ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АЛЕКСАШИНА ДАРЬЯ СЕРГЕЕВНА

ОБОСНОВАНИЕ ПРОГРАММЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АСЕПТИЧЕСКОГО И ИНФИЦИРОВАННОГО ПАНКРЕОНЕКРОЗА

14.01.17. - Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук,
доцент Э.А. Кчибеков

г. Астрахань, 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

	ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1	СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ *(аналитический обзор литературы)*	16
1.1.	Проблема деструктивного панкреатита	16
1.2.	Стерильный и инфицированный панкреонекроз как формы острого панкреатита	18
1.3.	Методы диагностики воспалительного процесса в поджелудочной железе	27
1.3.1.	Инструментальные методы идентификации различных форм острого панкреатита	28
1.3.2.	Лабораторные методы диагностики деструктивных форм острого панкреатита	38
ГЛАВА 2	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	52
2.1.	Общая характеристика обследованных больных	52
2.2.	Объем и характеристика материала для лабораторного исследования	56
2.3.	Инструментальные, биохимические и иммунохимические методы исследования	58
2.4.	Методы статистического анализа	62
ГЛАВА 3	АНАЛИЗ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ НЕКОТОРЫХ ТРАДИЦИОННЫХ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ	64
ГЛАВА 4	ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ, ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ	71
4.1.	Диагностическая роль ультразвукового исследования в идентификации развития инфекционного процесса при остром панкреатите	72
4.2.	Диагностическая роль мультиспиральной компьютерной томографии с контрастным усилением в идентификации развития инфекционного процесса при остром панкреатите	77
4.3.	Выявление СРБ, α2-МГ, ЛФ и Ф в сыворотке крови у пациентов с острым деструктивным панкреатитом	82
4.4.	Выявление СРБ, α2-МГ, ЛФ и Ф в сыворотке крови и перитонеальном экссудате у пациентов с различными патоморфологическими острого панкреатита	87
ГЛАВА 5	ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СТЕРИЛЬНОГО И ИНФИЦИРОВАННОГО ПАНКРЕОНЕКРОЗА	100
5.1.	Программа дифференциальной диагностики деструктивных форм острого панкреатита	100
5.2.	Алгоритм дифференциальной диагностики деструктивных форм острого панкреатита	104

ГЛАВА 6 ЗАКЛЮЧЕНИЕ…….. 123
ВЫВОДЫ..... 128
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... 130
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ…… 131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…….. 132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования.

На сегодняшний день частота встречаемости острого панкреатита составляет 5-10% от общего количества больных хирургического профиля. К сожалению, изменилась лишь структура летальности – раньше большая часть летальных исходов наблюдалась в ферментативную фазу развития панкреонекроза, сейчас пациенты чаще умирают в поздних стадиях заболевания вследствие присоединения инфекции и развития панкреатогенного сепсиса [5, 61, 73, 80, 102]. Появление инновационных технологий, совершенствование диагностических методов, возможностей интенсивной терапии, антибактериальной профилактики, хирургических методов лечения с привлечением миниинвазивной хирургии, не решает проблему высокой общей летальности при тяжелом остром панкреатите на данном этапе времени. Этот показатель на протяжении последних десятилетий сохраняется на высоком уровне (10-30%) и при инфицированных формах острого панкреатита достигает почти 85% [86, 113, 148, 150].

Богатое разнообразие клинических проявлений и степеней тяжести процесса при данной хирургической патологии составляет основную сложность. Так, в 70-80% наблюдений встречается относительно благоприятное и неосложненное течение заболевания, тогда как у остальных случаях развитие деструктивного процесса ведет скорому развитию тяжелого симптомокомплекса полиорганных нарушений [2, 3, 27, 74, 116, 126, 128, 129, 167, 176, 187]. У 15–25% пациентов с панкреонекрозами с помощью традиционных и современных методов диагностируются формирующиеся некротические очаги [162, 174, 184]. Летальность при различных формах острого панкреатита широко варьирует от минимальной (0-10%) при отечной форме, до 10-30% при стерильном панкреонекрозе, достигая максимальных значений (25-65%) при инфицированном панкреонекрозе [88]. Летальность, которая наблюдается в первые 2 недели, связана с токсемией и манифестацией

полиорганной недостаточности, летальные исходы в более поздние сроки связаны уже с развитием инфекционного процесса и осложнениями стерильного некроза. У 33% (16-47%) пациентов в среднем наблюдаются инфекционные осложнения, в том числе с вовлечением забрюшинного пространства (инфицированный панкреонекроз, панкреатогенный абсцесс, инфицированная псевдокиста, флегмона забрюшинной клетчатки) [110, 111, 149, 183, 192].

На сегодняшний день удельный вес ошибок диагностики при развитии гнойных осложнений панкреонекроза достигает 40 %, в связи с этим можно сделать выводы о наличии значительных трудностей, связанных с ранней дифференциальной диагностикой данной формы острого панкреатита. Зачастую эта проблема приводит к задержке верификации степени тяжести этой хирургической патологии и, как следствие, выбору необоснованной тактики лечения. Учитывая, что панкреонекроз сопровождается развитием системной воспалительной реакции даже при отсутствии инфекции, а традиционно используемые клинико-лабораторные показатели воспаления не являются специфичными и чувствительными для диагностики панкреатогенной инфекции, весьма актуальным является поиск новых эффективных маркеров инфекции, а также проведение комплексной диагностики инфицированного панкреонекроза [67, 109, 121, 172]. Также, необходимо отметить, что доля инфекционных осложнений среди причин смерти больных с острым деструктивным панкреатитом составляет 80%. Главной причиной тому является несвоевременная диагностика разнообразных осложнений, неадекватный выбор консервативной и хирургической тактики [2, 67, 83].

