 125, 233]. Клинические рекомендации национального [61, 87] и международного уровня [125, 133, 148, 181, 194] акцентируют внимание на том, что диагностика острого панкреатита основывается на клинических признаках: сильные боли в верхней части живота или в правом подреберье, тошнота, анамнестически употребление алкоголя, острой пищи или наличие желчнокаменной болезни, данных лабораторных исследований: уровень амилазы/липазы, превышающий верхнюю границу нормы в три раза и более, инструментальных данных (характерные ультразвуковые (УЗ) признаки: увеличение размеров, снижение эхогенности, нечеткость контуров поджелудочной железы; наличие свободной жидкости в брюшной полости).

Следует отметить, что диагностика ОП врачами первичного звена у 38-80% пациентов затруднена вследствие атипичной клинической симптоматики, и нередко бывает запоздалой, приводя к поздней госпитализации больных в хирургические стационары [101]. Диагностические ошибки в стационаре достигают 26%, а с подозрением на другие острые хирургические заболевания органов брюшной полости оперируются до 17,2% больных с ОП [117]. В течение первых 7 дней точный диагноз ставится только в 24% случаев, в период с 8 по 14 дней – в 36%, а в промежутке с 15 по 21 день – в 71% наблюдений [80].

При разработке лечебной тактики и выборе методов лечения у больных с ПН важное место занимает оценка тяжести состояния больного, которая осуществляется с использованием биохимических и серологических показателей, интегральных шкал, инструментальных методов исследования. Лабораторные

методы диагностики (общий анализ крови, уровень триглицеридов в сыворотке крови, уровень глюкозы, кальция, амилазы, билирубина, функциональные тесты почек и печени) необходимы при диагностической неопределенности [125]. Гематокрит, лактатдегидрогеназа, аспартатаминотрансфераза, кальций сыворотки, остаточный азот, показатели скорости оседания эритроцитов оцениваются при тяжелом течении заболевания [71].

Из лучевых методов исследования широкое распространение в оценке динамики развития деструктивных процессов в ПЖ и парапанкреатической клетчатке получили такие методы как: ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости [32, 65, 85, 99, 112, 118, 184, 220, 246], которые необходимо выполнить в ранние сроки для обеспечения рационального планирования лечения, в том числе хирургического [88, 127]. Использование данных методик помогает в постановке верного диагноза в ситуации с атипичным течением ОП [39].

КТ органов брюшной полости – основной и самый часто выполняемый за рубежом метод визуализации у пациентов с ОП, который используется для выявления тяжести заболевания, сосудистых осложнений [157]. Согласно работам иностранных специалистов [125, 251], применяется для стратификации риска. S.J. McPherson с соавторами отмечают, что следует рассмотреть возможность проведения КТ, особенно для исключения вторичного перфоративного перитонита или мезентериального тромбоза [246]. Однако М. Уокое с соавторами указывают, что ранняя КТ не позволяет определить участки некроза в течение первой недели заболевания [181]. В исследованиях Международной и Американской ассоциации панкреатологов показано, что распространенность ПН может быть определена с помощью КТ с контрастным усилением через 72 часа от начала заболевания [172]. G. Kokosis и соавт. подтверждают, что на второй неделе заболевания КТ с контрастированием лучше всего обеспечивает точность определения объёмов некроза ПЖ [184].

В работе В. Sureka и соавт. указывается, что выполнение диффузионно-

взвешенной МРТ (ДВ-МРТ) дополняет и превосходит КТ в выявлении факта инфицирования при ПН [157]. ДВ-МРТ обеспечивает раннюю на 4-е сутки диагностику ПН в 90% случаев, при чувствительности, близкой к 100%. J. Y. Shyu и соавт. установили индекс тяжести, который классифицировал панкреатит на основе выраженности воспаления, наличия скоплений жидкости и степени некроза [199]. Более высокий балл прогностически связывали с повышенной заболеваемостью и смертностью. Подтверждается надежность неинвазивного метода выявления ранней инфекции при ОП с помощью ДВ-МРТ; значения коэффициента диффузии менее $1,651 \times 10^{-3}$ мм²/с от стенки у пациентов с синдромом системной воспалительной реакции являются достаточным основанием для начала приема антибиотиков [225].

В начале заболевания, как показывают исследования, не всегда возможно определить наличие ПН при помощи лучевой диагностики [22]. Компьютерная томография не позволяет достоверно показать степень деструкции тканей, обнаруживая признаки только после появления гнойных осложнений [22, 38].

В качестве дополнительной оценки тяжести ОП и прогноза развития заболевания используют шкалы критериев первичной экспресс-оценки по следующим методикам: шкала Рэнсона, оценка острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния – шкала APACHE II, динамическая оценка органной недостаточности – шкала SOFA, прикроватный индекс тяжести острого панкреатита – BISAP, шкала Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе) и другие [23, 77, 87, 104, 190, 196]. В основе шкал лежат комплексный учет и оценка данных анамнеза, клинических данных, результатов лабораторного и инструментального исследований при поступлении в стационар и в процессе лечения [259].

Шкала APACHE-II широко используется в различных исследованиях в качестве эталонного стандарта для выявления индивидуальных факторов риска тяжелых исходов, однако не является специфичным для ОП. По мнению ряда исследователей, APACHE II как прогностическая система оценки тяжести

способствует выделению групп пациентов, которые с высокой вероятностью нуждаются в дополнительной медицинской помощи [41, 185, 190]. Недостатками APACHE-II называют длительность получения результата (24 часа) для окончательного определения тяжести заболевания, сложность использования в клинической практике из-за значительного количества параметров [71, 196]. В.У. Wu и соавт. подтвердили, что только 2,2% пациентов с ОП имели полные данные для классификации согласно шкале APACHE-II [257].

Шкала Рэнсона – первая специфическая многофакторная система (11 параметров) оценки тяжести ОП. Смертность возрастает с увеличением балла: 1-3 балла – легкая степень ОП; уровень смертности значительно повышается при наличии четырех и более критериев, достигая 100% у пациентов с шестью и более баллами. В работе S. Nagler с соавторами используют данную шкалу как инструмент прогнозирования тяжести ОП, органной недостаточности, некроза и смертности (0,810, 0,839, 0,556 и 0,803 соответственно) [169]. Недостатками оценки шкалы Рэнсона является то, что для ее завершения требуется 48 часов, таким образом, невозможно провести стратификацию риска сразу при поступлении, также используются специализированные параметры, которые обычно не оцениваются в клинической практике [196, 203].

Прогностическая система оценки BISAP представляет собой упрощенную систему подсчета, которая легко применима на ранних этапах заболевания [1]. BISAP обладает такой же точностью, как APACHE-II, для прогнозирования смертности [257], определяет тяжесть, риски летального исхода и органную недостаточность лучше, чем критерии Рэнсона [141]. Однако согласно W. Kong и соавт., при высокой специфичности чувствительность оценки ограничена [156].

Шкала SOFA является наиболее сбалансированной по чувствительности и специфичности количественной системой в прогнозировании исхода заболевания [114, 219]. По мнению Y-S Tee с соавторами, серийные оценки SOFA оказались надежными для прогнозирования летальности [232]. 7-й день госпитализации – целесообразное время для повторной оценки по шкале SOFA для прогнозирования поздней смертности при остром тяжелом панкреатите.

Система прогнозирования, созданная Санкт-Петербургским научно-исследовательским институтом скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, включает основные и дополнительные признаки тяжести. При 2 основных признаках или 1 основном и 2 дополнительных с вероятностью 95% разовьется тяжелая форма ОП [71].

Описанные шкалы используются в клинической практике, однако, по мнению ряда исследователей не в полной мере обеспечивают прогноз течения и исход болезни [22, 259]. Большинство факторов, предсказывающих степень тяжести ОП, проявляют высокую степень точности при оценке больших когорт пациентов, однако их применимость в индивидуальных клинических сценариях остается недостаточно обоснованной [107].

До сегодняшнего дня продолжается совершенствование имеющихся и разработка новых шкал с целью прогнозирования тяжести течения ОП и вероятности развития гнойно-септических осложнений.

Современные технологии позволяют использовать компьютерные приложения для облегчения процессов принятия решений. Одним из примеров таких приложений являются искусственные нейронные сети (ИНС), которые помогают врачам убедиться в правильности своих прогнозов и диагностических выводов [155, 255]. Использование ИНС показывает высокую эффективность прогнозов развития тяжелых осложнений у пациентов с ОП, позволяет выявлять гнойно-септические осложнения ПН. Однако, применение ИНС сопряжено с рядом недостатков и ограничений: проведение исследований ретроспективно; недостаточным является размер выборки для обучения и тестирования ИНС; воспроизводимость методики в больницах разного уровня затруднена [46].

В настоящее время сложность прогнозирования и ранней диагностики ПН ведет к появлению исследований в области изучения клинических и лабораторных маркеров. По мнению P. Silva-Vaz и соавт., ранняя оценка тяжести ОП при поступлении в стационар становится решающей, поскольку ранний период позволяет провести мероприятия по предотвращению прогрессирования ПН и органной недостаточности [196]. В качестве потенциальных ранних предикторов

тяжести ОП изучаются многочисленные биомаркеры: С-реактивный белок [125, 243, 259], прокальцитонин [79, 136, 149, 150, 151], уровень амилазы, липазы, креатинина, металлопротеиназы-9, сывороточного амилоида А, трипсиногена, комплекса эластазы и α 1- антитрипсина, молекулы средней массы, значения концентраций продуктов перекисного окисления липидов [21, 41, 51, 54, 65, 69, 104, 189, 244], уровень интерлейкинов [26, 149, 242, 253], уровень тромбоцитов [116], уровень плазменного нерасщепленного нативного фибронектина [70], концентраций продуктов деградации фибриногена [55], уровень фибриногена, Д-димера, антитромбина III [82], уровни концентраций уксусной, пропионовой и масляной кислот [2], уровень γ -линоленовой кислоты [51], коэффициент нейтрофилы-лимфоциты [41], белки острой фазы воспаления (LBP, SAA, PTH3), цитокины (IL-8, TNF- α , MIF), пептиды активации панкреатических протеаз (TAP, CAPAP, PLAP), антипротеазы (AAT, a2M), молекулы адгезии (ICAM-1, селектины, E-кадгерин) [236].

Однако результаты исследований показали, что наиболее релевантными лабораторными маркерами для ранней оценки тяжести ОП являются следующие: С-реактивный белок, прокальцитонин, интерлейкин 6 (IL-6), IL-8 [79, 125, 136, 149, 150, 151, 236, 259, 242, 253].

СРБ – многообещающий биохимический маркер, высокие уровни которого коррелируют с развитием ПН и тяжелым течением ОП [259]. В некоторых работах определение концентраций СРБ рассматривается в качестве «золотого стандарта» оценки тяжести заболевания [236], для дифференциальной диагностики инфицированных форм ПН [78], т.к. уровень данного маркера повышается в течение нескольких часов в ответ на воспаление и инфекцию [125]. Согласно работам S.M. Staubli и соавт., при использовании порогового значения от 110 до 150 мг/л чувствительность и специфичность варьируют от 38 до 61% и от 89 до 90% соответственно на момент госпитализации [236]. Принято считать, что уровни СРБ выше 150 мг/л через 48 ч после поступления позволяют отличить тяжелое заболевание от легкого [149, 151]. Анализ является недорогим и легкодоступным [243]. Тем не менее, A. Parniczky с соавторами [136] отмечают неспецифичность

СРБ в качестве маркера воспаления ПЖ. Так, на уровень СРБ влияют заболевания печени, которые могут присутствовать у многих пациентов с ОП, страдающих ожирением и/или алкоголизмом. Кроме того, основным недостатком СРБ является то, что пиковые уровни достигаются только через 48-72 часа от начала заболевания [210].

Исследования подтверждают роль прокальцитонина в качестве раннего биохимического маркера инфекции, сепсиса и ПОН [16, 150]. В работах указывается, что ПКТ плазмы крови является значимым лабораторным маркером развития панкреатогенной инфекции [216]. По данным С.Я. Yang и соавт., значение ПКТ в 3,8 нг/мл или выше в течение 96 часов после появления симптомов указывало на некроз ПЖ с чувствительностью и специфичностью 93% и 79% соответственно [216]. Отмечается [136, 217], что повышенный уровень ПКТ у пациентов с ОП свидетельствует о тяжести заболевания, некрозе ПЖ и ПОН.

Отечественные авторы при определении концентрации ПКТ выявили его высокую чувствительность (94%) и специфичность (73%) для объективной оценки тяжести состояния и полиорганных нарушений у больных с различными формами ОП [79]. ПКТ, по мнению исследователей [235, 252], позволяет исключить необоснованное применение антибиотиков у пациентов с данной патологией.

Интерлейкины IL-6, IL-8, IL-10 и др. также применяются в качестве маркеров тяжести течения ОП и развития гнойно-некротических осложнений [26, 149, 242, 253]. В исследовании Н. Sternby и соавт. отмечается, что только IL-1 β и IL-6 были связаны с тяжелым течением заболевания [242]. А. К. Khanna с соавторами, М. Soyalp с соавторами доказывают, что уровень IL-6 увеличивается в соответствии с тяжестью ОП [149, 179]. По мнению авторов, IL-6 обладает наилучшей чувствительностью и специфичностью для ранней оценки тяжелого ОП среди различных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Однако анализ IL-6 имеет существенный недостаток, заключающийся в том, что его концентрация в сыворотке крови снижается очень быстро.

В работе Y. Li с соавт., получены данные о роли IL-8 в мониторинге основных осложнений у пациентов с некротизирующим панкреатитом с ПОН [253]. Среди

всех цитокинов IL-8 значительно повышается во время развития ОП и ассоциирован с тяжестью заболевания. P. Silva-Vaz с соавторами подтвердили, что быстрое снижение маркера через 3-5 дней после повышения является предиктором прекращения развития ПОН и смерти от сепсиса у пациентов с ОП [196]. Использование интерлейкинов в качестве маркеров хирургической инфекции стало затруднительным из-за отсутствия многоцентровых исследований об их эффективности, значительной стоимости и сложности анализа [31, 179, 218].

Исследование литературных источников свидетельствует о том, что анализ метаболической активности нейтрофильных лейкоцитов при диагностике острого панкреатита представляет собой метод оценки функционального состояния клеток макрофагальной системы, что способствует определению уровня противoinфекционной резистентности пациента, оценке эффективности терапии, прогнозированию осложнений и исходов заболевания [67, 180, 247].

Нейтрофильные лейкоциты – ключевые клетки иммунной системы, участвующие в реализации и регуляции реакций как врождённого, так и адаптивного иммунитета [67]. В процессе воспаления нейтрофильные лейкоциты активно участвуют в лизисе некротических тканей, превращая их в гнойный экссудат, что способствует очищению пораженного участка от мертвых тканей и патогенных микроорганизмов [66]. Нарушение в структуре тканей стимулирует мобилизацию нейтрофилов, что сопровождается изменением метаболических процессов, активацией хемокинов и цитокинов, а также усилением механизмов фагоцитоза и дегрануляции патогенов [228].

Все больше исследований показывают, что клетки врожденной иммунной системы, включая нейтрофилы, составляют большинство инфильтрирующих клеток во время ОП, играя решающую роль в патогенезе ОП и определяя тяжесть заболевания [207]. Согласно данным Н. М. Ishqi, М. Ali, R. Dawra, оказавшись в месте повреждения, активированные нейтрофилы высвобождают азурофильные гранулы, содержащие протеолитические ферменты, и вырабатывают хлорноватистую кислоту, которая является сильным бактерицидным средством [180]. Кроме того, образуются внеклеточные ловушки нейтрофилов, которые

состоят из деконденсированной ДНК с гистонами, протеазами, гранулярными и цитозольными белками. Считается, что они играют неблагоприятную роль при панкреатите, способствуя воспалению ПЖ и повреждению органов [180].

Исследование, проведенное А. Turunen и коллегами, демонстрирует аналогичные изменения в нейтрофильных лейкоцитах у пациентов с ОП [247]. Анализ ферментных систем и неферментных структур, входящих в состав нейтрофилов, при помощи цитохимических реакций на различных этапах развития ОП, может быть важным инструментом для своевременной диагностики заболевания и выявления осложнений.

Среди ферментов и неферментных структур наибольшую диагностическую ценность представляют ЩФ, КФ, МПО и КБ, анализ динамики микробицидной активности которых способствует пониманию механизмов адаптации и компенсации, возникающих в системе крови в результате воздействия токсических факторов, а также создаёт предпосылки для диагностики заболеваний на доклинических стадиях [37].

Фосфатазы относятся к группе биологических катализаторов обмена веществ, играющих значимую роль в жизнедеятельности организма. ЩФ – гомодимерный фермент, основной функцией которого является удаление фосфатных групп. У человека ЩФ экспрессируется во всех тканях и органах, но особенно сконцентрирована в печени, желчных протоках, почках [131].

В течение последних нескольких лет исследователи сообщали, что увеличение уровня ЩФ в сыворотке крови в значительной степени связано с менее оптимистичным прогнозом развития различных форм рака, в том числе ПЖ [158]. Острые заболевания органов брюшной полости, особенно при наличии гнойно-некротического очага, сопровождаются повышением активности данного фермента, причём изменения её зависят от тяжести патологического процесса [52]. Согласно исследованиям, активность нейтрофилов у больных ОП независимо от степени тяжести достоверно повышается, и чем тяжелее патологический процесс, тем выше активность ЩФ нейтрофилов [25].

КФ – лизосомальный фермент, трехмерная сферическая белковая молекула,

которая ускоряет скорость химической реакции. Аномальные уровни КФ связаны со многими заболеваниями человека, поэтому широко используются в качестве биомаркеров в клинической диагностике [128]. Данные подтверждаются исследованием экспериментально индуцированного ОП у крыс: статистически значимые различия в активности фермента КФ в разные периоды панкреатита были обнаружены в ПЖ и печени [124]. В отечественных работах отмечается резкое увеличение базальной активности КФ у больных панкреонекрозом при поступлении в стационар, которая несмотря на лечение не опускается до показателей здоровых людей [105].

МПО представляет собой железосодержащий лизосомальный фермент, обнаруживаемый в азурофильных гранулах полиморфноядерных лейкоцитов [201]. Определение активности МПО является важным индикатором проникновения нейтрофилов в ткани. Миелопероксидаза катализирует окислительные процессы различных субстратов в присутствии перекиси водорода и галогенидов, играя ключевую роль в уничтожении микробов нейтрофилами [89].

Индикатором степени активности воспалительных процессов в организме является миелопероксидаза, выделяемая нейтрофильными гранулоцитами [139]. Анализ содержания данного фермента в плазме крови представляет собой перспективный метод диагностики и прогнозирования в клинической медицине [3, 89]. Снижение количества клеток, экспрессирующих МПО, после седьмых суток исследователи связывают с депрессией фагоцитарной активности на фоне присоединившихся гнойных осложнений ОП [12]. В работе DQ Zhang, H. Feng, WC Chen отмечены повышенные уровни активности МПО при индукции ОП, что подтверждается результатами исследований, в которых изучалась инфильтрация ПМЯЛ в ткани ПЖ или органах, пораженных в результате ОП [258].

Согласно исследованиям, одной из ключевых систем, ответственных за антимикробную активность нейтрофильных лейкоцитов, являются кислороднезависимые механизмы внутриклеточной цитотоксичности фагоцита. В первую очередь, к ним относятся специфические КБ – группа протеинов, которые активируются на ранних этапах бактериальных и цитотоксических процессов [142].

Неферментные КБ проявляют активность в отношении грамотрицательных и некоторых грамположительных бактерий, но при этом могут также наносить повреждения собственным клеткам, включая те, которые поражены вирусами [154]. Одно из важнейших семейств данных неферментных структур – АМП, среди которых наибольшее внимание привлекают дефензины – катионные антибактериальные и противовирусные пептиды, классифицируемые на α - и β -дефензины [27, 135, 211].

Дефензины обладают антибактериальной и противовирусной активностью [8, 17, 137, 142], иммуномодулирующей функцией, нейтрализуя бактериальные токсины и разрушая цитоплазматическую мембрану для уничтожения микробных патогенов [202]. M. L. Mangoni, A. M. McDermott, M. Zasloff указывают, что дефензины участвуют в про- и противовоспалительных реакциях, нейтрализации липополисахаридов, химиоаттракции, активации аутофагии, поддержании кожного барьера и ускорении заживления ран [195].

A. Stenwall с соавт., отмечают необходимость дальнейших исследований для определения роли антибактериальных пептидов в регуляции воспаления ПЖ и возможных связей между экспрессией дефензинов α -1, α -4, β 1-4 и восприимчивостью к заболеванию [146]. Кроме того, катионные АМП являются альтернативой традиционным антибиотикам, которые становятся менее эффективными из-за быстро возникающей резистентности [154, 191]. Разработка и внедрение инновационных препаратов дефензина – новый вектор лечения инфекций [153].

Исследователи описали роль компонента системы убиквитин-протеасомы, УПЛЕЗ, в патогенезе различных заболеваний [9, 143, 162]. Данный фермент может быть использован для прогнозирования риска развития инфицированного панкреонекроза [163, 213, 245]. Система убиквитин-протеасомы – важное звено в регуляции активности и стабильности клеточных протеинов, развитии клеточного протеолиза [205, 248]. УПЛЕЗ обычно функционируют совместно с ферментами E1 и E2 для привлечения специфических субстратов, тем самым координируя их убиквитилирование и последующую протеасомную деградацию или клеточную

активность. УПЛЕЗ играют важную роль в регуляции воспалительного каскада и вовлечены в широкий спектр патологий [143].

Процесс убиквитинирования делится на несколько этапов: в первой стадии происходит активация убиквитина E1, после чего – его перенос на E2–убиквитин-конъюгирующий фермент. На заключительном этапе E3 играет важную роль в распознавании субстрата белка [182]. Стресс-реакция в эндоплазматическом ретикулуме сопровождается выбросом Ca^{2+} , блокированием секреции ацинарных клеток и активации внутриклеточных протеаз [224]. В то же время при задержке Ca^{2+} в клетке происходит уменьшение аденозинтрифосфата, что является пусковым механизмом в развитии некроза клетки [182].

Отмечается связь УПЛЕЗ с повреждением ткани ПЖ, так, X. Deng с соавторами [164], Z-L Luo с соавторами [200] выявили, что убиквитинлигазы E3 TRIM29, E3 ITCH способствуют росту и прогрессированию рака ПЖ, являясь потенциальным биомаркером для диагностики данного заболевания. Представляет интерес исследование P. Tan с соавторами, результаты которого показали, что убиквитинлигаза E3 FBXW11 связана с иммунной инфильтрацией и активацией пути NF-κB при панкреатите и раке ПЖ и может использоваться как новый маркер воспаления [162].

Анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что разработанные лабораторные и инструментальные методы диагностики, шкалы оценки тяжести состояния больного с ОП не в полной мере отвечают запросам клинической практики. Поздняя диагностика и трудности прогнозирования тяжести течения ОП препятствуют своевременной патогенетической терапии, что приводит к неблагоприятным исходам. Изучение уровня HNP-1 параллельно с оценкой содержания в крови УПЛЕЗ с проведением цитохимических реакций на определение КБ, ЩФ, КФ, МПО позволит более детально оценить особенности развития ПН. Представляется важным оценить в клинической практике возможности данных маркеров в прогнозировании риска развития инфицированного панкреонекроза.

1.3. Методы профилактики инфицированного панкреонекроза

Комплексная профилактика инфекционных осложнений тяжелого ОП является необходимой составляющей патогенетической терапии ПН, позволяющей улучшить результаты лечения этой тяжелой патологии [4, 19, 23, 110].

В настоящее время профилактические меры по предупреждению инфицированного панкреонекроза включают в себя применение средств, направленных на разрывание патогенетических цепочек на ранних этапах развития заболевания. К таким средствам относятся препараты с реологической активностью, ингибиторы ферментов ПЖ, детоксикационная терапия, блокада цитокинов, а также мероприятия по улучшению оксигенации тканей и нормализации перекисного окисления липидов [45, 102].

В работах М.С. Казакова, И.А. Колотушкина и соавт., выделено значение октреотида в снижении частоты развития субтотально-тотальных форм панкреонекроза, а также в уменьшении смертности [36, 64]. Работа Е. Moggia с соавторами подтверждает, что применение данного препарата значительно снижает органную недостаточность [209]. Отечественные источники описывают успешное применение октреотида (по 100 мкг 3 раза в сутки (5-7 суток) для подавления внешней секреции ПЖ, овомина (в суточной дозе 10-15 мл (3-5 суток) как антиферментной терапии [45]. Согласно ряду исследований, применение соматостатина или его аналогов в суточной дозировке 1200 мкг при тяжелой степени заболевания представляет собой обязательное условие для достижения антисекреторного эффекта [75, 102, 152, 209]. Это позволяет значительно снизить вероятность развития как местных (инфекционных), так и системных (органных дисфункций) осложнений у пациентов.

В начальный период заболевания необходимо обеспечить пациента инфузионной терапией для устранения дефицита жидкости и снижения кровоснабжения органов. Несмотря на дискуссии относительно предпочтительных инфузионных растворов, их объемов и скорости введения, внутривенная регидратация с использованием изотонических кристаллоидов остается наиболее

изученным и эффективным методом нормализации микроциркуляции в поджелудочной железе, что способствует преодолению ранней органной дисфункции и системного воспалительного ответа [102, 251, 259]. Согласно данным Международной ассоциации панкреатологов и Американской ассоциации панкреатологов, инфузионная терапия необходима для улучшения результатов лечения пациентов, однако не предотвращает формирование ПН как такового [172].

В ходе исследования М. Tozlu и соавторов было выявлено, что использование низкомолекулярных гепаринов в начальной стадии острого панкреатита способствует значительному снижению вероятности развития панкреатических некрозов и местных инфекционных осложнений у пациентов с тяжелым состоянием к концу первой недели госпитализации при отсутствии кровотечений [188]. Другие методы, такие как дезагреганты, антигипоксанты, гипербарическая оксигенация и озонотерапия, также демонстрируют потенциальную эффективность в восстановлении перфузии и оксигенации поджелудочной железы в раннем периоде острого панкреатита [58, 59, 94].

Клиническая эффективность антиоксидантов как терапии обрыва реакций свободнорадикального окисления и цитопротекции остается дискуссионной [19, 59]. Исследование, проведенное SM Jeurnink и коллегами, выявило значительное снижение частоты возникновения инфекционных осложнений, смертности при использовании антиоксидантной терапии с одновременным применением глутаминовой аминокислоты, играющей ключевую роль в реакциях окисления и восстановления глутатиона [138].

Российские клинические рекомендации [61] и результаты зарубежных исследований [121, 221] показали, что раннее применение антибактериальной терапии у пациентов с ОП не ассоциировано со значимым снижением тяжести заболевания и смертности. Антибиотики назначаются лишь при экстрапанкреатической инфекции (пневмония, инфекция мочевыделительного тракта и пр.), явном подозрении на холангит, несомненном холецистите, подозрении на инфицированный ПН, сепсисе [61, 121, 194].

Исследование, проведенное В.Г. Фирсовой, В.В. Паршиковым, М.В.

Кукошем и А.С. Мухиным, подтверждает необходимость рационального применения антибиотиков у пациентов с высоким риском развития инфицированного некроза [76]. Данный риск связан с рядом факторов, таких как ранняя органная недостаточность, обширный некроз тканей, внутрибрюшная гипертензия, динамическая кишечная непроходимость и значительное снижение иммунитета уже на ранних стадиях заболевания.

В настоящее время имеется недостаточное количество исследований, посвященных анализу возможностей иммуномодуляции с целью предупреждения септических осложнений острого панкреатита [74, 75]. Исследование R. Lin и соавторов указывает на то, что подавление экспрессии провоспалительных цитокинов на ранних стадиях заболевания и стимуляция противовоспалительных медиаторов, а также регуляция клеточного компонента иммунитета, демонстрируют значительную эффективность лишь в искусственных моделях [178]. Среди факторов, снижающих клиническую эффективность иммуномодуляторов, выделяют узкое "терапевтическое окно" (предельное время в 48 часов с момента проявления ОП) и недостаточное понимание механизмов иммунного ответа при данном заболевании [130].

Данные последних лет показали, что энтеральное питание при тяжелом ОП является терапевтической стратегией [61, 160, 194, 256]. Энтеральное питание по сравнению с парентеральным продемонстрировало значительно более низкие показатели инфекции ПЖ, общих септических осложнений, а также снижение смертности [160]. Исследование, проведенное P. Wu, L. Li, W. Sun [256], подтверждает, что энтеральное питание благоприятно влияет на восстановление интестинальной перфузии и адекватного метаболизма в энтероцитах. Также оно способствует поддержанию слизисто-эпителиального кишечного барьера, стимулирует перистальтику, устраняет явления энтеральной недостаточности, предотвращает избыточный бактериальный рост и микробную транслокацию.

Разнообразие стратегий фармакологической профилактики инфицированного панкреонекроза не исключает потребности в хирургических

вмешательствах, несмотря на то, что показания для них в начальной стадии заболевания строго ограничены [19].

При прогрессировании панкреонекроза применяются хирургические вмешательства. Среди них можно выделить пункционное дренирование под ультразвуковым контролем, использование наружного дренирования с использованием малоинвазивных технологий, эндоскопическую папиллосфинктеротомию, лапароскопическую санацию брюшной полости и перкутанное дренирование брюшной полости, др. [20, 62, 84, 97, 113, 259].

В контексте ранних медицинских вмешательств у больных с панкреонекрозом важно акцентировать внимание на процедуре дренирования ферментативного экссудата в случае обширного скопления жидкости в брюшной полости и забрюшинном пространстве, а также на восстановлении проходимости желчных путей в случаях билиарной этиологии заболевания и клинко-инструментальных признаках обструкции терминального отдела общего желчного протока и/или холангита [133, 259].

Согласно данным исследований, использование малоинвазивных хирургических технологий, таких как пункционно-дренирующие под навигационным контролем и лапароскопические вмешательства рекомендуется для эффективного удаления асептического ферментативного экссудата с целью детоксикации и коррекции интраабдоминальной гипертензии [13, 75].

При принятии решения о методе дренирования в ходе первого этапа хирургического вмешательства для лечения некротического процесса под УЗ-наведением, ключевыми факторами являются ограниченность этого процесса, наличие секвестров и их размеры [227]. Выбор метода дренирования основывается на таких критериях, как местоположение поражения, наличие отграничивающей стенки, опыт хирурга и технические возможности клиники. В случае раннего инфицирования и распространения поражения на забрюшинную клетчатку (ЗК) желательны сочетать методы чрескожного и лапароскопического дренирования, а также применять дренирование с использованием нескольких дренажей из одного или нескольких доступов [97, 107].

Зарубежные исследователи указывают, что при ИПН чрескожное дренирование в качестве первой линии лечения откладывает хирургическое вмешательство на более благоприятные сроки или даже приводит к полному устранению инфекции у 25-60% пациентов [198].

В современных исследованиях зарубежных специалистов активно изучается методика восстановления просвета панкреатического протока посредством ретроградного эндоскопического стентирования с целью предотвращения экзокринной дисфункции органа и возникновения некротического парапанкреатита [81, 222]. Применение данной технологии в отечественных исследованиях показало эффективность и безопасность метода [81, 108].

Анализ литературных источников свидетельствует о необходимости сосредоточить внимание на оптимизации профилактики развития инфицированного ПН, совершенствовании стратегий ведения пациентов. На ранней фазе ОП лечение пациентов включает как правило консервативную терапию в сочетании (по показаниям) с минимально инвазивными хирургическими (пункционно–дренирующие, лапароскопические эндоскопические, внутрипросветные дренирующие) вмешательствами.

1.4. Лечение инфекционных осложнений острого панкреатита

Несмотря на успешное развитие анестезиолого-реаниматологической службы, интенсивной терапии, значительное улучшение диагностических возможностей, применение профилактических мер, направленных на предупреждение развития инфекционных осложнений ОП, уровень летальности при его инфицированных формах достигает 40%. Вопросы тактики и выбора методов лечения ОП остаются спорными и до конца не решенными [57, 62, 94, 100, 103, 111, 140, 238].

В исследованиях российских и зарубежных авторов выделяются следующие направления лечения больных с ОП: интенсивная консервативная терапия, своевременное выявление инфицированности стерильного панкреонекроза (СПН),

санация и дренирование инфицированных очагов брюшной полости и забрюшинного пространства с некрсеквестрэктомией [53, 93, 100, 170, 252]. В более поздние сроки, когда речь идет о деструктивных формах заболевания и его осложнениях, в значительном числе случаев хирургическое лечение не имеет альтернативы и является единственным условием благоприятного исхода [91, 93, 111, 170, 252].

Консервативная терапия предполагает активное использование антибактериальных и противогрибковых препаратов [6, 175, 252, 259]. Для лечения инфицированного панкреонекроза, пациентам с сепсисом или септическим шоком [175], экстрапанкреатической инфекцией, системным воспалительным ответом на инфицированный некроз [221] рекомендуется немедленная антибактериальная терапия.

Большинством патогенов при инфекции ПЖ являются грамотрицательные бактерии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*), которые проявляют себя в результате нарушения кишечной флоры и повреждения слизистой оболочки кишечника. Ослабление иммунитета предрасполагает к транслокации микроорганизмов и токсинов ЖКТ с последующей вторичной инфекцией ПЖ [259]. Также обнаруживаются грамположительные бактерии (*Clostridium*, золотистый стафилококк, фекальный стрептококк, энтерококк), анаэробы [233, 234].

Назначаемые антибиотики должны хорошо проникать в ткань ПЖ, накапливаться в высокой концентрации в полости абсцессов, перитонеальном экссудате и ЗК [7]. Ацилуридопенициллины и цефалоспорины третьего поколения обладают свойством концентрироваться в паренхиме ПЖ и эффективны против грамотрицательных микроорганизмов [250]. Фторхинолоны (ципрофлоксацин и моксифлоксацин) и карбапенемы хорошо проникают в ткани ПЖ. Однако из-за высокой распространенности резистентности к хинолонам их рекомендуют применять только у пациентов с аллергией на бета-лактамы препараты [229].

По данным G. Cheng и соавт., при выборе карбапенемов для антибиотикопрофилактики ИПН получены доказательства их влияния на снижение

частоты инфицирования некроза [148]. При этом отмечается распространение устойчивой резистентности *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* к карбапенемам, что следует учитывать при назначении [148].

Проведение комбинированной этиотропной антибиотикотерапии, подбор соответствующей схемы лечения, обусловлены полимикробным характером микробиома, мультирезистентностью микроорганизмов, а также недоступностью в некоторых случаях методов типирования бактериальной флоры и определения их чувствительности к антибиотикам [90].

Предпочтение при составлении схемы лечения многие авторы отдают проверенным сочетаниям антибиотиков, включающим аминогликозиды и цефалоспорины, в комбинации с антианаэробными препаратами. Данный принцип двойного воздействия на аэробно-анаэробные микроорганизмы приобрел статус «золотого стандарта» в терапии пациентов с ИПН [7]. Для преодоления устойчивости микроорганизмов возможно применение альтернативных методов доставки антибактериальных и противогрибковых препаратов, таких как продленная внутривенная инфузия, региональное внутриартериальное введение через установленный катетер [76].

Грибковая инфекция (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*) также является серьезным осложнением ОП с сопутствующим увеличением смертности [230]. Кроме того, С. Ning с соавторами отмечают, что наличие ПОН может быть показанием к профилактической противогрибковой терапии [197]. Одна из работ зарубежных авторов освещает применение амфотерицина В и/или флуконазола при грибковой инфекции, указывая на положительный эффект, подчеркивая необходимость дальнейших исследований сроков и длительности применения, прогноза в зависимости от тяжести воспалительного процесса при ПН [204].

Остается актуальным хирургический метод лечения ПН, основанный на разнообразии вариантов локализации, распространения гнойно-некротического процесса и других особенностей патоморфологии ПЖ, а также окружающих её

органов и тканей [93]. Появление признаков ИПН является показанием к оперативному вмешательству, выполнение которого проводится согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению острого панкреатита и Национальному руководству по абдоминальной хирургии [30, 61].

В позднюю фазу заболевания (начиная с третьей недели), когда в ПЖ происходят процессы асептической или септической секвестрации, выделяются два основных подхода к хирургическому лечению: миниинвазивные дренирующие операции [42, 92]; традиционные методы с использованием «открытого», «полуоткрытого», «закрытого» дренирования ЗП [45, 49].

Метод «закрытого» дренирования предполагает удаление жидкости из брюшной полости и парапанкреатической клетчатки [91]. В рамках данного метода осуществляется дренирование забрюшинной клетчатки и брюшной полости, при этом сохраняется структурная целостность сальниковой сумки и брюшной полости. Повторные манипуляции могут быть проведены только по требованию. Для контроля за очагом деструкции и функцией дренажа используются видеоскопическая техника, УЗИ брюшной полости, КТ брюшной полости, фистулография [49]. Е.К. Салахов, А. П. Власов считают, что закрытый способ хирургического лечения больных ПН не уступает открытому, показывая хорошие результаты [91].

«Полуоткрытый» метод дренирования при ПН предполагает ушивание лапаротомной раны и дренирование через доступ в пояснично-боковой области, установку трубчатых многопросветных дренажных конструкций в комбинации с дренажом Пенроуза. При крупномасштабном некрозе и секвестрации, сложной топографии формируемых каналов зачастую создаются условия для неадекватного дренирования очагов некроза/ инфекции, и повторные операции у 30-40% больных выполняются с опозданием, при развитии осложнений [47].

Использование «открытого» способа хирургического вмешательства включает в себя выполнение панкреатооментобурсостомии и люмботомии, а также панкреатооментобурсостомии и лапаротомии [49]. Операции проводятся с использованием программных ревизий и санации брюшной полости и

забрюшинного пространства, основанные на двух возможных вариантах технического решения, которые определяются с учетом распространенности и характера поражения. Показано, что панкреатооментобурсостомия и люмботомия могут быть эффективны не только при инфицированном, но и при стерильном распространенном панкреонекрозе с поражением перипанкреатической, параколической и тазовой клетчатки [49].

У пациентов с осложненными формами острых жидкостных/некротических скоплений, при неэффективности минимально инвазивных вмешательств «золотым стандартом» некоторые исследователи считают лапароскопическую некрэктомию [18, 109, 133, 172].

Сравнение результатов исследований позволяет отметить, что минимально инвазивные вмешательства сопряжены с незначительным повреждением тканей и минимизацией операционной травмы [133, 134]. Использование данных технологий в комплексной терапии больных ПН в 82,7% случаев было эффективным, общая летальность составила: менее 6% [98], 11,8% [56], снизилась на 5,3% [106].

При выполнении миниинвазивных вмешательств, по сравнению с первичной открытой некрэктомией летальность снизилась на 12,6%, при наблюдении за больными после выписки в течение 3 месяцев – на 12,8%, продолжительность стационарного лечения уменьшилась на 9 суток [134]. При выполнении открытых лапаротомий в комбинации с малоинвазивными технологиями летальность была ниже на 12,8 % [111].

Е.А. Цеймах с соавторами выявили зависимость отдаленных результатов лечения и качества жизни пациентов ПН и ИПН в зависимости от вида хирургического пособия [63]. В сравнении с миниинвазивными вмешательствами после открытых лапаротомий чаще наблюдались: рецидив заболевания – в 3,2 раза; послеоперационные грыжи – в 3,5 раза; панкреатические и билиодигестивные свищи – в 6,5 раза; выход на инвалидность – в 3,6 раза. Качество жизни пациентов после миниинвазивных вмешательств по сравнению с традиционными было выше по индексу качества жизни, который обычно используется при желудочно-

кишечных заболеваниях, почти на 10 баллов.

В то же время, максимальная эффективность минимально инвазивными методами достигается лишь при лечении панкреатических абсцессов, практически не содержащих некротические массы. При распространенном ПН минимально инвазивные технологии в большинстве случаев малоэффективны, поэтому могут быть использованы в качестве первого этапа лечения [40, 133, 172].

Отмечается большой интерес отечественных и зарубежных специалистов к этапным комбинированным методам терапии [44, 62, 72, 119, 239]. Так, В. М. Бенсман с соавт., при лечении больных с ИПН использовали миниинвазивные технологии под УЗ-наведением, которые выполнялись сразу после госпитализации с целью диагностики и начального этапа терапии ПН [72]. В случае дальнейшего прогрессирования гнойно-септических осложнений, наличия множества гнойников в тканях ПЖ с наличием секвестров больших размеров осуществляли поперечную оментобурсостомию.

Э. Х. Байчоров с соавторами показывают преимущества этапного лечения больных с ИПН: срединная лапаротомия, некрсеквестрэктомия, формирование оментобурсостомы и люмботомия выполнялись при отсутствии эффекта от интенсивной консервативной терапии с применением миниинвазивных технологий [119]. При распространенном гнойном перитоните прибегали к наложению лапаростомы. Предложенная тактика многоэтапного хирургического лечения больных с ИПН в сочетании с рациональной антибиотикотерапией способствовала снижению послеоперационной летальности на 21,8%.

N. T. Mowery с соавторами также являются сторонниками пошагового подхода к лечению заболевания [239]. В первые 12-30 суток с момента появления симптомов авторы применяют перкутанные и эндоскопические методы дренирования, что в большинстве случаев дает клинический эффект с низкой смертностью. Некрсеквестрэктомию из открытого доступа считают показанной только при неэффективности малоинвазивных методов лечения.