На современном этапе модернизации клинической диагностики очень актуальными считаются диагностические компьютерные системы, в основу которых положены алгоритмы, позволяющие принимать истинно правильные решения в каждом конкретном клиническом случае. Эти алгоритмы выведены с помощью компьютерного анализа комплекса тех или иных медицинских показателей. А именно, в целях раннего прогноза течения острого панкреатита в

арсенале клиницистов имеется широкий спектр прогностических шкал. Наиболее распространенными являются: APACHE II-III, Ranson, Imrie, MODS, SAPS, Balthazar (КТ), SOFA и др.

Диагностическая шкала APACHE дает возможность оценивать состояние больного в абсолютно любой отрезок времени его нахождения в стационаре. При ее использовании необходим перевод качественных показателей состояния здоровья в количественные данные, а также необходимо учитывать влияние предшествующих оперативных вмешательств на конечную оценку по данной системе - в подобных случаях конечный количественный показатель будет увеличиваться.

Так, шкалы Ranson и Imrie были созданы с целью пргностического расчета тяжести течения острого панкреатита, их точность варьирует в пределах от 70% до 80% [120]. К сожалению, как диагностическая, так и прогностическая значимость этих многофакторных шкал снижена в отношении пациентов, получающих лечение в ОРИТ и имеющих достаточно тяжелые сопутствующие заболевания.

Диагностическая шкала Balthazar основана на определении масштаба поражения некротическим процессом тканей ПЖ и парапанкреатической клетчатки с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастным усилением. Установлено, что этот метод достаточно полно отвечаем на вопрос топики и объема очага поражения, но лишь в 50% случаев устанавливает вероятность угрозы развития инфекционный осложнений данного состояния [119].

Сегодня мало применяются такие диагностические шкалы как MOD (Multiple Organ Dysfunction) и SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Несмотря на то, что этим системам посвящено не так уж много научных работ, по мнению многих авторов, эти шкалы достаточно точны в вопросе прогнозирования летального исхода, но, к сожалению, в тот же момент, они являются малоинформативными для прогнозирования развития местных и

системных осложнений. Именно поэтому использование данных шкал в практике хирургических стационаров является нецелесообразным.

Система Simplified Acute Physiology Score (SAPS) - это более простая угрозометрическая шкала, предназначенная для оценки физиологических расстройств. На сегодняшний день она не нашла своего применения в качестве прогностической при остром панкреатите.

Обращаясь к вышесказанному, можно сделать вывод об относительно невысоком уровне прогностической ценности данных систем. Также, одной из главных проблем, составляющих трудности применения описанных шкал является труднодоступность и дороговизна многих диагностических показателей, используемых в них. Поэтому в арсенале клиницистов сегодня остаются все те же традиционные методы диагностики, использование которых, к сожалению, малоэффективно для решения проблемы своевременной дифференциальной диагностики тяжелых и нетяжелых форм панкреатита на ранних этапах госпитализации больных с данной патологией.

Тем не менее, стоит отметить, что вышеописанные прогностические шкалы построены на ретроспективном анализе зависимости между средними величинами каких-либо параметров, возникшими осложнениями и летальностью, что не всегда верно отражается на клиническом восприятии патологического процесса. Также, немаловажно, что данные диагностические модели достаточно трудоемки, громоздки, и, к сожалению, не всегда точны, именно по этой причине они широко не применяются в практической медицине [50, 96].

Научно-технический прогресс, который на данном этапе современности затронул и медицину, дал возможность применения в клинической практике медиков современных технологий, что позволяет значительно расширить возможности, связанные с прогнозированием течения и исхода острого панкреатита, решать вопросы, возникающие при развитии гнойных осложнений. Все это стало возможным из-за доступности быстрого анализа

относительно больших групп пациентов, различных по составу, параметрам заболевания и количеству.

Таким образом, поиск объективных методов диагностики формы и степени тяжести острого панкреатита, точного прогнозирования и своевременного предупреждения развития инфекционных осложнений при данной хирургической патологии имеет колоссальное практическое значение для современной медицины.

СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ

Литературные данные косвенно указывают на важную роль методов диагностики формы и степени тяжести острого панкреатита, точного прогнозирования и своевременного предупреждения развития инфекционных осложнений при данной хирургической патологии. В связи с этим, изучение и отбор индикаторов, эффективных для обоснования программы дифференциальной диагностики асептического и инфицированного панкреонекроза имеет важное теоретическое и практическое значение.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью работы явилось улучшение результатов диагностики и хирургического лечения деструктивного панкреатита.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценить степень информативности современных визуализирующих инструментальных методов исследования, применяемых при диагностике деструктивного панкреатита: ультразвуковое исследование органов брюшной полости и органов забрюшинного пространства, мультиспиральная компьютерная томография.

2. Определить мониторинговые колебания клинико–лабораторных показателей в биологических жидкостях при остром панкреатите в зависимости от степени выраженности воспаления.

3. Изучить изменения уровня лабораторных показателей белков острой фазы воспаления (С-реактивного белка, лактоферрина, ферритина, α_2-макроглобулина) в сыворотке крови и в перитонеальной жидкости больных с различными формами деструктивного панкреатита в динамике.

4. Выделить из комплекса анамнестических, лабораторных и инструментальных данных наиболее информативные, необходимые для своевременной диагностики инфицированного панкреонекроза.

5. Разработать компьютерную программу дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

1. Разработан клинический алгоритм для определения гнойно-некротической деструкции в поджелудочной железе и степени распространенности патологического процесса при остром панкреатите.

2. Предложен комплекс лабораторных и инструментальных тестов для диагностики деструктивного и инфекционного процессов в поджелудочной железе.

3. Предложен новый способ диагностики – индекс дифференциальной диагностики (ИДД), для своевременного определения развития инфицированного панкреонекроза.