Т. Г. Дюжева с соавторами предлагают дифференцированный подход к выбору метода лечения больных с тяжелым ОП в зависимости от конфигурации

некроза ПЖ: при поражении некрозом железы на 50% и более, но с сохранением жизнеспособной ткани чаще всего показано выполнение ранних пункций жидкостных скоплений, и вторым этапом - хирургическое вмешательство [43].

Необходимо также обратить внимание, что Европейское общество гастроинтестинальной эндоскопии при наличии ИПН рекомендует, если позволяет состояние пациента, выполнять инвазивные вмешательства после 4 недель болезни [161]. Отсрочка хирургического лечения приводит к снижению смертности, частоты впервые возникшей органной недостаточности [259].

В современных исследованиях ученые все чаще придерживаются активной выжидательной стратегии, включающей применение многокомпонентной консервативной терапии и миниинвазивных методов. Основным критерием для решения о необходимости оперативного вмешательства является тяжесть состояния пациента, включая развитие гнойных осложнений ПН, распространенность инфицированного деструктивного процесса в ПЖ и парапанкреатической клетчатке. Следует подчеркнуть, что все хирургические вмешательства должны не конкурировать, а дополнять друг друга и быть направлены на снижение количества осложнений и летальных исходов у больных ИПН, улучшение качества жизни [40, 72, 84, 111].

Подводя итог, необходимо отметить, что ОП, ПН остаются распространённой патологией с высоким социально-экономическим бременем как в России, так и за рубежом. В этой связи методы диагностики, прогнозирования вариантов развития ОП, профилактики инфекционных осложнений и выбор методов лечения ИПН являются актуальными для практического здравоохранения.

Универсальные биохимические маркеры, интегральные шкалы, инструментальные методы обследования не всегда предоставляют полную картину развития ОП, определение фазы патологического процесса в ПЖ, оценку тяжести состояния больного. Раннее выявление развития тяжелого ОП остается серьезной проблемой, одним из решений которой является изучение уровня $\alpha 1$ -дефензинов параллельно с оценкой содержания в крови ubiquitin E3 ligase с проведением

цитохимических реакций на определение катионных белков, щелочной фосфатазы, кислой фосфатазы, миелопероксидазы.

Использование данных маркеров в прогнозировании риска инфицирования острого деструктивного панкреатита и развития ИПН позволит: проводить своевременную профилактику, выбирать оптимальное хирургическое пособие, совершенствовать стратегии ведения пациентов для снижения уровня летальности и повышения качества жизни больных ОП, что и явилось основанием для проведения настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн и объект исследования

Исследование проведено на базах клинических учреждений ГБУЗ СК «СККБ», ГБУЗ СК «ГКБ №2», ГБУЗ СК «ГКБ СМП» города Ставрополя.

Для достижения целей была разработана структура организации исследования, которая основана на предложениях, направленных на повышение надежности клинических исследований.

Сравнение результатов работы традиционного лечения и созданного комплекса диагностических, профилактических и лечебных методов показало параллельность структуры, динамическую активность и клиническую организацию.

Научное обоснование гипотезы о недостаточной эффективности традиционных методов диагностики и лечения панкреонекроза основано на анализе статистических данных и литературных источников. Дополнительные данные, полученные в результате комплексного подхода к диагностике, прогнозированию и терапии данного заболевания, позволяют провести сравнительный анализ с традиционными методами и определить их эффективность.

Всеми пациентами подписано письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России (от 22.11.2016 г.).

Научное исследование проведено в три этапа.

– Первый этап: рандомизированное контролируемое ретроспективное и проспективное исследование (статистический анализ данных с 1996 по 2023 г., больные, получавшие лечение с 2014 по 2016г.).

– Второй этап: проспективное исследование (с 2017 по 2019 г.).

– Третий этап: проспективное контролируемое исследование (с 2017 по 2019 г.) (таблица 1).

Таблица 1 – Дизайн исследования

Основные блоки исследования			
I блок Первый этап	II блок Второй этап	III блок Третий этап	IV блок Третий этап
Анализ заболеваемости ОП в Ставропольском крае с 1996 по гг.	Исследование диагностической ценности у больных инфицированным панкреонекрозом предикторов: активности ПМЯЛ, HNP-1, УПЛЕЗ.	Проведение сравнительной оценки эффективности раннего прогнозирования инфекционных осложнений, их профилактики и определение хирургической тактики лечения больных с инфицированным панкреонекрозом у пациентов основной и контрольной групп.	Оценка эффективности предложенного комплекса диагностических маркеров; применение данного комплекса на базе исследования; разработка рекомендаций к применению и внедрению данного комплекса в ургентной хирургии.
Тип исследования на каждом из этапов			
Ретроспективное, проспективное	Проспективное	Проспективное сравнительное контролируемое	Проспективное сравнительное

Схема проведенного исследования с последовательностью и выбором действий по профилактике и лечению пациентов представлена на рисунке 1.

Схема проведенного исследования

I этап: изучение заболеваемости острым панкреатитом в Ставропольском крае в период 1996-2023 гг.

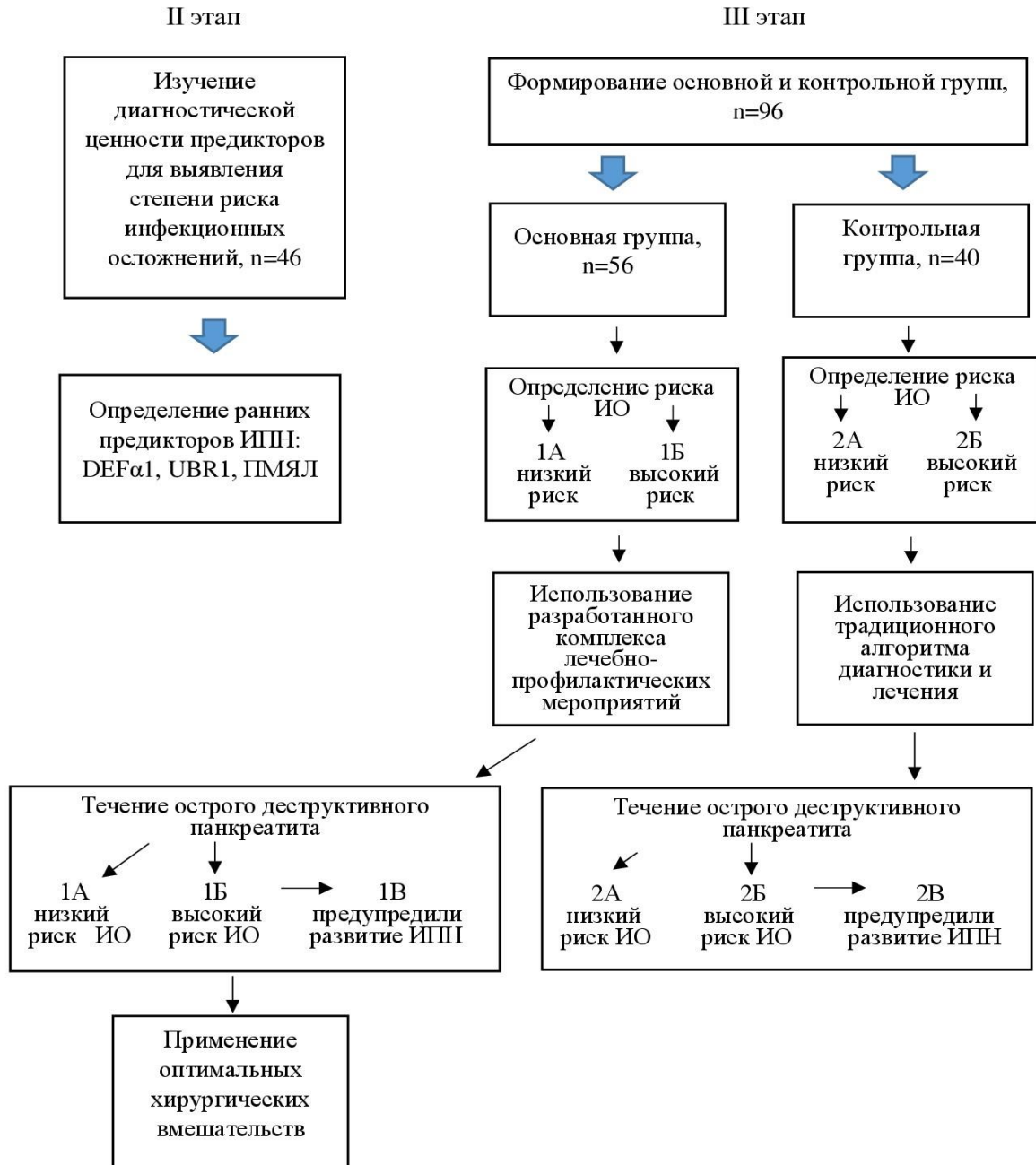


Рисунок 1 – Схема исследования

Ядро исследования составила группа из 142 клинических случаев (n=142), отвечающих критериям включения для каждой из когорт, представленных в таблице 2.

Таблица 2 – Критерии включения, исключения и не включения в научное исследование

Критерии включения	Критерии невключения
<ul style="list-style-type: none"> - диагностированный ОП средней и тяжелой степеней тяжести; - возраст от 18 до 80 лет; - согласие больного. 	<ul style="list-style-type: none"> - отечный интерстициальный панкреатит; - хронический панкреатит; - беременность; - ВИЧ/СПИД; - декомпенсированная соматическая патология; - наличие воспалительных и инфекционных заболеваний; - почечная и печеночная недостаточности; - критические состояния (шок); - отказ пациента.

При поступлении пациентов диагноз острого панкреатита устанавливался на основе характерного комплекса симптомов, включающих болевой синдром, тошноту, рвоту, парез кишечника, учащенный пульс, повышенный уровень амилазы, гипертермию и желтушность склер.

При развитии стерильного панкреонекроза к указанным симптомам добавляются признаки положительного симптома раздражения брюшины, наличие жидкостных скоплений в брюшной и плевральных полостях, сальниковой сумке и забрюшинной клетчатке, участки некроза в поджелудочной железе по данным КТ, а также признаки синдрома системного воспалительного ответа.

Тяжесть состояния при госпитализации оценивали с использованием шкалы оценки тяжести органной дисфункции SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Метод оценки состояния применялся нами в первые 24 часа после поступления пациента в стационар, и на основе шести основных физиологических переменных острого состояния происходила регистрация вводных данных исследования.

Измерялись такие показатели как:

- индекс оксигенации PaO_2/FiO_2 ;
- коагуляция (тромбоциты);

- функция почек (креатинин);
- уровень билирубина;
- оценка сердечно-сосудистой системы (среднее артериальное давление или применение вазопрессоров)

- шкала комы по Глазго (The Glasgow Coma Scale), клиническая шкала, используемая для измерения уровня сознания человека. Проводит оценку человека на основе его способности выполнять движения глаз, говорить и двигать телом. Эти три вида поведения составляют три элемента шкалы: зрительный, вербальный и двигательный. Оценка сознания человека по шкале Глазго может варьироваться от 3 (полностью не реагирует) до 15 (сознание не нарушено).

Первичная экспресс-оценка тяжести и прогноза острого панкреатита проводилась с применением шкалы СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе – 2006 г. [71].

Признаки:

- перитонеальный синдром;
- олигурия (менее 250 мл за последние 12 часов);
- кожные симптомы (гиперемия лица, «мраморность», цианоз);
- систолическое артериальное давление менее 100 мм.рт.ст;
- энцефалопатия;
- уровень гемоглобина более 160 г/л;
- количество лейкоцитов более 14×10^9 /л;
- уровень глюкозы крови более 10 ммоль/л;
- уровень мочевины более 12 ммоль/л;
- метаболические нарушения по данным электрокардиограммы;
- вишневый или коричнево-черный цвет ферментативного экссудата, полученного при лапароскопии (лапароцентезе);
- выявление при лапароскопии распространённого ферментативного парапанкреатита, выходящего за границы сальниковой сумки и распространяющегося по флангам;

- наличие распространенных стеатонекрозов, выявленных при лапароскопии;

- отсутствие эффекта от базисной терапии.

При наличии 2-4 признаков ОП расценивали как средней степени тяжести, 5 и более – как тяжелый панкреатит.

При поступлении пациентов в лечебное учреждение была проведена оценка соматического статуса с применением Чарлсоновского индекса коморбидности [147].

2.2. Характеристика обследуемых больных

В период с 2017 по 2019 годы в хирургические отделения были госпитализированы 102 больных с диагнозом панкреонекроз. Из них выделена группа, включающая 46 пациентов для определения диагностической ценности предикторов ИО и прогнозирования ранней трансформации СПН в ИПН. Проведено определение параметров УПЛЕЗ, HNP-1 в крови, изучали функциональную активность нейтрофильных лейкоцитов с определением катионных белков, миелопероксидазы, кислой и щелочной фосфатаз. Остальные 56 пациентов составили основную группу, в которой на основе раннего прогнозирования проводилась оценка эффективности профилактики инфекционных осложнений и хирургического лечения ИПН. Контрольная группа была сформирована на основании ретроспективного анализа 40 больных, находившихся в стационаре с острым деструктивным панкреатитом в период с 2014 по 2016 г. Для диагностики панкреонекроза применялись традиционные методы исследования, включая общий анализ крови, лейкоцитарный индекс интоксикации, уровни α -амилазы крови, С-реактивного белка, прокальцитонин, а также тонкоигольную аспирационную биопсию парапанкреатической клетчатки под УЗ-навигацией с забором жидкостных скоплений для микробиологического исследования, компьютерная томография. В исследование включены все клинические случаи (n=142), отвечающие критериям включения/невключения для

каждой из когорт контрольной и основной групп пациентов с соблюдением основных требований к структуре работы и соответствующие поставленным задачам. Для исключения систематических ошибок при статистической обработке полученных результатов проведено сравнение исходных данных пациентов групп сравнения всех когорт, поэтому при формировании базы данных учитывались следующие параметры исследуемых:

Объективные параметры: демографические (пол, возраст); антропометрические показатели (индекс массы тела).

Субъективные параметры: 1. Клиническая картина заболевания; 2. Результаты лабораторной диагностики; 3. Результаты инструментальной диагностики; 4. Степень тяжести основной патологии с помощью шкал SOFA, СПБ НИИ СП им. И. И. Джанелидзе и индекса Чарлсона. Распределение больных по полу, возрасту в контрольной, основной группах и группе для выработки критериев представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение больных панкреонекрозом по полу и возрасту (М – мужчины; Ж – женщины)

Возраст больных, лет	Контрольная группа			Основная группа			Группа для критериев прогнозирования			Всего			P
	М	Ж	Всего	М	Ж	Всего	М	Ж	Всего	М	Ж	Всего	
18-19	2	1	3	2	2	4	2	–	2	6	3	9	0,497*
20-29	4	1	5	5	2	7	4	2	6	13	5	18	0,885*
30-39	5	4	9	9	5	14	7	3	10	21	12	33	0,806*
40-49	7	3	10	12	5	17	9	5	14	28	13	41	0,924*
50-59	5	3	8	6	3	10	6	4	10	17	10	27	0,955*
60 и старше	3	2	5	3	2	5	3	1	4	9	5	14	0,869*
Всего	26	14	40	39	17	56	31	15	46	96	46	142	–
%	65,0	35,0	100,0	66,1	33,9	100,0	67,4	32,6	100,0	67,6	32,4	100,0	–
P	0,973**									–			

Примечание: использовался критерий хи-квадрата Пирсона; *P – критерий достоверности признака по возрасту; **P – критерий достоверности признака по полу.

После проведения сравнительного анализа между контрольной, основной и группой для критериев прогнозирования не было обнаружено статистически значимых различий ($p > 0,05$). Этот результат позволяет сделать вывод о том, что изучаемые когорты однородны по возрасту и половому признаку.

При анализе возрастных и гендерных особенностей у наблюдавшихся нами больных видно, что подавляющее большинство – 67,6% – составляли лица мужского пола. Женщин было в 2 раза меньше (32,4%).

Панкреонекроз развивался преимущественно у пациентов в трудоспособном возрасте от 20 до 60 лет – 119 (83,8%) человек, что свидетельствует о социальной значимости проблемы. В более ранних возрастных группах и у лиц пожилого и старческого возраста частота заболевания существенно снижалась независимо от пола и составила 23 (16,2%) больных. Возрастная категория лиц с панкреонекрозом находилась в диапазоне $46 \pm 7,8$ года.

За первые 24 часа с начала возникновения заболевания было доставлено в клинику 76 (53,5%) человек (рисунок 2). Среди них преобладали лица мужского пола – 49 пациентов.

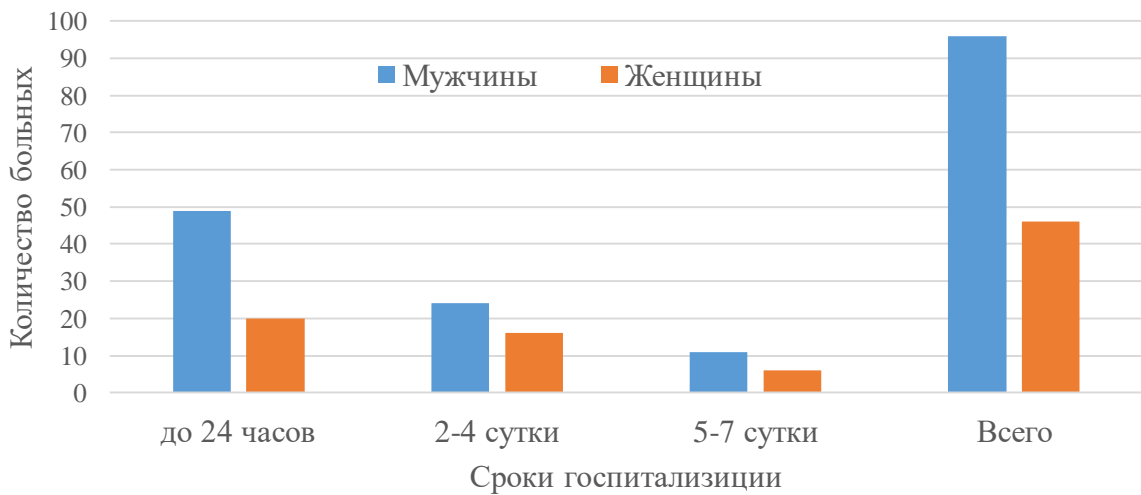


Рисунок 2 – Сроки госпитализации больных ПН с учетом возраста и пола

В промежуток от 2 до 4 дней от появления первых признаков заболевания в стационар госпитализированы 48 (33,8%) больных, в период от 5 до 7 суток с момента появления первых симптомов болезни – 18 (12,7%) пациентов.

Госпитализировано бригадами «скорой помощи» 65 (45,8%) больных, по самообращению – 33 (23,2%) пациента. Для дальнейшего лечения из медицинских учреждений края, оказывающих лечебно-профилактическую помощь, в хирургические отделения ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», ГБУЗ СК «ГКБ №2», ГБУЗ СК «ГКБ СМП» были направлены 44 (30,9%) пациента с диагнозом острый деструктивный панкреатит.

Основными причинами, вызвавшими развитие острого панкреатита, явились прием алкоголя и алиментарный фактор, которые наблюдались в более половине случаев – 81 (57,0%) (рисунок 3).



Рисунок 3 – Распределение больных по этиологии панкреонекроза (n=142)

Заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей послужили причиной острого панкреатита у 28 (19,7%) пациентов. У 6 (4,2%) пациентов заболевание было связано с повреждением поджелудочной железы при закрытой травме живота. После хирургических вмешательств на органах гепатобилиарной зоны, а также после выполнения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии и эндоскопической папиллосфинктеротомии острый панкреатит развился у 18 (12,7 %) больных. Еще в 9 (6,4%) случаях причину, спровоцировавшую начало заболевания, выявить не удалось. Большую часть больных с ПН составили сельские жители – 90 (63,4%), городские – 52 (36,6%) человека (рисунок 4).

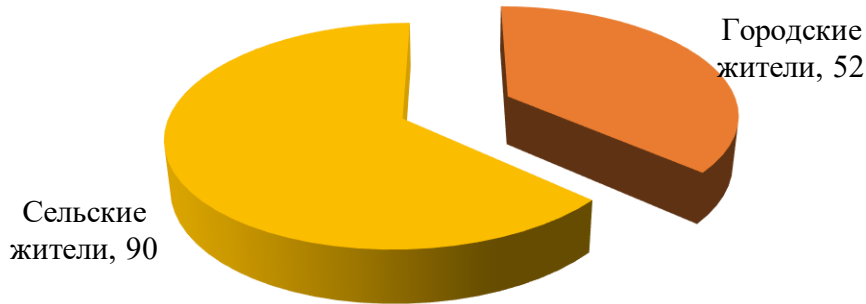


Рисунок 4 – Распределение больных с панкреонекрозом по месту жительства

Известно, что среди больных ПН преобладали пациенты, занимающиеся физическим трудом – 87 (61,3%) больных, умственным – 55 (38,7%) человек.

У 73 обследуемых пациентов были выявлены 98 сопутствующих заболеваний, при этом у 25 из них одновременно диагностировали несколько нозологических форм (рисунок 5).

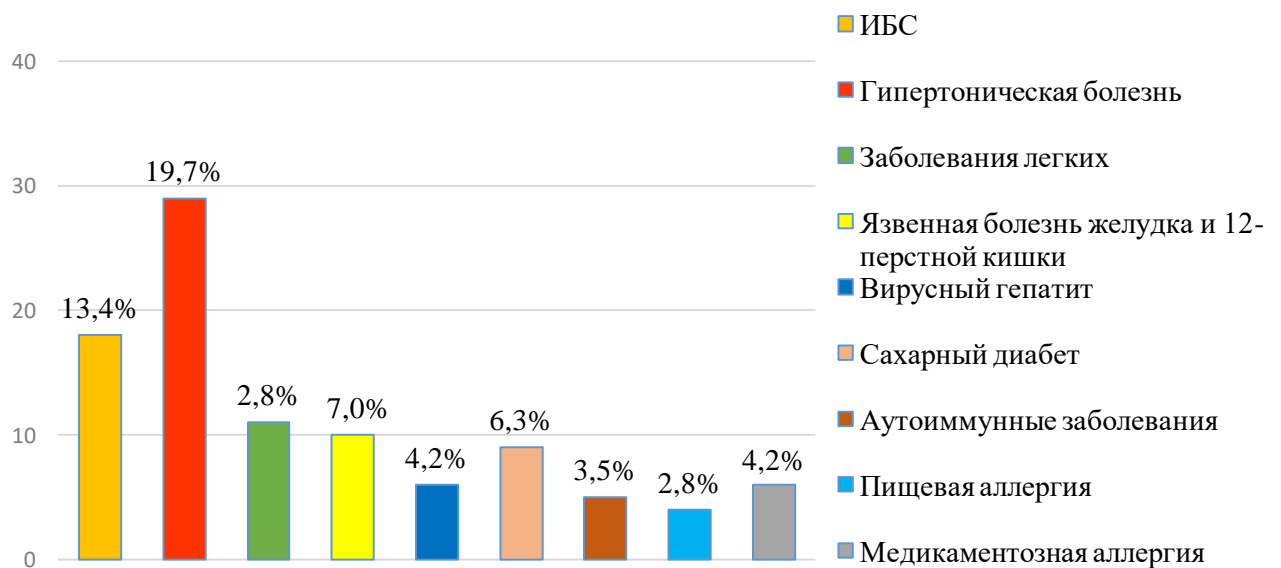


Рисунок 5 – Коморбидные заболевания у пациентов с панкреонекрозом.

Патология сердечно-сосудистой системы наблюдалась у 47 (33,1%) больных. Хронические заболевания легких выявлены у 11 (7,7%) пациентов. У 16 госпитализированных отмечались поражения пищеварительного тракта, из них у 10 (7%) отмечена язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, вирусный

гепатит – у 6 (4,2%) пациентов. Сахарным диабетом страдали 9 (6,3%) человек. Аутоиммунные заболевания выявлены у 5 (3,5%) пациентов. Пищевая и медикаментозная аллергия у – 4 (2,8%) и 6 (4,2%) больных соответственно.

2.3. Методы и технологии исследования

2.3.1. Лабораторные методы

Во время госпитализации пациентов в стационар осуществлялся сбор жалоб и анамнеза, проводились комплексные лабораторные исследования, включая основные показатели общего анализа крови: уровень гемоглобина, гематокрит, количество лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов. Были выполнены биохимические обследования с определением уровня белка, билирубина, α -амилазы, мочевины, креатинина, активности ферментов аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, содержания электролитов в крови, а также коагулограмма в соответствии с установленными протоколами.

Для определения исследуемых образцов использовались следующие приборы: гематологический анализатор Medonic M20 (Швеция), биохимический анализатор «SAPPHIRE 400» (Япония), центрифуга ARMED CH80-2S (Россия).

2.3.2. Инструментальные методы

Пациенты, находившиеся в ГБУЗ СК «СККБ», ГБУЗ СК «ГКБ №2» и ГБУЗ СК «ГКБ СМП» проходили ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Для этой процедуры использовались современные сонолайнеры SAL 77A «TOSHIBA» (Япония), SSD 500 «АЛОКА» (Япония) и Philips HD 11 XE, Logiq E9 R3.12 (Южная Корея) с конвексными датчиками. При необходимости проведения чрескожных манипуляций применялась ультразвуковая система SonoSite TITAN TM (США) с конвексным датчиком С 60/5–2 МГц 60 мм, а также портативный УЗ-сканер Mindray M5 (Китай).

Для выполнения рентгеновских исследований использовались рентгеновские аппараты TUR-D-800 (Германия), DIAGNOST 56 «PHILIPS» (Германия). Компьютерная томография проводилась на томографе Tomoskan M-EG «Philips-Analogic» (Германия) и аппарате Toshiba Aquilion 64 среза (Япония). Осуществление эндоскопических исследований проводили с помощью фиброгастродуоденоскопов «OLYMPUS» CFQ160AL/I (Япония), лапароскопической стойкой Karl Storz (Германия).

2.3.3. Бактериологические методы

Бактериологическое исследование раневого отделяемого выполнялось в лаборатории ООО "Центр клинической фармакологии и фармакотерапии" было выделено 143 штаммов бактерий, полученных во время оперативных вмешательств и из дренажей в послеоперационном периоде у пациентов, находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях. Изучение видовой принадлежности бактерий осуществлялось с применением биохимических тест-систем.

С использованием метода дискодиффузии на агаре Мюллера-Хинтона были определены чувствительность микроорганизмов к антимикробным препаратам с применением стандартных дисков от НИЦФ (Россия) и Himedia (Индия). Минимальную ингибирующую концентрацию ванкомицина определяли с помощью МИК полосок и ХайКомб-теста от Himedia (Индия). Результаты анализа были интерпретированы в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами EUCAST.

В основном в очагах некроза были выявлены условно-патогенные грамотрицательные бактерии: *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*.

2.3.4. Иммунологические методы

Используя набор реактивов ELISA Kit for Ubiquitin Protein Ligase E3 Component N-

Recognin 1 от Cloud-CloneCorp. (США), проводили анализ сыворотки крови пациентов для определения УПЛЕЗ на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Lazurite» Dynex Technologies (США). Этот фермент выполняет важную функцию в системе ubiquitin-proteasome, ответственной за внутриклеточный обмен белковых соединений.

Определение HNP-1 проводили на этом же анализаторе с применением набора реактивов для иммуноферментного анализа ELISA Kit for Defensin Alpha 1, Neutrophil (HNP-1) Cloud-CloneCorp. (США). Для выполнения исследования забор крови проводился из срединной локтевой вены при госпитализации и на 7, 11, 15, 19 сутки. В микроцентрифужных пробирках типа Эппендорф объемом 2 мл проводилось центрифугирование на аппарате Eppendorf MiniSpin (Германия).

2.3.5. Цитохимические методы

Забор крови для цитохимических методов исследования проводился по срокам и способам забора аналогично иммунологическому исследованию. Исследование микробицидной активности ПМЯЛ выполнено на базе ФКУЗ «Ставропольского научно-исследовательского противочумного института».

Для выявления катионных белков в препаратах крови была использована методика, основанная на окрашивании по В.Е. Пигаревскому (1981). На чистые обезжиренные предметные стекла наносилась капля крови, затем делались небольшие мазки средней толщины. После этого препараты высушивались при комнатной температуре и закреплялись в этиловом спирте в течение 5 минут. После фиксации мазки помещались в инкубационную среду, содержащую буферизированный спиртовой раствор прочного зеленого (рН 8,1–8,2) на 4-5 минут, с последующим окрашиванием клеточных ядер водным раствором азура II. Наблюдались зеленые гранулы с различной интенсивностью окраски в цитоплазме, указывающие на присутствие катионных белков. Микроскопия проводилась с оранжевым фильтром.

Идентификация миелопероксидазы была выполнена в соответствии с

методикой, изложенной Р. Лилли (1969). Мазки крови, предварительно обработанные и высушенные, были фиксированы в спирто-формоле, промыты дистиллированной водой и подвергнуты инкубации в растворе бензидина и этанола с добавлением 3% перекиси водорода. После этого ядра клеток были окрашены азуром II. В цитоплазме нейтрофилов обнаружены гранулы желтовато-коричневого оттенка, а ядра окрашивались в голубовато-синий цвет.

Мазки после высыхания на воздухе подвергались фиксации смесью формалина и метанола в течение 30 секунд для определения активности щелочной фосфатазы в нейтрофилах по методу, разработанному В.М. Сафроновой (1994). После этого они помещались в инкубационную среду при комнатной температуре на 20 минут. Затем производилось тщательное промывание проточной водой, после чего ядра докрашивались водным раствором азура II с концентрацией 0,01% в течение 15-20 секунд. Завершая процедуру, мазки ополаскивались в дистиллированной воде и допускались к высыханию на воздухе. Области с наличием щелочной фосфатазы окрашивались в достигнутый коричневый оттенок.

Используя метод Р.П. Нарциссова (1968), проводилась идентификация КФ в нейтрофилах. На первом этапе мазки высушивали на воздухе и фиксировали в холодном 10% формалине, находящемся в 96% спирте в течение 30 секунд. Затем проводилось промывание в проточной воде, повторная сушка на воздухе и помещение мазков в инкубационную среду при температуре 37°C на 2 часа. После этого – ополаскивание в дистиллированной воде. На заключительном этапе производились окрашивание ядер 2% метиловым зеленым в течение 1,5 минут (со свежей краской – 15 секунд, через 5-6 суток – 30-40 секунд), последующее ополаскивание и высушивание на воздухе при комнатной температуре. Места локализации фермента при этом приобретали коричневый цвет.

Для качественной оценки активности клеток полиморфноядерных лейкоцитов у больных острым панкреатитом в динамике, необходимо было у здоровых людей стандартизировать показатели физиологических компонентов в лейкоцитах. Установление так называемой «собственной нормы», то есть колебаний показателей, необходимо при тех или иных методиках.

При проведении всех методик цитохимических исследований для получения достоверных количественных показателей учета в ходе эксперимента строго соблюдались регламентные требования по обработке препаратов, включая использование одинаковых фиксаторов и красителей, точное соблюдение сроков инкубации, контроль pH среды, поддержание стабильных температурных условий и другие важные параметры. Также были установлены общие критерии для визуальной оценки результатов.

В исследование были включены 20 добровольцев в возрасте от 18 до 52 лет, не имеющих соматической патологии. Все участники успешно прошли комплексное клиническое и лабораторное обследование. В число кандидатов на исключение из обследования вошли лица, имеющие острые и хронические сопутствующие заболевания. Проведено сопоставление цитохимических параметров в зависимости от пола. Достоверных различий активности ПМЯЛ по половому признаку не наблюдалось ($p > 0,05$), результаты анализа представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Показатели функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов у здоровых людей

Пол	n	Мужчины		n	Женщины		p
		M±SD	95% ДИ		M±SD	95% ДИ	
КБ	10	2,04±0,02	2,03–2,04	10	2,03±0,02	2,02–2,05	0,478
	Среднее значение (M±m) 2,04±0,02; 95% ДИ 2,03–2,04						
МПО	10	2,31±0,03	2,29–2,32	10	2,31±0,03	2,30–2,33	0,470
	Среднее значение (M±m) 2,31±0,03; 95% ДИ 2,30–2,32						
КФ	10	1,11±0,04	1,09–1,13	10	1,11±0,04	1,09–1,13	0,612
	Среднее значение (M±m) 1,11±0,03; 1,10–1,11						
ЩФ	10	0,75±0,02	0,74–0,76	10	0,75±0,02	0,74–0,77	0,773
	Среднее значение (M±m) 0,75±0,02; 95% ДИ 0,75–0,76						

Примечание: использовался t-критерия Стьюдента.

Были проанализированы 100 нейтрофильных лейкоцитов в каждом образце препарата. Для качественной оценки реакций цитохимии использовался метод, разработанный в 1955 году L.S. Kaplow (1955):

- Нулевой уровень активности характеризуется окрашенным ядром и отсутствием видимой цитоплазмы.
- Уровень активности I определяется при равномерной окраске цитоплазмы или ее окрашенности менее четверти объема.
- Уровень активности II характеризуется присутствием ярко окрашенных гранул и окрашенностью более 25% цитоплазмы.
- Уровень активности III означает насыщенность цитоплазмы гранулами, четко видимым ядром и окрашенностью 75% и более цитоплазмы.
- Уровень IV активности характеризуется полным поглощением ядра гранулами, которые тесно заполняют цитоплазму.

После определения микробицидной активности фермента вычислялся средний цитохимический коэффициент (СЦК).

$$\text{СЦК} = \frac{I \times A + II \times B + III \times C + IV \times D}{100},$$

где цифры (I, II, III, IV) обозначают интенсивность окраски; буквы (A, B, C, D) — число подсчитанных клеток с определенной интенсивностью окраски.

Микроскопия мазков производилась на бинокулярном микроскопе «Nikon Eclipse E100» (Япония) с применением иммерсионного масла, объективом х 100, окуляром х 10.

Опыт демонстрирует, что у большинства здоровых людей в белых кровяных клетках можно наблюдать разные уровни реакции на катионный белок. Изученные образцы включают слабую и среднюю активность, а также отсутствие реакции. Высокая активность у клеток обнаружена лишь у 2 (10%) испытуемых, тогда как 4 (20%) случаев показали отсутствие данного вещества.

В ходе проведенного исследования установлено, что у значительного количества здоровых людей наблюдается различная степень активности МПО лейкоцитов. 3-я степень активности выявлена у 6 (30%) участников, 2-я – у 7 (35%), 1-я степень – у 5 (25%). Интересно, что у 2 (10%) обследованных положительной

реакции на фермент в лейкоцитах вообще не обнаружено. Важно отметить, что различия в показателях активности МПО не имеют отношения к оценке индивидуальных показателей активности фермента в зависимости от пола исследуемых лиц.

Что касается микробицидной активности КФ и ЩФ, то у 6 (30%) и 7 (35%) исследуемых соответственно отмечена их низкая активность. Умеренная активность этих ферментов обнаружена лишь у 3 (15%) и 4 (20%) участников, а высокая – всего у 1 (5%) испытуемого. У значительной части участников исследования, а именно – 10 (50%) и 8 (40%), не выявлена фосфатазная активность.

При анализе медико-биологических данных с уровнем значимости 95% было обнаружено, что двойное стандартное отклонение охватывает весь диапазон исследуемого параметра, что позволяет считать его нормальным. Показатели, зафиксированные у здоровых людей, подтверждают этот вывод при использовании апробированных цитохимических методик, что позволяет считать их исходным критерием для проведения клинических исследований функциональной активности гранулоцитов в патологии.

2.4. Прогнозирование инфекционных осложнений острого деструктивного панкреатита

В целях проведения дифференциальной диагностики инфекционных осложнений острого панкреатита применялся современный биомаркер микробной контаминации поджелудочной железы и окружающей клетчатки – УПЛЕЗ. Исследование концентрации данного фермента проводилось с момента выявления панкреонекроза у 46 больных с последующим динамическим определением его концентрации, вплоть до 19 суток.

Исследование АМП, такого как HNP-1, играющего важную роль в иммунном ответе на очаг инфекции, выполнялось в те же сроки, что и УПЛЕЗ.

Определение микробицидной активности ПМЯЛ позволяло судить о тяжести воспалительного процесса и риске возникновения гнойных осложнений.

Диагностика данных предикторов в развитии инфекционного процесса и септических осложнений с определением их степени корреляции может служить важным диагностическим и прогностическим маркером.

В группу, где исследовалась диагностическая значимость предикторов вошли лица мужского (n=31) и женского (n=15) пола в возрасте от 19 до 80 лет. Критерии включения и исключения соответствовали требованиям исследования. Диагностика острого панкреатита проводилась согласно национальным клиническим рекомендациям. Оценку тяжести состояния проводили с использованием шкал SOFA, СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе.

2.5. Профилактика и выбор хирургических методов лечения инфицированного панкреонекроза

Одной из важных задач в лечении ОДП остается своевременное предупреждение или уменьшение очагов деструкции и развития инфекционных осложнений. Имея представление о процессах, протекающих в поджелудочной железе и в организме в целом при данной патологии, первостепенной задачей остается блокирование звеньев, приводящих к дестабилизации гомеостаза и прогрессированию развития очагов деструкции ПЖ. Успех в борьбе с ИПН обусловлен своевременной адекватной профилактикой гнойных осложнений. Одним из ключевых компонентов этой профилактики является проведение комплексной (базисной) консервативной, интенсивной терапии и хирургических вмешательств.

Изучение методов профилактики инфекционных осложнений проводилось у 96 больных. В рамках исследования наблюдалась основная группа пациентов (n=56), у которых проводилась эффективная профилактика с применением комбинированных методов лечения: базовой консервативной, интенсивной терапии и минимально инвазивных манипуляций. В контрольной группе (n=40) пациентам проводилась профилактика согласно представленным клиническим рекомендациям Минздрава РФ.

Полученные результаты оценивались по следующим показателям: срокам выявления развития гнойных очагов, частоте развития септических осложнений, количеству оперативных вмешательств, срокам пребывания в стационаре, исходу лечения.

С целью оптимизации методов профилактики следует уделить особое внимание факторам, способствующим возникновению инфекционных осложнений, проводить оценку тяжести состояния больного, определять степень риска развития ИПН по результатам лабораторно-инструментальных методов исследования.

Факторы, способствующие развитию гнойных осложнений ПН:

- Наличие жидкостных образований больших размеров в поджелудочной железе и/или окружающей ее клетчатке объемом более 100 см³.
- Полиорганная недостаточность в первую фазу заболевания, продолжающаяся более 48 часов.
- Очаги деструкции поджелудочной железы более 50 % в сагиттальной плоскости.
- Интраабдоминальная гипертензия, компартмент-синдром.

Лабораторные маркеры развития инфекционных осложнений:

- Снижение лейкоцитарной активности МПО и КБ на 54 и 48,5 % к 1-7 суткам развития панкреонекроза.
- Повышение активности нейтрофильных лейкоцитов КФ и ЩФ на 94 и 97 % к 1-7 суткам развития панкреонекроза.
- Нарастание концентрации HNP-1 в 4 раза и УПЛЕЗ – в 2,5 раза, начиная с первых дней заболевания, выше показателей здоровых людей с последующим прогрессивным ростом ко 2-3 неделе заболевания.

2.5.1. Методы профилактики и лечения гнойных осложнений панкреонекроза

Консервативная (базисная) терапия включает:

1. Снижение секреции ферментов поджелудочной железы в течение первых суток госпитализации достигалось за счет исключения приема пищи, назначения октреотида в дозе 300 мг ежедневно, подкожно, назогастральное или назоинтестинальное зондирование желудочно-кишечного тракта с аспирацией его содержимого и последующим энтеральным питанием.

2. Купирование болевого синдрома с использованием ненаркотических и наркотических анальгетиков, перидуральные блокады, спазмолитическая терапия.

3. Адекватная инфузионно-дезинтоксикационная терапия. Больные с панкреатитом средней и тяжелой степеней тяжести нуждаются в устранении гиповолемии, дефицита органной перфузии, предотвращении нарушений микроциркуляции, гипоксии тканей, коррекции электролитных нарушений. Для достижения этих задач использовались кристаллоидные (0,9% раствор натрия хлорида, поляризирующая смесь, раствор Рингера) и коллоидные препараты (альбумин, декстран-40,), объем инфузии ~ 40 мл на кг массы тела в течение 24-48 часов. Улучшение перфузии достигалось назначением низкомолекулярных гепаринов, дезагрегантов под контролем коагулограммы.

Комплексная профилактика дополнялась назначением антибактериальных препаратов и иммунокоррекцией.

1. Антибактериальная профилактика включала назначение цефалоспоринов 3 поколения или фторхинолонов 2 поколения как в монотерапии, так и в сочетании с антианаэробными препаратами (метронидазол) в стандартных терапевтических дозировках до регрессирования синдрома системной воспалительной реакции. При развитии гнойных осложнений терапия проводилась препаратами резерва (имипенем, тиенам) с учетом результатов бактериологических посевов.

2. Иммунотерапия для поддержания защитных систем организма с использованием препарата ронколейкин (интерлейкин 2, ИЛ-2) проводилась

курсом, 3 инъекции (1 мг + 400 мл 0,9 % р-ра натрия хлорида в/в) с интервалом 3 дня.

Интенсивная терапия проводилась в отделениях анестезиологии-реанимации (ОАР) у больных с тяжелыми формами деструктивного панкреатита с целью уменьшения или купирования системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности.