4. Разработана компьютерная программа «Дифференциальной диагностики деструктивных форм острого панкреатита», включающая в себя многофакторный алгоритм наиболее перспективных клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных показателей (получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017616275 от 06.06.17г., заявка № 2016663505/69 от 09.12.2016г.).

5. Установлено, что разработанная программа дифференциальной диагностики позволяет своевременно уточнять степень тяжести воспаления и деструкции ткани в поджелудочной железе, вовремя диагностировать развитие инфицированного панкреонекроза, что на практике привело к улучшению эффективности лечения пациентов с данной патологией.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

- Результаты исследования позволили усовершенствовать диагностику, контроль лечения стерильного и инфицированного панкреонекроза.
- Установлено, что разработанный способ идентификации стерильного и инфицированного панкреонекроза позволяет повысить качество дифференциальной диагностики, на основании которой можно своевременно и адекватно клинической ситуации избирать тактику лечения.
- Предложен способ объективной оценки тяжести состояния и эффективности проводимого лечения у больных со стерильным и инфицированным панкреонекрозом на основе клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных тестов.
- Предложенный комплексный подход к использованию клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных диагностических критериев значительно расширяет возможности раннего распознавания и своевременного лечения инфицированного панкреонекроза.
- Внедрение в практику разработанной программы позволяет улучшить диагностику, результаты лечения и снизить количество общей и послеоперационной летальности у больных с асептическим и инфицированным панкреонекрозом.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методологической основой данного исследования служило системное использование методов научного познания. В работе использовались клинические, экспериментальные, инструментальные, лабораторные, биохимические, иммунохимические, статистические методы исследования. Исследование соответствует правилам и принципам доказательной медицины.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Адекватная диагностика и раннее прогнозирование инфекционных осложнений деструктивного панкреатита позволяет выделять группы пациентов с риском развития инфицированной формы панкреонекроза на основе прицельного анализа анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных показателей. Расчет диагностического индекса по этим данным дает возможность вовремя выявлять в группе риска тех, у кого риск развития инфекционных осложнений, действительно, велик.

2. Предложена объективная и динамичная система диагностики течения острого панкреатита, которая дает возможность быстро и достаточно точно диагностировать степень тяжести патологического процесса в поджелудочной железе, определяться с индивидуальной тактикой ведения каждого пациента и вовремя переходить от консервативного лечения к малоинвазивному или лапаротомии.

3. Использование клинико-лабораторных методов в сочетании с наиболее информативными инструментальными, повышает точность диагностики гнойно-воспалительного процесса в поджелудочной железе.

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ И АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ

Достоверность результатов проведенного исследования определяется достаточным объемом выполненных исследований, наличием групп сравнения, использованием современных методов исследования и статистической обработки полученных данных.

Основные положения работы и результаты исследования доложены на заседании кафедр хирургических болезней педиатрического факультета, онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии, на межвузовских конференциях и конференциях Астраханского ГМУ, на проблемных комиссиях, на клинических конференциях: Материалы и основные положения диссертации были представлены и обсуждены на IV Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения – 2011» (Санкт-Петербург, 2011), на Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 80-летию БГМУ «Итоги и перспективы молодежной и фармацевтической науки» (Уфа, 2012), на 76-ой итоговой студенческой научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Л.Л. Роднянского (Красноярск, 2012), IV Международной научно-практической конференции «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки» (Владикавказ, 2013), на Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы и перспективы развития медицины» (Омск, 2014), на IV съезде хирургов Юга России (Пятигорск, 2016), на XI научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Медицинская наука: достижения и перспективы» (Душанбе, 2016), на XXI Международной научно – практической конференции «Актуальные вопросы современного здравоохранения», посвященной памяти академика Н.Н. Бурденко (Пенза, 2016), на Всероссийском молодежном форуме с международным участием «Неделя науки – 2016» (Ставрополь, 2016), на Первом съезде хирургов Приволжского федерального округа (Нижний Новгород,

2016), на V съезде хирургов Юга России (Пятигорск, 2017), на Международной научно-практической конференции «Инновационные механизмы решения проблем научного развития» (Уфа, 2017), на V Съезде хирургов Юга России с международным участием (Ростов-на-Дону, 2017), на Международной научно-практической конференции «Глобализация науки: проблемы и перспективы» (Иркутск, 2017), на ежегодных научно-практических конференциях сотрудников Астраханского государственного медицинского университета и врачей города и области (Астрахань, 2012, 2014, 2016).

РЕАЛИЗАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные в процессе исследования результаты предложены в виде практических рекомендаций и внедрены в работу хирургических отделений НУЗ РЖД «Отделенческой больницы на ст. Астрахань-1», ГБУЗ АО «Александро-Мариинской областной клинической больницы», ГБУЗ АО «Городской клинической больницы №3 им. С.М. Кирова». Результаты исследования используются в научной и практической работе хирургических кафедр Астраханского ГМУ.

ПУБЛИКАЦИИ

По материалам диссертации опубликовано 17 научных работ, 3 из которых в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для диссертаций, разработано одно методическое пособие для врачей, получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017616275 от 06.06.17 г., заявка № 2016663505/69 от 09.12.2016 г.

ЛИЧНОЕ УЧАСТИЕ АВТОРА В ПОЛУЧЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ

Автором проведен поиск и анализ литературы (100%), сформулирована цель и задачи исследования, определена методология исследования (95%). Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в получении

исходных данных (85%). Автором осуществлены лабораторные (80%). Проведена математическая обработка, статистический анализ и оценка полученных результатов (95%). Автор непосредственно участвовал в подготовке научных статей, неоднократно представлял результаты исследования на съездах и конференциях (92%).

ОБЪЁМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ

Диссертация изложена на 151 странице, состоит из введения, обзора литературы, главы “Материалы и методы исследования”, трех глав “Собственных исследований”, главы «Заключение», выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Иллюстрированный материал представлен таблицами, рисунками. Библиография включает в себя 103 отечественных и 94 зарубежных автора.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Астраханского государственного медицинского университета.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.17 - хирургия по нескольким областям исследований: 1. Изучение причин, механизмов развития и распространенности хирургических заболеваний, и 2. Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний.

ГЛАВА 1

Аналитический обзор литературы

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

1.1. Проблема острого деструктивного панкреатита

Среди хирургических заболеваний пищеварительной системы острый панкреатит является одним из самых распространенных, и по частоте возникновения уступает лишь острому холециститу и острому аппендициту, поэтому, безизменно эта патология входит в перечень самых проблемных областей абдоминальной хирургии.

В настоящее время существуют различные рекомендации и стандарты, посвященные ведению больных с панкреатитом. Наиболее известными являются критерии Атланты 1992 г. [118] и консенсус, принятый в 1999 г. в Сантрони [131], с последним пересмотром в 2013 году. К сожалению, летальность при остром панкреатите остается на достаточно высоком уровне (9-20%), несмотря на определенно достигнутый прогресс в понимании этиопатогенеза данной патологии [6, 140, 156].

Наибольшее число летальных случаев (60%) отмечается в течение первых 6 дней с момента манифестации заболевания. Главной причиной смертности у данной группы пациентов считается респираторный дистресс-синдром взрослых. Летальные исходы после первой недели от начала заболевания, как правило, обусловлены присоединением инфекционного процесса и развитием гнойных осложнений [6, 140]. Диагностика и лечение легкой (отечной) формы острого панкреатита, как правило, не составляют большого труда в настоящее время, и, при условии применения адекватных ситуации терапевтических методов, болезнь разрешается в течение 72 часов.

Деструктивный панкреатит, согласно статистическим данным, встречается в 10-25% случаев. Данная форма острого панкреатита уже давно

является предметом споров для хирургов всего мира, так как обладает сложной и труднообъяснимой этиопатофизиологией, а также непредсказуемым исходом, не имеет стандарнтую схему специфического лечения. Характерной особенностью панкреонекрозов является наличие кроме традиционной классической симптоматики общих системных и/или локальных осложнений, таких как панкреатогенный абсцесс, псевдокисты, некроз и т.д. Чаще всего исход патологического процесса зависит от площади деструкции и факта его инфицирования [115].

Существует еще один фактор, значительно утяжеляющий патологический процесс при остром деструктивном панкреатите – это развитие синдрома кишечной недостаточности (СКН), который не зависит от клинико-патоморфологической формы острого панкреатита, площади и глубины деструкции поджелудочной железы. При гипоксическом процессе в кишечнике происходит массивное поражение и некроз эпителия слизистой оболочки, в результате чего обнажается ниже залегающий подслизистый слой и повышается проницаемость барьеров кишечной стенки. В конечном итоге происходит потенцирование системного эндотоксикоза продуктами жизнедеятельности аллохтонной микрофлоры, что служит начальным этапом полиорганной недостаточности [49, 50].

Большое число исследователей-медиков считают, что главными стартовыми звеньями патогенеза СКН является, в основном, процесс ишемии-реперфузии, который приводит к активации перекисного окисления липидов в тканях стенки кишки, сладж-феномену в микроциркуляторном русле и интерстициальному отеку. Данная сложность патогенетических особенностей панкреонекроза создает проблему для лечения и, особенно, профилактики данного состояния [49, 50].

1.2. Стерильный и инфицированный панкреонекроз как формы острого панкреатита

Согласно прогрессивным взглядам, стерильная форма острого панкреатита предполагает своего рода состояние, развивающееся в результате длительной эволюции патомеханизмов в поджелудочной железе, сочетая в своей клинической картине, как симптомы отечной формы, так и признаки инфицированного панкреонекроза. Именно во взаимосвязи с данной характеристикой патогенеза деструктивного панкреатита и развитием синдрома полиорганной недостаточности, в хирургической практике у пациентов с различными формами и степенями тяжести этого заболевания фиксируется достаточно большая схожесть клинических проявлений. Эта особенность на доинфекционном этапе значительно затрудняет вопрос верификации степени тяжести и распространенности патологического процесса непосредственно в поджелудочной железе и парапанкреатической клетчатке, несмотря на достаточно высокую диагностическую способность современных методов исследования.

Аналитический обзор медицинской литературы показывает, что клинический симптомокомплекс стерильного панкреонекроза не имеет четких критериев для дифференциального диагноза его ограниченных и распространенных форм, с одной стороны, интерстициального панкреатита и инфицированного панкреонекроза – с другой [1, 2, 3, 5, 10, 11, 17, 27, 57, 65, 71, 74, 78, 81, 88, 116, 145, 175]. Говоря об информативности инструментальных методов диагностики панкреонекроза, необходимо отметить тот факт, что, по мнению многих авторов, ультрасонография и мультиспиральная компьютерная томография, входящие в «ходовой арсенал» современных хирургических клиник как основные визуализирующие методы, к сожалению, не позволяют в большинстве случаев достоверно дифференцировать форму острого панкреатита. Проблема заключается в том, что данные методы способны лишь

выявлять объемные жидкостные образования и отличать их от твердых воспалительно-некротических масс, а этой информации недостаточно для строгого отделения стерильной фазы заболевания от инфицированной. Поэтому напрашивается вывод о том, что эти, безусловно, высокодиагностические методы будут эффективны в случае применения их в тандеме с дополнительными клинико-лабораторными исследованиями.

Говоря о стерильном панкреонекрозе, стоит отметить, что основная проблема ее диагностики заключается в трудностях, связанных с определением топографических характеристик зон деструкции и общего объема патологического процесса в ПЖ и забрюшинной клетчатке. Так, на основании лишь физикальных и традиционных лабораторных данных из-за схожести клинических симптомов и лабораторных критериев при различных степенях поражения ПЖ и парапанкреатической зоны и, в том числе, стерильной формы невозможно достоверно судить о степени распространенности некроза в динамике некротических изменений. В силу указанных фактов, понятие «стерильный панкреонекроз» панкреатита с точки зрения естественного течения процесса, патогенетических, патоморфологческих параметров имеет как теоретическое обоснование, так и практическое. Данное обоснование напрямую связано с развитием ферментативной деструкции, которая имеет определенные временные и микробиологические рамки, а также различную распространенность площади поражения ткани поджелудочной железы и прарапанкреатической клетчатки. Поэтому сегодня поиск ранних и достоверных диагностических критериев инфицирования в сопоставлении с эволюцией различных форм панкреонекроза и степенью тяжести состояния пациента является очень важным научным направлением [90].

На сегодняшнем этапе развития диагностических технологий основным методом своевременной и точной дифференциальной диагностики стерильных и инфицированных форм является транскутанная пункция, проводимая под контролем ультразвука или КТ с последующим бактериологическим исследованием биоматериала на среду для определения вида микроорганизмов

и их чувствительности к антибиотикам [1, 2, 3, 88]. Но, к сожалению, эта методика не всегда является актуальной по причине недостаточной и различной комплектации большинства хирургических стационаров, а также отсутствия достаточного опыта и рабочих навыков у медицинского персонала при использовании этих исследований. По этой причине, в настоящее время, для проведения объективной верификации тяжести состояния пациентов с панкреонекрозами в режиме реального времени применяют различного интегральные шкалы, типа: Ranson, APACHE II и III, Glasgow, MODS, SOFA,SAPS I и II, В.В. Савельева и соавт. Так как эти системы обладают различной точностью, информативностью и трудоемкостью, их обязательно дополняют клинико-лабораторными и биохимическими методами, например: концентрация в плазме крови интерлейкинов, уровни острофазовых белков, прокальцитонина, эластазы, нейтрофилов и т.д. [69, 88, 118].

Течение панкреонекрозов все рассматривают по-разному: одни ученые предлагают рассматривать клиническое течение данного состояния в соответствии с клинико-лабораторными изменениями [1, 2, 3, 5, 10,11, 27, 74, 166, 176], другие – в зависимости от преобладания того или иного синдрома [17, 71, 145, 175, 187], третьи – в зависимости от объема и характера развивающихся системных и внутрибрюшных осложнений [78, 116].

В 1992 году в Европе и в США были опубликована классификация острого панкреатита, в которой выделили критерии стерильного и инфицированного панкреонекроза [2, 3, 116]. В классификациях предыдущих лет эти положения не упоминались, а появление их в новой модернизированной системе было обусловлено тем, сто все предыдущие годы велось пристальное изучение новых аспектов танатогенеза и этиопатогенеза данного заболевания. Также в новой классификации была точно описана динамика естественного развития болезни, новейшие диагностические методы, а также необходимость проведения терапевтических мероприятий в строгом соответствии с фазовым характером развития панкреонекроза [88, 167].

На IX Всероссийском съезде хирургов в 2000 году классификации острого панкреатита было уделено особое внимание, именно тогда стерильная и инфицированная форма панкреонекроза были выделены в отдельные классификационные единицы [88]. Этот факт был разностью клинико-морфологических, микробиологических, временных, а также прогностических показателей данных форм острого панкреатита, которые требуют применения совершенно полярных методов диагностики и комплексного лечения [118]. Но все же, на сегодняшний день вопрос достоверной и, что особенно важно, своевременной дифференциальной диагностики по критерию стерильности и инфицирования зон некротической деструкции остается открытым 1, 2, 3, 88, 118]. Главная сложность дифференциальной диагностики заключается в выявлении и верификации тяжести процесса при уже развившемся некротическом процессе в поджелудочной железе (ПЖ), парапанкреатической и забрюшинной клетчатках (ЗК). В подобной ситуации диагностические «границы» между стерильным процессом и инфицированием зон некроза настолько размыты, что, с одной стороны, приводит к запоздалому хирургическому вмешательству при поздней диагностике панкреатогенной инфекции, с другой – при ложноположительных фактах инфекции склоняет хирурга к не всегда оправданной операции в ранние сроки от начала заболевания [88, 116, 145].

Вышеуказанные факты являются предметом для научных дискуссий уже не один десяток лет. Сегодня стало абсолютно понятно, что любая инфицированная форма панкреонекроза является точным показанием к хирургическому лечению, потому что каждая из них априори фатальна по своей сути. А вот тема своевременности, необходимости, очередности построения хирургической тактики при гнойных осложнениях в каждом конкретном случае так и остается открытой на сегодняшний день.

Тяжесть состояния пациентов при панкреонекрозах редко соответствует характеру и степени выраженности патологического процесса, что, в следствие, ведет к диагностическим ошибкам и нередко к неправильному выбору лечебной

тактики. На этом фоне используемые методы консервативного лечения больных в доинфекционную фазу заболевания имеют неоднозначную оценку эффективности как в отношении профилактики распространения или расширения зон некроза (коррекция гиповолемии), так и панкреатогенной токсемии (препараты соматостатина, антиферментные препараты, цитостатики) и системной воспалительной реакции (ингибиторы ряда цитокининов и т.д.) [1]. При стерильном панкреонекрозе данная концепция принципиальна, так как безуспешность консервативного медикаментозного лечения является прямым показанием к лапароскопии. К сожалению, по этой причине, клиницистам на доинфекционной стадии приходится столкнуться со следующей проблемой – это отсутствие четких правил ведения пациентов с обсуждаемой патологией, и к ним, в первую очередь, стоит отнести «размытость» сроков оперативных вмешательств, их тактика и объем. Опыт показывает, что на сегодняшний день они очень разнообразны и не имеют четкой последовательности, что, однозначно, не дает возможности стандартизировать тактику лечения таких больных.