Детоксикационная терапия и предупреждение гиповолемических нарушений являются одними из важных моментов в лечении ОДП. Улучшение тканевой оксигенации и купирование гипоперфузии предупреждает избыточный бактериальный рост и микробную транслокацию из просвета кишечника. Гипербарическая оксигенация в комплексе лечебных мероприятий оказывает губительное действие на анаэробную бактериальную флору, приводя к снижению концентрации микроорганизмов в очаге некроза.

Коррекция системы гемостаза и профилактика ДВС-синдрома направлены на предупреждение развития гиперкоагуляции путем непрерывного введения гепарина инфузоматом со скоростью 400-1000 Ед/ч, назначения терапевтических доз прямых антикоагулянтов под контролем коагулограммы. При развитии ДВС-синдрома переливание свежезамороженной плазмы определяется выраженностью коагулопатии и проводится с кратностью от 2 до 8 доз в сутки.

Использование экстракорпоральных методов детоксикации с вено-венозным доступом позволяет удалять из организма токсичные вещества, корректировать водно-электролитный баланс.

Мониторинг внутрибрюшного давления и профилактика абдоминального компартмент-синдрома – неотъемлемая часть предупреждения инфекционных осложнений и транслокации микробной флоры, которая в сочетании с нарушением моторно-эвакуаторной функции ЖКТ представляет серьезную проблему. Использование препарата, стимулирующего моторику кишечника – прозерина, электростимуляции кишечника в сочетании с энтеросорбентами, кишечным лаважом и аспирацией химуса из желудочно-кишечного тракта с последующим энтеральным питанием оказывает благоприятное воздействие на энтероциты и

систему местного и общего иммунитета.

Средства респираторной поддержки включают в себя применение ингаляций с увлажненным кислородом, а также препараты муколитического и бронхолитического действия. Перевод на искусственную вентиляцию легких, введение вазопрессоров, посиндромная терапия проводились в ОАР при наличии показаний.

2.5.2. Малоинвазивные вмешательства

Профилактика инфекционных осложнений ОДП с использованием малоинвазивных хирургических технологий является патогенетически обоснованным методом предупреждения развития септических состояний. Острые жидкостные скопления, выпот в брюшную полость, ферментативный перитонит являются основой, содержащей значительное количество биоактивных соединений, способствующих усилению воспалительного процесса и развитию органной недостаточности. Удаление жидкостных образований способствует снижению действия повреждающего агента на окружающие ткани.

Дренирование и пункция жидкостных образований брюшной полости и забрюшинной клетчатки носят как самостоятельный лечебный характер, так и дифференциально-диагностический, позволяющий определить наличие микробной флоры при выполнении бактериологических посевов. Учитывая существующий риск присоединения инфекционных осложнений в асептическую фазу заболевания, имеются строгие показания для выполнения пункционных и дренирующих манипуляций с целью повышения эффективности данного метода и минимизации вероятности инфицирования. Показанием к выполнению пункции служили острые жидкостные скопления (ОЖС) объемом 300 мл и более. Дренирующие операции выполнялись при жидкостных образованиях диаметром более 15 см.

Декомпрессия желчных протоков с использованием малоинвазивных вмешательств оказывает хороший эффект при билиарной гипертензии. Выполнение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии и

эндоскопической ретроградной папиллосфинктеротомии при панкреатите билиарной этиологии с развитием механической желтухи является эффективным лечением и входит в национальные рекомендации. Учитывая различные варианты развития осложнений со стороны гепатобилиарной системы, на фоне деструктивного панкреатита используются разнообразные комбинации тактических подходов с выполнением дренирования желчного пузыря и протоков, проведением холецистэктомии.

Видеолапароскопические вмешательства выполнялись в диагностических и лечебных целях, позволяя оценить степень деструкции ПЖ и парапанкреатической клетчатки, провести холецистэктомию, удалить жидкостные скопления из брюшной полости, установить дренажные системы. Показания к данному виду вмешательства весьма ограничены и выполнялись по следующим показаниям: наличие больших жидкостных образований в брюшной полости от 500 мл, нарастание явлений интоксикации на фоне консервативной терапии с целью верификации диагноза. Задачей малоинвазивных вмешательств является удаление больших жидкостных скоплений, дренирование сальниковой сумки и брюшной полости.

2.5.3. Комбинированные и гибридные операции

Комбинированные хирургические вмешательства основаны на двухэтапном подходе к лечению. У пациентов с ОП при объемных ОЖС выполнялся 1-й этап – пункционно-дренирующие вмешательства под УЗ/КТ навигацией или лапароскопические операции. Вторым этапом выполнялись открытые традиционные операции при прогрессировании заболевания, неэффективности первого этапа. Такой подход позволяет при ограниченных очагах некроза ПЖ и/или парапанкреатической клетчатки купировать процесс с минимальной операционной травмой. При обширных гнойно-деструктивных процессах первый этап позволяет стабилизировать состояние пациента, снизить явления эндотоксикоза и провести второй этап хирургических вмешательств в более

благоприятных условиях.

Лапароскопические мануально-ассистированные (гибридные) хирургические вмешательства выполнялись у пациентов с гнойным перитонитом, флегмонами парапанкреатической и параколической клетчаток. Под контролем лапароскопа осуществлялся мануальный доступ к гнойно-некротическому очагу, проводилась некрсеквестрэктомия, установка дренажей. Гибридный метод в хирургическом лечении инфицированного панкреонекроза обладал рядом преимуществ по сравнению с традиционными подходами. К ним относятся снижение травматичности операции, обеспечение доступа ко всем зонам некроза и выполнение адекватной санации, а также уменьшение риска возникновения кишечных свищей и эвентраций. Выбор места для установки HAND-port проводился с учетом распространения и локализации некротических изменений и фиксировался в эпигастральной области или забрюшинной клетчатке.

2.5.4. Открытые хирургические вмешательства

Лечение больных с ОДП имело дифференцированный тактический подход и зависело от распространенности очагов инфицирования паренхимы ПЖ, окружающей ее клетчатки и эффективности применения консервативной терапии в сочетании с малоинвазивными пособиями.

Прямыми показаниями для выполнения полостных операций в 1 фазу заболевания служили: наличие распространенного перитонита, отсутствие эффекта от консервативного лечения по истечении 72 часов, прогрессирование ПОН, аррозивные кровотечения.

В период гнойно-септических осложнений открытым оперативным вмешательствам отдавали предпочтение при исчерпывающих возможностях пункционно-дренирующих и лапароскопических вмешательств. Объем оперативного пособия предусматривал раскрытие и санацию очагов деструкции, некрсеквестрэктомию, дренирование брюшной полости с последующим выполнением программированных санаций и релапаротомии «по требованию».

2.6. Методы статистической обработки результатов

В ходе данного исследования статистическая оценка данных производилась с применением программы StatTech версии 4.1.4, созданной российским предприятием ООО "Статтех". Исходно анализировались количественные показатели на предмет их соответствия нормальному распределению при помощи критериев Шапиро-Уилка (при выборках менее 50 наблюдений) или Колмогорова-Смирнова (при выборках более 50 наблюдений). В случае соответствия данных нормальному распределению были использованы для описания средние арифметические значения (M), стандартные отклонения (SD) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). При исследовании данных с ненормальным распределением применялись статистические методы, которые учитывали медиану (Me) и квартили ($Q1-Q3$) как более устойчивые в выборках характеристики.

Для анализа категориальных данных использовались абсолютные значения и процентные соотношения для каждой категории.

Для сравнения количественных признаков у двух групп с нормальным распределением и равными дисперсиями применялся параметрический t-критерий Стьюдента.

При сравнении трех и более групп по количественному признаку с нормальным распределением применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Если обнаруживались значимые различия между группами, то для попарных апостериорных сравнений использовался критерий Геймса-Хауэлла, который корректно работает при неравных дисперсиях в группах.

Для сравнения двух групп по количественному признаку с ненормальным распределением применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни, основанный на ранжировании данных.

В случае сравнения трех и более групп по количественному признаку с ненормальным распределением использовался ранговый критерий Краскела-Уоллиса, а для последующих попарных сравнений – критерий Данна с поправкой Холма для множественных сравнений.

Анализ четырехпольных таблиц сопряженности для сравнения процентных долей проводился с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона при условии, что ожидаемые частоты были больше 10. Этот критерий позволяет оценить статистическую значимость различий между наблюдаемыми и ожидаемыми частотами в таблице сопряженности.

Для сравнения двух связанных выборок количественного признака с нормальным распределением применялся парный t-критерий Стьюдента. Он используется в ситуациях, когда наблюдения в двух выборках зависимы, например, при сравнении "до" и "после" у одних и тех же субъектов.

В случае сравнения двух связанных групп по количественному признаку с ненормальным распределением использовались непараметрические критерии, такие как критерий знаковых рангов Уилкоксона. Эти критерии основаны на ранжировании разностей между связанными парами наблюдений и позволяют выявить статистически значимые различия.

Критерий Уэлча применялся для сравнения средних значений двух и более независимых групп при условии, что нарушено предположение о равенстве дисперсий.

Для оценки эффективности бинарной классификации, т.е. способности диагностического теста различать два класса, использовался ROC-анализ. При этом строилась ROC-кривая с использованием индекса Юдена, которая отражала зависимость между долей истинно положительных результатов и долей ложноположительных результатов.

Для анализа распределения данных и выявления выбросов использовался межквартильный размах (IQR). Выбросы определялись как наблюдения, выходящие за пределы $[Q1 - 1,5 \times IQR; Q3 + 1,5 \times IQR]$, где Q1 и Q3 – первый и третий квартили.

Сравнение трех и более связанных выборок проводилось с применением критерия Фридмана.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ НЕКОТОРЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ И ИХ ВОЗМОЖНОСТИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА

3.1. Использование шкал интегральной оценки

Несмотря на наличие большого арсенала шкал мониторинга ОП и маркеров, позволяющих прогнозировать воспалительный процесс и степень изменений в поджелудочной железе, до сих пор не существует универсального предиктора, отражающего патологические процессы при деструктивном панкреатите.

Поиск и разработка комплексных систем, направленных на решение данных задач, проводятся в свете необходимости учесть различные параметры иммунной системы и специфические белки.

По результатам исследований специалистов, выявлена взаимосвязь между функциональным состоянием внутренних органов и патологическими изменениями в поджелудочной железе у пациентов с СПН. При диагнозе ИПН наблюдается усиление этой связи, что предоставляет возможность прогнозирования вероятности инфекционных осложнений при наличии СПН [2, 41, 51, 125, 236].

При обследовании и лечении 46 пациентов с ОДП осуществлен поиск новых диагностических критериев развития инфекционных осложнений, на основе имеющихся данных о роли функционально-метаболической активности нейтрофильных лейкоцитов, HNP-1, УПЛЕЗ в инфекционно-воспалительных процессах, в частности, в ПЖ [37, 154, 162]. Для разработки критериев, позволяющих диагностировать инфицирование СПН, у этих пациентов исследовали HNP-1, нейтрофильную активность гранулоцитов, тканеспецифичный белок УПЛЕЗ, параллельно оценивалась тяжесть состояния по интегральным шкалам SOFA, СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, использовались методы инструментальной диагностики (УЗИ/КТ).

Подтверждение инфицирования ПН проводилось по результатам

бактериологических посевов. Всем больным выполнялась комплексная консервативная терапия, пациенты с тяжелыми формами ПН находились в ОАР. Хирургическая тактика основывалась на современных подходах ведения больных с ОП, а также клинических рекомендациях, утвержденных Минздравом России [61]. Объем оперативных вмешательств определялся индивидуально, в соответствии с клинико-лабораторными и инструментальными данными, оценкой тяжести течения ПН, разработанными в клинике подходами рационального вмешательства.

У 46 пациентов с диагнозом панкреонекроз на II этапе исследования проведена оценка клинического статуса для определения степени тяжести патологического процесса, в динамике изучены показатели шкал SOFA, СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе (таблица 5). Диагностирование стерильного панкреонекроза у пациентов с острым панкреатитом считалось начальным этапом исследования.

Таблица 5 – Динамика тяжести заболевания у пациентов с острым деструктивным панкреатитом, в соответствии с шкалой SOFA (n=46)

Тяжесть состояния пациента, балл	Этапы наблюдения (сроки от начала заболевания)									
	При поступлении в стационар		7-й день		11-й день		15-й день		19-й день	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
≤ 4	43	93,5	39	84,8	36	78,3	32	69,6	22	47,8
5-7	3	6,5	5	10,9	7	15,2	10	21,7	15	32,6
≥ 8	-	-	-	-	1	2,2	2	4,3	7	15,2

Примечание: использовался критерий Фридмана. Значимость отличий между численностью пациентов в группе с исходной тяжестью ≤ 4 балла: р при поступлении – 19 день <0,001; р на 7-й и на 19-й день <0,001, р на 11-й и 19 день <0,001; р на 15-й и 19 день =0,005; в группе с исходной тяжестью 5 баллов и более: р при поступлении – 19 день <0,001; р на 7-й и на 19-й день <0,001, р на 11-й и 19 день <0,001; р на 15-й и 19 день =0,005

Согласно данным, содержащимся в таблице 5, можно сделать заключение, что, не смотря на проводимое лечение отмечалось утяжеление состояния части больных ОДП с переходом с среднетяжелого в группу тяжелых пациентов к 19-м суткам заболевания. Пациентов, имеющих показатели интегральных оценок до 5

баллов по шкале SOFA, рассматривали как больных со средней степенью тяжести течения ОП, а более 5 баллов – как тяжелой степени. Среди пациентов с тяжелым течением панкреонекроза в первые 7 суток зарегистрировано 2 (4,3%) случая смерти от полиорганной недостаточности.

Данные таблицы 5 не позволяют получить объективное представление о прогнозе течения ОДП на ранних стадиях заболевания, что требует поиска дополнительных методов определения степени тяжести в разных фазах заболевания для использования наряду с другими предикторами в прогнозировании течения панкреонекроза.

Мониторинг тяжести состояния госпитализированных больных по шкале СПБ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе также оценивали с начала заболевания до 19-х суток (таблица 6).

Таблица 6 – Оценка тяжести состояния больных с ОДП по шкале СПБ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе в динамике заболевания (n=46)

Шкала СПБ НИИ СП, балл	Этапы наблюдения (сроки от начала заболевания)										P ₁
	При поступлении в стационар		7-й день		11-й день		15-й день		19-й день		
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
2-3	2,77±0,43 (n=30)	2,61–2,93	3,47±0,57 (n=21)	3,25–3,68	3,80±1,30 (n=24)	3,32–4,28	4,03±1,92 (n=23)	3,32–4,75	5,43±3,05 (n=17)	4,30–6,57	< 0,001
4	4,00±0,00 (n=13)	4,00–4,00	3,77±0,93 (n=18)	3,21–4,33	3,92±1,44 (n=12)	3,05–4,79	4,62±2,14 (n=9)	3,32–5,91	5,54±3,43 (n=5)	3,47–7,61	0,039
5 и более	5,33±0,58 (n=3)	3,90–6,77	6,67±0,58 (n=5)	5,23–8,10	6,00±2,00 (n=8)	1,03–10,97	9,00±1,00 (n=12)	6,52–11,48	11,00±1,00 (n=22)	8,52–13,48	< 0,001

Примечание: Использовался критерий Фридмана.

P₁ – значимость отличий между оценкой при поступлении в стационар и на 19-й день.

Значимость отличий по общей группе между оценкой при поступлении в стационар и на 7-й день p < 0,001; между оценкой при поступлении в стационар и на 11-й день p=0,002; между оценкой при поступлении в стационар и на 15-й день p=0,005; между оценкой при поступлении в стационар и на 19-й день p=0,0001; между оценкой на 7-й и на 19-й день p=0,004; между оценкой на 11-й и на 19-й день p=0,004, между оценкой на 15-й и на 19-й день p=0,005.

Состояние пациентов, имеющих показатель 2-4 балла, оценивали, как средней степени тяжести, 5 и более баллов – как тяжелую форму ОП. При анализе данных в динамике заболевания отмечается значимое ухудшение состояния у больных со средней и тяжелой степенями тяжести (p<0,001, p=0,039).

В отделении интенсивной терапии и в хирургическом стационаре можно

использовать шкалы SOFA и НИИ СПб им. И.И. Джанелидзе для оценки степени полиорганной недостаточности и прогноза развития инфицированных форм ПН. Однако использование этих шкал возможно лишь в поздние стадии патологического процесса, что, к сожалению, ограничивает их эффективность.

3.2. Лабораторные показатели у больных острым панкреатитом

Для проведения оценки воспалительного процесса в организме анализировались медицинские показатели между группами больных с СПН и ИПН: уровень лейкоцитов, концентрация токсических зернистостей в нейтрофилах (ТЗН), уровень С-реактивного белка, прокальцитонина и активность α -амилазы в крови (таблица 7).

Таблица 7 – Сравнение лабораторных параметров у пациентов с ОДП (n=46)

Показатели	Стерильный панкреонекроз, (n=27)	Инфицированный панкреонекроз (n=19)	P
Лейкоциты, $10^9/л$	15,25±2,06 (14,43–16,06)	18,83±3,90 (16,95–20,70)	0,001
С-реактивный белок, мг/мл	137,00 (114,50–155,00)	223,00 (198,00–253,50)	< 0,001
Амилаза крови, Ед/л	430,00 (272,50–692,50)	712,00 (387,50–934,50)	0,092
ТЗН, %	25 (0–25)	50±25 (25–75)	< 0,001
ПКТ, нг/мл	1,1 (0,2–1,9)	4,5 (2,3–13,5)	< 0,001

Примечание: применялся t-критерий Уэлча, U-критерий Манна-Уитни, t-критерий Стьюдента.

Как следует из таблицы 7, показатель уровня лейкоцитов при ИПН значительно выше, чем при стерильных формах, при анализе обнаруживалось увеличение содержания нейтрофилов, сопровождавшееся значительным смещением влево лейкоцитарной формулы (доля палочкоядерных клеток до 30-40% и выше) в подавляющем большинстве случаев. Значительные различия в уровне лейкоцитов были выявлены при проведении статистического анализа (t-

критерий Уэлча, $p=0,001$).

В начале заболевания у пациентов с острым деструктивным панкреатитом наблюдалось значительное повышение уровня С-реактивного белка в крови, что характеризует клиническую картину заболевания. Развитие стерильного панкреонекроза на фоне проводимого лечения сопровождалось нарастанием СРБ и колебалось в пределах 137,00 мг/мл (Q1-Q3: 114,50–155,00). Присоединение инфекции и развитие инфицированного панкреонекроза характеризовалось более высокими значениями – 223,00 мг/мл (Q1-Q3: 198,00–253,50) (U-критерий Манна-Уитни, $p < 0,001$).

Уровень амилазы крови у пациентов изучаемых подгрупп не показал статистически значимых различий ($p=0,092$, U-критерий Манна-Уитни).

Токсическая зернистость нейтрофилов определялась для оценки выраженности эндогенной интоксикации. При развитии стерильного панкреонекроза доля токсических гранул составляла 25%, а при гнойно-септических осложнениях доля увеличивалась до 25-75%. При анализе данных, представленных в таблице 7, были обнаружены существенные отличия в проценте ТЗН между исследуемыми группами ($p<0,001$, U-критерий Манна-Уитни), что является статистически значимым.

При стерильном панкреонекрозе уровень прокальцитонина составил 1,1 нг/мл (Q1-Q3: 0,2–1,90), тогда как инфицированные формы сопровождалась значительным увеличением показателей – 4,5 нг/мл (Q1-Q3: 2,3–13,5) ($p < 0,001$, t-критерий Стьюдента).

Количественные показатели лейкоцитов и уровень С-реактивного белка у пациентов являются достоверными данными, которые отражают степень тяжести заболевания. Однако эти факторы не всегда могут быть применены для прогнозирования перехода стерильного панкреонекроза в инфицированный, так как по этим параметрам трудно установить факт инфицирования СПН.

Таким образом, изменения биохимических показателей периферической крови позволяют достоверно оценить тяжесть пациентов с ПН, но не указывают на развитие инфекционных осложнений.

3.3. Цитохимические исследования

У пациентов с стерильным панкреонекрозом проводятся несвоевременные хирургические вмешательства в результате отсутствия возможности определить направленность развития общего и местного патологического процесса во время консервативного лечения. Отсутствие объективных критериев для своевременной и объективной оценки морфологических изменений и появление инфицированных форм заболевания также играют значительную роль в данной ситуации [6, 71]. Для достижения поставленных целей мы можем использовать закономерности изменений внутриклеточных компонентов, а также данные общеклинического обследования и лабораторно-инструментальных исследований. Определение динамики функциональной активности гранулоцитов было проведено у 27 (58,7%) пациентов с СПН и 19 (41,3%) с ИПН. Эти исследования были выполнены одновременно с оценкой тяжести состояния по шкалам в различные дни исследования: «начало исследования», 7-й, 11-й, 15-й и 19-й дни.

На момент начала изучения было отмечено значительное снижение активности внутриклеточной миелопероксидазы гранулоцитов у всех 27 пациентов с диагнозом «стерильный панкреонекроз». У 4 (14,8%) человек уровень активности снизился на 20-25%, у 11 (40,7%) пациентов – на 30-35%, а у 12 (44,4%) больных – на 35-45% по сравнению с нормальным уровнем у здоровых людей (таблица 8).

Таблица 8 – Изменения активности миелопероксидазы лейкоцитов в динамике заболевания у больных с стерильным ПН

Группа	Динамика активности миелопероксидазы лейкоцитов					
	Показатель	исходно	7 день	11 день	15 день	19 день
СПН	n	27	25	25	25	25
	M±SD	1,41±0,02	1,51±0,02	1,69±0,02	1,81±0,02	1,90±0,02
	95% ДИ	1,40–1,41	1,50–1,52	1,68–1,70	1,80–1,81	1,89–1,91
	P	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примечание: P – значимость отличий при последовательном сравнении показателей предыдущего периода с последующим, применялся критерий Фишера.

Для анализа внутригрупповой динамики МПО, последовательно сравнивали показатели предыдущего периода с последующим. Представленные в таблице 8 данные свидетельствуют о том, что у пациентов со стерильным панкреонекрозом отмечены от момента госпитализации до 19 суток существенные изменения активности МПО ($p < 0,001$).

Активность МПО на 15-е сутки исследования при СПН (рисунок 6).

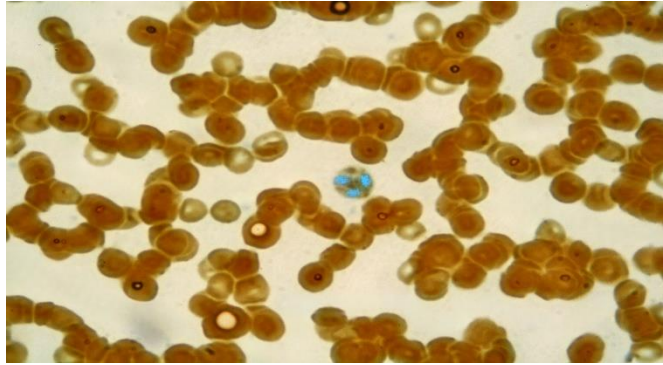


Рисунок 6 – МПО: 3-я степень активности. Окраска по Р. Лилли (1969)

В последующие сутки в условиях проводимого консервативного лечения у части пациентов с положительной динамикой общего состояния наблюдалось увеличение активности МПО. При анализе показателей активности МПО у пациентов с инфицированным панкреонекрозом обнаружена другая динамика содержания фермента по сравнению с пациентами с стерильным панкреонекрозом (таблица 9).

Таблица 9 – Изменения активности миелопероксидазы лейкоцитов в динамике заболевания у больных с ИПН

Группа	Динамика активности миелопероксидазы лейкоцитов					
	Показатель	исходно	7 день	11 день	15 день	19 день
ИПН	n	19	19	19	19	19
	M±SD	1,06±0,02	1,22±0,03	1,40±0,03	1,53±0,02	1,66±0,02
	95% ДИ	1,05–1,07	1,21–1,23	1,38–1,41	1,51–1,54	1,65–1,67
	p	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примечание: P – значимость отличий при последовательном сравнении показателей предыдущего периода с последующим, применялся критерий Фишера.

Статистический анализ внутригрупповой динамики миелопероксидазы

лейкоцитов у больных с инфицированным панкреонекрозом, представленный в таблице 9, показал достоверные изменения между всеми последовательными временными периодами наблюдения ($p < 0,001$).

На 7-е сутки госпитализации на фоне интенсивной консервативной терапии наблюдалось снижение активности МПО более чем на 47 % от нормальных значений. В дальнейшем отмечалось слабое увеличение активности пероксидазосомального фермента гранулоцитов. У больных с ИПН на 15-й день активность фермента снижалась по сравнению с пациентами с СПН в 1,2 раза.

Активность МПО на 11-е сутки исследования при ИПН была 3 степени (рисунок 7).

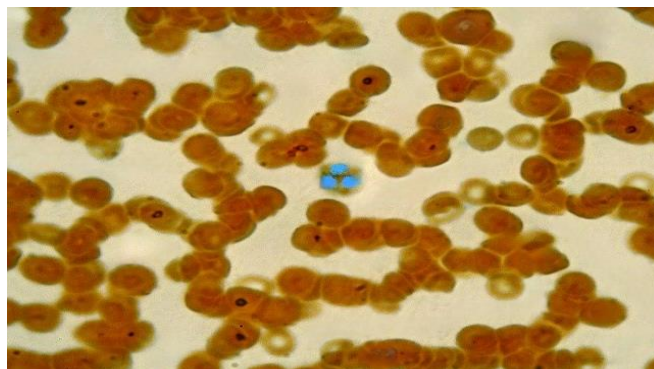


Рисунок 7 – 3-я степень активности МПО. Окраска по Р. Лилли (1969)

Далее был проведен анализ динамики активности миелопероксидазы лейкоцитов в группах (таблица 10).

Таблица 10 – Динамика активности миелопероксидазы лейкоцитов в изучаемых группах

Группа	Динамика активности миелопероксидазы лейкоцитов						P
	Показатель	исходно	7 день	11 день	15 день	19 день	
СПН	n	27	25	25	25	25	< 0,001
	M±SD	1,41±0,02	1,51±0,02	1,69±0,02	1,81± 0,02	1,90±0,02	
	95% ДИ	1,40–1,41	1,5–1,52	1,68–1,7	1,80–1,81	1,89–1,91	
ИПН	n	19	19	19	19	19	< 0,001
	M±SD	1,06±0,02	1,22±0,03	1,40±0,03	1,53±0,02	1,66±0,02	
	95% ДИ	1,05–1,07	1,21–1,23	1,38–1,41	1,51–1,54	1,65–1,67	

Примечание: использовался t-критерий Стьюдента.

В ходе анализа показателей на всем протяжении наблюдения (начало исследования, 7-е, 11-е, 15-е, 19-е сутки) активность миелопероксидазы лейкоцитов статистически значимо изменялась ($p < 0,001$). На всех этапах наблюдения были зафиксированы статистически значимые межгрупповые различия в динамике активности миелопероксидазы лейкоцитов между пациентами с СПН и ИПН ($p < 0,001$, критерий Фишера) (рисунок 8).

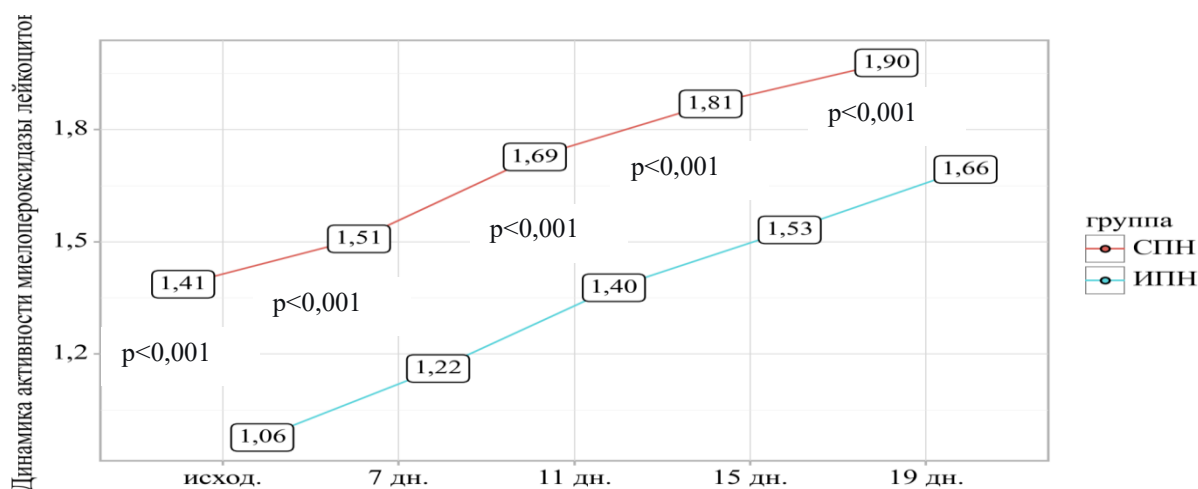


Рисунок 8 – Сравнительный анализ динамики активности миелопероксидазы лейкоцитов у больных с СПН и ИПН в процессе заболевания

Снижение уровня КБ в гранулоцитах было выявлено у 26 (96,3%) из 27 пациентов с СПН при цитохимическом исследовании. Уровень внутрилейкоцитарного протеина у 8 (29,6%) больных был ниже в 1,5 раза. Активность катионного белка была подавлена у 12 (44,4%) пациентов на 30-40%, у 6 (22,2%) – на 25-30%, и у 1 (3,7%) – менее 5% (таблица 11).

Таблица 11 – Изменение активности катионных белков лейкоцитов в динамике заболевания у больных с СПН

Группа	Динамика активности катионных белков лейкоцитов					
	Показатель	исходно	7 день	11 день	15 день	19 день
СПН	n	27	25	25	25	25
	M±SD	1,30±0,02	1,48±0,01	1,54±0,02	1,71±0,02	1,82±0,02
	95% ДИ	1,30–1,31	1,47–1,48	1,53–1,55	1,70–1,72	1,81–1,83
	P	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примечание: P – значимость отличий при последовательном сравнении показателей предыдущего периода с последующим, применялся критерий Фишера.

Данные, представленные в таблице 11, свидетельствуют о существенных изменениях активности катионных белков лейкоцитов у пациентов в группе с СПН между всеми последовательными временными периодами наблюдения. Статистический анализ показал значимость этих изменений ($p < 0,001$). В первые дни исследования отмечается снижение активности катионных белков на 36% по сравнению с нормой. На фоне проводимого консервативного лечения, начиная с 7-го дня, наблюдается постепенное увеличение уровня внутрилейкоцитарного белка, приближаясь к нормальным значениям на 19-й день. Активность КБ на 11-е сутки исследования при СПН соответствовала 3-4-й степени (рисунок 9).

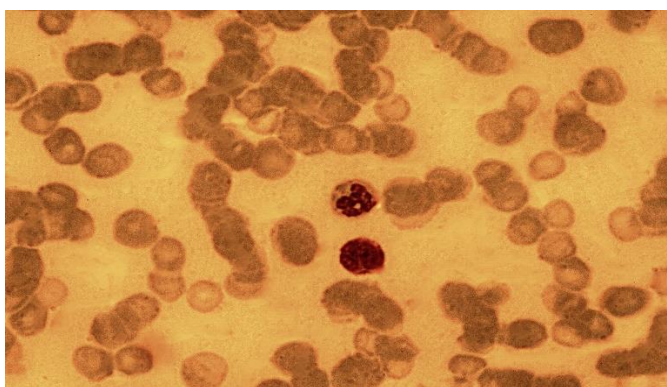


Рисунок 9 – 3-4-я степень активности КБ. Окраска по В.Е. Пигаревскому (1981)

Изучение катионного белка при инфицированном панкреонекрозе позволило обнаружить более выраженные изменения микробицидной активности (таблица 12).

Таблица 12 – Изменения активности катионных белков лейкоцитов в динамике заболевания у больных с ИПН

Группа	Динамика активности катионных белков лейкоцитов					
	Показатель	исходно	7 день	11 день	15 день	19 день
ИПН	n	19	19	19	19	19
	M±SD	1,05±0,07	1,17±0,02	1,31±0,03	1,45±0,02	1,67±0,03
	95% ДИ	1,02–1,09	1,16–1,18	1,29–1,32	1,44–1,45	1,66–1,69
	P	—	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примечание: P – значимость отличий при последовательном сравнении показателей предыдущего периода с последующим, применялся критерий Фишера.

В ходе проведения статистического исследования в группе с ИПН выявили значимые изменения в динамике активности катионных белков в лейкоцитах ($p < 0,001$). Наблюдается снижение активности внутриклеточного белка на протяжении первых суток с последующим его ростом. Спустя 15 суток при ИПН происходит уменьшение активности катионного белка в 1,2 раза по сравнению с СПН. При ИПН активность КБ до 7 суток заболевания соответствовала 3-й степени (рисунок 10).

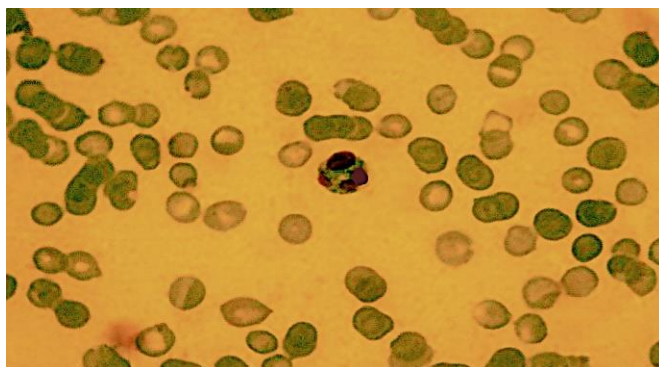


Рисунок 10 – 3-я степень активности КБ. Окраска по В.Е. Пигаревскому (1981)

Далее был выполнен сравнительный анализ динамики активности катионных белков лейкоцитов в группах больных с СПН и ИПН (таблица 13). При изучении динамики показателей в группах с СПН и ИПН на всех этапах наблюдения (начальный этап, 7-е, 11-е, 15-е, 19-е сутки) обнаружены статистически значимые различия ($p < 0,001$).

Таблица 13 – Динамика активности катионных белков лейкоцитов в зависимости от группы

Группа	Динамика активности катионных белков лейкоцитов						p
	Показатель	исходно	7 день	11 день	15 день	19 день	
СПН	n	27	25	25	25	25	< 0,001
	M±SD	1,30±0,02	1,48±0,01	1,54±0,02	1,71±0,02	1,82±0,02	
	95% ДИ	1,30–1,31	1,47–1,48	1,53–1,55	1,70–1,72	1,81–1,83	
ИПН	n	19	19	19	19	19	< 0,001
	M±SD	1,05±0,07	1,17±0,02	1,31±0,03	1,45±0,02	1,67±0,03	

Примечание: использовался t-критерий Стьюдента.

Межгрупповые изменения динамики активности катионных белков лейкоцитов у больных с СПН и ИПН представлены графически на рисунке 11 ($p < 0,001$, критерий Фишера).

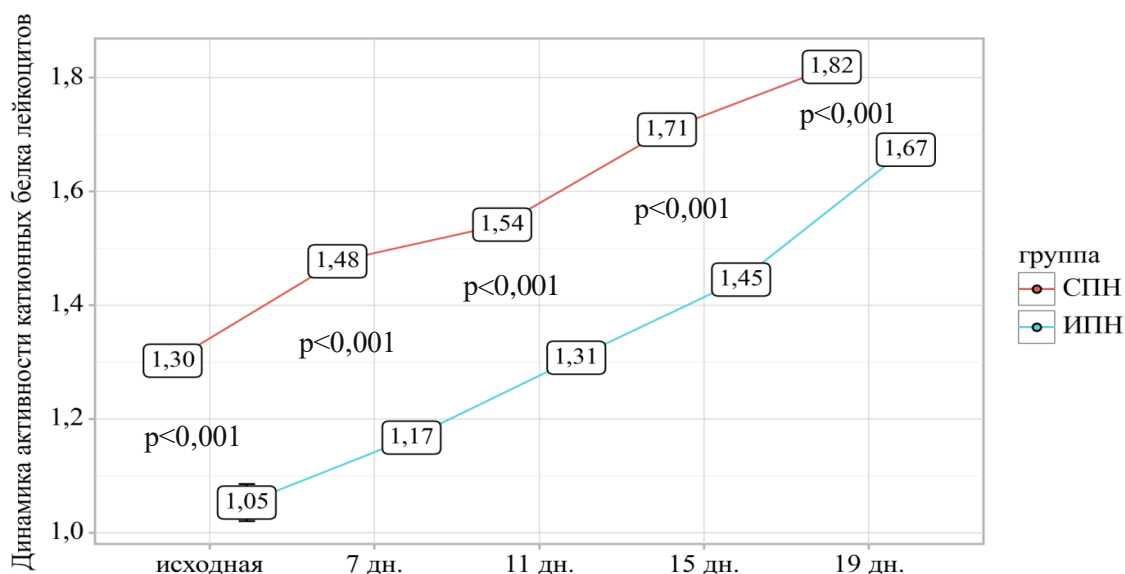


Рисунок 11 – Сравнительный анализ динамики активности катионных белков лейкоцитов у больных с СПН и ИПН в процессе заболевания

У 25 (92,6%) из 27 пациентов с СПН в начале исследования наблюдалось значительное увеличение активности КФ гранулоцитов. Из них 12 (44,4%) имели повышенный на 70-75% уровень активности, 10 (37%) – на 60-70%, 3 (11,1%) – на 50-55%, и лишь у 2 (7,4%) уровень приближался к норме (таблица 14).

Таблица 14 – Изменения активности кислой фосфатазы лейкоцитов в динамике заболевания у больных со СПН

Группа	Динамика активности кислой фосфатазы лейкоцитов					
	Показатель	исходно	7 день	11 день	15 день	19 день
СПН	n	27	25	25	25	25
	M±SD	1,88±0,02	1,72±0,02	1,59±0,03	1,47±0,02	1,35±0,01
	95% ДИ	1,87–1,89	1,71–1,73	1,58–1,61	1,46–1,48	1,35–1,35
	p	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примечание: p – значимость отличий при последовательном сравнении показателей предыдущего периода с последующим, применялся критерий Фишера.

В течение последующих дней при улучшении общего состояния пациентов и снижении болевого синдрома было отмечено постепенное снижение уровня КФ гранулоцитов.

У пациентов с ИПН наблюдалось последовательное повышение активности кислой фосфатазы с начала заболевания с последующим ее снижением на фоне лечения. Важно отметить, что наиболее значимый скачок активности КФ был зафиксирован в период начала исследования (таблица 15).

Таблица 15 – Изменения активности кислой фосфатазы лейкоцитов в динамике заболевания у больных с ИПН

Группа	Динамика активности кислой фосфатазы лейкоцитов					
	Показатель	исходно	7 день	11 день	15 день	19 день
ИПН	n	19	19	19	19	19
	M±SD	2,15±0,04	1,96±0,01	1,77±0,02	1,65±0,03	1,54±0,01
	95% ДИ	2,13–2,17	1,95–1,97	1,76–1,78	1,64–1,66	1,53–1,55
	p	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примечание: p – значимость отличий при последовательном сравнении показателей предыдущего периода с последующим, применялся критерий Фишера.

В ходе проведения статистического анализа у пациентов с диагнозом инфицированного панкреонекроза были обнаружены существенные колебания в показателях активности кислой фосфатазы в лейкоцитах между всеми последовательными временными периодами наблюдения ($p < 0,001$).

Далее был выполнен сравнительный анализ динамики активности кислой фосфатазы лейкоцитов в группах больных с СПН и ИПН (таблица 16).

Таблица 16 – Динамика активности кислой фосфатазы лейкоцитов в зависимости от группы

Группа	Динамика активности кислой фосфатазы лейкоцитов						p
	Показатель	исходно	7 день	11 день	15 день	19 день	
СПН	n	27	25	25	25	25	< 0,001
	M±SD	1,88±0,02	1,72±0,02	1,59±0,03	1,47±0,02	1,35±0,01	
	95% ДИ	1,87–1,89	1,71–1,73	1,58–1,61	1,46–1,48	1,35–1,35	
	n	19	19	19	19	19	
ИПН	M±SD	2,15±0,04	1,96±0,01	1,77±0,02	1,65±0,03	1,54±0,01	< 0,001
	95% ДИ	2,13–2,17	1,95–1,97	1,76–1,78	1,64–1,66	1,53–1,55	

Примечание: использовался t-критерий Стьюдента.

В ходе анализа показателя на всем протяжении наблюдения (начало исследования, 7-е, 11-е, 15-е, 19-е сутки) активность кислой фосфатазы лейкоцитов статистически значимо отличалась в каждой группе ($p < 0,001$). На рисунке 12 данные по анализу активности кислой фосфатазы лейкоцитов визуализированы ($p < 0,001$, критерий Фишера).

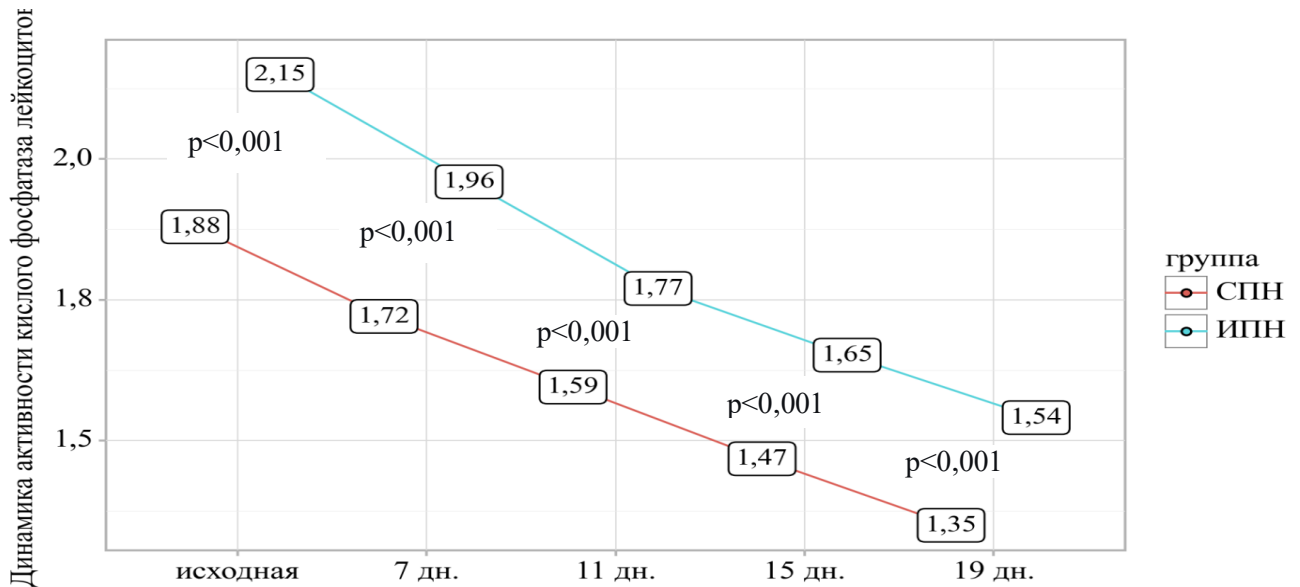


Рисунок 12 – Сравнительная динамика активности кислой фосфатазы лейкоцитов у больных с СПН и ИПН в процессе заболевания

На этапе начала исследования у 24 пациентов (88,9%) с СПН обнаружено значительное увеличение активности ЩФ в нейтрофильных лейкоцитах. У 9 (33,3%) из них уровень фермента повышен на 70%, у 11 (40,7%) пациентов – на 60-68%, а у 4 (14,8%) человек – более чем на 55 % по сравнению с нормой. У 3 (11,1%) больных активность не повышалась.

У пациентов со стерильным панкреонекрозом отмечалось плавное, статистически значимое снижение активности щелочной фосфатазы гранулоцитов после резкого увеличения активности этого фермента на начальных этапах исследования (таблица 17).

Таблица 17 – Изменение активности щелочной фосфатазы лейкоцитов в динамике заболевания у больных с СПН

Группа	Динамика активности щелочной фосфатазы лейкоцитов					
	Показатель	исходно	7 день	11 день	15 день	19 день
СПН	n	27	25	25	25	25
	M±SD	1,26±0,03	1,16±0,01	1,09±0,02	0,98±0,03	0,85±0,02
	95% ДИ	1,25–1,27	1,16–1,17	1,08–1,10	0,96–0,99	0,84–0,86
	p	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примечание: p – значимость отличий при попарном последовательном сравнении показателей предыдущего периода с последующим, применялся критерий Фишера.

Анализ данных выявил статистически значимые изменения активности щелочной фосфатазы лейкоцитов при попарном сравнении показателей между последовательными этапами наблюдения ($p < 0,001$).

Активность ЩФ на 15-е сутки исследования при СПН соответствовала 3-й степени активности (рисунок 13).

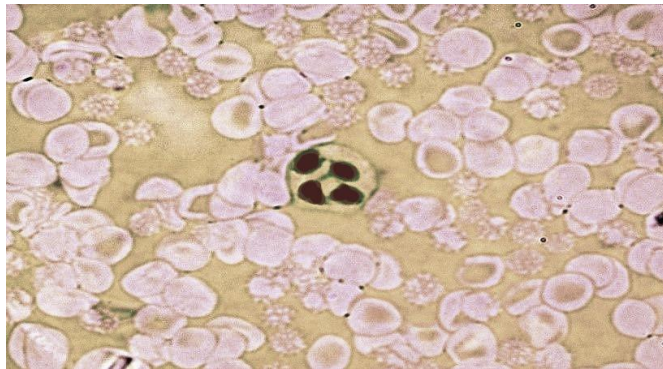


Рисунок 13 – 3-я степень активности ЩФ. Окраска по В.М. Сафроновой (1994)

У пациентов с ИПН отмечалось увеличение активности щелочной фосфатазы в лейкоцитах, которое было более выраженным и длительным (таблица 18).

Таблица 18 – Изменения активности щелочной фосфатазы лейкоцитов в динамике заболевания у больных с ИПН

Группа	Динамика активности щелочной фосфатазы лейкоцитов					
	Показатель	исходно	7 день	11 день	15 день	19 день
ИПН	n	19	19	19	19	19
	M±SD	1,48±0,03	1,41±0,02	1,37±0,03	1,31±0,02	1,26±0,02
	95% ДИ	1,46–1,49	1,40–1,42	1,36–1,38	1,29–1,32	1,25–1,27
	p	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примечание: p – значимость отличий при попарном последовательном сравнении показателей предыдущего периода с последующим, применялся критерий Фишера.

Согласно данным таблицы 18, у пациентов с ИПН между всеми последовательными временными этапами наблюдения отмечались статистически значимые изменения активности щелочной фосфатазы лейкоцитов ($p < 0,001$).

На рисунке 14 представлена 3-я степень активности ЩФ на 15-е сутки исследования при ИПН.

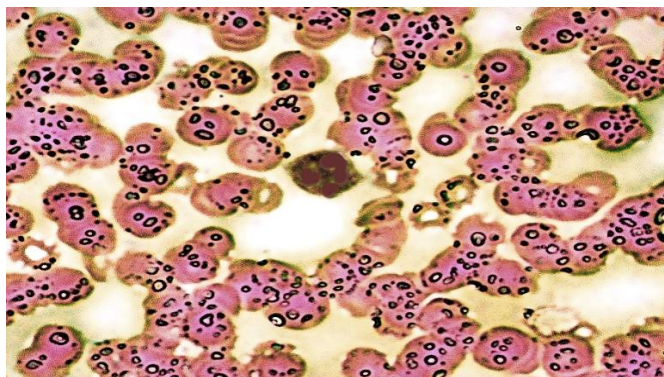


Рисунок 14 – 3-я степень активности ЩФ. Окраска по В.М. Сафроновой (1994)

У пациентов наблюдалось увеличение активности фермента с начала госпитализации, с дальнейшим последовательным снижением показателей в рассматриваемые промежутки времени на фоне проводимого лечения.

Далее был выполнен анализ динамики активности щелочной фосфатазы лейкоцитов в группах больных с СПН и ИПН (таблица 19).

Таблица 19 – Динамика активности щелочной фосфатазы лейкоцитов в сравниваемых группах

Группа	Динамика активности щелочной фосфатазы лейкоцитов						p
	Показатель	исходно	7 день	11 день	15 день	19 день	
СПН	n	27	25	25	25	25	< 0,001
	M±SD	1,26±0,03	1,16±0,01	1,09±0,02	0,98±0,03	0,85±0,02	
	95% ДИ	1,25–1,27	1,16–1,17	1,08–1,10	0,96–0,99	0,84–0,86	
ИПН	n	19	19	19	19	19	< 0,001
	M±SD	1,48±0,03	1,41±0,02	1,37±0,03	1,31±0,02	1,26±0,02	
	95% ДИ	1,46–1,49	1,40–1,42	1,36–1,38	1,29–1,32	1,25–1,27	

Примечание: использовался t-критерий Стьюдента.

В ходе исследования активности щелочной фосфатазы лейкоцитов (на 1-й, 7-й, 11-й, 15-й, 19-й день) мы обнаружили статистически значимые различия в зависимости от типа панкреонекроза ($p < 0,001$). Показатели активности фермента

также подтвердили наличие статистически значимых различий в динамике (рисунок 15) между группами пациентов с СПН и ИПН ($p < 0,001$, критерий Фишера).

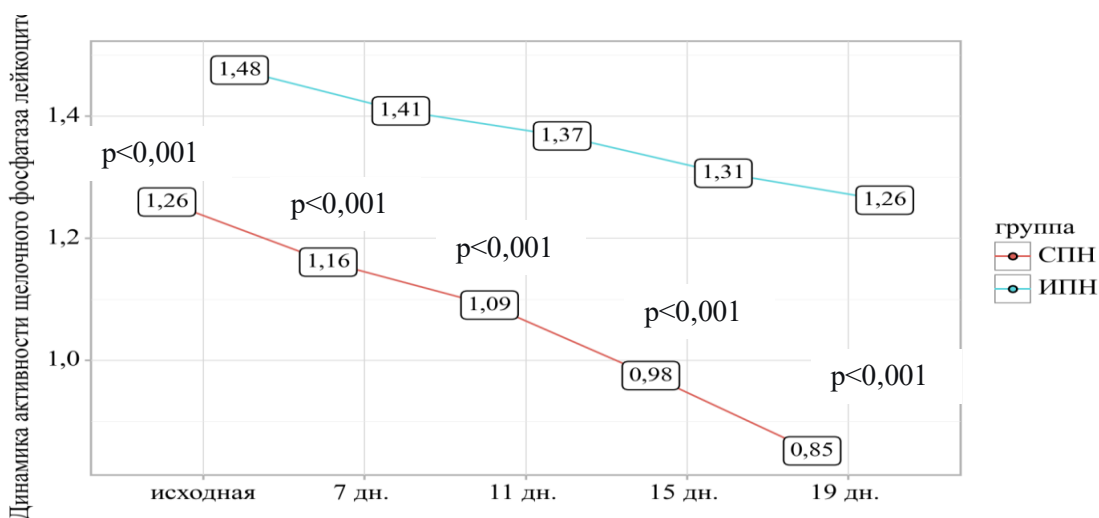


Рисунок 15 – Сравнительная динамика активности щелочной фосфатазы лейкоцитов у больных с СПН и ИПН в процессе заболевания

В первые недели у больных с диагнозом стерильного панкреонекроза отмечалось изменение метаболической активности гранулоцитов в крови. После первоначального снижения активности миелопероксидазы и катионных белков с первых дней исследования наблюдалось постепенное увеличение или стабилизация функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов. Информация об активности МПО, КБ, КФ, ЩФ выражена в условных единицах (СЦК x 100) на рисунке 16.

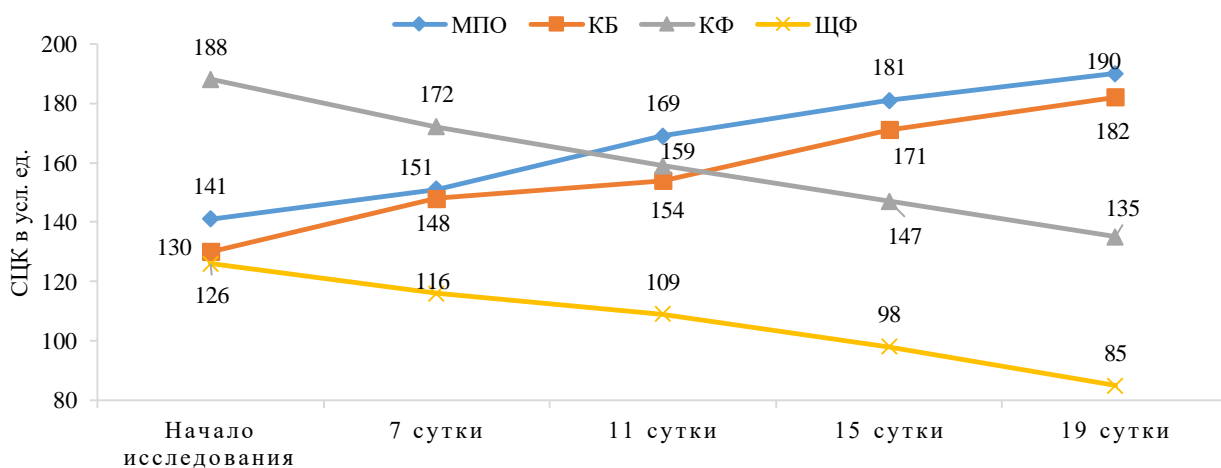


Рисунок 16 – Показатели активности гранулоцитов у больных с СПН в динамике (в условных единицах)

После повышения в первые сутки активность КФ и ЩФ у пациентов с СПН постепенно снижались, но оставались выше нормы.

Обнаружено, что у пациентов с ИПН отмечались более интенсивные изменения в метаболической активности лейкоцитов. С момента госпитализации наблюдалось резкое снижение активности МПО и КБ на 54% и 48% соответственно, в то время как активность КФ и ЩФ увеличивалась на 94% и 97% соответственно с последующим снижением к 19-му дню исследования на фоне проводимого лечения (рисунок 17).

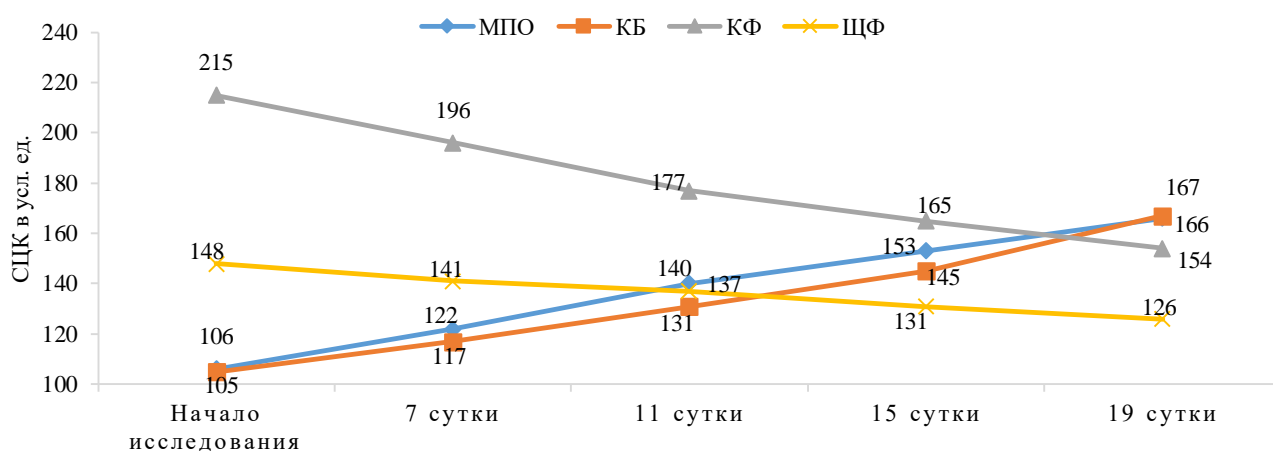


Рисунок 17 – Показатели активности гранулоцитов у больных с ИПН в динамике (в условных единицах)

При СПН и ИПН отмечается умеренная корреляционная связь только между микробицидной активностью МПО и КФ (таблица 20).

Таблица 20 – Коэффициент парной корреляции между цитохимическими показателями у пациентов с ПН

Показатель	Характеристика корреляционной связи в группе СПН		
	r_{xy}	Теснота связи по шкале Чеддока	p
КБ–ЩФ	0,243	Слабая	0,223
МПО–КФ	0,443	Умеренная	0,021
КФ–ЩФ	-0,198	Слабая	0,323
Характеристика корреляционной связи в группе ИПН			
КБ–ЩФ	0,215	Слабая	0,377
МПО–КФ	0,091	Нет связи	0,712
КФ–ЩФ	0,320	Умеренная	0,182

С учетом обозначенных особенностей, у пациентов со стерильным панкреонекрозом отмечались определенные изменения в метаболической активности гранулоцитов периферической крови. В первые дни заболевания после умеренного снижения активности миелопероксидазы и катионных белков наблюдалось постепенное повышение или стабилизация на уровнях, близких к установленным «нормам». Следует отметить, что активность КФ и ЩФ после роста в первые сутки постепенно снижалась до уровней, не достигающих нормальных значений.

У пациентов с инфицированным панкреонекрозом отмечалось резкое изменение микробицидной активности лейкоцитов. Начиная с первого дня исследования, наблюдалось выраженное снижение МПО и КБ на 54% и 48%, в то время как активность КФ и ЩФ прогрессивно увеличивалась, достигая прироста – 94% и 97%. Эти данные могут быть использованы в качестве дополнительного теста, выявляющего переход стерильного панкреонекроза в инфицированный, который служит основанием для принятия решения о времени и варианте хирургического вмешательства.

3.4. Исследование уровня HNP-1 в сыворотке крови

Согласно данным исследований, при развитии инфекционных и воспалительных процессов в организме человека происходит активация нейтрофилов в крови, что приводит к выделению в плазму большого количества антимикробных пептидов дефензинов [27, 154, 211]. Наблюдаемый процесс характеризуется высокой скоростью высвобождения данных биоактивных соединений, что свидетельствует о быстром ответе иммунной системы на внешние воздействия. Нарушение активации антимикробных пептидов способствует внедрению возбудителей даже при небольшом их количестве.

У здорового человека показатели HNP-1 колеблются в пределах 50-100 нг/мл [132]. С целью достоверного определения содержания HNP-1 было обследовано 20 человек от 18 до 55 лет без выраженной соматической патологии. Показатель HNP-

1 составил $67,5 \pm 4,3$ нг/мл, что было интерпретировано как нормальный уровень содержания данного дефензина у здоровых людей. Содержание уровня α -дефензинов в сыворотке крови изучали с помощью иммуноферментного анализа, используя набор реагентов для определения ELISA Kit for Defensin Alpha 1, Neutrophil (HNP-1) Cloud-CloneCorp. (США).

Анализ HNP-1 выявил, что у пациентов с панкреонекрозом возможно его использование в качестве предиктора инфекционных осложнений. Результаты анализа сыворотки крови помогли выделить две категории пациентов, с высоким и низким риском развития гнойных осложнений. Группа «риска 0» включала больных со стерильным панкреонекрозом, а группа «риска 1» включала пациентов с инфицированным панкреонекрозом (таблица 21).

Таблица 21 – Определение риска развития инфекционных осложнений у больных ПН при исследовании HNP-1, n=46

Группа	Этапы наблюдения						p ₁
	Показатель	исходная	7-е сутки	11-е сутки	15-е сутки	19-е сутки	
Риск «0»	n	27	25	25	25	25	< 0,001
	M±SD	283,15±3,64	224,85±11,16	170,1± 8,80	135,1±7,96	97,9±6,99	
	95% ДИ	281,7–284,5	220,4–229,2	166,7–173,6	132,0–138,3	95,2–100,7	
Риск «1»	n	19	19	19	19	19	< 0,001
	M±SD	294,7±4,21	328,05±8,38	353,37±3,67	375,21±4,18	389,84±3,72	
	95% ДИ	292,7–296,7	324,01–332,0	351,6–355,1	373,1–377,2	388,0–391,6	
–	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	–

Примечание: p – использовался критерий Фишера; p₁ – значимость отличий при попарном последовательном сравнении показателей предыдущего периода с последующим, использовался t-критерий Стьюдента.

В результате исследования HNP-1 выявлены статистически значимые изменения внутригрупповой динамики при попарном сравнении показателей, а также различия между группами с СПН и ИПН на всех этапах наблюдения (на 1-й, 7-й, 11-й, 15-й, 19-й день; p<0,001).

Полученные результаты при исследовании HNP-1 у больных как со СПН, так и с ИПН свидетельствуют о повышении АМП более чем в 4 раза, и на фоне

проводимых лечебных мероприятий после стабилизации состояния пациентов отмечено статистически достоверное снижение концентрации HNP-1 при СПН. К 19-м суткам у этих пациентов показатель приближался к уровню здоровых людей, но не достигал значений установленной нормы.

Тяжелое течение панкреонекроза сопровождалось активацией всех звеньев иммунного ответа. Такие изменения свидетельствовали о развитии неблагоприятного течения панкреонекроза и требовали дополнительных методов исследования (УЗИ/КТ), применения хирургических вмешательств. С 7-х суток у пациентов с ИПН отмечено выраженное повышение концентрации HNP-1, в последующие периоды наблюдения концентрация HNP-1 превышала показатели здоровых людей более чем в 5 раз (рисунок 18).

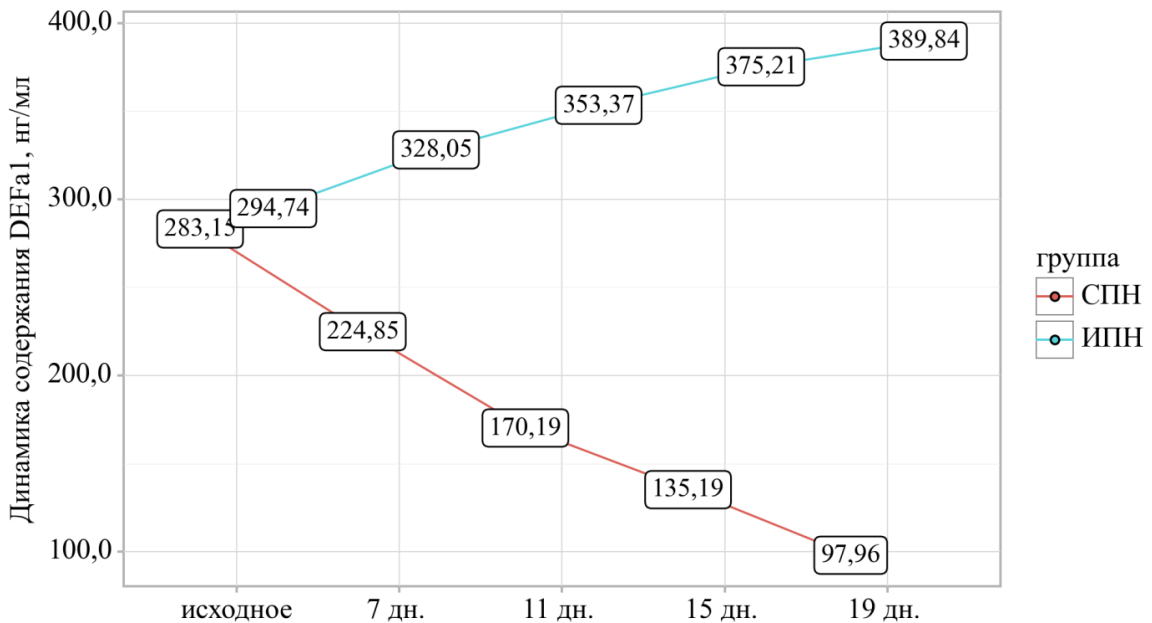


Рисунок 18 – Динамика содержания HNP-1 в сыворотке крови у больных с СПН и ИПН

В результате исследования HNP-1 в сыворотке крови у больных с СПН и ИПН выявлены статистически значимые изменения в обеих группах ($p < 0,001$), согласно представленным данным.

Показатели таблицы 21 позволяют уже на ранних сроках заболевания с высокой статистической достоверностью оценивать возможность развития

инфекционных осложнений и своевременно корректировать тактику ведения больного.

Проведенный ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) был выполнен на основе этих данных, а также были построены ROC-кривые, и рассчитана площадь под кривой AUC (Area Under Curve), позволяющая оценить качество построенной модели, ее прогностическую значимость (рисунок 19).

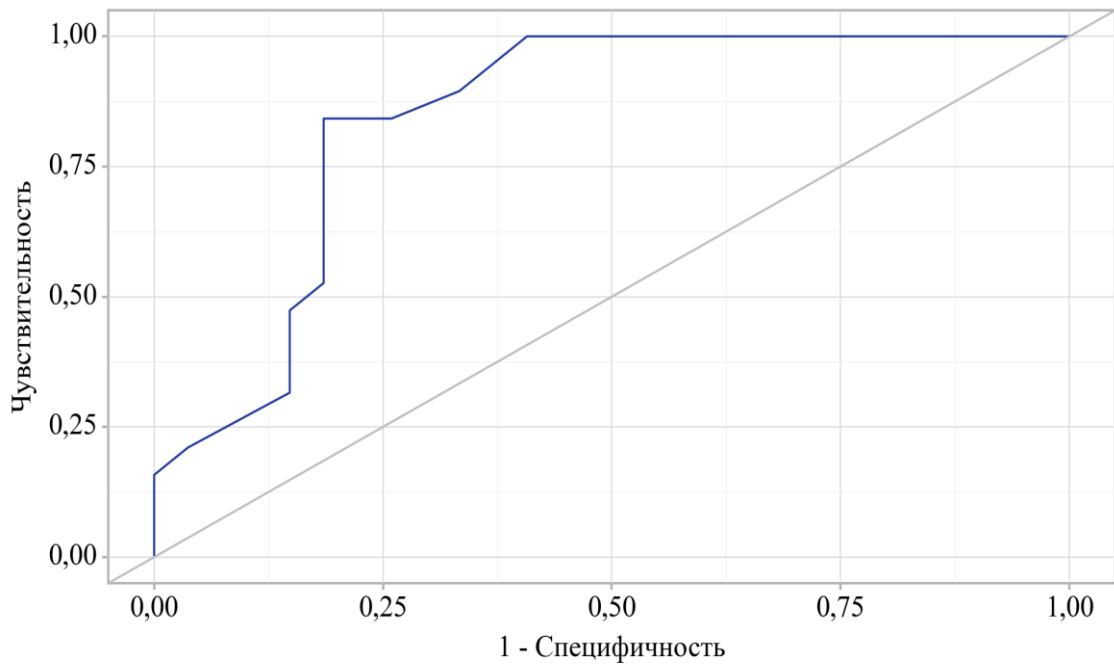


Рисунок 19 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности группы от содержания HNP-1

Площадь под ROC-кривой составила $0,844 \pm 0,063$ с 95% ДИ: 0,721–0,967. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Проведены расчеты чувствительности (Se) и специфичности (Sp) в зависимости от пороговых значений HNP-1 для оценки достоверности исследования (рисунок 20).

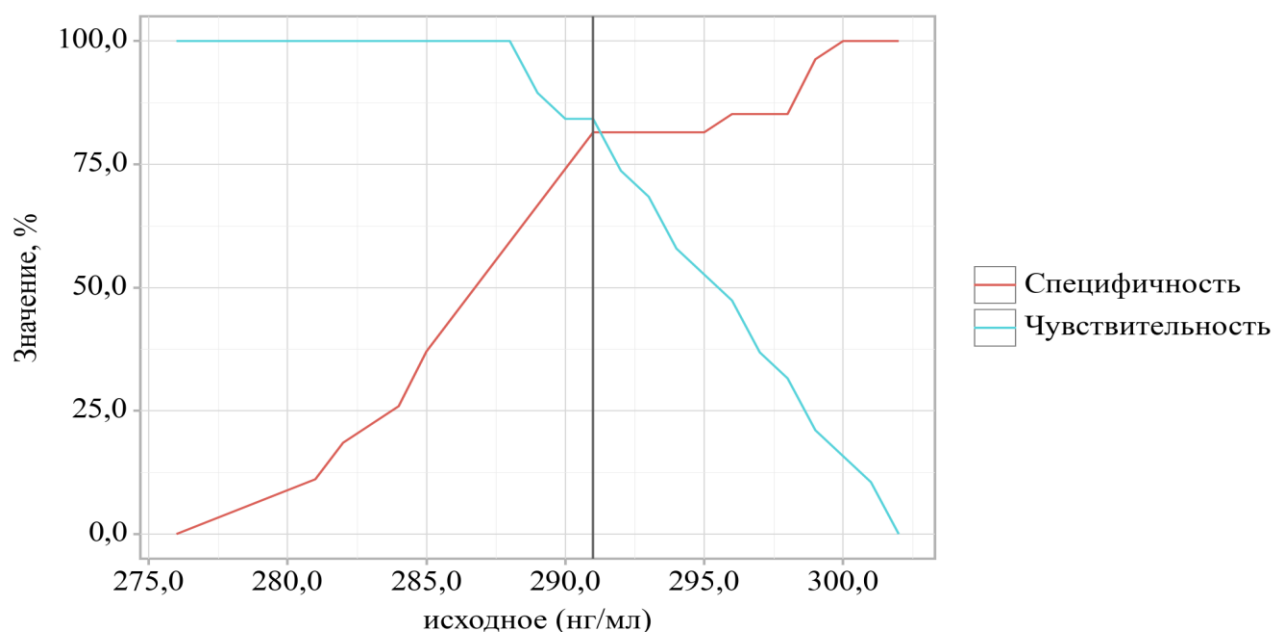


Рисунок 20 – Анализ чувствительности и специфичности показателя HNP-1

Пороговое значение содержания HNP-1, исходное в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 291,000 нг/мл. Гнойный процесс прогнозировался при значении содержания HNP-1 исходно выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 84,2 и 81,5%, соответственно (таблица 22).

Таблица 22 – Пороговые значения содержания HNP-1, исходное

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
295,00	52,6	81,5	66,7	71,0
294,00	57,9	81,5	68,8	73,3
293,00	68,4	81,5	72,2	78,6
292,00	73,7	81,5	73,7	81,5
291,00	84,2	81,5	76,2	88,0
290,00	84,2	74,1	69,6	87,0
289,00	89,5	66,7	65,4	90,0
288,00	100,0	59,3	63,3	100,0

Установлено, что уровень HNP-1 в сыворотке крови связан с прогрессированием заболевания у пациентов с панкреонекрозом. При наличии микробного компонента отмечается увеличение данного показателя, в то время как

при благоприятном сценарии заболевания наблюдается снижение HNP-1. Рекомендуется проведение мониторинга эндогенных антимикробных пептидов, таких как HNP-1, в сыворотке крови пациентов со стерильным панкреонекрозом для прогнозирования возможного перехода в инфицированный панкреонекроз.

3.5. Исследование УПЛЕЗ в сыворотке крови

Изменения в специфических ферментативных процессах могут быть причиной или следствием различных патологических состояний. Большинство ферментативных процессов локализовано внутри клеток, но определение активности ферментов внеклеточной среды (плазмы) имеет диагностическое значение. Ферменты плазмы крови разделяют на две категории: функциональные и нефункциональные. Первая группа активно выделяется определенными органами и выполняет конкретные функции в плазме, например, связанные с системой свертывания крови. Увеличение уровня этих ферментов может указывать на развитие заболеваний, их концентрация не используется в диагностике. Вторая группа включает большое количество ферментов, которые высвобождаются из клеток при нарушении их целостности (некроз) или мембранной проницаемости во время воспаления. Обычно активность ферментов в плазме остается стабильной у здоровых людей, выполняя свои функции внутри клеток. Однако повышение уровня нефункциональных ферментов в крови может быть использовано для выявления заболеваний поджелудочной железы. Наиболее информативным для диагностики является тканеспецифичный фермент УПЛЕЗ, чья активность может значительно изменяться при патологии ПЖ. УПЛЕЗ экспрессируется в ядре клетки, его практически нет в крови. Система убиквитинопосредованного распада белка в протеасомах, где УПЛЕЗ играет ключевую роль, обеспечивает разрушение белков, промаркированных убиквитином. Этот механизм может быть использован в разработке новых лекарственных препаратов. Процесс полиубиквитинирования белков-субстратов, проводимый убиквитин-лигазами, приводит к их деградации в

протеосомах. Работы зарубежных авторов подтверждают значение этого биохимического процесса [163, 231, 182, 245].

В ходе исследования, включающего в себя 2 группы испытуемых, был использован набор реактивов для постановки анализа – ELISA Kit for Ubiquitin Protein Ligase E3 Component N-Recognin 1, производства Cloud-CloneCorp. (США). Результаты исследования 20 добровольцев показали, что уровень убиквитин протеин лигазы E3 в сыворотке крови здоровых людей составил 0,2 нг/мл.

Определение активности УПЛЕЗ в сыворотке крови показало, что у пациентов со стерильным и инфицированным панкреонекрозом наблюдается высокий уровень данного фермента (таблица 23).

Таблица 23 – Содержание УПЛЕЗ в сыворотке крови у больных ПН

Группа	Динамика УПЛЕЗ						p ₁
	Показатель	исходно	7 день	11 день	15 день	19 день	
СПН	n	27	25	25	25	25	< 0,001
	M±SD	0,45±0,01	0,48±0,01	0,40±0,01	0,34±0,01	0,26±0,01	
	95% ДИ	0,45–0,46	0,48–0,48	0,40–0,41	0,34–0,35	0,26–0,26	
ИПН	n	19	19	19	19	19	< 0,001
	M±SD	0,49±0,01	0,57±0,01	1,18±0,01	1,55±0,07	1,86±0,06	
	95% ДИ	0,49–0,50	0,57–0,58	1,18–1,18	1,52–1,59	1,84–1,89	
–	p	0,327	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	–

Примечание: p – использовался критерий Фишера; p₁ – значимость отличий при попарном последовательном сравнении показателей предыдущего периода с последующим, использовался t-критерий Стьюдента.

В результате проведенного анализа внутригрупповой динамики при попарном сравнении показателей в группах с СПН и ИПН на 1-е, 7-е, 11-е, 15-е и 19-е сутки наблюдались достоверные изменения (p<0,001). В соответствии с представленной таблицей, содержание УПЛЕЗ в начальном периоде заболевания статистически значимо не отличалось при сравнении групп с СПН и ИПН (p = 0,327).

При сравнении динамики УПЛЕЗ между группами больных с СПН и ИПН (рисунок 21) были обнаружены достоверные статистические различия (p<0,001, критерий Фишера).

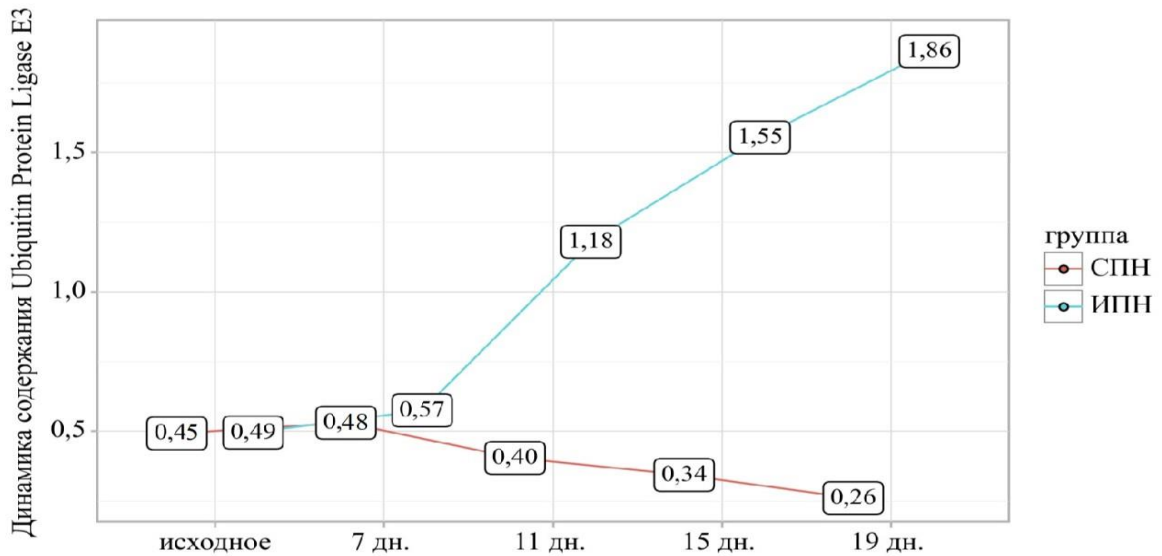


Рисунок 21 – Сравнительный анализ динамики содержания УПЛЕЗ в сыворотке крови больных с СПН и ИПН

Из рисунка 21 видно, что на период «начало исследования» содержание УПЛЕЗ превышало показатели здоровых людей более чем в 2 раза. В процессе проводимого комплексного лечения у больных СПН отмечается достоверное снижение данного фермента, достигая к 19-м суткам значений, близких к уровню нормы.

Установлено, что при ИПН наблюдается значительное увеличение УПЛЕЗ, начиная с 7 дня заболевания. Этот факт указывает на активное высвобождение фермента в процессе прогрессирования воспаления и нарушения целостности клеток при развитии ИПН. К 15-19 суткам показатели УПЛЕЗ были в 8-9,4 раза выше значений здоровых лиц.

Результаты исследования УПЛЕЗ в сыворотке крови больных ОДП позволили разделить больных на группы высокого и низкого риска развития инфицирования панкреонекроза. В группу «риска 0» вошли больные со стерильными формами панкреонекроза, в группу «риска 1» – пациенты с инфицированными формами ПН (таблица 24).

Таблица 24 – Определение риска развития инфекционных осложнений у больных ПН при исследовании УПЛЕЗ в сыворотке крови, n=46

Показатели	Группа		P
	Риск «0»	Риск «1»	
Исходное	0,45 (0,02)	0,49 (0,01)	0,327
7 дн.	0,48 (0,01)	0,57 (0,01)	< 0,001
11 дн.	0,40 (0,01)	1,18 (0,01)	< 0,001
15 дн.	0,34 (0,01)	1,55 (0,07)	< 0,001
19 дн.	0,26 (0,01)	1,86 (0,06)	< 0,001

Примечание: применялся критерий Геймса-Хауэлла.

Уровень УПЛЕЗ, начиная с 7-х суток, имеет высокую степень статистической значимости ($p < 0,001$), что свидетельствует о высокой вероятности развития гнойных осложнений.

На основе полученных данных проведены расчеты чувствительности (Se) и специфичности (Sp) в зависимости от пороговых значений УПЛЕЗ в развитии гнойных осложнений. ROC-анализ позволил оценить качество построенной модели и ее прогностическую значимость (рисунок 22).

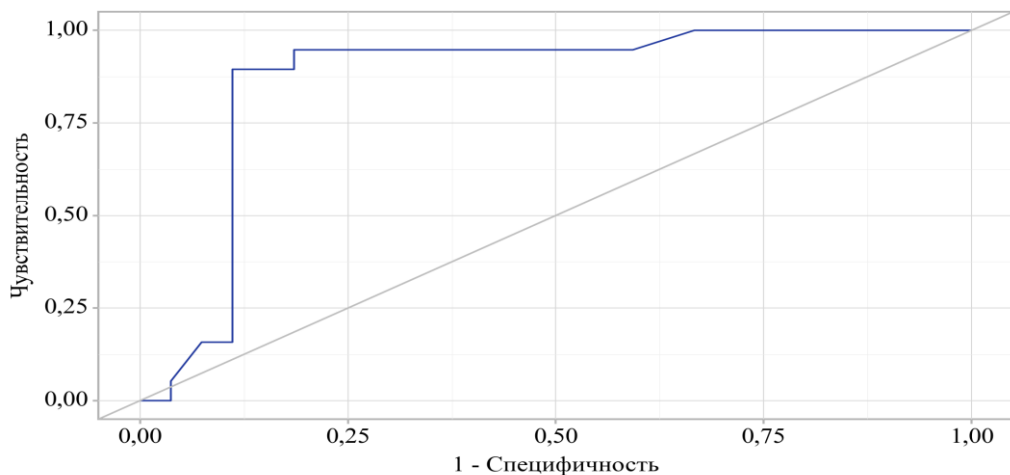


Рисунок 22 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности группы от содержания УПЛЕЗ в сыворотке крови больных

Проведены расчеты чувствительности (Se) и специфичности (Sp) в зависимости от пороговых значений УПЛЕЗ в сыворотке крови для оценки достоверности исследования (рисунок 23).

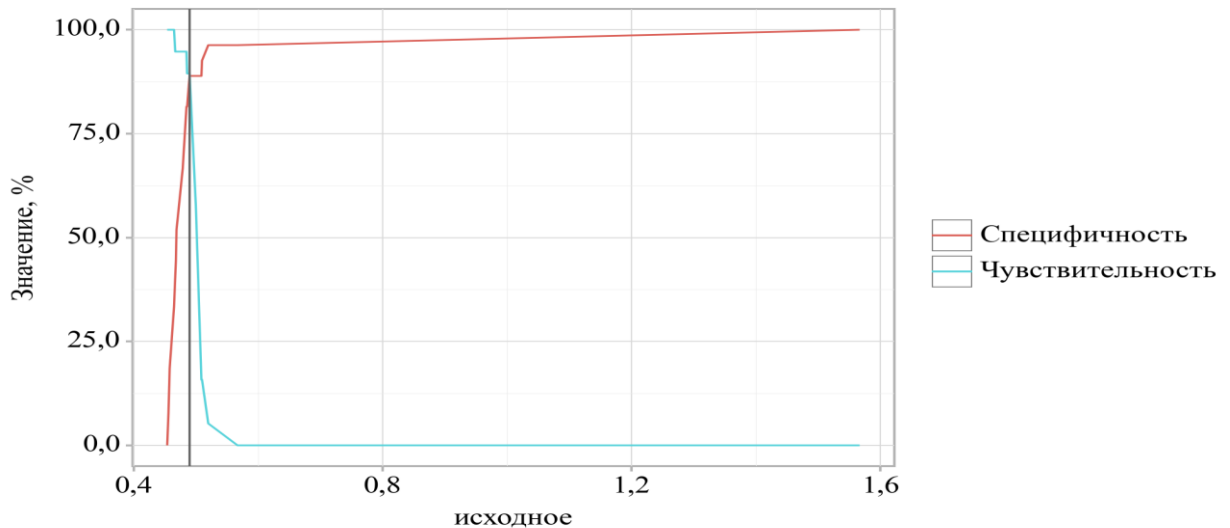


Рисунок 23 – Анализ чувствительности и специфичности УПЛЕЗ сыворотки крови у больных с ОДП

Область под кривой ROC оценена в $0,867 \pm 0,058$ с 95% доверительным интервалом: 0,753–0,982. Полученная модель имела высокую степень статистической значимости ($p < 0,001$).