Как уже не раз было упомянуто – частота заболеваемости острым панкреатитом среди населения неуклонно растет. Частота встречаемости инфицированного панкреонекроза в различном проявлении имеет достаточно широкие границы – от 40 до 70% от общего количества случаев деструктивного панкреатита [88], а часть от общей летальности составляет 70%, что 2-3 раза выше, чем при стерильной форме [128]. Приведенные данные свидетельствуют о важнейшей проблеме современной абдоминальной хирургии – это отсутствие конкретного алгоритма и стратегии при выборе наиболее адекватных каждому случаю клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных признаков, которые бы позволяли проводить своевременную объективную дифференциальную диагностику между стерильным и инфицированным панкреонекрозом, и четко определять степень распространенности деструктивного процесса. Данная проблема отсутствия ранней топической диагностики инфицированного панкреонекроза провоцирует неоправданную

задержку хирургического вмешательства или, наоборот, расширения показаний к нему, что зачастую приводит к развитию тяжелых послеоперационных осложнений, большая часть которых, к сожалению, фатальна [88, 175].

На сегодняшний день в хирургии практике верификация гнойного панкреонекроза не может быть достоверной и своевременной с привлечением только традиционных давно известных клинических методов. Симптомы-маркеры, которые позволяют с точностью судить о характере деструктивного процесса в поджелудочной железе, к сожалению, отсутствуют. Немало неспецифических клинико-лабораторных показателей при возможном развитии инфекционного процесса в поджелудочной железе могут выходить за пределы нормальных значений, но, в то же время, эти же параметры могут косвенно диагностировать и стерильный панкреонекроз, и билиарную обструкцию, а также свидетельствовать о развитии полиорганной недостаточности. Осовываясь на вышесказанном, можно уверенно говорить, что сегодня поиск нового лабораторного показателя инфицирования процесса и риска развития его гнойных осложнений при остром деструктивном панкреатите является очень важной задачей. Также важен тот факт, чтобы данный тест должен быть достаточно простым в использовании, экспрессным и дешевым по себестоимости.

Давно известно, что, если у больного с острым панкреатитом после некоторой стабилизации состояния на фоне проводимого комплексного лечения заболевание начинает прогрессировать: боли в животе возобновляются или становятся более интенсивными, нарастает лихорадка, тахикардия, тахипноэ, явления гастростаза (тошнота, рвота), органная недостаточность, пальпируемый инфильтрат становится мягким, «горячим» – следует заподозрить развитие вторичной панкреатической инфекции [97].

Не так давно на базе большого количества клинических и экспериментальных научных исследований были определены важнейшие критерии этиопатофизиологии панкреонекрозов, которые, как правило, приводят к развитию локальной и системной воспалительной реакции [88].

Главным патогенетическим звеном и стерильного и инфицированного панкреонекроза, является тот факт, что системная воспалительная реакция носит универсальный фазовый характер. Это обусловлено выработкой однотипных про- и антивоспалительных медиаторов, цитокинов и вазоактивных субстанций в ответ как на стерильную деструкцию, так и на развитие инфекционного процесса в некротизированных тканях [118]. Эти факторы и предопределяют схожесть базовой клинической симптоматики стерильного и инфицированного панкреонекроза при условии одинаковой площади некротического поражения ПЖ и ЗК [1].

Доказано, что существует прямая зависимость между масштабом некроза ПЖ, распространенностью некротического процесса в ЗК и вероятностью их контаминации и инфицирования [6, 80]. Средняя частота инфицирования при панкреонекрозе с учетом вышеописанной концепции составляет от 40 до 70% [6, 28, 74, 81, 187]. Интересен тот факт, что частота инфицирования при панкреонекрозе возрастает при увеличении сроков заболевания. Так, в результате статистических подсчетов стало известно, что у 24% пациентов присоединение инфекционного процесса диагностируется в первую неделю заболевания, у 36% – во вторую неделю, а у 71% – только на третьей неделе заболевания [88].

Установлено, что в эктомированных тканях ПЖ и ЗК из очагов некроза 75% идентифицированной флоры являются грамотрицательными [81]. Однако, успешность применения антибактериальных препаратов широкого спектра действия при деструктивном панкреатите свидетельствует о растущей частоте выявления в последнее время и грампозитивных микроорганизмов [126].

В ходе многочисленных микробиологических исследований было установлено, что при переходе стерильной фазы панкреонекроза в инфицированную в первую неделю заболевания, из очагов деструкции выделяется только один какой-либо вид микроорганизмов. После 2-3-ей недели речь идет уже о микст-инфекции, к которой, зачастую, присоединяется и

грибковое поражение некротизированных тканей. Большинство ученых связывают подобные случаи с задержкой оперативного вмешательства.