Пороговое значение уровня УПЛЕЗ, установленное в точке отсечки, при котором наблюдалось максимальное значение индекса Юдена, равнялось 0,490. Прогнозирование ИПН осуществлялось при уровне УПЛЕЗ, превышающем или равном данному значению (таблица 25). Чувствительность и специфичность модели составили, соответственно, 89,5 и 88,9%.

Таблица 25 – Пороговые значения содержания УПЛЕЗ в сыворотке крови – исходное

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
0,50	57,9	88,9	78,6	75,0
0,49	89,5	88,9	85,0	92,3
0,49	89,5	81,5	77,3	91,7
0,48	94,7	81,5	78,3	95,7
0,48	94,7	74,1	72,0	95,2
0,48	94,7	66,7	66,7	94,7
0,47	94,7	51,9	58,1	93,3

Исследование фермента УПЛЕЗ в сыворотке крови больных с ОП позволяет уже на ранних сроках заболевания с высокой вероятностью выявлять больных с возможным развитием инфекционного процесса на фоне некротических изменений в поджелудочной железе.

Корреляционная связь между HNP-1 и убиквитин протеин лигазой E3 у больных панкреонекрозом представлена в таблице 26.

Таблица 26 – Коэффициент парной корреляции между HNP-1 и УПЛЕЗ у пациентов с панкреонекрозом

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy}	Теснота связи по шкале Чеддока	P
HNP-1, исходное – УПЛЕЗ, исходное	0,218	Слабая	0,145
HNP-1 (нг/мл), 7 дн. –УПЛЕЗ, 7-й день	0,888	Высокая	< 0,001*
HNP-1 (нг/мл), 11 дн. –УПЛЕЗ, 11-й день	0,997	Весьма высокая	< 0,001*
HNP-1 (нг/мл), 15 дн. –УПЛЕЗ, 15-й день	0,996	Весьма высокая	< 0,001*
HNP-1 (нг/мл), 19 дн. –УПЛЕЗ, 19-й день	0,998	Весьма высокая	< 0,001*

Примечание: использовался коэффициент парной корреляции.

При оценке связи показателей УПЛЕЗ и HNP-1 на период госпитализации была установлена прямая связь слабой силы. Приведенные различия не являлись статистически значимыми ($p=0,145$).

Проанализирована корреляция между уровнем HNP-1 и активностью УПЛЕЗ на 7-й день заболевания. В ходе статистического анализа была установлена прямая связь высокой силы ($p<0,001$).

Корреляционный анализ взаимосвязи содержания HNP-1 и УПЛЕЗ на 11-е, 15-е и 19-е сутки выявил прямую связь весьма высокой силы ($p<0,001$).

Общая летальность в группах, сформированных для изучения диагностической ценности маркеров ИО, достигла 17,4% ($n=8$).

В первой фазе заболевания причинами смерти явилась ПОН у 2 (4,4%) человек, а во второй фазе летальность была обусловлена развитием гнойно-септических осложнений у 6 (13%) пациентов.

3.6. Анализ заболеваемости острым панкреатитом в Ставропольском крае за период 1996-2023 гг.

На Ставрополье с 1996 года, наблюдалась тенденция к увеличению показателей заболеваемости ОП, достигшая в указанном году 1624 зарегистрированных случая. До 2012 г. среди urgentных хирургических заболеваний органов брюшной полости ОП находился на третьем месте, но в период 2015-2017 гг. вышел на первое, опередив острый аппендицит и острый холецистит. Анализ данных выявил, что пик заболеваемости ОП отмечался в 2012-2015 гг. За указанный временной интервал заболеваемость возросла в 2,4 раза относительно периода 1996-1999 гг. (рисунок 24). С 2020 г. наблюдался новый подъем заболеваемости ОП в регионе.



Рисунок 24 – Анализ заболеваемости острым панкреатитом и его место среди острых хирургических заболеваний органов брюшной полости за период 1996-2023 гг.

Проведенный ретроспективный анализ клинико-эпидемиологических данных с 1996 по 2023 гг. выявил трёхкратный рост частоты встречаемости инфицированных форм панкреонекроза в структуре тяжелого острого деструктивного панкреатита (рисунок 25).

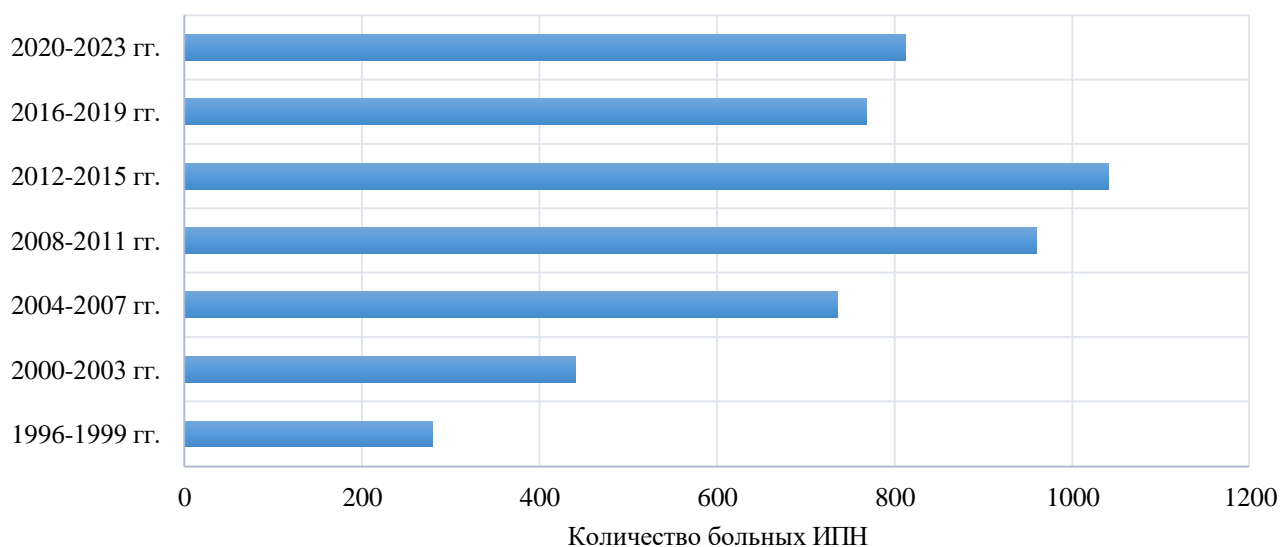


Рисунок 25 – Динамика развития инфицированного панкреонекроза в Ставропольском крае за период 1996-2023 гг.

Лечение острого панкреатита, в особенности его деструктивных форм, являлось одной из наиболее сложных проблем для хирургических отделений в системе городского и сельского здравоохранения. Начиная с 90-х годов XX века при лечении ОП средней и тяжелой степеней тяжести доминировала активная хирургическая тактика. Эта клиническая практика, характеризующаяся выполнением оперативных вмешательств в первую фазу заболевания, приводила к снижению числа пациентов с ИПН, что объяснялось высокой послеоперационной летальностью среди больных со СПН.

Инфицированный панкреонекроз представляет собой одну из значимых проблем неотложной хирургии в Ставропольском крае, о чем свидетельствуют высокие показатели летальности (рисунок 26). Причиной высокой смертности служит совокупность факторов: тяжелое течение заболевания, сложность его прогнозирования и определения адекватной хирургической тактики.

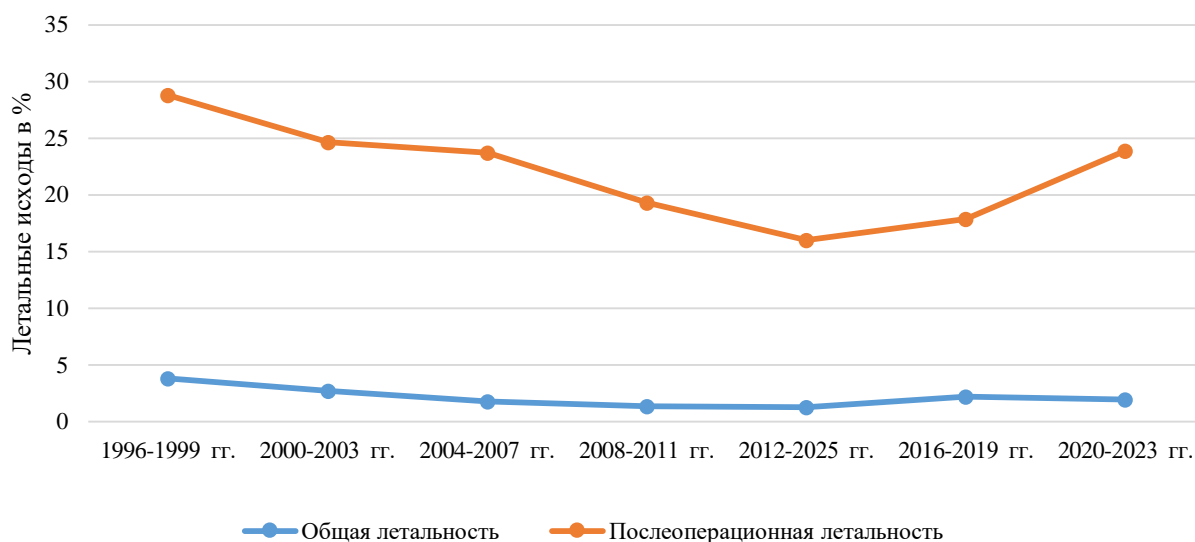


Рисунок 26 – Общая и послеоперационная летальность у больных с острым панкреатитом за период 1996-2023 гг.

Послеоперационная летальность, начиная с 1996 года, демонстрировала устойчивую тенденцию к снижению и в период 2012-2015 гг. уменьшилась практически в два раза, в то время как оперативная активность сократилась в три раза. Сравнительный анализ показателей общей и послеоперационной летальности позволяет констатировать, что внедрение комплексного консервативного лечения (адекватное обезболивание, инфузионно-детоксикационная и антисекреторная терапия, экстракорпоральная детоксикация), дополненного при деструктивных формах миниинвазивными вмешательствами, обусловило значимое улучшение исходов лечения.

Резюме к главе III

В группе исследования состоящей из 46 больных проведено изучение функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов, определение HNP-1 и УПЛЗ с параллельной оценкой тяжести состояния по шкалам SOFA, СРБ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе.

Имеющиеся на сегодняшний день маркеры воспаления и шкалы оценки тяжести состояния не позволяют своевременно прогнозировать и диагностировать развитие гнойных осложнений у больных с среднетяжелым и тяжелым течением

ОДП.

Определение активности ПМЯЛ, HNP-1, УПЛЕЗ являются ранними предикторами в прогнозировании гнойных осложнений при ОП. Исследование микробицидной активности ПМЯЛ отражает тяжесть воспаления и интоксикации, посредством угнетения или повышения активности МПО, КБ, КФ и ЩФ. Определение АМП – HNP-1 показывает высокую чувствительность (Se) 84,2% и специфичность (Sp) 81,5% метода в диагностике гнойных осложнений при ОП. Исследование УПЛЕЗ в сыворотке крови у больных позволяет судить о распространенности некроза поджелудочной железы, имея высокую корреляционную связь с HNP-1 с 7-х суток заболевания. Полученные результаты позволили использовать ПМЯЛ, HNP-1, УПЛЕЗ для раннего определения тяжести течения заболевания, на основе которых больные разделены на группы низкого и высокого риска гнойных осложнений. Данный диагностический алгоритм позволяет выбрать адекватную тактику лечения больных с ОДП.

ГЛАВА 4. ПРОФИЛАКТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИНФИЦИРОВАННОГО ПАНКРЕОНЕКРОЗА

4.1 Профилактика инфицированного панкреонекроза

Предупреждение развития инфекционных осложнений ОДП является важным этапом в лечении острого панкреатита. Учитывая возрастные особенности, а это в большей степени – лица трудоспособного возраста, следует обращать внимание на высокую медико-социальную значимость данной патологии.

На сегодняшний день представлено большое число отечественных и зарубежных работ, указывающих на эффективное использование профилактических мероприятий по предупреждению развития инфицированного панкреатита. Использование антибактериальных препаратов, выполнение декомпрессии билиарного тракта, проведение малоинвазивных вмешательств при жидкостных скоплениях дает положительные результаты в лечении ОДП [20, 62, 76, 113].

Раннее определение предикторов развития гнойных осложнений в поджелудочной железе и окружающей клетчатке при ОДП позволяет своевременно проводить меры профилактики с целью предотвращения прогрессирования процесса и снижения органной дисфункции. Основные профилактические мероприятия, проводимые в ранней фазе ОДП направлены на уменьшение факторов, приводящих к развитию гнойных осложнений.

Профилактика ИО в основной группе больных включала консервативную терапию с использованием антибактериальных и иммуностимулирующих препаратов, выполнение малоинвазивных хирургических вмешательств. В контрольной группе профилактика и лечение выполнялись по стандартным схемам лечения, основанным на клинических рекомендациях Минздрава РФ [87].

В проспективное исследование для изучения эффективности предикторов ранней диагностики развития инфицированных форм панкреонекроза и своевременного проведения профилактических и лечебных мероприятий с

использованием авторского подхода включено 56 пациентов с острым панкреатитом средней и тяжелой степеней тяжести.

В соответствии с медицинскими протоколами проведения исследования были выделены две равные по клиническим параметрам группы пациентов. Основную группу исследования составили 56 больных, которым проведен комплекс диагностических, профилактических и лечебных мероприятий по разработанной схеме. В группу контроля вошли 40 пациентов, получавших лечение панкреатита средней и тяжелой форм согласно стандартам оказания помощи и клиническим рекомендациям.

При анализе сравниваемых групп по гендерным особенностям и возрасту достоверных различий не наблюдалось ($p=0,532$), (таблица 27).

Таблица 27 – Сравнение групп больных панкреонекрозом по полу и возрасту

Параметр	Основная группа (n=56)		Контрольная группа (n=40)		p
	М	Ж	М	Ж	
Возраст, годы, M±SD (95% ДИ)	41,36±13,32 (37,79–44,92)		43,20±15,37 (38,29–48,11)		0,532
Пол мужской/женский	М	Ж	М	Ж	–
	39 (66,10%)	17 (33,90%)	26 (65,00%)	14 (35,00%)	–

Примечание: использовался t-критерий Стьюдента.

До 24 часов от начала заболевания госпитализировано более половины всех больных. По срокам госпитализации в хирургический стационар (таблица 28) статистически значимых различий не наблюдалось ($p=0,760$; Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 28 – Сравнение групп больных по срокам госпитализации

Сроки госпитализации	Группа		p
	Основная, n=56	контрольная n=40	
До 24-х часов, n (%)	33 (58,9%)	21 (52,5%)	0,760
2-4-е сутки, n (%)	17 (30,4%)	13 (32,5%)	
5-7-е сутки, n (%)	6 (10,7%)	6 (15,0%)	

Примечание: использовался хи-квадрат Пирсона.

Всем больным, поступавшим в хирургические стационары, проводилась оценка тяжести состояния по шкале SOFA, первичная экспресс-оценка тяжести острого панкреатита (шкала СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе – 2006 г.), определялся индекс коморбидности Чарлсона.

При поступлении больных в хирургические стационары в обеих группах (n=96) наблюдались следующие симптомы и синдромы: тошнота – у 81 (84,4%) пациента, рвота – в 64 (66,7%) случаях, вздутие живота – у 79 (82,3%) больных, желтуха – в 21 (21,9%) наблюдениях, перитонеальные симптомы – у 43 (44,8%) госпитализированных, энцефалопатия – у 4 (4,2%) пациентов.

Объективная оценка степени риска инфекционных осложнений по представленным шкалам позволила разделить пациентов обеих групп на 2 подгруппы: 1А (основная группа) и 2А (контрольная группа) – с панкреатитом средней, 1Б (основная группа) и 2Б (контрольная группа) – с панкреатитом тяжелой степени тяжести (таблица 29).

Таблица 29 – Оценка тяжести состояния и коморбидности больных с панкреонекрозом.

Показатели	Подгруппы больных с ОП средней степени тяжести			Подгруппы больных с ОП тяжелой степени тяжести		
	1А (n=32)	2А (n=25)	p	1Б (n=24)	2Б (n=15)	p
Индекс Чарлсона, балл, Me [IQR]	1,00 [0,00; 3,00]	2,00 [0,00; 4,00]	0,402	3,00 [1,00; 4,25]	2,00 [0,00; 3,00]	0,091
Исходная оценка по SOFA (балл), M (SD)	8,2 (1,5)	7,6 (1,74)	0,157	10,8 (1,67)	11,21 (2,34)	0,785
Исходная оценка по шкале СПб НИИ СП, Me [IQR]	6,00 [4,00; 6,00]	6,00 [5,00; 6,00]	0,348	6,00 [6,00; 7,00]	6,00 [6,00; 7,00]	0,736

Примечание: p – значимость отличий между основной и контрольной группами, при оценке SOFA использовался t-критерий Стьюдента; при оценке индекса Чарлсон, по шкале СПб НИИ СП использовался U-критерий Манна-Уитни.

Статистически значимых различий по коморбидности и тяжести состояния пациентов между основной и контрольной группами не выявлено (p>0,05).

С целью прогнозирования и профилактики ИПН в группе исследования

использовался алгоритм диагностики, включающий: определение тяжести состояния по шкалам SOFA, СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, исследование HNP-1, УПЛЕЗ, ПМЯЛ, общеклинических анализов, УЗИ, КТ.

В процессе лечения ПН лабораторные показатели имели разную направленность. На момент поступления больные обеих групп получали стандартную базисную терапию, при дальнейшем исследовании ранних маркеров ИПН проводилась коррекция с переходом на оптимизированную комбинированную тактику в основной группе, в контрольной группе лечебно-диагностический алгоритм проводился в соответствии с клиническими рекомендациями.

При анализе предикторов разработанного диагностического алгоритма больных основной группы в период «начало исследования» у 32 пациентов с среднетяжелым течением отмечается умеренное угнетение активности МПО и КБ, при этом наблюдается повышенная активность КФ и ЩФ. У 24 больных этой группы с тяжелым течением ОП имелась другая динамика цитохимической активности, выраженное угнетение МПО и КБ, активность кислой и щелочной фосфатазы значительно повышена (таблица 30).

Таблица 30 – Определение ПМЯЛ, HNP-1 и УПЛЕЗ в крови у больных ПН основной группы в период «начало исследования», n=56

Параметр	Подгруппа 1А (n=32)		Подгруппа 1Б (n=24)		p
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
SOFA, балл	8,2±1,51	7,11-9,84	10,8±1,67	9,20-12,15	0,002
Шкала СПб НИИ СП, балл	6,07±1,23	4,03-6,08	7,06±1,34	6,02-7,09	0,008
МПО	1,39±0,04	1,37-1,40	1,10±0,05	1,08-1,12	<0,001
КБ	1,29±0,03	1,27-1,30	1,00±0,06	0,94-1,04	<0,001
КФ	1,93±0,3	1,92-1,94	2,17±0,03	2,15-2,18	<0,001
ЩФ	1,29±0,04	1,27-1,30	1,51±0,04	1,50-1,52	<0,001
HNP-1, нг/мл	278,50±6,35	275,75- 279,25	295,00±9,67	287,00- 298,25	<0,001
УПЛЕЗ, нг/мл	0,46±0,01	0,46-0,47	0,51±0,01	0,50-0,51	0,341

Примечание: использовался t-критерий Стьюдента.

В контрольной группе получены схожие результаты (таблица 31).

Таблица 31 – Анализ исходной оценки по шкалам SOFA и СРБ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе в контрольной группе больных

Показатели	Подгруппа		p
	2А (n=25)	2Б (n=15)	
SOFA, M±SD [95% ДИ]	7,6±1,74 [6,40–9,12]	11,21±2,34 [8,25–12,47]	< 0,001
Шкала СРБ НИИ СП, M±SD [95% ДИ]	5,72±1,02 [5,30–6,14]	6,40±1,12 [5,78–7,02]	< 0,001

Примечание: использовался t-критерий Стьюдента.

При анализе исходных показателей (количество лейкоцитов, ТЗН, уровень α -амилазы, СРБ и ПКТ) между подгруппами 1А и 2А, 1Б и 2Б статистически значимых различий выявлено не было ($p>0,05$) (таблица 32).

Таблица 32 – Сравнительная характеристика лабораторных показателей основной и контрольных групп больных ПН в период «начало исследования»

Показатель	Подгруппы А			Подгруппы Б		
	1А (n=32)	2А (n=25)	p	1Б (n=24)	2Б (n=15)	p
α -амилаза, M± SD	611,91± 295,49	638,84± 335,53	0,749	711,79± 345,12	709,20± 321,31	0,981
Лейкоциты, Ме [IQR]	11,00 [10,00; 12,00]	11,00 [10,00; 13,00]	0,539	13,00 [12,00; 13,25]	12,00 [11,00; 13,00]	0,093
ТЗН, М (SD)	0,00 (0,00)	0,00 [0,00]	–	0,00 [0,00]	0,00 [0,00]	–
СРБ, (мг/л), Ме [IQR]	179,00 [175,00; 192,25]	186,00 [171,00; 197,00]	0,676	201,00 [195,00; 213,50]	197,00 [189,00; 213,50]	0,563
ПКТ, (нг/мл), Ме [IQR]	1,40 [0,40; 2,00]	1,60 [0,30; 1,90]	0,751	1,70 [0,50; 2,30]	1,80 [0,40; 2,60]	0,642

Примечание: применялся t-критерий Стьюдента; U-критерий Манна-Уитни.

Пациенты со средней степенью тяжести были госпитализированы в хирургическое отделение. Больные с тяжелым панкреатитом получали интенсивную терапию в отделениях реанимации с использованием разработанного лечебного протокола.

На фоне проводимых лечебных мероприятий отмечались постепенное нарастание активности МПО, КБ и снижение КФ и ЩФ в обеих подгруппах.

На 5-е и 6-е сутки в подгруппах 1Б и 2Б было зафиксировано по одному летальному исходу – 1,8% и 2,5% соответственно среди пациентов с тяжёлым течением острого деструктивного панкреатита.

Концентрация HNP-1, УПЛЕЗ в подгруппе 1Б имела статистически значимую тенденцию к нарастанию по отношению к подгруппе 1А (таблица 33). В соответствии с прогностическими шкалами у 29 больных оценивали ОП как средней степени тяжести, а у 26 – как тяжёлый панкреатит. Повышение предикторов HNP-1 и УПЛЕЗ до значений $330,88 \pm 10,33$ и $0,57 \pm 0,02$ нг/мл, соответственно, сигнализировали о прогрессировании воспалительного процесса, нарастании интоксикации, обширных зонах деструкции ПЖ и/или парапанкреатической клетчатки, а также о высоком риске развития инфекционных осложнений у больных 1Б подгруппы, что явилось показанием для перехода к оптимизированной комбинированной тактике лечения.

Таблица 33 – Показатели ПМЯЛ, HNP-1 и УПЛЕЗ в крови у больных основной группы с панкреонекрозом на 7-е сутки госпитализации

Параметр	1А (n=29)		1Б (n=26)		p
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
SOFA, балл	10,34±1,73	8,64–11,53	11,55±2,14	9,34–13,12	<0,001
Шкала СПБ НИИ СП, балл	6,25±0,92	5,92–6,58	7,33±0,76	7,01–7,65	<0,001
МПО	1,50±0,05	1,48–1,52	1,20±0,03	1,19–1,21	<0,001
КБ	1,44±0,04	1,43–1,46	1,13±0,03	1,12–1,15	<0,001
КФ	1,81±0,03	1,80–1,82	1,99±0,02	1,98–2,00	<0,001
ЩФ	1,19±0,03	1,18–1,21	1,44±0,04	1,43–1,46	<0,001
HNP-1, нг/мл	217,19±8,62	214,08–220,30	330,88±10,33	326,51–335,24	<0,001
УПЛЕЗ, нг/мл	0,48±0,01	0,47–0,48	0,57±0,02	0,56–0,58	<0,05

Примечание: использовался t-критерий Стьюдента.

В контрольной группе при экспресс-оценке по шкалам тяжести состояния на 7-е сутки также установлены статистически значимые различия между подгруппами 2А и 2Б ($p < 0,001$) (таблица 34).

Таблица 34 – Определение тяжести состояния больных ПН в контрольной группе на 7-е сутки госпитализации

Показатели	Подгруппа		p
	2А (n=21)	2Б (n=18)	
SOFA, M±SD [95% ДИ]	9,16±1,89 [8,18–11,74]	12,47±1,55 [8,75–14,17]	< 0,001
Шкала СПБ НИИ СП, M±SD [95% ДИ]	6,20±0,76 [5,88–6,52]	7,27±1,03 [6,69–7,84]	< 0,001

Примечание: использовался t-критерий Стьюдента.

Анализ лабораторных показателей в изучаемых группах представлен в таблице 35. При статистическом анализе в подгруппах 1А и 2А установлены различия между группами по уровню α -амилазы в крови ($p=0,009$), а в подгруппах 1Б и 2Б – статистически значимые различия в уровнях лейкоцитов ($p=0,003$).

Таблица 35 – Сравнительная характеристика лабораторных показателей больных с ПН основной и контрольных групп на 7-е сутки

Показатель	Подгруппы А			Подгруппы Б		
	1А (n=29)	2А (n=21)	p	1Б (n=26)	2Б (n=18)	p
α -амилаза, M±SD	186,84 ± 38,07	162,44 ± 27,19	0,009	178,50 ± 51,59	164,20 ± 49,45	0,398
Количество лейкоцитов, Me [IQR]	12,00 [11,75; 13,00]	12,00 [11,00; 14,00]	0,960	15,00 [14,00; 15,25]	16,00 [15,00; 17,00]	0,003
ТЗН, (%), M (SD)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	–	0,00 [0,00; 25,00]	0,00 [0,00; 12,50]	0,665
СРБ, мг/л, Me [IQR]	154,00 [141,75; 158,25]	149,00 [144,00; 151,00]	0,106	153,79 (12,20)	161,27 (20,41)	0,214
ПКТ, (нг/мл), Me [IQR]	1,50 [0,30; 2,10]	1,40 [0,40; 2,00]	0,310	2,30 [0,70; 3,00]	2,5 [0,60; 2,90]	0,121

Примечание: применялся t-критерий Стьюдента; U-критерий Манна-Уитни.

В подгруппе 1Б на 9-е сутки госпитализации зарегистрирован 1 (1,8%) летальный исход, обусловленный развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

К 11-м суткам наблюдения направленность динамики показателей ПМЯЛ имела картину, аналогичную 7-му дню, но в 1Б подгруппе была менее выраженная тенденция (таблица 36). Концентрация HNP-1, УПЛЕЗ в подгруппе 1Б продолжала

повышаться, при этом у 12 больных использование оптимизированной тактики лечения позволило предупредить нарастание концентрации предикторов. Эту категорию больных выделили в подгруппу 1В.

Проведено сравнение лабораторных показателей и оценка тяжести состояния пациентов в подгруппах 1А, 1Б и 1В. Маркеры HNP-1 и УПЛЕЗ, имея высокую корреляционную связь между собой хорошо отражали динамику тяжести течения заболевания и распространенность некроза ПЖ, что дополнительно подтверждено шкалами экспресс-оценки тяжести состояния SOFA, СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе и данными УЗИ и КТ.

При клиническом наблюдении у пациентов подгруппы 1В отмечалась некоторая положительная динамика на фоне проводимого лечения. Снижение болевого синдрома у 10 (83,3%) пациентов, появление активной кишечной перистальтики в 5 (41,7%) наблюдениях, уменьшение иктеричности склер у 3 (25%) больных свидетельствовали о положительной динамике заболевания.

Таблица 36 – Определение ПМЯЛ, HNP-1 и УПЛЕЗ в крови у больных основной группы с ПН на 11-е сутки, n=56

Параметр	1А (n=27)		1Б (n=15)		1В (n=12)		p
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
SOFA, балл	9,24±1,76	8,30–11,57	12,15±1,17	10,90–13,43	10,26±1,63	9,36–11,55	p _{1А-1Б} < 0,001 p _{1А-1В} =0,035
Шкала СПб НИИ СП, балл	6,06±0,95	5,72–6,40	8,31±0,63	7,93–8,69	6,91±0,83	6,35–7,47	p _{1А-1Б} < 0,001 p _{1А-1В} =0,019
МПО	1,66±0,02	1,65–1,67	1,35±0,02	1,34–1,36	1,41±0,02	1,39–1,42	p _{1А-1Б} < 0,001
КБ	1,52±0,03	1,51–1,54	1,25±0,02	1,24–1,26	1,32±0,03	1,30–1,34	p _{1А-1Б} < 0,001
КФ	1,64±0,04	1,62–1,65	1,86±0,06	1,83–1,90	1,75±0,04	1,72–1,77	p _{1А-1Б} < 0,001
ЩФ	1,08±0,05	1,06–1,09	1,36±0,03	1,34–1,37	1,20±0,03	1,18–1,22	p _{1А-1Б} < 0,001
HNP-1 нг/мл	175,00±6,44	172,68–177,32	349,23±6,02	345,60–352,87	305,82±7,24	300,96–310,68	p _{1А-1Б} < 0,001
УПЛЕЗ нг/мл	0,41±0,02	0,40–0,42	1,19±0,02	1,17–1,20	0,52±0,06	0,48–0,56	p _{1А-1Б} < 0,001

Примечание: использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

В подгруппе 1А у 17 (63%) пациентов также отмечалась положительная динамика в виде улучшения самочувствия, снижения интенсивности боли,

уменьшения диспептических расстройств. У 16 (59,3%) больных отмечалось повышение температуры до фебрильных значений в вечернее время суток.

Клиническая картина у пациентов подгруппы 1Б свидетельствовала о прогрессировании заболевания, нарастании явлений интоксикации, развитии содружественного гидроторакса у 3 (20%) пациентов, еще 6 (46,7%) больных были переведены в реанимационное отделение ввиду развития органной недостаточности.

Разработанный алгоритм прогнозирования и лечения инфицированного острого панкреатита у больных, входящих в основную группу, отражает изменение количества больных в подгруппах 1А, 1Б, 1В на каждом этапе исследования. В контрольной группе при использовании стандартного протокола лечения можно увидеть иную динамику в подгруппах 2А, 2Б, 2В.

В таблице 37 при сравнении степени тяжести состояния пациентов с использованием шкал SOFA и СПБ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе на 11-й день наблюдения в подгруппе 2Б отмечалось больше выраженных органических нарушений по сравнению с подгруппой 2А, при этом были обнаружены значительные статистические различия ($p < 0,001$). На 11-е сутки в подгруппе 2Б зафиксирован 1 (2,5%) летальный исход в отделении реанимации.

Таблица 37 – Определение тяжести состояния у больных ПН контрольной группы на 11-е сутки госпитализации

Показатели	Подгруппа			P
	2А (n=23)	2Б (n=15)	2В (n=0)	
SOFA, M±SD [95% ДИ]	9,40±1,97 [7,72–11,08]	12,37±1,82 [9,79–14,13]	0 [0]	$P_{2А-2Б} < 0,001$ $P_{2А-2Б-2В}$ nan
Шкала СПБ НИИ СП, M±SD [95% ДИ]	6,20±0,87 [5,84–6,56]	8,33±0,62 [7,99–8,68]	0 [0]	$P_{2А-2Б} < 0,001$ $P_{2А-2Б-2В}$ nan

Примечание: использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

Лабораторные показатели (α -амилаза, количество лейкоцитов, ТЗН) в изучаемых подгруппах на 11-е сутки наблюдения статистически значимо не отличались ($p > 0,05$) за исключением С-реактивного белка, который в подгруппе 1А был статистически значимо выше, чем в подгруппе 2А ($p = 0,023$) и

прокальцитонина, который был значительно увеличен в подгруппе 2Б, по отношению к 1Б ($p=0,041$) (таблица 38).

Таблица 38 – Сравнительная характеристика лабораторных показателей больных с ПН основной и контрольных групп на 11-е сутки

Показатель	Подгруппы А			Подгруппы Б			Подгруппы В		
	1А (n=27)	2А (n=23)	p	1Б (n=15)	2Б (n=15)	p	1В (n=12)	2В (n=0)	p
α -амилаза, М± SD	134,47± 34,82	140,72± 43,02	0,547	82,62± 25,37	102,87± 32,05	0,078	116,00 [96,50; 128,50]	0 [0]	–
Количество лейкоцитов, Ме [IQR]	13,00 [13,00; 14,00]	13,00 [12,00; 14,00]	0,139	17,00 [15,00; 17,00]	17,00 [16,00; 19,50]	0,222	116,00 [96,50; 128,50]	0 [0]	–
ТЗН, Ме [IQR]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,492	0,00 [0,00; 25,00]	0,00 [0,00; 37,50]	0,780	0,00 [0,00; 25,00]	0 [0]	–
СРБ, мг/л, М (SD)	113,34 (9,89)	107,04 (10,33)	0,023	173,85 (12,68)	162,07 (19,36)	0,073	150,45 (6,74)	0 [0]	–
ПКТ, (нг/мл), Ме [IQR]	1,20 [0,20; 1,60]	1,30 [0,30; 1,80]	0,235	5,30 [2,40; 7,60]	9,60 [3,10; 14,70]	0,041	1,90 [1,70; 2,40]	0 [0]	–

Примечание: применялся t-критерий Стьюдента; U-критерий Манна-Уитни.

Динамическое изменение содержания ферментов на 15-е сутки у больных 1А и 1В подгрупп имелo схожую направленность. После умеренного угнетения в 1А подгруппе активность МПО и КБ продолжала повышаться, а КФ и ЩФ, наоборот, снижалась после умеренного повышения в первые дни заболевания. Подгруппа 1В имела аналогичную динамику, но степень активности внутриклеточного белка ПМЯЛ была ниже, так как в первые сутки заболевания у этих больных отмечались значительное угнетение МПО, КБ и повышение КФ и ЩФ. HNP-1 и УПЛЕЗ снижались во всех подгруппах, что свидетельствовало о положительной динамике заболевания и эффективности комплекса профилактики гнойных осложнений.

В 1Б подгруппе после выраженного угнетения МПО, КБ и значительного возрастания активности КФ, ЩФ в первые дни болезни активность ферментов направлена на нормализацию показателей, но значительно слабее, чем в 1А и 1В подгруппах. Значения HNP-1 и УПЛЕЗ продолжали нарастать, что говорило о высоком риске развития ИО (таблица 39).

Таблица 39 – Определение ПМЯЛ, АМП и УПЛЕЗ в крови у больных ПН основной группы на 15-е сутки, n=56

Параметр	1А (n=29)		1Б (n=10)		1В (n=15)		P
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
SOFA, балл	8,41±1,82	7,08–10,54	13,36±2,15	11,25–15,37	9,47±1,76	8,41–10,04	p _{1А-1Б} = 0,008 p _{1А-1В} = 0,019
Шкала СПб НИИ СП, балл	5,00	3,00–7,00	10,00	8,00–11,00	6,00	4,00–7,00	p _{1А-1Б} = 0,031
МПО	1,74±0,01	1,73-1,75	1,47±0,02	1,46-1,48	1,57±0,04	1,53-1,61	p _{1А-1Б} <0,001
КБ	1,69±0,06	1,63-1,75	1,36±0,05	1,32-1,41	1,45±0,07	1,39-1,51	p _{1А-1Б} <0,001
КФ	1,52±0,03	1,49-1,55	1,74±0,05	1,67-1,78	1,63±0,07	1,57-1,67	p _{1А-1Б} <0,001
ЩФ	0,97±0,04	0,92-1,00	1,31±0,07	1,25-1,35	1,1±0,02	1,10-1,13	p _{1А-1Б} <0,001
ННР-1 нг/мл	141,2±7,1	133,4-147,6	372,3±6,9	366,2-376,5	284,3±20,6	265,1-297,7	p _{1А-1Б} <0,001
УПЛЕЗ нг/мл	0,31±0,06	0,24–0,37	1,55±0,03	1,54–1,57	0,47±0,05	0,43–0,52	p _{1А-1Б} <0,001

Примечание: использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

При анализе тяжести состояния больных с ПН с применением шкалы SOFA на 15-й день наблюдения в подгруппах 2А и 2Б контрольной группы (таблица 40), установлены значительные различия (p<0.001). Аналогичные данные получены при анализе степени тяжести по шкале СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе на 15-й день в подгруппах 2А и 2Б (p<0,001).

Таблица 40 – Определение тяжести состояния больных с ПН контрольной группы на 15-е сутки госпитализации

Показатели	Подгруппа			P
	2А (n=21)	2Б (n=17)	2В (n=0)	
SOFA, Me [Q ₁ -Q ₃]	8,00 [7,00–9,00]	14,00 [11,50–16,50]	0 [0]	P _{2А-2Б} <0,001 P _{2А-2Б-2В} nan
Шкала СПб НИИ СП, Me [Q ₁ -Q ₃]	6,00 [4,00–6,00]	9,00 [9,00–9,50]	0 [0]	P _{2А-2Б} <0,001

Примечание: применялся U-критерий Манна-Уитни.

В результате сравнения лабораторных маркеров на пятнадцатый день (таблица 41) выявлено статистически значимое различие между подгруппами 1А и

1Б в показателях лейкоцитов ($p < 0,001$, U-критерий Манна-Уитни) и содержании прокальцитонина между подгруппами 1Б и 2Б ($p = 0,036$, t-критерий Стьюдента). В остальных подгруппах статистически значимых изменений не установлено.

Таблица 41 – Сравнительная характеристика лабораторных показателей у больных основной и контрольной групп на 15-е сутки госпитализации

Показатель	Подгруппы А			Подгруппы Б			Подгруппы В		
	1А (n=29)	2А (n=21)	p	1Б (n=10)	2Б (n=17)	p	1В (n=15)	2В (n=0)	p
α-амилаза, М±SD	60,41± 15,36	54,36± 13,75	0,129	71,00 [63,00; 82,00]	75,00 [57,00; 88,50]	0,580	60,00± 22,05	0 [0]	–
Количество лейкоцитов, Ме [IQR]	11,00 [11,00; 12,00]	13,00 [12,00; 13,00]	< 0,001	18,31 (2,14)	18,67 (1,54)	0,611	13,00 [13,00; 13,50]	0 [0]	–
ТЗН, Ме [IQR]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,955	0,00 [0,00; 25,00]	25,00 [0,00; 37,50]	0,726	0,00 [0,00; 12,50]	0 [0]	–
СРБ, (мг/л), Ме [IQR]	74,50 [67,75; 83,25]	84,00 [72,00; 88,00]	0,166	179,46 (17,76)	171,40 (16,59)	0,226	138,64 (24,78)	0 [0]	–
ПКТ, (нг/мл), Ме [IQR]	0,75 [0,10; 1,10]	0,80 [0,20; 1,00]	0,745	4,1 [2,40; 8,50]	6,7 [3,50; 10,80]	0,036	1,6 [0,90; 1,80]	0 [0]	–

Примечание: применялся t-критерий Стьюдента; U-критерий Манна-Уитни.

Обследование и лечение больных с острым деструктивным панкреатитом к 19-м суткам позволило оценить проводимую профилактику и оптимизированную комплексную терапию, о чем свидетельствуют полученные данные таблиц. Клиническая картина ОДП в подгруппах 1А и 1В на текущий период наблюдения характеризовалась снижением болевого синдрома у 15 (50%) и 6 (54,5%) пациентов, нормализацией температуры у 21 (70%) и 5 (45,5%) человек, отсутствием вздутия живота и активацией кишечной перистальтики у 19 (63,3%) и 6 (54,5%) больных соответственно, в то время как в подгруппе 1Б отмечались признаки прогрессирования воспалительного процесса и развития гнойных осложнений, появление перитонеальных симптомов у 4 (30,8%)

госпитализированных, выраженной энцефалопатии в 5 (38,5%) случаях, стойкий парез кишечника отмечался у 7 (58,3%) больных, гектическая лихорадка сохранялась у 10 (76,9%) пациентов.

Больные 1А и 1В подгрупп имели активность ПМЯЛ, приближающуюся к нормальным значениям (таблица 42).

Таблица 42 – Определение ПМЯЛ, HNP-1 и УПЛЕЗ в крови у больных ПН основной группы на 19-е сутки, n=56

Параметр	1А (n=30)		1Б (n=13)		1В (n=11)		Р
	М±SD	95% ДИ	М±SD	95% ДИ	М±SD	95% ДИ	
SOFA, балл	6,17±1,94	4,53–8,21	14,72±2,56	11,30–16,22	7,13±1,78	6,50–9,36	$p_{1А-1Б} < 0,001$ $p_{1В-1Б} = 0,002$
Шкала СПБ НИИ СП, балл	4,00	3,00–4,00	10,00	10,00–11,00	4,00	4,00–5,00	$p_{1А-1Б} < 0,001$
МПО	2,30±0,03	2,29–2,32	1,59±0,03	1,56–1,61	1,72±0,02	1,71–1,74	$p_{1А-1Б} < 0,001$
КБ	2,04±0,03	2,02–2,06	1,49±0,03	1,46–1,50	1,62±0,02	1,60–1,65	$p_{1А-1Б} < 0,001$
КФ	1,09±0,03	1,07–1,12	1,62±0,04	1,59–1,65	1,58±0,04	1,54–1,60	$p_{1А-1Б} < 0,001$
ЩФ	0,76±0,02	0,74–0,78	1,24±0,02	1,23–1,26	0,94±0,03	0,91–0,96	$p_{1А-1Б} < 0,001$
HNP-1 нг/мл	68,2±3,5	64,38–70,25	389,0±4,1	385,00–392,00	248,0±6,8	235,00–252,50	$p_{1А-1Б} < 0,001$
УПЛЕЗ нг/мл	0,21±0,01	0,20–0,22	1,76±0,01	1,75–1,76	0,41±0,01	0,40–0,42	$p_{1А-1Б} < 0,001$

Примечание: использовался t-критерий Стьюдента.

В 1В подгруппе эти значения значительно отличались от показателей здоровых людей. Увеличение концентрации ферментов HNP-1 в 6 раз и УПЛЕЗ в 9 раз выше нормы, тяжесть состояния по SOFA и СПБ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе соответственно отражали нарастание интоксикации, прогрессирование воспалительного процесса и развитие гнойных осложнений.

Данные, представленные в таблице 43, позволили провести оценку тяжести состояния по шкалам на 19-й день исследования. В контрольной группе выявлены статистически значимые различия при сравнении подгрупп 2А, 2Б и 2В ($p < 0,001$).

Таблица 43 – Определение тяжести состояния больных ПН контрольной группы на 19-е сутки госпитализации

Показатели	Подгруппа			p
	2А (n=20)	2Б (n=15)	2В (n=3)	
SOFA, Ме [IQR]	6,50 [5,25; 7,00]	14,00 [11,50; 17,00]	8,00 [7,50; 9,50]	$p_{2А-2Б} < 0,001$ $p_{2Б-2А} < 0,001$
Шкала СПб НИИ СП, Ме [IQR]	4,00 [3,00; 4,00]	10,00 [9,00; 10,50]	5,00 [4,50; 5,50]	$p_{2А-2Б} < 0,001$ $p_{2Б-2В} < 0,001$

Примечание: применялся U-критерий Манна-Уитни.

При оценке уровней лабораторных маркеров на 19-е сутки (таблица 44) статистически значимых различий между изучаемыми подгруппами не было установлено.

Таблица 44 – Сравнительная характеристика лабораторных показателей больных ПН основной и контрольных групп на 19-е сутки госпитализации

Показатель	Подгруппы А			Подгруппы Б			Подгруппы В		
	1А (n=30)	2А (n=20)	p	1Б (n=13)	2Б (n=15)	p	1В (n=11)	2В (n=3)	p
α-амилаза, М±SD	56,47±17,40	55,05±19,39	0,779	59,15±11,77	61,60±27,08	0,755	54,55±26,14	39,00±14,93	0,352
Уровень лейкоцитов, Ме [IQR]	10,00 [9,00; 11,00]	10,00 [9,25; 11,00]	0,283	20,00 [19,00; 23,00]	21,00 [20,00; 23,50]	0,327	10,82 (2,04)	11,67 (2,08)	0,537
ТЗН, (%), М (SD)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	–	0,00 [0,00; 50,00]	25,00 [0,00; 50,00]	0,406	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	–
СРБ, (мг/л), М (SD)	37,44 (12,84)	40,64 (11,73)	0,356	177,00 [170,00; 181,00]	184,00 [175,00; 190,00]	0,159	55,27 (20,24)	39,33 (14,74)	0,232
ПКТ, (нг/мл), Ме [IQR]	0,40 [0,10; 0,80]	0,55 [0,10; 0,90]	0,569	8,30 [2,80; 12,00]	9,70 [4,10; 13,00]	0,231	1,30 [0,80; 1,50]	1,20 [0,60; 1,40]	0,846

Примечание: применялся t-критерий Стьюдента; U-критерий Манна-Уитни.

4.2. Инструментальные методы исследования больных панкреонекрозом

Методы лучевой диагностики, такие как компьютерная томография и ультразвуковое исследование, позволяют уточнить семиотику острого панкреатита. Эти исследования позволяют диагностировать изменения в

поджелудочной железе, но выявить развитие инфекционного процесса могут на поздних этапах.

Всем больным, поступившим с клиникой острого панкреатита, проводилось УЗИ органов брюшной полости. В динамике оценивали сонографические изменения в ПЖ и окружающей клетчатке с применением УЗИ и КТ в сочетании с лабораторными методами исследования (таблица 45).

Таблица 45 – Данные УЗИ у больных ПН в период «начало исследования» (n=96)

УЗ-признак	Группы исследования			
	Основная (n=56)		Контрольная (n=40)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Увеличение размеров ПЖ	56	100	40	100
Эхоструктура:				
- диффузно неоднородна	39	63,6	28	70,0
- очаговые поражения	5	8,9	2	5,0
- анэхогенные образования	12	21,4	10	25,0
Контур ПЖ:				
- четкий	4	7,1	2	5,0
- нечеткий	52	92,9	38	95,0
Жидкостные образования:				
- в сальниковой сумке	18	31,2	15	37,5
- в брюшной полости	6	10,7	3	7,5
- в забрюшинном пространстве	4	7,1	2	5,0

При УЗИ органов брюшной полости у обследуемых больных на момент госпитализации в обеих группах выявлено увеличение размеров ПЖ.

Компьютерная томография с контрастным усилением является «золотым стандартом» исследования в панкреатологии. Обследование двух групп пациентов было проведено на 5-7 день после поступления в стационар с целью выявления степени и типа повреждения ПЖ и парапанкреатической клетчатки. Результаты КТ представлены в таблице 46.

Таблица 46 – КТ-семиотика ПН у больных основной и контрольной групп на 5-е сутки течения заболевания (n=96)

КТ-признак	Группы исследования			
	Основная (n=56)		Контрольная (n=40)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Увеличение параметров ПЖ:				
- умеренно	10	17,9	7	17,5
- существенно	46	82,2	33	82,5
Снижение плотности ПЖ	38	67,9	29	7,5
Нечеткость контуров	55	98,2	37	92,5
Жидкостные образования:				
- в сальниковой сумке	41	73,2	28	70,0
- в брюшной полости	9	16,0	7	17,5
- в забрюшинном пространстве	6	10,7	5	12,5

4.3. Малоинвазивные вмешательства в асептическую фазу заболевания

Использование консервативных мероприятий в профилактике ИО у больных ОП является одним из первых этапов в предупреждении развития септических состояний. Малоинвазивные хирургические вмешательства представляют важный этап в купировании воспалительного процесса посредством удаления острых жидкостных скоплений ферментативного перитонита. Выполнение пункционно-дренирующих вмешательств при жидкостных скоплениях диаметром более 15 см препятствует продолжительному воздействию агрессивных сред на окружающую панкреатическую и парапанкреатическую клетчатку, повышению внутрибрюшного давления. Обоснованная лапароскопическая санация брюшной полости с удалением скоплений перитонеального экссудата позволяет на ранних этапах предупреждать прогрессирование некротических процессов.

В начальной стадии заболевания показаниями для хирургического вмешательства служили острый деструктивный холецистит при остром панкреатите и стерильный ПН с явлениями прогрессирующего синдрома полиорганной недостаточности. Отсутствие положительного эффекта от

комплексной консервативной терапии обычно проявлялось при обширных жидкостных скоплениях или "ферментативном" перитоните. Нарастание концентрации HNP-1 более чем в 4 раза и УПЛЕЗ в 2,5 раз выше нормы. Снижение лейкоцитарной активности МПО и КБ на 54 и 48,5 % к 1-7 суткам развития панкреонекроза. Повышение активности нейтрофильных лейкоцитов КФ и ЩФ на 94 и 97 % к 1-7 суткам развития панкреонекроза.

Важнейшими принципами операции являются эвакуация жидкости и обеспечение полноценного дренирования.

Осложнения представлены в таблице 47, которые выявлены при исследовании групп.

Таблица 47 – Осложнения, диагностированные в асептическую фазу панкреонекроза, у больных основной и контрольной групп

Осложнения в 1 фазу заболевания	Основная группа (n=56)	Контрольная группа (n=40)	p
ОЖС ограниченные	32 (57,1%)	20 (50,0%)	0,489
ОЖС распространенные	12 (21,4%)	16 (40,0%)	0,049
Выпот в брюшную полость	31 (55,4%)	30 (75,0%)	0,049

Примечание: использовался хи-квадрат Пирсона.

Статистическая значимость была установлена при сравнении основной и контрольной групп по частоте распространенных ОЖС и выпота в брюшную полость ($p < 0,001$, хи-квадрат Пирсона).

В асептическую фазу заболевания в основной группе 24 (42,9%) пациентам выполнены малоинвазивные хирургические вмешательства (таблица 48). Показанием для проведения пункционных манипуляций под УЗ/КТ - навигацией служило наличие жидкостных образований объемом 300 мл и более с использованием игл диаметром G18-20. Крупные жидкостные образования более 15 см в диаметре, наличие билиарной гипертензии купировали путем введения дренажей по методу Сельдингера и стилет-катетеров.

Таблица 48 – Лечебные мероприятия, проведенные в 1-ую фазу заболевания, у больных с панкреонекрозом основной и контрольной групп, n=96

Лечебная тактика	Основная группа (n=56)	Контрольная группа (n=40)
Без оперативных вмешательств (консервативное лечение)	32 (57,1%)	29 (72,5%)
Пункционные вмешательства под УЗ/КТ навигацией	13 (23,2%)	5 (12,5%)
Дренирующие вмешательства под УЗ/КТ навигацией	8 (14,3%)	4 (10%)
Лапароскопическое дренирование	3 (5,4%)	2 (5%)

В контрольной группе малоинвазивные вмешательства выполнены у 11 (27,5%) больных, что свидетельствует о более ограниченном использовании инвазивных методик в асептическую фазу заболевания при традиционном подходе.

Проводимые малоинвазивные вмешательства позволили предупредить развитие инфекционных осложнений у 11 (19,6%) больных панкреонекрозом, о чем свидетельствуют результаты лабораторно-инструментальных исследований.

По результатам компьютерной томографии к 19 суткам у больных с тяжелыми формами панкреонекроза наблюдались признаки развития гнойных процессов в основной и контрольной группах в 3,7 и 7,9% соответственно (таблица 49).

Таблица 49 – Данные КТ на 19-е сутки исследования у больных ПН

КТ-признак	Основная группа (n=54)			Контрольная группа (n=38)		
	1А (%)	1Б (%)	1В (%)	2А (%)	2Б (%)	2В (%)
Увеличение размеров ПЖ	30 (55,6%)	13 (24,1%)	11 (20,4%)	20 (52,6%)	15 (39,5%)	3 (7,9%)
Снижение плотности ПЖ	5 (9,3%)	13 (24,1%)	3 (5,6%)	7 (18,4%)	14 (36,8%)	3 (7,9%)
Нечеткость контуров	2 (3,7%)	9 (16,7%)	1 (1,9%)	2 (5,3%)	11 (28,9%)	2 (5,3%)
Жидкостные образования: в сальниковой сумке в брюшной полости в забрюшинном пространстве	21 (38,9%)	7 (13%)	4 (7,4%)	15 (39,5%)	8 (21,1%)	1 (2,6%)
	8 (14,8%)	11 (20,4%)	3 (5,6%)	10 (26,3%)	13 (32,4%)	2 (5,3%)
	5 (9,3%)	6 (11,1%)	7 (13%)	4 (10,5%)	11 (28,9%)	1 (2,6%)
Газ в проекции ПЖ	0	2 (3,7%)	0	0	3 (7,9%)	0

Результаты исследования предикторов инфекционных осложнений панкреонекроза в сочетании с лучевыми методами диагностики отражают эффективность проводимого комплекса консервативной терапии и малоинвазивных вмешательств у 11 (20,4%) больных, составляющих подгруппу 1В основной группы (таблица 50).

Таблица 50 – Изменение содержания предикторов воспаления в крови у больных подгруппы 1В основной группы (n=11).

Параметр	1В (n=11)		Показатель у здоровых людей		p
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
SOFA, балл	7,1±1,74	6,50–9,36	–	–	–
Шкала СПБ НИИ СП, балл	4,00	4,00–5,00	–	–	–
МПО	1,72±0,02	1,71–1,74	2,31±0,03	2,30–2,32	<0,001
КБ	1,62±0,02	1,60–1,65	2,04±0,02	2,03–2,04	<0,001
КФ	1,58±0,04	1,54–1,60	1,1±0,04	1,10–1,11	<0,001
ЩФ	0,94±0,03	0,91–0,96	0,75±0,02	0,75–0,76	<0,001
ННР-1 нг/мл	248±6,8	235,00–252,50	67,5±4,3	63,14–70,58	<0,001
УПЛЕЗ нг/мл	0,41±0,01	0,40–0,42	0,2±0,01	0,19–0,21	<0,001

Примечание: применялся критерий Уилкоксона.

4.4. Хирургическое лечение инфицированного панкреонекроза

Хирургические вмешательства при развитии инфицированных форм ПН остаются ведущим методом лечения на сегодняшний день. Выбор тактики оперативного вмешательства, его сроки продолжают вызывать дискуссии, что связано с многообразием клинических форм ОДП, большим арсеналом высокотехнологичных методов лечения [42, 63, 92, 93, 134]. В рамках традиционного понятия "инфицированный панкреонекроз" имеется широкий спектр клинико-патоморфологических форм панкреатической инфекции: от единичных ограниченных инфицированных очагов панкреатической деструкции до распространенных септических флегмон брюшинного пространства. Главной целью данного исследования является определение оптимальной хирургической

тактики лечения пациентов с инфицированным панкреонекрозом.

Проведенный комплекс лечебно-профилактических мероприятий не позволил у 13 (23,2%) пациентов основной и 15 (37,5%) больных контрольной групп с ПН предупредить развитие гнойно-септических осложнений. В основной группе больных развилось 19, а в контрольной – 24 осложнения инфекционного характера (таблица 51).

Таблица 51 – Гнойные осложнения ПН, развившиеся у больных основной и контрольной групп

Осложнение	Основная группа (n=13)		Контрольная группа (n=15)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Абсцесс сальниковой сумки	8	61,5	6	40
Панкреатогенный абсцесс	6	42,6	7	46,7
Флегмона забрюшинного пространства	2	15,4	6	40
Распространенный гнойный перитонит	3	23,1	5	33,3

Хирургическое лечение инфицированных форм панкреонекроза требовало дифференцированного подхода. Наличие гнойных очагов являлось абсолютным показанием к выполнению хирургических вмешательств. В основной группе приоритетным направлением оставалось использование малоинвазивных пункционно-дренирующих вмешательств. Обширные гнойно-некротические образования дренировались с применением комбинированных или гибридных оперативных пособий ($p > 0,05$) (таблица 52).

Таблица 52 – Варианты хирургического лечения инфицированного панкреонекроза у больных основной и контрольной групп

Лечебная тактика	Основная группа (n=13)	Контрольная группа (n=15)	p
Пункционно-дренирующие вмешательства	5 (38,4%)	1 (6,7%)	0,034
Комбинированные операции	2 (15,4%)	4 (26,7%)	0,182
Гибридные операции	4 (30,8%)	2 (13,3%)	0,300
Открытые операции	2 (15,4%)	8 (53,3%)	0,037

Примечание: применялся критерий Фишера.

В контрольной группе более половины – 8 (53,3%) больных ИПН перенесли открытые хирургические вмешательства, в то время как в основной группе их было 2 (15,4%) ($p < 0,05$).

Отграниченные гнойные очаги в сальниковой сумке и поджелудочной железе оперированы с использованием малоинвазивных вмешательств в обеих группах под УЗ- или КТ-навигацией. Малоинвазивные пункционно-дренирующие пособия выполнены 5 (38,5%) больным основной группы, являясь первичным и окончательным методом вмешательства. В группе контроля у 1 (6,7%) пациента имелся аналогичный результат.

Современные тенденции в лечении некротического панкреатита и парапанкреатических флегмон предполагают минимизацию операционной травмы. С этой целью широко используются различные миниинвазивные методики. Вмешательства выполняются под местной анестезией, а благодаря малой травматичности могут применяться у самой тяжелой категории больных. В настоящее время применение транскутанных пункционно-дренирующих вмешательств под лучевым контролем сопряжено с такой проблемой как необходимость последующего расширения хирургического доступа в случае необходимости смены трубчатых катетеров на более крупные по диаметру, а также создание условий для проведения чресфистульной ревизии с инструментальной секвестрэктомией.

Для решения поставленных задач, нами предложено устройство (патент № 2824283), которое может быть использовано в данных клинических случаях. Предлагаемое устройство для расширения хирургического доступа представлено на рисунке 27.

Устройство состоит из разъемной двухсоставной гильзы 1 с суживающим дистальным кольцом 2 и наружной шнековой резьбой 3, первой пластины 4 с отверстием для регулировочного винта 5 и втулкой со стопорной шайбой 6, второй пластины 7 с отверстием для регулировочного винта 8 и отверстиями 9 и 10 для направляющей скобы 11, регулировочного винта 12 с барашковой ручкой 13.

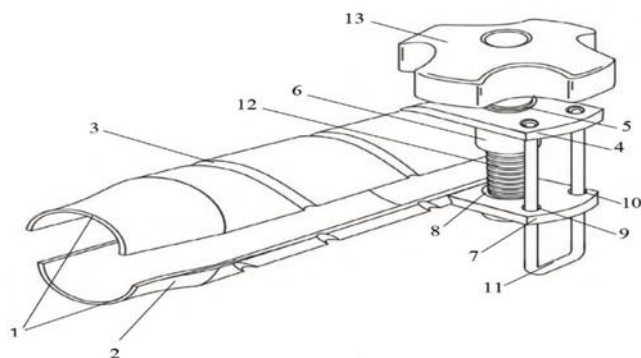


Рисунок 27 – Устройство для расширения хирургического доступа

Одной из проблем при выполнении малоинвазивных вмешательств продолжает оставаться выбор оптимальных способов и технических решений для адекватного дренирования очагов деструкции и эвакуации секвестров.

Эффективность применяемых методик значительно снижается при нестандартных ситуациях, в тех случаях, когда гнойная полость имеет сложную форму либо содержит крупные секвестры. В процессе миниинвазивных операций применяется стандартная техника дренирования с высокой эффективностью, которая обеспечивает эвакуацию жидкости из гнойника. Но в последующем для эффективного и убедительного удаления секвестров зачастую приходится выполнять лапаротомию с некрсеквестрэктомией.

Для адекватной санации сальниковой сумки и парапанкреатических флегмон нами разработано устройство для фрагментации и извлечения крупных секвестров, которое можно использовать в процессе чресфистульной санации замкнутых полостей сложной формы при наличии в них сгустков и гнойно-некротических масс (патент № 2824281).

На рисунке 28 представлено устройство для фрагментации и извлечения секвестров в сомкнутом состоянии, где 1–упорная рукоятка, 2–рукоятка дисковая подвижная, 3–пружина цилиндрическая, 4–прижимная втулка, 5–пружина пластинчатая, 6–бранши, 7–X-образное пересечение обратного хода, 8–зажимные губки, 9–зубчатые насечки.

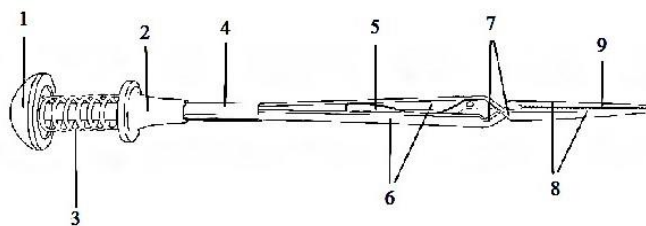


Рисунок 28 – Устройство для фрагментации и извлечения секвестров

В ходе лечения больных с ИПН в основной и контрольной группах проведено 143 микробиологических исследований, была обнаружена как моноинфекция в 51% и 44% посевов соответственно, так и значительное количество микробных ассоциаций. После выполнения первичных хирургических вмешательств, санации гнойных очагов и их дренирования преобладали грамотрицательные бактерии: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis* (таблица 53).

Таблица 53 – Результаты микробиологического исследования больных с ИПН

Возбудитель	Основная группа (n=13)			Контрольная группа (n=15)		
	Периоды выполнения бактериологических исследований					
	0-15 сут.	16-25 сут.	26-35 сут.	0-15 сут.	16-25 сут.	26-35 сут.
<i>Escherichia coli</i>	3*	5*	3*	4*	7*	5*
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2*	4	2	3	4*
<i>Proteus mirabilis</i>	2	4	3	1	5	3
<i>Klebsiella pneumonia</i>	4*	4*	3	4*	6*	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	5	4*	2	7	5*
<i>Candida albicans</i>	–	1	1	–	2	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	2*	2	1	3*	2*
<i>Acinetobacter baumannii</i>	–	4*	2*	–	1	3*
<i>Streptococcus. spp</i>	–	1	1	1	2*	2
Всего	62			81		

Примечание: * – микробные ассоциации.

В процессе проводимого лечения представители грамотрицательной флоры

сменялись в более поздние сроки на госпитальные, антибиотикорезистентные штаммы: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*. Полимикробные ассоциации микроорганизмов определялись у 49% в основной и 56% в контрольной группах, представлены: *Escherichia coli* + *Pseudomonas aeruginosa* + *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli* + *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumonia* + *Pseudomonas aeruginosa*.

При анализе антибиотикочувствительности наиболее эффективными для грамотрицательной флоры были препараты группы карбапенемов (Имипенем 75%) фторхинолоны (Ципрофлоксацин 67%) аминогликозиды (Гентамицин 65%), для грамположительной – карбопенемы (Меропенем 81%). Наиболее резистентными (80%) к антибактериальным средствам оказались *Streptococcus. spp*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumonia*.

Клинический пример 1

У **больной К.**, 67 лет после холецистэктомии и дренирования биломы в ГБУЗ СК «ГКБ СМП» г. Ставрополя в послеоперационном периоде отмечалось желчеистечение. По результатам МСКТ, выявлена стриктура терминального отдела холедоха. Выполнены РХПГ, ЭПСТ, стентирование холедоха. В послеоперационном периоде с первых суток у пациентки отмечалась неоднократная рвота, боль в эпигастральной области, напряжение мышц передней брюшной стенки. При лабораторном исследовании концентрация УПЛЕЗ в сыворотке крови составила 1,1 нг/мл, а ННР-1 – 330 нг/мл, уровень лейкоцитов – $17,3 \times 10^9/\text{л}$. По данным УЗИ, на 2-е сутки обнаружены анэхогенные жидкостные скопления в забрюшинном пространстве, установлен диагноз «острый деструктивный панкреатит».

Далее выполнялось последовательно дренирование жидкостных скоплений в забрюшинном пространстве под УЗ-навигацией, в послеоперационном периоде – по дренажам из забрюшинного пространства до 150 мл гнойного отделяемого за сутки. Последовательно проводились замены дренажей с увеличением диаметра (с 12 СН до 18 СН).

Пациентка получала комплексную консервативную терапию. Выполнялась КТ в динамике, проводилась адаптация дренажей в зоне скопления свободной жидкости (рисунок 29).



Рисунок 29 – Адаптация дренажей в зоне скопления жидкости у больной К., 67 лет

Спустя 6 дней у больной сохранялись боль в эпигастральной области, повышение температуры до $38,5^{\circ}\text{C}$, вздутие живота, показатели УПЛЕЗ – 1,4 нг/мл, HNP-1 – 355 нг/мл, ТЗН – 50%. Наблюдалось снижение микробицидной активности МПО и КБ и повышение активности КФ и ЩФ. По данным КТ, выявлено наличие жидкостного образования в забрюшинной клетчатке. Пациентке выполнена миниретроперитонеотомия слева под в/в наркозом, некрсеквестрэктомия, редренирование сквозными дренажами через ранее установленные трубки, дренажем большего диаметра. Лаваж адекватный.

В послеоперационном периоде выполнялись пункции плевральной полости под УЗ-навигацией для коррекции содружественного гидроторакса. По данным КТ, в динамике отмечается распространение процесса по забрюшинному пространству справа до малого таза (рисунок 30).

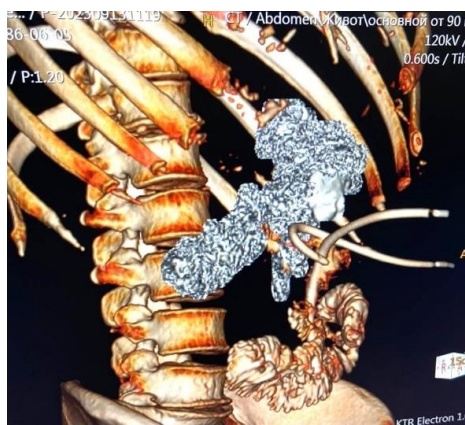


Рисунок 30 – Распространение процесса по забрюшинному пространству

Под внутривенным наркозом после контрастирования спиртовым раствором бриллиантовым зеленым дренажа забрюшинного пространства вскрыт дополнительный затек объемом 100 мл, выполнена секвестрэктомия, дренирование гнойной полости через дополнительную контрапертуру в поясничной области. Лаваж адекватный. Наводящие редкие

швы на рану, асептическая повязка.

В послеоперационном периоде – положительная динамика в виде уменьшения количества отделяемого из ран, улучшение клинико-лабораторных показателей, снижение концентрации УПЛЕЗ и HNP-1, отсутствие токсической зернистости лейкоцитов. По данным КТ положительная динамика в виде отсутствия жидкостного компонента в дренированной области, сохраняется инфильтрация, спустя 10 суток по данным КТ – выраженная положительная динамика с уменьшением зоны инфильтрации. Смена дренажей на сквозной резиновый выпускник. Дальнейшее лечение амбулаторное.

Клинический пример 2

Больная П., 28 лет, 19.03.2019г. доставлена «скорой помощью» в хирургическое отделение ГБУЗ СК «ГКБ №2» г. Ставрополя с жалобами на боли в верхних отделах живота опоясывающего характера, тошноту, многократную рвоту, сухость во рту. Считает себя больной с 16.03.2019г., когда после приема жирной пищи появились вышеописанные жалобы. Дежурным хирургом установлен диагноз «Острый панкреатит средней степени тяжести», госпитализирована в экстренном порядке. Диагноз верифицирован данными УЗИ: увеличение поджелудочной железы с выраженной ее неоднородностью и размытым контуром, отек парапанкреатической клетчатки. Тяжесть состояния по шкале SOFA – 8 баллов.

Лабораторные показатели: лейкоциты $14,1 \times 10^9/\text{л}$, α -амилаза крови 560 Ед/л, микробицидная активность КБ – 1,27, МПО – 1,38, КФ – 1,95, ЩФ – 1,29 концентрация в сыворотке крови $\alpha 1$ -дефензинов – 295 нг/мл, УПЛЕЗ – 0,51 нг/мл.

Больной проводилась комплексная консервативная терапия. На фоне проводимого лечения к 7-м суткам по результатам КТ определялись жидкостные скопления больших размеров в парапанкреатической клетчатке, сальниковой сумке. Пункционным методом осуществляли эвакуацию жидкости из зон скопления под УЗ-навигацией. При исследовании полученной жидкости бактериального роста не обнаружено. С 28.03.2019 г. отмечено нарастание эндотоксикоза, на компьютерных томограммах определялись ограниченные некротические очаги в поджелудочной железе, парапанкреатической клетчатке, количество жидкости в сальниковой сумке уменьшилось незначительно. Тяжесть состояния по шкале SOFA – 10 баллов, больная переведена в ОАР. Лабораторные показатели: активность КБ – 1,30, МПО – 1,40, КФ – 1,75, ЩФ – 1,19, концентрация в сыворотке крови HNP-1 – 307 нг/мл, УПЛЕЗ – 0,56 нг/мл.

30.09.2019 г., выполнено видеолапароскопическое дренирование сальниковой сумки и левого забрюшинного пространства, осуществлено их сквозное дренирование с постоянным проточно-аспирационным лаважом. На 3-й день после дренирования наблюдали регресс

эндотоксикоза, через 4 суток начали активно отходить секвестры. Отделяемое из дренажей без бактериального роста. По данным УЗИ ПЖ от 06.04.2019 г., отмечалась положительная динамика. Паренхима железы диффузно отекшая, выраженных изменений в ней не выявлено. Объемные образования не лоцируются. Тяжесть состояния по шкале SOFA – 6 баллов. Лабораторные показатели: внутрилейкоцитарная активность КБ – 1,64, МПО – 1,70, КФ – 1,55, ЩФ – 0,93 концентрация в сыворотке крови HNP-1 – 244 нг/мл, УПЛЕЗ – 0,38 нг/мл. Больная выписана 19.04.2019 г, в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение.

Клинический пример 3

Больной М., 44 лет, 18.07.2018 г. поступил в хирургическое отделение ГБУЗ СК «ГКБ СМП» г. Ставрополя. Считает себя больным с момента появления тошноты, рвоты, выраженной боли в верхних отделах живота после длительного употребления алкоголя. Больной госпитализирован на 2-е сутки после появления первых симптомов. Установлен диагноз острый панкреатит средней степени тяжести. Проводилась базисная консервативная терапия. Лабораторные показатели: HNP-1 – 285 нг/мл, УПЛЕЗ – 0,48 нг/мл, лейкоциты $11,3 \times 10^9/\text{л}$, КБ – 1,03, МПО – 1,1, КФ – 2,15, ЩФ – 1,53, ПКТ – 1,3 нг/мл, СРБ – 190 мг/л. Тяжесть состояния по интегральным шкалам: SOFA – 8 баллов, СРБ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе – 4 балла. К концу первых суток госпитализации переведен в ОАР на фоне ухудшения состояния. Проводимая интенсивная терапия сочеталась с применением антибактериальных препаратов и иммуннокоррекции ронколейкином. По данным КТ на 7 сутки заболевания выявлено формирование ОЖС в сальниковой сумке и забрюшинной клетчатке объемом 250 мл. Повторное исследование предикторов (HNP-1 – 320 нг/мл, УПЛЕЗ – 0,61 нг/мл, КБ – 1,17, МПО – 1,2, КФ – 1,98, ЩФ – 1,47, ПКТ – 1,45 нг/мл; СРБ – 155 мг/л) позволило выявить у больного высокий риск развития гнойных осложнений, что явилось показанием для выполнения пункционно-дренирующих вмешательств. Под УЗ-навигацией проведено дренирование жидкостных скоплений многоканальными трубчатыми дренажами. На фоне интенсивной терапии к 9 суткам госпитализации у больного отмечалась положительная динамика: SOFA – 5 баллов, СРБ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе – 4 балла, переведен в хирургическое отделение. Больной выписан из отделения на 31 сутки в удовлетворительном состоянии. Таким образом, определение предикторов позволяет выявлять пациентов с высоким риском гнойных осложнений до развития инфекционного процесса гораздо раньше имеющихся маркеров воспалительных процессов (СРБ, ПКТ) и своевременно корректировать тактику лечения, что позволило снизить эндогенную интоксикацию, предупредив дальнейшее прогрессирование заболевания с развитием гнойных осложнений.

Применение лапароскопического вмешательства с мануальной ассистенцией (гибридная операция) при лечении инфицированного панкреонекроза позволило с минимальной травматизацией окружающих тканей полноценно выполнять осмотр и дренирование гнойных очагов деструкции. Данный подход рассматривался как первый этап лечения гнойных осложнений, в последующем проводились этапные секвестрэктомии. В основной группе у 4 (30,8%) пациентов с флегмоной забрюшинного пространства и гнойным перитонитом такая тактика позволила добиться удовлетворительных результатов. В тех случаях, когда малоинвазивные вмешательства оказались неэффективными, при обнаружении больших секвестров и гнойных затеков выполнялись открытые операции для вскрытия, санации и дренирования очагов деструкции. У 2 (15,4%) больных основной группы проводилась лапаротомия, некрсеквестрэктомия с дренированием брюшной полости. У 1 (7,7%) пациента лапаротомия выполнена в сочетании с люмботомией, секвестрэктомией и дренированием брюшной полости, статистически значимых различий с контрольной группой не наблюдалось ($p > 0,05$).

Разработанный алгоритм профилактики и лечения ИПН позволил сократить количество гнойных осложнений с 37,5% в контрольной до 23,2 % в основной группе.

В результате проводимого лечения в основной группе выявлены следующие осложнения: плевральный выпот у 12 (21,4%) пациентов, аррозивные кровотечения у 2 (3,6%) больных и панкреатические свищи в 3 (5,4%) случаях. В контрольной группе плевральный выпот отмечен у 14 (35%) пациентов, аррозивные кровотечения – у 2 (5%) и панкреатические свищи – у 6 (15%) больных.

После выполнения хирургических вмешательств в основной группе развились следующие осложнения: кровотечение у 1 (4,2%) пациента, перфорация полого органа у 2 (8,3%) больных. В контрольной группе данные осложнения наблюдались в 1 (6,7%) и 2 (13,3 %) случаях соответственно.

Анализ результатов проведенного лечения позволил оценить медико-социальный и экономический эффект предложенного подхода к лечению ПН, сроки пребывания больных в стационаре и летальность (таблица 54).

Таблица 54 – Длительность госпитализации больных с острым деструктивным панкреатитом в основной и контрольной группах

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p
СПН	29,4±2,3	39,2±3,1	0,004
ИПН	46,4±5,5	57,3±5,7	<0,001
Общая летальность, абс. (%)	5 (8,9)	9 (22,5)	0,049

Примечание: использовался t-критерий Стьюдента.

В основной группе отмечается статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение сроков пребывания на стационарном лечении как со стерильными, так и с инфицированными формами ОДП. Общая летальность сократилась с 22,5% до 8,9%, а послеоперационная – с 27,3% до 8,3%.

В таблице 55 представлены причины летальных исходов больных с ОДП в основной и контрольной группах.

Таблица 55 – Непосредственные причины летальности пациентов с ОДП в основной и контрольной группах

Причина смерти	Основная группа, (n=5)		Контрольная группа, (n=9)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Полиорганная недостаточность	2	3,6	4	10
Сепсис	–	–	3	7,5
ТЭЛА	1	1,8	1	2,5
ОНМК	1	1,8	–	-
Инфаркт миокарда	1	1,8	1	2,5

Полиорганная недостаточность послужила непосредственной причиной летального исхода у 2 (3,6%) больных, по 1 случаю (1,8%) инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения и тромбоэмболия легочной артерии стали причиной смерти. Эти осложнения сыграли решающую роль в причинах смерти больных в основной группе. В контрольной группе летальные исходы были связаны с прогрессирующей полиорганной недостаточностью у 4 (10%) пациентов, развитием септического шока в 3 (7,5%) наблюдениях, а также по 1 (2,5%) случаю – с инфарктом миокарда и тромбоэмболией легочной артерии.

Летальные исходы у пациентов контрольной группы чаще наблюдались во 2 фазе заболевания, что было связано с нарастанием эндотоксикоза и развитием абдоминального сепсиса. Причинами этого служили несвоевременная ликвидация ОЖС в первой фазе ОП, что увеличивало токсическое воздействие бактериальных токсинов на организм, запоздалые хирургические вмешательства при ИПН, неадекватное дренирование и санация гнойно-некротических очагов.

Резюме к главе IV

Профилактика и лечение острого деструктивного панкреатита должны определяться с учетом стратификации риска развития гнойных осложнений. Исследование антимикробных пептидов – HNP-1, УПЛЕЗ, определение ферментативной активности полиморфноядерных лейкоцитов совместно с лучевыми методами исследования позволили уже к 7-м суткам принимать решения о необходимости выполнения малоинвазивных вмешательств у пациентов с высоким риском гнойных осложнений при наличии обширных ОЖС. В то же время, больные с ограниченными жидкостными скоплениями и низким риском инфекционных осложнений получали консервативное лечение, включающее антибактериальные препараты и иммунокоррекцию, предотвращая развитие гнойных очагов.

Снижение концентрации HNP-1, УПЛЕЗ, стабилизация микробицидной активности лейкоцитов наблюдалось у 11 (19,6%) больных основной группы с высоким риском гнойных осложнений после проведения комплексной профилактики в сочетании с МИВ, что свидетельствовало о положительной динамике заболевания. Повышение содержания HNP-1, УПЛЕЗ и дестабилизация активности ПМЯЛ сопровождалось ухудшением течения заболевания у 13 (23,2%) больных. Нарастание интоксикации требовало перевода в ОАР, выполнения МИВ, а при их неэффективности – мануально ассистированных видеолапароскопических операций или открытых дренирующих вмешательств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение острого деструктивного панкреатита остается одной из актуальных проблем в неотложной хирургии органов брюшной полости. Развитие инфекционных осложнений является неблагоприятным фактором, оказывающим, как правило, решающее влияние на исход заболевания. Ранняя диагностика инфицированного панкреонекроза продолжает вызывать трудности из-за полиморфизма клинической картины, отсутствия ранних лабораторно-инструментальных маркеров панкреатогенной инфекции.

Своевременное прогнозирование и ранняя профилактика ИО острого деструктивного панкреатита продолжают оставаться нерешенной проблемой, что, очевидно, является ключом к улучшению исходов заболевания, снижению летальности. Имеющиеся в настоящее время подходы в данном направлении не позволяют полностью удовлетворить требования клиницистов.

Выявление инфекционных осложнений острого панкреатита должно основываться на применении современных алгоритмов, позволяющих своевременно проводить стратификацию риска панкреатогенной инфекции и корректировать лечебно-диагностическую тактику. Перспективным направлением на сегодняшний день является внедрение высокоинформативных лабораторных прогностических методов исследования, к которым относятся УПЛЕЗ, катионные пептиды иммунной системы – HNP-1, оценка цитохимической активности полиморфноядерных лейкоцитов.

Для разработки критериев ИО и определения ранних предикторов инфекции проведено обследование и лечение 142 больных острым панкреатитом средней и тяжелой степеней тяжести. На основе полученных данных разработан комплекс тактических подходов ведения больных с учетом их клинико-лабораторных показателей для прогнозирования и ранней диагностики ИПН. Проведено исследование перспективных маркеров инфицированного панкреонекроза, таких как: УПЛЕЗ, HNP-1, ферменты ПМЯЛ. Полученные результаты позволили на ранних сроках заболевания выявлять больных с высоким риском инфицирования.

Концентрация УПЛЕЗ, HNP-1 в сыворотке крови у здоровых людей в исследовании находится в диапазоне $0,2 \pm 0,005$ и $67,5 \pm 4,3$ нг/мл соответственно. Определение цитохимической активности МПО, КБ, КФ, ЩФ в полиморфноядерных лейкоцитах у практически здоровых людей позволило использовать эти данные для оценки изменения микробицидной системы лейкоцитов в группе исследования. Раннее определение предикторов дало возможность уже на 1-й неделе заболевания стратифицировать больных на группы с низким и высоким риском ИО. В период госпитализации больных с ОП средней и тяжелой степеней тяжести наблюдалось повышение уровня предикторов HNP-1 более чем в 4 раза, УПЛЕЗ – более чем в 2 раза выше нормы. К 11-м суткам у пациентов с СПН содержание маркеров снижалось, в то время как у больных с ИПН, наоборот, резко увеличивалось. Активность ферментов полиморфноядерных лейкоцитов при стерильных формах ПН с первых суток госпитализации характеризовалось менее выраженным угнетением МПО и КБ, и повышенной активностью КФ и ЩФ. К 3-й неделе заболевания у больных со стерильным панкреонекрозом наблюдались повышение микробицидной активности МПО и КБ и снижение активности КФ и ЩФ до значений, близких к показателям здоровых людей. Инфицированные формы ПН сопровождалась более выраженным угнетением МПО и КБ и высокой активностью КФ и ЩФ. Динамика изменения активности ПМЯЛ была однонаправлена с таковой, как при СПН, но микробицидная активность лейкоцитов восстанавливалась в меньшей степени.

Между показателями УПЛЕЗ и HNP-1 отмечалась высокая корреляционная связь. Для УПЛЕЗ были выявлены чувствительность и специфичность в качестве ранних предикторов ИО на уровне 89,5 и 88,9% соответственно. С другой стороны, HNP-1 показал чувствительность и специфичность на уровне 84,2 и 81,5% соответственно.

Полученные результаты раннего прогнозирования ИО ОДП дали основание разработать лечебно-диагностический алгоритм, позволяющий выявлять пациентов с низким и высоким риском гнойных осложнений уже на 1-й неделе заболевания и предупреждать развитие инфекционного процесса.

Профилактика инфекционных осложнений проводилась в основной и контрольной группах. В основной группе на основе разработанного алгоритма выявляли больных с низким риском ИО, которые получали базисную консервативную терапию. У пациентов с высоким риском ИО использовали разработанный комплекс профилактики. Профилактические мероприятия в контрольной группе проводились согласно клиническим рекомендациям Минздрава России.

Применение комбинированной лечебной тактики позволило снизить количество ИО с 37,5% в контрольной группе до 23,2% в основной. Использование МИВ оказалось более приемлемым у больных с ограниченными формами панкреатической инфекции. Антибактериальная терапия и иммунопрофилактика являются важным "плацдармом" при раннем использовании МИВ.

Результаты обследования и лечения 142 больных позволили сформировать лечебно-диагностическую схему действий при ОП в стерильную фазу и фазу инфекционных осложнений. Важным этапом являлось определение риска ИО, после чего больным проводился базисный или модифицированный комплекс консервативной терапии. По данным лучевой диагностики, определяли наличие и размер жидкостных скоплений в парапанкреатической клетчатке, брюшной полости. Пациентам с высоким риском гнойных осложнений, имеющим крупные ОЖС, проводилась эвакуация выпота с использованием МИВ, перевод в ОАР, повторное определение маркеров ИО. Снижение концентрации HNP-1 и УПЛЕЗ являлось прогностически значимым критерием в ответ на проводимую терапию. На рисунке 31 представлен алгоритм ведения больных с острым деструктивным панкреатитом.