Также, очень интересен тот факт, что практически 90% микроорганизмов, выделяемых из биоматериала извлеченного из зон деструкции, зачастую идентифицируются в пищеварительном тракте пациента. Основные источники и механизмы контаминации и инфицирования поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки однозначно еще не установлены. Однако, современное научное общество предполагает два основных пути бактериальной инвазии – эндогенный и экзогенный [145]. Некротизированные ткани поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки являются очень благоприятной средой для размножения микрофлоры. Известно, что экзогенное инфицирование представителями госпитальной микрофлоры, такими как: Pseudomonas spp., Klebsiella-Enterobacter spp., Proteus spp., Serracia и др. - происходит при запоздалом хирургическом вмешательстве через дренажные системы [17]. Эндогенное инфицирование осуществляется в момент проникновения микрофлоры из пищеварительного тракта пациента в очаг еще стерильного некроза. В результате научных исследований, проводимых экпериментально при моделировании развития острого панкреатита у животных, были описаны два наиболее вероятных пути развития панкреатогенной инфекции: первый - транслокация кишечной микрофлоры из просвета кишки в мезентериальные лимфатические узлы с последующей гематогенной диссеминацией, второй - трансдуктальная инвазия из билиарного тракта с инфицированной желчью [93]. На сегодняшний день описана и, так называемая, «трансмуральная» миграция, которая возможна в случае развития синдрома кишечной недостаточности и, как следствие, нарушении барьерной функции кишечника. В данном случае микрофлора через поврежденные стенки различных отделов кишечника мигрируют в некротизированные ткани ПЖ и ЗК. Также, предполагается, что риск контаминации возможен при проведении диагностических чрескожных пункций под контролем ультразвука при учете уже имеющегося повреждения стенок желудочно-кишечного тракта [2, 3, 27]. Именно поэтому, большинство

авторов считают, что ранние оперативные вмешательства в стерильную фазу острого панкреатита противопоказаны [110]. Этот принцип подкреплен множеством случаев успешной консервативной терапии у пациентов со стерильным панкреонекрозом на этапе ограниченного деструктивного процесса.

Согласно общепринятой точке зрения различия между стерильными и инфицированными формами панкреонекроза носят как количественный (объем некротического поражения ПЖ, ЗК и окружающих органов), так и качественный характер, зависящий от факта инфицирования этих зон [88].

Диагностическая сложность при стерильном панкреонекрозе определяется, в большинстве случаев, трудностями, связанными с определением степени некротических изменений, а, точнее, с идентификацией распространенности и топографических данных зон деструкции в ПЖ и ЗК. К сожалению, часто абдоминальные хирурги, при применении традиционных клинико-анамнестических и лабораторных исследований, не могут достоверно установить степень поражения ПЖ и парапанкреатической клетчатки из-за схожести клиники и малых отличий по лабораторным показателям.

Итак, на наш взгляд, преданное дискуссии понятие стерильного панкреонекроза с точки зрения патогенетических и патоморфологических процессов, клинического течения заболевания является объективным и имеет фактическое подтверждение, которое напрямую связано с процессом ферментативной деструкции, как основным патомеханизмом при остром деструктивном панкреатите. Данное представление имеет определенные временные и микробиологические границы, но характеризуется различной площадью деструктивного процесса в ПЖ и ЗК, а также разнообразием степеней тяжести состояния пациента. Поэтому, на сегодняшний день очень важно выделение из огромного перечня диагностических методов именно тех, которые являются адекватными при данном состоянии у пациентов и способны достоверно верифицировать панкреонекроз и давать объективную оценку по всем его клиническим параметрам.

1.3. Методы диагностики воспалительного процесса в поджелудочной железе

При изучении литературы, посвященной диагностике острого панкреатита, нами было определено, что на данном этапе диагностики деструктивного процесса при остром панкреатите еще не выделен четкий перечень клинических показателей, который определял бы риск развития гнойных осложнений в поджелудочной железе и парапанкреатической клетчатке, тем более, что именно инфицированная форма панкреонекроза, согласно статистическим данным, является главной причиной высокой смертности при изучаемом заболевании. Поэтому важность установления риска развития инфекционного процесса у данной группы больных является колоссальной, так как от этого в корне зависит тактика хирургического лечения.

Известно, что для эффективности терапевтических действий при панкреонекрозах особую важность состявляет точная и своевременная дифференциальная диагностика стерильной и инфицированной формы. Этот вопрос представляет собой наиболее трудную задачу для современной медицины. Этот факт следует из того, что не так давно частота диагностических ошибок при остром панкреатите составляла 30% при поступлении и 10% - в стационаре [100].

Говоря об обеспечении экспрессности и диагностической точности современных методов, стоит отметить определение биохимических маркеров панкреонекроза, к которым давно обращено пристальное внимание науки. Одним из самых точных методов из данной группы было признано определение уровня концентрации прокальцитонина в плазме крови. Доказано, что выявление данного маркера в оптимальной концентрации способствует корректной дифференциальной диагностике форм панкреонекроза. Но, все же, одного этого параметра недостаточно для точной верификации диагноза, поэтому многие ученые предлагают комплексный подход для разрешения

данной проблемы, и рекомендуют создание алгоритма, который включал бы в себя, наряду с традиционными клинико-анамнестическими и лабораторными данными, новые наиболее информативные биохимические и инструментальные методы исследования.

Согласно мнению многих исследователей, при сравнении клинической картины стерильного и инфицированного панкреонекроза на сегодняшний день еще не выявлены специфические признаки, однозначно свидетельствующие о развитии инфекционных осложнений. Такие симптомы, как: жалобы на ухудшение самочувствия, гектическая лихорадка, возобновление рвоты, нарастание вздутия живота, увеличение парапанкреатического инфильтрата в размерах, появление или нарастание болезненности инфильтрата при пальпации, являются в той или иной степени субъективными признаками. Поэтому, в дифференциальной диагностике СП и ИП необходим комплексный подход с ежедневной оценкой клинических и лабораторных данных, результатов инструментальных исследований.