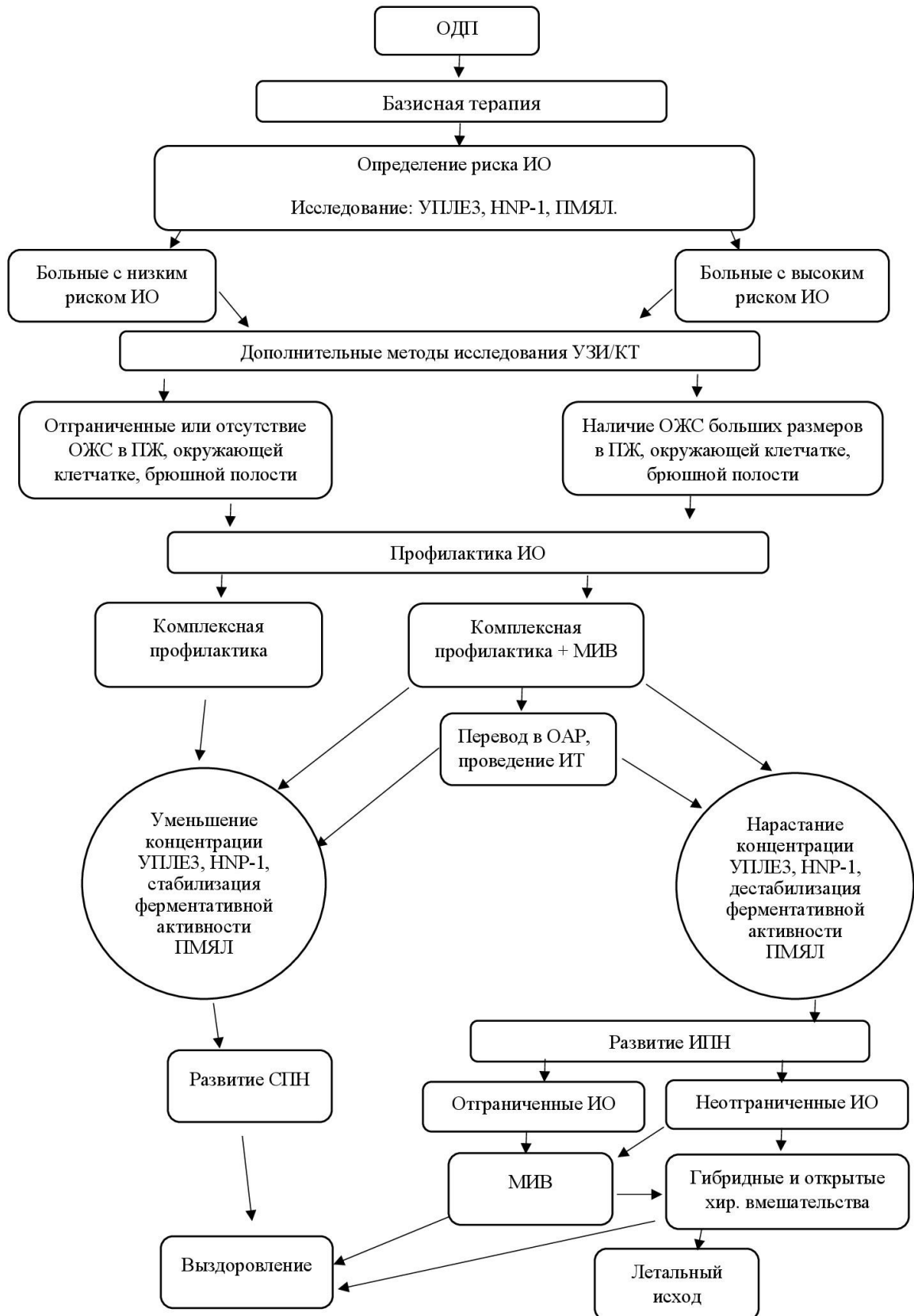


Рисунок 31 – Лечебно-диагностическая тактика у больных с острым деструктивным панкреатитом

Лечение инфицированных форм панкреонекроза имеет дифференцированный подход. Использование МИВ при дренировании панкреатогенных абсцессов и абсцессов сальниковой сумки может служить окончательным хирургическим вмешательством при отграниченных гнойных скоплениях или 1 этапом оперативного пособия при обширных очагах инфицирования.

Проведение комбинированных хирургических вмешательств при лечении инфицированного панкреонекроза включает последовательное выполнение открытых хирургических операций, при наличии показаний, после первичных малоинвазивных вмешательств, не давших удовлетворительного результата. Такой подход является ключевым фактором в достижении снижения летальности и повышения выживаемости пациентов.

Гибридные операции имеют большую перспективу в лечении ИПН. Такие вмешательства обеспечивали адекватный мануальный доступ хирурга с применением устройства для ручного ассистирования (HAND-port) и дополнительной лапароскопической видеоассистенцией позволяли минимизировать травматизацию окружающих тканей и одновременно выполнить некрсеквестрэктомию и полноценно дренировать обширные гнойные затеки.

К проведению открытых оперативных вмешательств имелись строгие показания: неэффективность МИВ и гибридных операций на фоне высоких показателей предикторов ИО, аррозивные кровотечения, наличие распространенного гнойного перитонита.

Ранняя диагностика риска развития ИО панкреонекроза позволила сократить развитие гнойных осложнений с 37,5% в контрольной группе до 23,2% в основной. В свою очередь, это привело к сокращению пребывания больных в стационаре с $39,2 \pm 3,1$ до $29,4 \pm 2,3$ дней, при СПН и с $57,3 \pm 5,7$ до $46,4 \pm 5,5$ при ИПН. Общая летальность больных с ОДП средней и тяжелой степеней сократилась с 22,5% до 8,9%, а послеоперационная с 27,3% до 8,3%.

Проведенное исследование показало эффективность использования ранних маркеров развития ИО при остром деструктивном панкреатите.

Разработанный алгоритм ведения больных с ОДП средней и тяжелой степеней тяжести, базирующийся на своевременном прогнозировании и стратификации рисков ИО с использованием высокочувствительных предикторов воспаления, позволил значительно улучшить результаты лечения больных с ОДП среднетяжелого и тяжелого течения.

Предложенные устройства (патент № 2824281; патент № 2824283) требуют дальнейшего изучения и проведения клинических испытаний с последующим внедрением в практическую деятельность.

Своевременная профилактика, основанная на стратификации риска ИО и комплексном интенсивном лечении ОДП в сочетании со своевременным проведением малоинвазивных вмешательств в разработанных вариантах позволила снизить частоту гнойных осложнений в 1,6 раза, а летальность в 2,5 раза.

ВЫВОДЫ

1. В структуре острой хирургической патологии органов брюшной полости за период с 1996 г. по 2023 г. в Ставропольском крае отмечается двукратное увеличение заболеваемости острым панкреатитом; занимающей первое место (136 случаев на 100 тыс. населения) и превышающей с 2012 года заболеваемость острым холециститом (116 случаев на 100 тыс. населения) и острым аппендицитом (91 случай на 100 тыс. населения).

2. Частота развития инфицированных форм острого деструктивного панкреатита в Ставропольском крае за период 2020-2023 гг. составила 5,8% с послеоперационной летальностью 23,9%, при общей летальности от острого панкреатита в крае 2%, что обуславливает особую ценность профилактики и ранней диагностики гнойных осложнений панкреонекроза.

3. У пациентов с острым деструктивным панкреатитом с первых суток заболевания отмечается повышение концентрации в сыворотке крови α 1-дефензинов и убиквитин протеин лигазы E3. Превышение пороговых концентраций убиквитин протеин лигазы E3 более 0,49 нг/мл и α 1-дефензинов более 291 нг/мл ассоциировано с увеличением риска развития инфекционных осложнений на 43%, что позволяет использовать эти лабораторные показатели как ранние маркеры риска развития гнойно-некротических процессов при остром деструктивном панкреатите.

4. Определение концентрации α 1-дефензинов и убиквитин протеин лигазы E3 в дебюте острого деструктивного панкреатита предоставляет возможность стратификации пациентов по риску развития инфекционных осложнений. Выраженное угнетение микробицидной активности миелопероксидазы и катионных белков в сочетании со значительным нарастанием активности кислой и щелочной фосфатаз является ранними предикторами высокого риска развития гнойных осложнений панкреонекроза.

5. Разработанный алгоритм выбора хирургического лечения инфицированного панкреонекроза с определением сроков и методов

хирургического вмешательства позволяет в условиях специализированного регионального центра уменьшить степень инвазивности и объем открытых оперативных вмешательств, используя чрескожные, гибридные и лапароскопические операции, сократив общую летальность с 22,5% до 8,9%, послеоперационную – с 27,3% до 8,3%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным, поступающим в стационар с острым панкреатитом средней и тяжелой степеней тяжести, рекомендуется проводить стратификацию риска инфекционных осложнений с использованием предложенного комплекса лабораторной диагностики. Исследование ранних предикторов инфекционных осложнений, таких как полиморфноядерных лейкоцитов, $\alpha 1$ -дефензинов, убиквитин протеин лигазы E3 целесообразно проводить в динамике с первых суток госпитализации вплоть до 3-ей недели.

2. Нарастание концентрации убиквитин протеин лигазы E3 в 2,5 и $\alpha 1$ -дефензинов в 4 раза выше нормы к 7-м суткам заболевания следует рассматривать как высокую вероятность развития инфекционных осложнений. Выраженные изменения микробицидной активности полиморфноядерных лейкоцитов свидетельствуют о тяжести заболевания.

3. Пациентам с высоким риском гнойных осложнений, при наличии обширных жидкостных скоплений, необходимо проводить антибиотикопрофилактику, иммунокоррекцию в сочетании с применением малоинвазивных хирургических вмешательств. Рекомендовано использование этапного хирургического лечения гнойных осложнений острого панкреатита. При ограниченных формах гнойного процесса целесообразно проводить малоинвазивные операции, при распространенных формах – комбинированные, гибридные и открытые вмешательства.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Представленное научное исследование является завершенной работой, продолжение которой возможно в направлении улучшения тактики лечения и диагностики, а также применения комплекса мер по профилактике и снижению смертности у пациентов с острым деструктивным панкреатитом. Разработанные изобретения («Устройство для расширения хирургического доступа» и «Устройство для фрагментации и извлечения секвестров») требуют дальнейшего изучения и внедрения в практическое здравоохранение.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АМП – антимикробные пептиды

ДВ-МРТ – диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография

ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗК – забрюшинная клетчатка

ИНС – искусственные нейронные сети

ИО – инфекционные осложнения

ИПН – инфицированный панкреонекроз

ИФА – иммуноферментный анализ

КБ – катионные белки

КТ – компьютерная томография

КФ – кислая фосфатаза

М – среднее арифметическое значение

Me – медиана

МПО – миелопероксидаза

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОАР – отделение анестезиологии и реанимации

ОДП – острый деструктивный панкреатит

ОЖС – острые жидкостные скопления

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОП – острый панкреатит

ПЖ – поджелудочная железа

ПКТ – прокальцитонин

ПМЯЛ – полиморфноядерные лейкоциты

ПН – панкреонекроз

ПОН – полиорганная недостаточность

СПБ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе – шкала критериев первичной экспресс-оценки тяжести острого панкреатита Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

СПН – стерильный панкреонекроз

СРБ – С-реактивный белок

СЦК – средний цитохимический коэффициент

ТЗН – токсическая зернистость нейтрофилов

УЗ - ультразвуковые

УЗИ – ультразвуковое исследование

УПЛЕЗ – убиквитин протеин лигаза Е3

Шкала комы по Глазго – the glasgow coma scale

ЩФ – щелочная фосфатаза

A2M – α 2-Macroglobulin

AAT – α -1 antitrypsin

ANOVA – one-way analysis of variance

APACHE II – acute physiology and chronic health evaluation II

AUC – площадь под кривой

BISAP – bedside index for severity in acute pancreatitis

CARAP – procarboxypeptidase B activation peptide

FBXW11 – F-box and WD repeat domain containing 11

FiO₂ – концентрацией кислорода в газовой смеси

HAND-port – порт для ручного ассистирования

HNP-1 – α 1-дефензин

ICAM-1 – inter-Cellular Adhesion Molecule 1

IL-6 – интерлейкин 6

IL-8 – интерлейкин 8

IQR – межквартильный размах

LBP – lipopolysaccharide-binding protein

MIF – macrophage migration inhibitory factor

MODS – multiple organ dysfunction score

NF- κ B – ядерный фактор Каппа В

NPV – положительная прогностическая ценность

P_aO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови

PLAP – phospholipase A2 activation peptide

PPV – отрицательная прогностическая ценность

PTX 3 – pentraxin 3

ROC – receiver operating characteristic

SAA – serum amyloid A

SAPS – simplified acute physiology score

SD – стандартное отклонение

Se – чувствительность

SOFA – sequential organ failure assessment

Sp – специфичность

TAP – trypsin activation peptide

TNF- α – tumour necrosis factor α

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авазов, А. А. Возможность применения интегральной шкалы BISAP для прогнозирования развития тяжелого острого панкреатита / А. А. Авазов, Ё. Э. У. Хурсанов, М. Х. Мухаммадиев. – 2022. – Т. 1, № 1. – С. 158-164. – DOI: 10.5281/zenodo.7326046.
2. Акайзин, Э. С. Показатели летучих жирных кислот в дифференциальной диагностике инфицированного и стерильного панкреонекроза / Э. С. Акайзин, А. С. Метелев, А. Э. Акайзина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 11. – С. 644-648. – DOI.org/10.18821/0869-2084-2019-64-11-644-648.
3. Активность миелопероксидазы в плазме крови как критерий эффективности / Л. З. Полонецкий, И. В. Горудко, В. А. Костевич [и др.] // Биомедицинская химия. – 2016. – Т. 62, № 3. – С. 318-324.
4. Алиев, С. А. Нерешенные вопросы хирургического лечения инфицированного панкреонекроза / С. А. Алиев, Е. С. Алиев // Хирургия. – 2015. – № 8. – С. 64-69. – DOI: 10.17116/hirurgia2015864-69.
5. Анализ заболеваемости острым панкреатитом в Ставропольском крае в период 1996-2021 гг / Э. Х. Байчоров, Н. С. Ганджа, В. А. Батурин [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2023. – № 8. – С. 157-159. – DOI: 10.37882/2223-2982.2023.08.04.
6. Антибактериальная и противогрибковая терапия для пациентов с острым панкреатитом с высоким риском развития панкреатогенного сепсиса (обзор) / В. Г. Фирсова, В. В. Паршиков, М. В. Кукош, А. С. Мухин // Современные технологии медицины. – 2020. – № 12 (1). – С. 126-136. – DOI: 10.17691/stm2020.12.1.15.
7. Антибактериальная терапия инфицированного панкреонекроза: состояние проблемы и перспективы / С. А. О. Алиев, Э. С. О. Алиев, Т. И. О. Омаров, М. Г. Л. Махмудов // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2014. – Т. 173, № 5. – С. 105-111.

8. Антимикробные пептиды и белки в биожидкостях человека / А. М. Иксанова, В. Г. Арзуманян, С. Ю. Конаныхина, П. В. Самойликов // *Microbiology Independent Research journal*. – 2022. – Vol. 9, №1. – С. 37-55. – DOI: 10.18527/2500-2236-2022-9-1-37-55.
9. Антимикробные пептиды и ubiquitin protein ligase e3 при деструктивных формах острого панкреатита / Э. Х. Байчоров, В. А. Батурин, Н. С. Ганджа [и др.] // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2020. – Т. 22, № 10. – С. 74-80. – DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-10-74-80.
10. Антисекреторная терапия при остром панкреатите / Е. Е. Ачкасов, Ж. Г. Набиева, В. И. Посудневский, А. Г. Абдуллаев // *Хирургия*. – 2017. – № 4. – С. 69-71.
11. Баймурадов, Ш. Э. Инфицированный панкреонекроз как проблема современной панкреатологии / Ш. Э. Баймурадов // *Вестник экстренной медицины*. – 2016. – № 1. – С. 102-106.
12. Барсук, А. В. Иммуногистохимическая характеристика воспалительного инфильтрата поджелудочной железы при остром панкреатите / А. В. Барсук, А. А. Славинский // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2012. – № 4 (133). – С. 23-25.
13. Белорусец, В. Н. Морфологические изменения в забрюшинной клетчатке в ранней фазе острого некротизирующего панкреатита / В. Н. Белорусец, А. С. Карпицкий, Н. Н. Голубева // *Новости Хирургии*. – 2018. – № 26 (1). – С. 34-41. – DOI: 10.18484/2305-0047.2018.1.34.
14. Булава, Г. В. Иммунопатогенез острого панкреатита / Г. В. Булава // *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная помощь»*. – 2022. – № 11 (3). – С. 484-492. – DOI: 10.23934/2223-9022-2022-11-3-484-492.
15. Важность диагностического алгоритма на этапах маршрутизации пациентов с острым панкреатитом / А. А. Баулин, Л. А. Аверьянова, В. А. Баулин, О.А. Баулина // *Вестник СурГУ. Медицина*. – 2022. – № 4 (54). – С. 36-40. – DOI: 10.34822/2304-9448-2022-4-36-40.

16. Васильченко, М.И. Инструментальная и лабораторная диагностика раннего периода осложнений у больных с острым панкреатитом / М. И. Васильченко, В. М Ратчик, З. Э. Эльдарова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 204 (8). – С. 106-112. – DOI: 10.31146/1682-8658-есд-204-8-106-112.
17. Ващенко, В. И. Противомикробное и противовирусное действие дефезинов человека: патогенетическое значение и перспективы применения в лекарственной терапии / В. И. Ващенко, В. Н. Вильянинов, П. Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т. 14, № 2. – С. 3-37. – DOI: 10.17816/RCF1423-37.
18. Видеоскопическая забрюшинная некрэктомия при инфицированном панкреонекрозе / Я. П. Абдуллаев, Ш. И. Галеев, С. О. Волков [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т. 16, № 1-2. – С. 56-57.
19. Винник, Ю. С. Актуальные вопросы профилактики гнойных осложнений острого панкреатита / Ю. С. Винник, О. В. Теплякова, А. Д. Ергулеева // Новости хирургии. – 2022. – Т. 30, № 2. – С. 306-316. – DOI: 10.18484/2305-0047.2022.3.30.
20. Винник, Ю. С. Значение интраабдоминальной гипертензии у больных с острым панкреатитом / Ю. С. Винник, О. В. Теплякова // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2016. – № 175 (5). – С. 10-13.
21. Винник, Ю. С. Проспективное исследование гемостазиологических нарушений в I фазе тяжелого острого панкреатита / Ю. С. Винник, С. С. Дунаевская, Д. А. Антюфриева // Вестник РАМН. – 2018. – № 73 (2). – С. 122-129. – DOI: 10.15690/vramn906.
22. Возможности диагностики и лечения острого тяжелого панкреатита / Ж. Р. У. Усанов, А. Ф. Эргашев, С. А. Абдуллаев [и др.] // Вестник науки и образования. – 2021. – № 3 (106). – С. 103-106.
23. Возможности прогнозирования степени тяжести острого панкреатита в ранние сроки / С. В. Капралов, Д. Ю. Потапов, В. В. Масляков [и др.] // Вестник

Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2023. – Т. 18, № 2. – С. 41-45. – DOI: 10.25881/20728255_2023_18_2_41.

24. Гуликян, Г. Н. Персонафицированный подход к ранней диагностике молниеносной формы острого некротического панкреатита / Г. Н. Гуликян, В. В. Козлов // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – № 4. – С. 98-102. – DOI: 10.20333/25000136-2022-4-98-102.

25. Диагностическое и прогностическое значение щелочной фосфатазы нейтрофилов при остром панкреатите / М. А. Шевляева, С. В. Авакимян, Г. К. Карипиди [и др.] // Acta biomedical scientifica. – 2012. – № 4 (1). – С. 152-155.

26. Дружинина, Т. А. Оценка уровня интерлейкинов ИЛ-8 и ИЛ-10 у больных острым панкреатитом / Т. А. Дружинина, Н. А. Ивачёва, Н. С. Рябин // Материалы пленума правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Самара, 2015. – С. 45-46.

27. Дудникова, Э.В. Роль дефензинов в развитии патологического процесса: новые подходы к диагностике и лечению / Э. В. Дудникова, А. С. Бадьян // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – № 2. – С. 9-14.

28. Ермак, М. В. Роль временных кальциевых каналов в формировании aberrантной кальциевой сигнализации при остром панкреатите (обзор литературы) / М. В. Ермак // Вестник новых медицинских технологий. – 2023. – Т. 30, № 4. – С. 71-77. – DOI: 10.24412/1609-2163-2023-4-71-77.

29. Жумабаева, В. О. Морфологические особенности панкреонекроза / В.О. Жумабаева // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2022. – № 2. – С. 166-167.

30. Затевахин, И. И. Абдоминальная хирургия: Национальное руководство: краткое издание / под ред. И. И. Затевахин, А. И. Кириенко, В. А. Кубышкина. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 912 с.

31. Звягин, А.А. Биологические маркеры в диагностике и лечении сепсиса / А. А. Звягин, В. С. Демидова, Г. В. Смирнов // Раны и раневая инфекция. Журнал им. профессора Б. М. Костюченка. – 2016. – Т. 3, № 3. – С. 19-23. – DOI: 10.17650/2408-9613-2016-3-2-19-23.

32. Значение оптической когерентной томографии и морфометрии для оценки состояния парапанкреатической жировой клетчатки при инфицированном панкреонекрозе / М. Г. Рябков, О. А. Мокеев, Е. Б. Киселева [и др.] // Архив патологии. – 2018. – Т. 80, № 3. – С. 46-52. – DOI: 10.17116/patol201880346-52.

33. Имаева, А. К. Острый панкреатит: динамические изменения заболеваемости и смертности в республике Башкортостан / А. К. Имаева, С. Р. Половинкина, Э. Р. Батыршина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 16, № 1. – С. 33-37.

34. Имаева, А. К. Показатели заболеваемости и смертности при остром панкреатите как индикатор состояния медицинской помощи на региональном уровне / А. К. Имаева, Т. И. Мустафин, С. Р. Половинкина // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2020. – Т. 28, № 6. – С. 298-1303. – DOI: 10.32687/0869-866X-2020-28-6-1298-1303.

35. К вопросу о классификации острого панкреатита / М. Ш. Хакимов, Б. Б. Файзуллаев, Ж. Р. Асатуллаев [и др.] // Вестник экстренной медицины. – 2021. – Т. 14, № 6. – С. 89- 92. – DOI: 10.54185/ТВЕМ/vol14_iss6/a16.

36. Казаков, М. С. Влияние октреотида на летальность у больных с острым деструктивным панкреатитом / М. С. Казаков // Будущее науки – 2019: сборник научных статей 7-й международной молодежной научной конференции. – Курск, 2019. – С. 69-70.

37. Кислородзависимые механизмы микробицидной системы нейтрофилов в прогнозировании течения острого панкреатита / М. А. Шевляева, Г. К. Карипиди, С. В. Авакимян [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2012. – № 4 (86). – С. 148-151.

38. Классификация острого панкреатита: современное состояние проблемы / С. Ф. Багненко, В. Р. Гольцов, В. Е. Савелло, Р. В. Вашетко // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2015. – Т. 174, № 5. – С. 86-91.

39. Клинические маски течения острого панкреатита / О. К. Дарменов, Н. И. Оразбеков, Е. О. Дарменов, Г. А. Оразбекова // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2016. – № 2. – С. 19-22.

40. Комбинированное этапное лечение панкреонекроза / Д. Б. Демин, Ю. Ю. Солодов, Ю. А. Соболев [и др.] // Оренбургский медицинский вестник. – 2019. – Т. 7, № 2 (26). – С. 19-22.
41. Комплексная диагностика и лечение осложнений некротического панкреатита / В. В. Бойко, В. Н. Лыхман, А. Н. Шевченко [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2020. – № 1. – С. 11-17.
42. Комплексное применение минимально инвазивных методов лечения осложненного острого тяжелого панкреатита / М. Л. Рогаль, К. Т. Агаханова, П. А. Ярцев [и др.] // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная помощь». – 2022. – № 11 (3). – С. 516-524. – DOI: 10.23934/2223-9022-2022-11-3-516-524.
43. Конфигурация некроза поджелудочной железы и дифференцированное лечение острого панкреатита / Т. Г. Дюжева, Е. В. Джус, А. В. Шефер [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – № 1. – С. 92-102.
44. Лечебная тактика и результаты хирургического лечения несформированных высоких и средних тонкокишечных свищей в условиях распространенного гнойного перитонита / В. В. Савельев, М. М. Винокуров, В. В. Попов, В. В. Бадагуева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2022. – № 2. – С. 10-14. – DOI: 10.35177/1994-5191-2022-2-2.
45. Литвин, А. А. Профилактика инфекционных осложнений тяжелого острого панкреатита / А. А. Литвин, А. Н. Лызикив // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – № 4. – С. 48-53.
46. Литвин, А. А. Система поддержки принятия решений в диагностике острого панкреатита / А. А. Литвин, О. Ю. Реброва // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – № 2 (48). – С. 10-17.
47. Маркелова, Н. М. Современные представления о хирургической тактике дренирующих операций при остром деструктивном панкреатите / Н. М. Маркелова, В. С. Тюрюмин, Ю. С. Винник // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – № 2. – С. 6-11.

48. Метелев, А. С. Сравнительное исследование летучих жирных кислот в крови и в отделяемом панкреатических свищей при панкреонекрозе / А. С. Метелев, Э. С. Акайзин, А. К. Гагуа // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2018. – Т., № 4. – С. 232-236. – DOI: 10.18499/2070-478X-2018-11-4-232-236.
49. Митряков, П. С. Современные методы лечения больных панкреонекрозом / П. С. Митряков // Международный журнал экспериментального образования. – 2016. – № 9-2. – С. 221-224.
50. Молекулярно-генетические основы развития острого панкреатита / А. К. Имаева, А. Х. Нургалиева, Л. Ф. Галлямова [и др.] // Российский медико-биологический вестник им. Академика И. П. Павлова. – 2020. – № 28 (4). – С. 536-547. – DOI: 23888/PAVLOVJ2020284536-547.
51. Некоторые особенности изменений липидного состава крови у больных панкреонекрозом в свете ранней диагностики заболевания / В. В. Савельев, М. М. Винокуров, О. Н. Колосова [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2018. – № 2. – С. 38-44.
52. Никитина, Г. В. Компьютерный анализ изображения нейтрофильных лейкоцитов: щелочная фосфатаза / Г. В. Никитина, А. А. Славинский // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – № 1. – С. 40-43.
53. Новые возможности лечения острого панкреатита / К. Л. Гройзик, А. В. Костярной, Е. С. Алексеева [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2022. – Т. 25, № 2. – С. 38-43. – DOI: 10.37279/2070-8092-2022-25-2-38-43.
54. Онищук, С. А. Исследование показателей крови при лечении панкреонекроза / С. А. Онищук, И. А. Костенко // Математические методы информационно-технические средства: материалы XI Всероссийской научно-практической конференции. – Краснодар, 2015. – С. 184-186.
55. Оптимизация диагностических подходов деструктивного панкреатита / В. А. Зурнаджянц, Э. А. Кчибеков, К. Г. Гасанов [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. XL, № 4. – С. 82-91. – DOI: 10.17816/pmj40482-91.

56. Опыт лечения инфицированного панкреонекроза / В. А. Бахтин, В. М. Русинов, В. А. Янченко [и др.] // Актуальные вопросы абдоминальной хирургии: материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 85-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки Российской Федерации, лауреата государственной премии Российской Федерации, чл.-корр. РАМН, проф. Валентина Андреевича Журавлева / под ред. В. А. Бахтина, В. А. Янченко, В. М. Русинова. – Киров, 2016. – С. 12-14.

57. Опыт применения видеоассистированной ретроперитонеоскопической секвестрэктомии / А. В. Шабунин, А. Ю. Лукин, Д. В. Шиков, А. А. Колотильщиков // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – Т. 23, № 4. – С. 93-99. – DOI: 10.16931/1995-5464.2018493-99.

58. Опыт применения экстракорпоральной озонотерапии в профилактике инфицированного панкреонекроза / Ю. С. Винник, О. В. Теплякова, О. В. Перьянова [и др.] // VII съезд хирургов Сибири: сборник научно-практических работ. – Красноярск, 2019. – С. 22-31.

59. Основы эффективности антиоксидантной терапии при остром панкреатите (экспериментальное исследование) / А. П. Власов, А. Н. Митрошин, В. И. Никольский [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – № 13 (3). – С. 14-18. – DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-3-14-18.

60. Острый некротический панкреатит – причины летальных исходов: одноцентровое ретроспективное исследование / Д. В. Мизгирёв, В. В. Кремлёв, Л. А. Неледова [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2019. – Т. 12, № 1. – С. 29-37. – DOI: 10.18499/2070-478X-2019-12-1-29-37.

61. Острый панкреатит: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения РФ. – Москва, 2020. – 38 с.

62. Острый панкреатит: современные концепции хирургического лечения / Н. М. Грекова, Н. Б. Шишменцев, Ю. В. Наймушина, А. Г. Бухвалов // Новости Хирургии. – 2020. – № 28 (2). – С. 197-206. – DOI: 10.18484/23050047.2020.2.197.

63. Отдаленные результаты лечения и качество жизни больных, оперированных по поводу острого панкреатита тяжелой степени / Е. А. Цеймах, В. А. Бомбизо, П. Н. Булдаков [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 77-79. – DOI: 10.14300/mnnc.2020.15017.
64. Оценка влияния октреотида на динамику летальности у больных панкреонекрозом / И. А. Колотушкин, С. И. Балныков, М. Ю. Троханов, С. Я. Политов // Наука Молодых (Eruditio Juvenium). – 2014. – № 4. – С. 88-94.
65. Оценка возможностей амилазы крови в выявлении объема панкреонекроза / С. Я. Политов, С. И. Балныков, Л. Б. Шубин [и др.] // Перитонит от А до Я (Всероссийская школа): материалы IX Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием / под ред. А. Б. Ларичева. – Ярославль, 2016. – С. 773-775.
66. Пальцев, М. А., Патологическая анатомия: в 2 т. - Изд. 2-е. / М. А. Пальцев, Н. М. Аничков. – М.: Медицина, 2005. – 299 с.
67. Парахонский, П. Роль нейтрофильных лейкоцитов в реализации противоопухолевой / П. Парахонский // Естественно-гуманитарные исследования. – 2015. – № 8 (92). – С. 79-88.
68. Патогенетические аспекты острого панкреатита на субклеточном уровне / А. М. Хаджибаев, М. Д. Уразметова, Ф. А. Хаджибаев, А. Г. Мирзакулов // Вестник экстренной медицины. – 2022. – Т. 15, № 5. – С. 64-68. – DOI: 10.54185/ТВЕМ/vol15_iss5/a11.
69. Перспективные возможности современной лабораторной диагностики инфекционных осложнений острого панкреатита (обзор) / С. Я. Ивануса, А. М. Иванов, М. В. Лазуткин, А. В. Чеботарь // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – № 64 (3). – С. 145-152. – DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-3-145-152.
70. Плазменный нерасщепленный нативный фибронектин в оценке тяжести острого панкреатита / Э. В. Халимов, А. Ю. Михайлов, Г. И. Тихомирова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 3. – С. 139.

71. Подолужный, В. И. Острый панкреатит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении / В. И. Подолужный // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2017. – Т. 2, № 4. – С. 62-71. – DOI: 10.23946/2500-0764-2017-2-4-62-71.

72. Подходы к оперативному лечению инфицированного панкреонекроза / В. М. Бенсман, Ю. П. Савченко, И. В. Голиков [и др.] // *Успенские чтения: Материалы научно-практической конференции врачей России с международным участием, посвященной 60-летию кафедры общей хирургии Тверского государственного медицинского университета* / под ред. Е. М. Мохова. - Тверь, 2015. – С. 28-29. HYPERLINK "<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29224675> "

73. Пожиданов, А. Г. Отдаленные результаты хирургического лечения больных острым панкреатитом по результатам анкетирования / А. Г. Пожиданов, Р. Н. Альшевский // *Scientist*. – 2022. – № 20 (2). – С. 152-154.

74. Пономарь, С. А. Ключевые внутриклеточные механизмы в патогенезе острого панкреатита / С. А. Пономарь, Б. В. Болдин // *Лечебное дело*. – 2021. – № 1. – С. 106-112. – DOI: 10.24412/2071-5315-2021-12298.

75. Принципы «обрыва» панкреонекроза в скорпомощной больнице / М. Д. Дибиров, Л. В. Домарев, Е. А. Шитиков [и др.] // *Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова*. – 2017. – № 1. – С. 73-77. – DOI: 10.17116/hirurgia2017173-77.

76. Проблемы использования антибактериальных и антифунгальных препаратов у больных острым панкреатитом с высоким риском развития панкреатогенного сепсиса (обзор) / В. Г. Фирсова, В. В. Паршиков, М. В. Кукош, А.С. Мухин // *Современные технологии в медицине*. – 2020. – Т. 12, № 1. – С. 126-137.

77. Прогнозирование степени тяжести острого панкреатита с использованием ультразвуковых маркеров и клинических шкал / В. А. Руденко, Л. Н. Какаулина, И. К. Верзакова, И. М. Карамова // *Журнал имени Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. – 2022. – № 11 (2). – С. 274-279. – DOI: 10.23934/2223-9022-2022-11-2-274-279.

78. Прогностичне значення біохімічних маркерів при гнійно-септичних ускладненнях гострого тяжкого панкреатиту / О. Ю. Черкун, В. Д. Шейко, Д. А.

Ситнік [и др.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2019. – Т. 19, № 2 (66). – С. 99-102.

79. Прокальцитониновый тест в диагностике стерильного и инфицированного панкреонекроза и оценке степени тяжести состояния больных со стерильным панкреонекрозом / В. П. Саганов, В. Е. Хитрихеев, Е. Н. Цыбиков, Г. Д. Гунзынов // Acta Biomedica Scientifica. – 2010. – № 3 (73). – С. 122-125.

80. Пути повышения эффективности лечения больных панкреонекрозом / Э. Х. Байчоров, Н. С. Ганджа, Е. С. Герасимова [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2023. – № 8. – С. 160-164.

81. Ранние вмешательства при повреждении протока поджелудочной железы у больных острым панкреатитом / Э. И. Гальперин, Т. Г. Дюжева, А. В. Шефер [и др.] // Анналы Хирургической Гепатологии. – 2021. – № 26 (2). – С. 25-31. – DOI: 10.16931/1995-5464.2021-2-25-31.

82. Ранние предикторы тяжелого течения острого панкреатита / В. В. Киселев, М. С. Жигалова, Е. В. Клычникова, П. А. Ярцев // Журнал имени Н. В. Склифосовского «неотложная медицинская помощь». – 2023. – № 12 (1). – С. 45-50. – DOI: 10.23934/2223-9022-2023-12-1-45-50.

83. Результаты лечения острого деструктивного панкреатита / Ф. А. Хаджибаев, М. А. Мирсидиков, А. Г. Махамадаминов [и др.] // Университетская наука: взгляд в будущее. – 2020. – С. 473-476.

84. Ризаев, К. С. Современные подходы к хирургическому лечению деструктивного панкреатита / К. С. Ризаев, Б. И. Шукуров, Б. С. Саттаров // Вестник экстренной медицины. – 2022. – Т. 15, № 5. – С. 69-74. – DOI: 10.54185/ТВЕМ/vol15_iss5/a12.

85. Роль компьютерного 3d-моделирования при оценке объёма поражения поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки у больных с панкреонекрозом / Е. А. Корымасов, М. Ю. Хорошилов, П. М. Зельтер [и др.] // Инновационные технологии в многопрофильном стационаре: сборник тезисов III Всероссийской

научно-практической конференции, посвященной 110-летию Самарской областной клинической больницы имени В. Д. Середавина. – Самара, 2018. – С. 13-17.

86. Роль полиморфизма гена PЕМТ фосфатидилэтанолламин-N-метилтрансферазы rs12449964 в развитии острого панкреатита и его осложнений / Т. А. Самгина, Ю. Э. Азарова, Ю. В. Канищев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 5. – С. 21-25. – DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-21-25

87. Российские клинические рекомендации: диагностика и лечение острого панкреатита / М. Д. Дибиров, С. Ф. Багненко, Д. А. Благовестнов [и др.]. – Санкт-Петербург, 2014. – 32 с.

88. Руденко, В.А. Прогностическая ценность ультразвуковой диагностики панкреатогенных жидкостных скоплений / В. А. Руденко, Л. Н. Какаулина, И. В. Верзакова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2022. – Т. 17, № 3 (99). – С. 28-31.

89. Рулева, Н. Ю. Миелопероксидаза: биологические функции и клиническое значение / Н. Ю. Рулева, М. А. Звягинцева, С. Ф. Дугин // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 8. – С. 11-14.

90. Рязанов, Д. Ю. Антибактериальная терапия инфицированного острого панкреатита / Д. Ю. Рязанов, С. А. Поталов, Б. М. Голдовский // Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 2. – С. 1-7.

91. Салахов, Е. К. Лечение панкреонекроза, осложненного распространенным перитонитом / Е. К. Салахов, А. П. Власов // Хирургия. – 2017. – № 5. – С. 27-30.

92. Современные методики минимально инвазивного хирургического лечения пациентов с острым панкреатитом / С. И. Ремизов, А. В. Андреев, В. М. Дурлештер [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2023. – Т. 28, № 1. – С. 88-96. – DOI: 10.16931/1995-5464.2023-1-88-96.

93. Современные подходы к оперативному лечению острого панкреатита (обзор литературы) / А. И. Чавга, О. В. Мидленко, В. И. Мидленко [и др.] // Вестник

медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2023. – Т. 13, № 5. – С. 43-50. – DOI: 10.20340/vmi-rvz.2023.5.

94. Современные подходы к хирургическому лечению панкреонекроза / В. Г. Лубянский, А. Н. Жариков, Г. А. Арутюнян [и др.] // Бюллетень медицинской науки. – 2017. – № 2 (6). – С. 43-52. – DOI: 10.31684/2541-8475.2017.

95. Современные представления о роли гемодинамических нарушений в патогенезе острого панкреатита / О. В. Мидленко, В. И. Мидленко, А. И. Чавга [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2023. – № 2. – С. 30-46. – DOI: 10.34014/2227-1848-2023-2-30-46.

96. Современные тенденции в неотложной абдоминальной хирургии в Российской Федерации / А. Ш. Ревিশвили, В. П. Сажин, В. Е. Оловянный, М. А. Захарова // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2020. – № 7. – С. 6-11. – DOI: 10.17116/hirurgia20200716.

97. Современные эндоскопические методы лечения острого и хронического панкреатита / И. Л. Кляритская, Ю. А. Мошко, В. В. Кривой [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2022. – № 4. – С. 14-19.

98. Сравнительная оценка минимально инвазивных методик лечения инфицированного панкреонекроза / Э. А. Галлямов, М. А. Агапов, Ю. Б. Бусырев [и др.] // Хирургия. – 2020. – № 3. – С. 22-28. – DOI: 10.17116/hirurgia202003122.

99. Стентирование главного панкреатического протока в комплексном лечении пациентов с острым деструктивным панкреатитом / И. С. Малков, А. М. Зайнутдинов, И. И. Хамзин [и др.] // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2021. – № 4. – С. 34-38. – DOI: 10.17116/hirurgia202104134.

100. Тактика лечения острого панкреатита в зависимости от степени поражения поджелудочной железы в условиях общехирургического стационара / А. И. Масюкевич, П. В. Гарелик, Г. Г. Мармыш [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2023. – № 3. – С. 237-242. – DOI: 10.25298/2221-8785-2023-21-3-237-242.

101. Трансформации отечной формы острого панкреатита в панкреонекроз в клинической практике / С. Н. Стяжкина, М. К. Иванова, В. В. Тихонова [и др.] // Вестник науки и образования. – 2017. – № 10 (34). – С. 69-72.

102. Тяжелый острый панкреатит. Выбор лечебной тактики / Р. А. Ибадов, Б. Р. Абдуллажанов, С. Х. Ибрагимов, М. Ф. Нишанов // Вестник Национального медико-хирургического Центра имени Н. И. Пирогова. – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 29-33. – DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.29.23.006.

103. Файзулина, Р. Р. Оптимизация лечения больных с инфицированным панкреонекрозом / Р. Р. Файзулина, О. Б. Нузова, Е. А. Михайлова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 29-33. – DOI: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-2-29-33.

104. Федоров, А. В. Предикторы и классификации степени тяжести острого панкреатита / А. В. Федоров, В. Н. Эктов, М. А. Ходорковский // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2022. – Т. 181, № 3. – С. 101-107. – DOI: 10.24884/0042-4625-2022-181-3-100-107.

105. Филипенко, П. С. Изменение активности кислой фосфатазы, β -галактозидазы, концентрации диеновых конъюгатов ненасыщенных жирных кислот и малонового диальдегида у больных с различными формами острого панкреатита / П. С. Филипенко, Г. С. Ивченко, Н. П. Филипенко // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 7. – С. 101-104.

106. Хирургическая тактика при панкреонекрозе и его осложнениях / Д. М. Красильников, А. В. Абдульянов, И. В. Зайнуллин [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97. – № 6. – С. 898-903.

107. Хирургическое лечение больных с острым панкреатитом / В. Г. Фирсова, В. В. Паршиков, М. В. Кукош, В. А. Горский // Анналы хирургической гепатологии. – 2022. – Т. 27, № 1. – С. 72-79. – DOI: 10.16931/10.16931/1995-5464.2022-1-72-79.

108. Хирургическое лечение острого билиарного панкреатита / А. Ю. Корольков, А. А. Смирнов, Д. Н. Попов [и др.] // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2021. – № 180 (1). – С. 40-44. – DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-1-40-44.

109. Хирургическое лечение острого панкреатита: возможности чрескожного дренирования / Э. Э. Топузов, В. К. Балашов, Б. Г. Цатинян [и др.] // Хирургия. – 2017. – № 8. – С. 91-94.

110. Худоярова, Н. К. Диагностика острого панкреатита современными методами и современный подход к профилактике / Н. К. Худоярова // Экономика и социум. – 2022. – № 10 (101). – С. 618-623.

111. Цеймах, Е. А. Выбор метода оперативного лечения у больных с инфицированным панкреонекрозом / Е. А. Цеймах, В. А. Бомбизо, П. Н. Булдаков // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2018. – № 177 (6). – С. 20-26. – DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-6-20-26.

112. Шабунин, А.В. Клиническая оценка данных КТ и МРТ при остром панкреатите / А. В. Шабунин, А. В. Араблинский, В. В. Бедин // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2015. – Т. 5, №2. – С. 20-32.

113. Шапкин, Ю. Г. Показания к хирургическому лечению больных инфицированным панкреонекрозом / Ю. Г. Шапкин, Р. Х. Хильгияев, Е. А. Скрипаль // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 9 (157). – С. 107-114. – DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-107-114.

114. Шарипов, М. Ё. Сравнительная характеристика информационной ценности наиболее известных интегральных шкал оценки тяжести состояния больных панкреонекрозом в прогнозе исхода заболевания / М. Ё. Шарипов // Экономика и социум. – 2022. – № 6 (97). – С. 787-794.

115. Шарипов, М. Ё. Целесообразность применения протокола ранней целенаправленной терапии сепсиса и септического шока согласно «swyiving sepsis campaign guidelines» в лечении деструктивного панкреатита / М. Ё. Шарипов, Б. Э. Муминов // Экономика и социум. – 2022. – № 6 (97). – С. 779-786.

116. Шляхова, М. А. Особенности изменения тромбоцитарного ростка кровотока при тяжелом остром панкреатите / М. А. Шляхова, В. А. Марийко, М. С. Казаков // Вестник новых медицинских технологий. - 2019. – Т. 13, № 6. – С. 75-79. – DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16582.

117. Экспресс-метод определения острого панкреатита и панкреонекроза в условиях экстренной хирургии / А. М. Хаджибаев, Ф. Б. Алиджанов, Ш. Э. Баймуратов, Л. Р. Акбарова // Вестник экстренной медицины. – 2018. – Т. 11, № 1. – С. 17-20.

118. Эктов, В. Н. Лучевые методы визуализации в диагностике и оценке тяжести острого панкреатита / В. Н. Эктов, М. А. Ходорковский, А. В. Федоров // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 195 (11). – С. 42-51. – DOI: 10.31146/1682-8658-есд-195-11-42-51.

119. Этапное хирургическое лечение инфицированного панкреонекроза в Ставропольском крае / Э. Х. Байчоров, Р. З. Макушкин, Р. Р. Байрамуков [и др.] // Актуальные вопросы современной медицины и гериатрии: Материалы VII межрегиональной научно-практической гериатрической конференции врачей первичного звена здравоохранения Северо-Кавказского федерального округа, I межрегиональной научно-практической гериатрической конференции врачей первичного звена здравоохранения Республики Крым. – Ставрополь, 2016. – С. 81-83.

120. Ягода, А. В. Клиническая цитохимия / А. В. Ягода, Н. А. Локтев, Ю. Н. Майборода. – Ставрополь, 2005. – 484 с.

121. A narrative review of the mechanism of acute pancreatitis and recent advances in its clinical management / Z. Zheng, YX Ding, YX Qu [et al.] // Am J Transl Res. – 2021. – Vol. 13, Is. 3. – P. 833-852.

122. A systematic review of the epidemiology, pathophysiology and current management of hyperlipidaemic pancreatitis / A. Adiamah, E. Psaltis, M. Crook, D. N. Lobo // Clin Nutr. – 2018. – Vol. 37, Is. 6. – P. 1810-1822. – DOI: 10.1016/j.clnu.2017.09.028.

123. A 16-year trend of etiology in acute pancreatitis: The increasing proportion of hypertriglyceridemia-associated acute pancreatitis and its adverse effect on prognosis / M. Jin, X. Bai, X. Chen [et al.] // J Clin Lipidol. – 2019. – Vol. 13, Is. 6. – P. 947-953. – DOI: 10.1016/j.jacl.2019.09.005.

124. Acid phosphatase activity in different organs as a marker of acute pancreatitis / R. Maciejewski, M. Kopieniak, B. Madej, A. Sek, A. Dabrowski // Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med. – 2001. – Vol. 56. – P. 356-361.

125. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment / P. Szatmary, T. Grammatikopoulos, W. Cai [et al.] // *Drugs*. – 2022. – Vol. 82, Is. 12. – P. 1251-1276. – DOI: 10.1007/s40265-022-01766-4.

126. Acute pancreatitis induced by etoposide-lobaplatin combination chemotherapy used for the treatment of lung cancer: A case report and literature review / CL Cao, PY Duan, WJ Zhang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, Is. 29. – P. e7601. – DOI: 10.1097/MD.00000000000007601.

127. Acute Pancreatitis Masquerading as Inferior wall myocardial infarction: a review. Case reports in gastroenterology / E. S. Yu, J. J. Lange, A. Broor, K. Kutty // *Case Rep Gastroenterol*. – 2019. – Vol. 13. – P. 321-335. – <https://DOI.org/10.1159/000501197>.

128. Advances and prospects on acid phosphatase biosensor / Y. Han, K. Quan, J. Chen, H. Qiu // *Biosens Bioelectron*. – 2020. – Vol. 15. – DOI: 10.1016/j.bios.2020.112671.

129. Advances in the development of antimicrobial peptides and proteins for inhaled therapy / Y. Wang, R. Y. K. Chang, W. J. Britton, H-K Chan // *Adv Drug Deliv Rev*. – 2022. – Vol. 180. – DOI: 10.1016/j.addr.2021.114066.

130. Akinosoglou, K. Immune-modulating therapy in acute pancreatitis: fact or fiction / K. Akinosoglou, C. Gogos // *World J Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 20. – Is. 41. – P. 15200-15. – DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15200.

131. Alkaline Phosphatase-To-Albumin Ratio as a Prognostic Indicator in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma after Curative Resection / N. Pu, S. Ge, D. Xu [et al.] // *J Cancer*. – 2017. – Vol. 8, Is. 16. – P. 3362-3370. – DOI: 10.7150/jca.20917. collection 2017.

132. Alpha-defensin enhances expression of HSP47 and collagen-1 in human lung fibroblasts / S. Yoshioka, H. Mukae, T. Kakugawa [et al.] // *Life Sci*. – 2007. – Vol. 80, Is. 20. – P. 1839-1845. – DOI: 10/1016/j.lfs.2007.02014.

133. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis / TH Baron, CJ DiMaio, AY Wang, KA Morgan // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 158, Is. 1. – P. 67-75. – DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.064.

134. Analysis of a Step-Up Approach Versus Primary Open Surgical Necrosectomy in the Management of Necrotizing Pancreatitis: Experience in a Cohort of Patients at a US Academic Medical Center / J. D. Jones, S. J. Clark, R. Der [et al.] // *Pancreas*. – 2018. – Vol. 47, Is. 10. – P. 1317-1321. – DOI: 10.1097/MPA.0000000000001154.

135. Antibacterial spectrum of human omentum and differential expression of beta defensins / M. Srivastava, A. Chandra, J. Agarwal [et al.] // *Indian J Gastroenterol*. – 2019. – Vol. 38, Is. 4. – P. 303-309. – DOI: 10.1007/s12664-019-00981-4.

136. Antibiotic therapy in acute pancreatitis: From global overuse to evidence based recommendations / A. Parniczky, T. Lantos, E. M. Toth [et al.] // *Pancreatology*. – 2019. – Vol. 19. – P. 488-499. – DOI: 10.1016/j.pan.2019.04.003.

137. Antimicrobial host defence peptides: functions and clinical potential / N. Mookherjee, MA Anderson, HP Haagsman, DJ Davidson // *Nat Rev Drug Discov*. – 2020. – Vol. 19, Is. 5. – P. 311-332. – DOI: 10.1038/s41573-019-0058-8.

138. Antioxidants as a treatment for acute pancreatitis: A meta-analysis / SM Jeurnink, MM Nijs, HA Prins [et al.] // *Pancreatology*. – 2015. – Vol. 15, Is. 3. – P. 203-208. – DOI: 10.1016/j.pan.2015.03.009.

139. Aratani, Y. Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function / Y. Aratani // *Arch Biochem Biophys*. – 2018. – Vol. 640. – P. 47-52. – DOI: 10.1016/j.abb.2018.01.004.

140. Autophagy, Inflammation, and Immune Dysfunction in the Pathogenesis of Pancreatitis / A. S. Gukovskaya, I. Gutkovsky, H. Algol, A. Habtezion // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 153, Is. 5. – P. 1212-1226. – DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.071.

141. Bedside index for severity in acute pancreatitis: comparison with other scoring systems in predicting severity and organ failure / JY Park, TJ Jeon, TH Ha [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. – 2013. – Vol. 12. – P. 645-650. – DOI: 10.1016/s1499-3872(13)60101-0.

142. Brice, DC Antiviral Activities of Human Host Defense Peptides / DC Brice, G. Diamond // *Curr Med Chem*. – 2020. – Vol. 27, Is. 9. – P. 1420-1443. – DOI: 10.2174/0929867326666190805151654.

143. Buetow, L. Structural insights into the catalysis and regulation of E3 ubiquitin ligases / L. Buetow, DT Huang // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2016. – Vol. 17, Is. 10. – P. 626-42. – DOI: 10.1038/nrm.2016.91.
144. Causative agents of drug-induced pancreatitis: A nationwide assessment / EK Chung, JH Lee, DK Jang [et al.] // *Pancreas.* – 2018. – Vol. 47, Is. 10. – P. 1328-1336. – DOI: 10.1097/MPA.0000000000001152.
145. CFTR: a new horizon in the patho-mechanism and treatment of pancreatitis / P. Hegyi, M. Wilschanski, S. Muallem [et al.] // *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* – 2016. – Vol. 170. – P. 37-66. – DOI: 10.1007/112_2015_5002.
146. Characterization of host defense molecules in the human pancreas / A. Stenwall, S. Ingvast, O. Skog, O. Korsgren // *Islets.* – 2019. – Vol. 11, Is. 4. – P. 89-101. – DOI: 10.1080/19382014.2019.1585165.
147. Charlson, M.E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales, C.R. MacKenzie // *J. Chronic Dis.* – 1987. – Vol.40, № 5. – P. 373-83. - DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
148. Clinical Characteristics of Acute Pancreatitis Patients with Multidrug-Resistant Bacterial Infection / G. Cheng, D. Wang, P. Zhu [et al.] // *Infect Drug Resist.* – 2022. – Vol. 31, Is. 15. – P. 1439-1447. – DOI: 10.2147/IDR.S354347.
149. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and procalcitonin in predicting severity, organ failure, pancreatic necrosis, and mortality in acute pancreatitis / A. K. Khanna, S. Meher, S. Prakash [et al.] // *Hpb Surg.* – 2013. – Is. 367581. – DOI: 10.1155/2013/367581.
150. Comparison of serum procalcitonin with Ranson, APACHE-II, Glasgow and Balthazar CT severity index scores in predicting severity of acute pancreatitis / S. M. Woo, M. H. Noh, B. G. Kim [et al.] // *Korean J Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 58. – P. 31-37. – DOI: 10.4166/kjg.2011.58.1.31.
151. Comparison of Various Scoring Systems and Biochemical Markers in Predicting the Outcome in Acute Pancreatitis / S. Vasudevan, P. Goswami, U. Sonika [et al.] // *Pancreas.* – 2018. – Vol. 47. – P. 65-71. – DOI: 10.1097/MPA.

152. Current diagnosis and treatment of acute pancreatitis in China: a real-world, multicenter study / C. Sun, Z. Li, Z. Shi, G. Li // *BMC Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 21, Is. 1. – P. 210. – DOI: 10.1186/s12876-021-01799-1.

153. Defensins: defenders of human reproductive health / Y-J Zhai, Y. Feng, X. Ma, F. Ma // *Hum Reprod Update.* – 2023. – Vol. 29, Is. 1. – P. 126-154. – DOI: 10.1093/humupd/dmac032.

154. Defensins: The natural peptide antibiotic / X. Gao, J. Ding, C. Liao [et al.] // *Adv Drug Deliv Rev.* – 2021. – Vol. 179. – DOI: 10.1016/j.addr.2021.114008.

155. Development, Validation and Comparison of Artificial Neural Network Models and Logistic Regression Models Predicting Survival of Unresectable Pancreatic Cancer / Z. Tong, Y. Liu, H. Ma [et al.] // *Front Bioeng Biotechnol.* – 2020. – Vol. 13, Is. 8. – DOI: 10.3389/fbioe.2020.00196.

156. Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte ratio for predicting the severity of acute pancreatitis: a meta-analysis / W. Kong, Y. He, H. Bao [et al.] // *Dis Markers.* – 2020. – DOI: 10.1155/2020/9731854.

157. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Is an Ideal Imaging Method to Detect Infection in Pancreatic Collections: A Brief Primer for the Gastroenterologists / B. Sureka, B. Rai, V. K. Varshney [et al.] // *Curious.* – 2022. – Vol. 14, Is. 1. – DOI: 10.7759/curious.21530.

158. Dynamic serum alkaline phosphatase is an indicator of overall survival in pancreatic cancer / Y. Xiao, J. Lu, W. Chang [et al.] // *BMC Cancer.* – 2019. – Vol. 19, Is. 1. – DOI: 10.1186/s12885-019-6004-7.

159. Early Intra-Acinar Events in Pathogenesis of Pancreatitis / A. Saluja, V. Dudeja, R. Dawra, RP Sah // *Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 156, Is. 7. – P. 1979-1993. – DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.268.

160. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis / OJ Bakker, S. van Brunschot, HC van Santvoort [et al.] // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371, Is. 21. – P. 1983-1993. – DOI: 10.1056/NEJMoa1404393.

161. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline / G. Manes, G. Paspatis, L. Aabakken [et al.] // *Endoscopy*. – 2019. – Vol. 51, Is. 5. – P. 472-491. – DOI: 10.1055/a-0862-0346.

162. E3 ubiquitin ligase FBXW11 as a novel inflammatory biomarker is associated with immune infiltration and NF- κ B pathway activation in pancreatitis and pancreatic cancer / P. Tan, S. Cai, Z. Huang [et al.] // *Cell Signal*. – 2024. – DOI: 10.1016/j.cellsig.2024.111033.

163. E3 ubiquitin ligase on the biological properties of hematopoietic stem cell / Q. Zhan, J. Wang, H. Zhang, L. Zhang // *J Mol Med (Berl)*. – 2023. – Vol. 101, Is. 5. – P. 543-556. – DOI: 10.1007/s00109-023-02315-6.

164. E3 ubiquitin ligase TRIM29 promotes pancreatic cancer growth and progression via stabilizing Yes-associated protein / X. Deng, X. Fu, H. Teng [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2021. – Vol. 19. – Is. 332.

165. Garg, P. K. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis / P. K. Garg, V. P. Singh // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 156, Is. 7. – P. 2008-2023. – DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.041.

166. Genetics, Cell Biology, and Pathophysiology of Pancreatitis / J. Mayerle, M. Sendler, E. Hegyi [et al.] // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 156, Is. 7. – P. 1951-1968. – DOI: 10.1053/j.gastro.2018.11.081.

167. Global incidence of acute pancreatitis is increasing over time: a systematic review and meta-analysis / J. P. Iannuzzi, J. A. King, J. H. Leong [et al.] // *Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 162, Is. 1. – P. 122-134. – DOI: 10.1053/j.gastro.2021.09.043.

168. Habtezion, A. Acute Pancreatitis: A Multifaceted Set of Organelles and Cellular Interactions / A. Habtezion, A. S. Gukovskaya, S. J. Pandol // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 156, Is. 7. – P. 1941-1950. – DOI: 10.1053/j.gastro.2018.11.082.

169. Hagjer, S. Evaluation of the BISAP scoring system in prognostication of acute pancreatitis - A prospective observational study / S. Hagjer, N. Kumar // *Int J Surg*. – 2018. – Vol. 54. – P. 76-81. – DOI: 10.1016/j.ijssu.2018.04.026.

170. Huang, Y. Acute Pancreatitis Review / Y. Huang, D. S. Badurdeen // *Turk J Gastroenterol*. – 2023. – Vol. 34, Is. 8. – P. 795-801. – DOI: 10.5152/tjg.2023.23175.

171. Human Oral Defensins Antimicrobial Peptides: A Future Promising Antimicrobial Drug / Z. Khurshid, MS Zafar, M. Naseem [et al.] // *Curr Pharm Des.* –2018. – Vol. 24, Is. 10. – P. 1130-1137. – DOI: 10.2174/1381612824666180403114615.

172. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines // *Pancreatology.* – 2013. – Vol. 13, Is. 4. – P. 101-115. – DOI:10.1016/j.pan.2013.07.063.

173. Impact of characteristics of organ failure and infected necrosis on mortality in necrotizing pancreatitis / N. J. Schepers, O. J. Bakker, M. G. Besselink [et al.] // *Gut.* – 2019. – Vol. 68, Is. 6. – P. 1044-1051. – DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314657.

174. Impact of a clinical pathway on treatment outcome in patients with acute pancreatitis / M. Vujasinovic, J. Makuc, B. Tepes [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, Is. 30. – P. 9150-9155. – DOI: 10.3748/wjg.v21.i30.9150.

175. Impact of prior antibiotics on infected pancreatic necrosis microbiology in ICU patients: a retrospective cohort study / C. Garrel, E. Canet, S. Corvec [et al.] // *Ann Intensive Care.* – 2020. – Vol. 10, Is. 1. – DOI: 10.1186/s13613-020-00698-0.

176. Infected pancreatic necrosis: outcomes and clinical predictors of mortality. A post hoc analysis of the MANTRA-1 international study / M. Podda, G. Pellino, S. Di Saverio [et al.] // *Updates Surg.* – 2023. – Vol. 75, Is. 3. – P. 493-522. – DOI: 10.1007/s13304-023-01488-6.

177. Insulin protects acinar cells during pancreatitis by preserving glycolytic ATP supply to calcium pumps / J. Bruce, R. Sanchez-Alvarez, MD Sans [et al.] // *Nature communications.* – 2021. – Vol. 12, Is. 1. – DOI: 10.1038/s41467-021-24506-w.

178. Interleukin-10 attenuates impairment of the blood-brain barrier in a severe acute pancreatitis rat model / R. Lin, F. Chen, S. Wen [et al.] // *J Inflamm (Lond).* – 2018. – Vol. 15, Is. 4. – DOI: 10.1186/s12950-018-0180-0.

179. Investigation of procalcitonin, IL-6, oxidative stress index (OSI) plasma and tissue levels in experimental mild and severe pancreatitis in rats / M. Soyalp, M. Yalcin, V. Oter, A. Ozgonul // *Bratisl Lek Listy.* – 2017. – Vol. 118, Is. 3. – P. 137-141. – DOI: 10.4149/BLL_2017_027.

180. Ishqi, H. M. Recent advances in the role of neutrophils and neutrophil extra-cellular traps in acute pancreatitis / H. M. Ishqi, M. Ali, R. Dawra // *Clin Exp Med.* – 2023. – Vol. 23, Is. 8. – P. 4107-4122. – DOI: 10.1007/s10238-023-01180-4.
181. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese guidelines 2015 / M. Yokoe, T. Takada, T. Mayumi [et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Sc.* – 2015. – Vol. 22, Is. 6. – P. 405-432. – DOI:10.1002/jhbp.259.
182. Kang, JA How Is the Fidelity of Proteins Ensured in Terms of Both Quality and Quantity at the Endoplasmic Reticulum? Mechanistic Insights into E3 Ubiquitin Ligases / JA Kang, YJ Jeon // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, Is. 4. – DOI: 10.3390/ijms22042078.
183. Khatua, B. Obesity and pancreatitis / B. Khatua, B. El-Kurdi, V. P. Singh // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 33, Is. 5. – P. 374-382. – DOI: 10.1097/MOG.0000000000000386.1
184. Kokosis, G. Surgical management of necrotizing pancreatitis: an overview / G. Kokosis, A. Perez, T. N. Pappas // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, Is. 43. – P. 16106-16112. – DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16106.
185. Kumar, A. H. A comparison of APACHE II, BISAP, Ranson's score and modified CTSI in predicting the severity of acute pancreatitis based on the 2012 revised Atlanta Classification / A. H. Kumar, M. S. Griwan // *Gastroenterol Rep.* – 2018. – Vol. 6, Is. 2. – P. 127-131. – DOI: 10.1093/gastro/gox029.
186. Landahl, P. Severe acute pancreatitis: gut barrier failure, systemic inflammatory response, acute lung injury, and the role of the mesenteric lymph / P. Landahl, D. Ansari, R. Andersson // *Surg Infect (Larchmt).* – 2015. – Vol. 16, Is. 6. – P. 651-656. – DOI: 10.1089/sur.2015.034.
187. Lankisch, P. G. Acute pancreatitis / P. G. Lankisch, M. Apte, P. A. Banks // *Lancet.* – 2015. – № 386. – P. 85-96. – DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60649-8.
188. Low molecular weight heparin treatment of acute moderate and severe pancreatitis: A randomized, controlled, open-label study / M. Tozlu, Y. Kayar, AT Ince [et al.] // *Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 30, Is. 1. – P. 81-87. – DOI: 10.5152/tjg.2018.18583.

189. Low Serum Ionized Calcium, Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein, Neutrophil-Lymphocyte Ratio, and Body Mass Index (BMI) Are Risk Factors for Severe Acute Pancreatitis in Patients with Hypertriglyceridemia Pancreatitis / S. Yu, D. Wu, K. Jin [et al.] // *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* – 2019. – Vol. 25. – P. 6097-6103. – DOI: 10.12659/MSM.915526.
190. Luo, Y. Improvement of APACHE II score system for disease severity based on XGBoost algorithm / Y. Luo, Z. Wang, C. Wang // *BMC Med Inform Decis Mak.* – 2021. – Vol. 21, Is. 1. – DOI: 10.1186/s12911-021-01591-x.
191. Luo, Y. Mechanism of Antimicrobial Peptides: Antimicrobial, Anti-Inflammatory and Antibiofilm Activities / Y. Luo, Y. Song // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, Is. 21. – DOI: 10.3390/ijms222111401.
192. Maleth, J. Ca²⁺ toxicity and mitochondrial damage in acute pancreatitis: translational overview / J. Maleth, P. Hegyi // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* – 2016. – Vol. 371. – DOI: 10.1098/rstb.2015.0425.
193. Management of infected pancreatic necrosis in the intensive care unit: a narrative review / DRJ Wolbrink, E. Kolwijck, J. T. Oever [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* – 2020. – Vol. 26, Is. 1. – P. 18-25. – DOI: 10.1016/j.cmi.2019.06.017.
194. Managing Infected Pancreatic Necrosis / J-E Thomson, S. M. Van Dijk, M. Brand [et al.] // *Chirurgia (Bucur).* – 2018. – Vol. 113, Is. 3. – P. 291-299. – DOI: 10.21614/chirurgia.113.3.291.
195. Mangoni, M. L. Antimicrobial peptides and wound healing: Biological and therapeutic considerations / M. L. Mangoni, A. M. McDermott, M. Zasloff // *Exp Dermatol.* – 2016. – Vol. 25. – P. 167-173. – DOI: 10.1111/exd.12929.
196. Multifactorial Scores and Biomarkers of Prognosis of Acute Pancreatitis: Applications to Research and Practice / P. Silva-Vaz, A. M. Abrantes, M. Castelo-Branco [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, Is. 1. – DOI: 10.3390/ijms21010338.
197. Multiple organ failure might be an indication for prophylactic antifungal therapy in acute pancreatitis / C. Ning, S. Zhu, S. Zhou [et al.] // *Infection.* – 2021. – Vol. 2149, Is. 4. – P. 769-774. – DOI: 10.1007/s15010-021-01625-6.

198. Necrotizing pancreatitis: A review of the interventions / W. Bugiantella, F. Rondelli, M. Boni [et al.] // *Int J Surg.* – 2016. – Suppl 1. – P. 163-171. – DOI: 10.1016/j.ijssu.2015.12.038.
199. Necrotizing pancreatitis: diagnosis, imaging, and intervention / J. Y. Shyu, N. I. Sainani, V. A. Sahni [et al.] // *Radiographics.* – 2014. – Vol. 34. – P. 1218-1239. – DOI: 10.1148/rg.345130012.
200. Negative correlation of ITCH E3 ubiquitin ligase and miRNA-106b dictates metastatic progression in pancreatic cancer / Z-L Luo, H-J Luo, C. Fang [et al.] // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7. – P. 1477-1485. – DOI:10.18632/oncotarget.6395.
201. Nesfatin-1 protects from acute pancreatitis: Role of melanocortin receptors / H. Buzcu, D. Ozbeyli, M. Yuksel [et al.] // *Journal of physiology and pharmacology.* – 2019. – Vol. 70, Is. 6. – P. 839-848. – DOI: 10.26402/jpp.2019.6.03.
202. Niyonsaba, F. The role of human β -defensins in allergic diseases / F. Niyonsaba, C. Kiatsurayanon, H. Ogawa // *Clin Exp Allergy.* – 2016. – Vol. 46. – P. 1522-1530. – DOI: 10.1111/cea.12843.
203. NLR48 is Better Than CRP, and mCTSI, and Similar to BIPAP and SOFA Scores for Mortality Prediction in Acute Pancreatitis: A Comparison of 6 Scores / S. M. Cazacu, M. Pircoveanu, D. Kartu [et al.] // *J Inflamm Res.* – 2023. – Vol. 20. – P. 4793-4804. – DOI: 10.2147/JIR.S432408.
204. Pancreatic colonization of fungi in the development of severe acute pancreatitis / Y. Otsuka, K. Kamata, K. Minagar [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2022. – Vol. 29. – DOI: 10.3389/fcimb.2022.940532.
205. Park, J. Ubiquitin-proteasome system (UPS) as a target for anticancer treatment / J. Park, J. Cho, EJ Song // *Arch Pharm Res.* – 2020. – Vol. 43, Is. 11. – P. 1144-1161. – DOI: 10.1007/s12272-020-01281-8.
206. Patient and disease characteristics associated with the presence of diabetes mellitus in adults with chronic pancreatitis in the United States / MD Bellin, DC Whitcomb, J. Abberbock [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 112, Is. 9. – P. 1457-1465. – DOI: 10.1038/ajg.2017.181.

207. Peng, C. The Role of Pancreatic Infiltrating Innate Immune Cells in Acute Pancreatitis / C. Peng, Z. Li, Xi. Yu // *Int J Med Sci.* – 2021. – Vol. 18, Is. 2. – P. 534-545-. DOI: 10.7150/ijms.51618.
208. Petrov, MS Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis / MS Petrov, D. Yadav // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2019. – Vol. 16, Is. 3. – P. 175-184. – DOI: 10.1038/s41575-018-0087-5.
209. Pharmacological interventions for acute pancreatitis / E. Moggia, R. Koti, AP Belgaumkar [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – Vol. 4, Is. 4. – DOI: 10.1002/14651858.CD011384.pub2.
210. Pieri, G. C-reactive protein and bacterial infection in cirrhosis / G. Pieri, B. Agarwal, A. K. Burroughs // *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 27, Is. 2. – P. 113-120.
211. Plant Defensins from a Structural Perspective / V. Kovaleva, I. Bukhteeva, OY Kit, IV Nesselova // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, Is. 15. – DOI: 10.3390/ijms21155307.
212. Plasmapheresis for recurrent acute pancreatitis from hypertriglyceridemia / K. Kopecky, A. Moreland, C. Hebert, GB Colbert // *Proc (Bayl Univ Med Cent).* – 2017. – Vol. 30, Is. 3. – P. 358-359. – DOI: 10.1080/08998280.2017.11929648.
213. Pohl, C. Cellular quality control by the ubiquitin-proteasome system and autophagy / C. Pohl, I. Dikic // *Science.* – 2019. – Vol. 366. – P. 818-822. – DOI: 10.1126/science.aax3769.
214. Pongprasobchai, S. Severity, Treatment, and Outcome of Acute Pancreatitis in Thailand: The First Comprehensive Review Using Revised Atlanta Classification / S. Pongprasobchai, P. Vibhatavata, P. Apisarnthanarak // *Gastroenterol Res Pract.* – 2017. – № 3525349. – DOI: 10.1155/2017/3525349.
215. Population-based observational study of acute pancreatitis in southern England / A. Mirnezami, B. Knight, B. Moran [et al.] // *Ann R Coll Surg Engl.* – 2019. – Vol. 101, Is. 7. – P. 487-494. – DOI: 10.1308/rcsann.2019.0055.

216. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: a systematic review / CJ Yang, J. Chen, AR Phillips [et al.] // *Dig Liver Dis.* – 2014. – Vol. 46, Is. 5 . – P. 446-451. – DOI: 10.1016/j.dld.2014.01.158.
217. Procalcitonin Strip Test as an Independent Predictor in Acute Pancreatitis / B. H. Dias, A. P. Rozario, S. A. Olakkengil, V. Anirudh // *Indian J Surg.* – 2015. – Vol. 77. – P. 1012-1017. – DOI: 10.1007/s12262-014-1112-8.
218. PROCalcitonin-based algorithm for antibiotic use in Acute Pancreatitis (PROCAP): Study protocol for a randomised controlled trial / A. K. Siriwardena, S. Jegatheeswaran, J. M. Mason [et al.] // *Trials.* – 2019. – Vol. 20, Is. 1. – DOI: 10.1186/s13063-019-3549-3.
219. Prognostic values of SOFA score, qSOFA score, and LODS score for patients with sepsis / Y. Li, C. Yan, Z. Gan [et al.] // *Ann Palliat Med.* – 2020. – Vol. 9, Is. 3. – P. 1037-1044. – DOI: 10.21037/apm-20-984.
220. Prognostic value of the creatinine-albumin ratio in acute pancreatitis debridement / Z. Zhao, Y. Yu, R. Xie [et al.] // *BMC Surgery.* – 2020. – Vol. 20, Is. 1. – DOI: 10.1186/s12893-020-00991-6.
221. Prophylactic antibiotics in acute pancreatitis: endless debate / MM Mourad, RPT Evans, V. Kalidindi [et al.] // *Ann R Surg Engl.* – 2017. – Vol. 99, Is. 2. – P. 107-112. – DOI: 10.1308/rcsann.2016.0355.
222. Prophylactic pancreatic duct stenting in severe acute necrotizing pancreatitis: a prospective randomized study / H. Karjula, P. N. Schmidt, J. Mäkelä [et al.] // *Endoscopy.* – 2019. – Vol. 51, Is. 11. – P. 1027-34. – DOI: 10.1055/a-0865-1960.
223. Prospective study of alcohol drinking, smoking, and pancreatitis: the Multi-ethnic Cohort / V. W. Setiawan, S. J. Pandol, J. Porcel [et al.] // *Pancreas.* – 2016. – Vol. 45, Is. 6. – P. 819-825. – DOI: 10.1097/MPA.0000000000000657.
224. Qi, Z. Endoplasmic Reticulum Stress and Autophagy / Z. Qi, L. Chen // *Adv Exp Med Biol.* – 2019. – Is. 1206. – P. 167-177. – DOI: 10.1007/978-981-15-0602-4_8.
225. Quantitative diffusion-weighted magnetic resonance imaging for prediction of early infection in pancreatic collections: Results of a pilot study / B. Sureka, B. Rai, V.

Varshney [et al.] // Saudi J Gastroenterol. – 2020. – Vol. 26, Is. 1. – P. 20-25. – DOI: 10.4103/sjg.SJG_411_19.

226. Rawla, P. Review of infectious etiology of acute pancreatitis / P. Rawla, S. S. Bandaru, A. R. Vellipuram // Gastroenterology Res. – 2017. – Vol. 10, Is. 3. – P. 153-158. – DOI: 10.14740/gr858w.

227. Rizzatti, G. Endoscopic Ultrasound-Guided Drainage for Infected Necrotizing Pancreatitis: Better Than Surgery But Still Lacking Treatment Protocol Standardization / G. Rizzatti, M. Rimbasi, A. Larghi // Gastroenterology. – 2019. – Vol. 157, Is. 2. – P. 582-583. – DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.274.

228. Role of neutrophil extracellular traps in inflammatory evolution in severe acute pancreatitis / H. Yang, Y. Yang, L. Zhu [et al.] // Chin Med J (Engl). – 2022. – Vol. 135, Is. 23. – P. 2773-2784. -DOI: 10.1097/CM9.0000000000002359.

229. Schubert, S. Activity of moxifloxacin, imipenem, and ertapenem against *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, and *Bacteroides fragilis* in monocultures and mixed cultures in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model simulating concentrations in the human pancreas / S. Schubert, A. Dalhoff // Antimicrob Agents Chemother. – 2012. – Vol. 56, Is. 12. – P. 6434-6436. – DOI: 10.1128/AAC.00872-12.

230. Schwender, BJ Risk factors for the development of intra-abdominal fungal infections in acute pancreatitis / BJ Schwender, SR Gordon, TB Gardner // Pancreas. – 2015. – Vol. 44, Is. 5. – P. 805-807. – DOI: 10.1097/MPA.0000000000000334.

231. Sepulveda, E. V. F. Acute pancreatitis and recurrent acute pancreatitis: an exploration of clinical and etiologic factors and outcomes / E. V. F. Sepulveda, R. Guerrero-Lozano // J Pediatr (Rio J). – 2019. – Vol. 95, Is. 6. – P. 713-719. – DOI: 10.1016/j.jpmed.2018.06.011.

232. Serial evaluation of the SOFA score is reliable for predicting mortality in acute severe pancreatitis / Y-S Tee, H-Y Fang, M. Kuo [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97, Is. 7. – DOI: 10.1097/MD.00000000000009654.

233. Shah, AP Acute pancreatitis: current perspectives on diagnosis and management / AP Shah, MM Mourad, SR Bramhall // Dovepress. – 2018. – Vol. 11. – P. 77-85. – DOI: 10.2147/JIR.S135751.

234. Siregar, G. A. Management of Severe Acute Pancreatitis / G. A. Siregar, G. P. Siregar // Open Access Maced J Med Sci. – 2019. – Vol. 7, Is. 19. – P. 3319-3323. – DOI: 10.3889/oamjms.2019.720.

235. Siriwardena, A. K. A procalcitonin-based algorithm to guide antibiotic use in patients with acute pancreatitis (PROCAP): a single-centre, patient-blinded, randomised controlled trial / A. K. Siriwardena, S. Jegatheeswaran, J. M. Mason // Lancet Gastroenterol Hepatol. – 2022. – Vol. 7, Is. 10. – P. 913-921. – DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00212-6.

236. Staubli, S. M. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis / S. M. Staubli, D. Oertli, C. A. Nebiker // Crit Rev Clin Lab Sci. – 2015. – Vol. 52, Is. 6. – P. 273-83. – DOI: 10.3109/10408363.2015.1051659.

237. Stoppacher, R. Sudden death due to acute pancreatitis / R. Stoppacher // Acad Forensic Pathol. – 2018. – Vol. 8, Is. 2. – P. 239-255. – DOI: 10.1177/1925362118782051.

238. Strum, W. B. Advances in acute and chronic pancreatitis / W. B. Strum, C. R. Boland // World J Gastroenterol. – 2023. – Vol. 29, Is. 7. – P. 1194-1201. – DOI: 10.3748/wjg.v29.i7.1194.

239. Surgical management of pancreatic necrosis: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma / N. T. Mowery, B. R. Bruns, H. G. MacNew [et al.] // J Trauma Acute Care Surg. – 2017. – Vol. 83. – P. 316-327. – DOI: 10.1097/TA.0000000000001510.

240. The Comparison of scoring systems: SOFA, APACHE-II, LORDS, MODS, and SAPS-II in critically ill elderly sepsis patients / B. Tekin, J. Ili, G. Taskin, I. Solmaz [et al.] // J Infect Dev Ctries. – 2024. – Vol. 18, Is. 1. – P. 122-130. – DOI: 10.3855/jidc.18526.

241. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe / S. E. Roberts, S. Morrison-Reel, A. John [et al.] // *Pancreatology*. – 2017. – Vol. 17, Is. 2. – P. 155-165. – DOI: 10.1016/j.pan.2017.01.005.
242. The Initial Course of IL1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN- γ and TNF- α with Regard to Severity Grade in Acute Pancreatitis / H. Sternby, H. Hartman, H. Thorlaciuss, S. Regnér // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11, Is. 4. – DOI: 10.3390/biom1104059.
243. The prognostic value of Presepsin for postoperative complications following pancreatic resection: A prospective study / S. Gasteiger, F. Primavesi, P. Werkl [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, Is. 12. – DOI: 10.1371/journal.pone.0243510.
244. The relationship between serum histon levels and the severity of acute pancreatitis / E. B. Keskin, A. T. Ince, B. S. Gultepe [et al.] // *Turk J Gastroenterol*. – 2019. – Vol. 30, Is. 9. P. 807-810. – DOI: 10.5152/tjg.2019.18592.
245. The Ubiquitin-Proteasome System in Immune Cells / G. Çetin, S. Klafack, M. Studencka-Turski [et al.] // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11, Is. 1. – DOI: 10.3390/biom11010060.
246. The use of imaging in acute pancreatitis in United Kingdom hospitals: findings from a national quality of care study / SJ McPherson, DA O'Reilly, MT Sinclair, N. Smith // *Br J Radiol*. – 2017. – Vol. 90. – DOI: 10.1259/bjr.20170224.
247. Time course of signaling profiles of blood leukocytes in acute pancreatitis and sepsis / A. Turunen, A. Kuuliala, A. Penttilä [et al.] // *Scand J Clin Lab Invest*. – 2020. – Vol. 80, Is. 2. – P. 114-123. – DOI: 10.1080/00365513.2019.1700548.
248. Toma-Fukai, S. Structural Diversity of Ubiquitin E3 Ligase / S. Toma-Fukai, T. Shimizu // *Molecules*. 2021. – Vol. 26, Is. 21. – DOI: 10.3390/molecules26216682.
249. Uniting epidemiology and experimental disease models for alcohol-related pancreatic disease / V. W. Setiawan, K. Monroe, A. Lugea [et al.] // *Alcohol Res*. – 2017. – Vol. 38, Is. 2. – P. 173-182.
250. Use of microbiological and patient data for choice of empirical antibiotic therapy in acute cholangitis / T. Kruiz, S. Güse-Jaschuck, B. Siegmund [et al.] // *BMC Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 20, Is. 1. – DOI: 10.1186/s12876-020-01201-6.

251. Valverde-López, F. Acute pancreatitis / F. Valverde-López, J. G. Martínez-Cara, E. Redondo-Cerezo // *Med Clin (Barc)*. – 2022. – Vol. 158, Is. 11. – P. 556-563. – DOI: 10.1016/j.medcli.2021.12.012.
252. Van den Berg, F. F. Update on the management of acute pancreatitis / F. F. Van den Berg, M. A. Boermeester // *Curr Opin Crit Care*. – 2023. – Vol. 29, Is. 2. – P. 145-151. – DOI: 10.1097/MCC.0000000000001017.
253. Weak association between the interleukin-8 rs4073 polymorphism and acute pancreatitis: A cumulative meta-analysis / Y. Li, J. Bai, B. He [et al.] // *BMC Med Genet*. – 2019. – Vol. 20. – Is. 1. – DOI: 10.1186/s12881-019-0861-4.
254. Weiss, F. U. Etiology and Risk Factors of Acute and Chronic Pancreatitis / F. U. Weiss, F. Laemmerhirt, M. M. Lerch // *Vasc Med*. – 2019. – Vol. 35, Is. 2. – P. 73-81. – DOI: 10.1159/000499138.
255. WSES project on decision support systems based on artificial neural networks in emergency surgery / A. Litvin, S. Korenev, S. Rumovskaya [et al.] // *World J Emerg Surg*. – 2021. – Vol. 16, Is. 1. – DOI: 10.1186/s13017-021-00394-9.
256. Wu, P. Efficacy comparisons of enteral nutrition and parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis from randomized controlled trials / P. Wu, L. Li, W. Sun // *Biosci Rep*. – 2018. – Vol. 38, Is. 6. – DOI: 10.1042/BSR20181515.
257. Wu, BU Prognosis in acute pancreatitis / BU Wu // *CMAJ*. – 2011. – Vol. 183, Is. 6. – P. 673-677. – DOI: 10.1503/cmaj.101433.
258. Zhang, D. Q. Effects of hydrogen-rich saline on taurocholate-induced acute pancreatitis in rat / D. Q. Zhang, H. Feng, W. C. Chen // *Evid Based Complement Alternat Med*. – 2013. – DOI: 10.1155/2013/731932.
259. WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis / A. Leppäniemi, M. Tolonen, A. Tarasconi [et al.] // *World Journal of Emergency Surgery*. – 2019. – Vol. 14, № 27. – DOI: 10.1186/s13017-019-0247-0.