1.3.1. Инструментальные методы идентификации различных форм острого панкреатита

На сегодняшний день, понятие «комплексного» инструментального исследования включает в себя достаточно большой перечень современных визуализирующих методов. Это: данные ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства, эзофагогастродуоденофиброскопии, рентгенографии грудной клетки и органов брюшной полости, холангиопанкреатографии, мультиспиральной компьютерной томографии (в идеальных условиях с контрастным усилением), данные лапароскопического исследования, транскутанной пункции под контролем ультразвука с последующим бактериальным посевом пунктата. Более подробно остановимся на таких, на наш взгляд, наиболее информативных и доступных методах инструментальной диагностики, как ультразвуковое

исследование, мультиспиральная компьютерная томография с контрастным усилением и транскутанной пункции под контролем ультразвука.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является одним из основных и наиболее доступных инструментальных методов. Данное исследование обладает достаточно высокой информативностью, а также дает возможность динамического наблюдения за патологическим процессом в ПЖ и ЗК, поэтому проводится обязательно всем пациентам при любых формах острого панкреатита.

УЗИ - это неионизирующий, неинвазивный метод, который можно применять многократно, не причиняя вреда больному, в том числе с помощью эхографии сегодня возможно эффективное проведение как диагностических, так и лечебных малоинвазивных вмешательств на поджелудочной железе (биопсия, дренирование патологических образований и др.) [8, 29, 75].

Несмотря на интенсивное внедрение эхографии в медицинскую практику и несомненные успехи в изучении возможностей данного метода, в литературе еще недостаточно полно освещены все вопросы, которые затрагивают ультразвуковую семиотику острого панкреатита. Нет точных эхографических признаков, соответствующих каждой конкретной стадии заболевания. Скудно обозначены критерии, свидетельствующие о вероятности развития осложнений [4, 41, 130, 135, 144, 164, 170, 190, 195].

У пациентов, получивших оперативное лечение по поводу острого панкреатита, актуальной остается проблема динамического ультразвукового мониторинга в послеоперационном периоде. Для выработки индивидуальной тактики лечения и прогнозирования возможных осложнений у каждого конкретного больного, несомненно, нужны четкие диагностические УЗ-параметры. К примеру, еще не определены эхографические признаки перехода асептической стадии острого панкреатита в инфицированную, что является актуальной задачей современной медицины.

Диагностируя распространенный СП с помощью УЗИ, выявляют, как правило, выраженную пневматизацию ЖКТ, большое количество свободной

жидкости в брюшной полости, сальниковой сумке, объемные Анэхогенные образования в каком-либо отделе забрюшинного пространства, а также реактивный плеврит. При динамическом УЗИ для крупномасштабного некроза характерно наличие «застывших» или «расширяющихся» зон с пониженной эхогенностью в ПЖ, парапанкреатическом и/или околообободочном клетчаточных пространствах [86].

Предпочтение стоит отдавать аппаратам профессионального и экспертного классов с высокой разрешающей способностью. Сканирование следует производить конвексным датчиком в В-режиме, в режиме второй гармоники, дуплексного сканирования (в режимах цветового допплеровского картирования (ЦДК), энергии отражённого допплеровского сигнала и импульсной допплерографии) и, по возможности, панорамного сканирования с применением 3D-технологии. Диагностика должна включать в себя обзорное исследование всех органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, а также системы воротной вены, верхней брыжеечной, селезёночной, чревной артерий и брюшного отдела аорты, обязательно должны оцениваться все коллекторы брюшной полости.

Главными ультразвуковыми признаками острого деструктивного панкреонекроза стоит считать: снижение эхогенности, неровность (нечеткость, размытость контуров органа), неоднородность эхоструктуры паренхимы поджелудочной железы, а также наличие просвета в сальниковой сумке за счет скопления в ней выпота в виде анэхогенной полосы между задней стенкой желудка и передней поверхностью железы, который отсутствует в норме.

К сожалению, трансабдоминальное УЗИ не имеет достаточной чувствительности и специфичности, далеко не всегда способно дать объективную и достаточно полную информацию для точной диагностики острого панкреатита. Поэтому, считается, что основным назначением данного метода является поиск и исключение других патологических причин, которые могли бы также провоцировать болевой абдоминальный синдром.

С помощью УЗИ с точностью можно выявлять острый панкреатит на ранних стадиях (отечную форму), подтверждать диагноз на поздней стадии [152], диагностировать атрофию паренхимы железы, дилатацию Вирсунгова протока и его боковых ветвей, выявлять внутрипротоковые кальциевые конкременты и псевдокисты [106,134,191]. Так, при трансабдоминальном исследовании можно с точностью визуализировать конкременты размером от 2 мм и более, особенно если они эхолоцированы в головке ПЖ. Однако получаемое изображение имеет более низкое пространственное и контрастное разрешение, чем при КТ. Таким образом, отрицательный результат УЗИ не исключает наличие конкрементов в панкреатических протоках.

По литературным данным при проведении УЗ-исследования пациентам с отечной формой панкреатита визуализируется следующее: размеры железы практически не меняется, контур железы прослеживается практически на всем протяжении, чаще нечетко, количество свободной жидкости в брюшной полости либо незначительно, либо она не выявляется. Подобная УЗ-картина фиксируется примерно до 4–5 суток, а после происходит обратное развитие процесса [9, 13, 24, 32].

Так, УЗ-картина при панкреонекрозе картина уже характеризуется значительным полиморфизмом [39, 40]. При реактивном некрозе тканей поджелудочной железы при сонографии выявляется выраженная экссудация – уровни жидкости в плевральных полостях, абдоминальных коллекторах, сальниковой сумке с инфильтрацией в парапанкреатической клетчатке. У 13-15% пациентов подобная УЗ-картина визуализируется в течение 4-5 суток. Только с 5–7 суток на ультразвуковом исследовании начинают эхолоцироваться некротические очаги в виде зон с повышенной или пониженной эхогенностью. На 13–14 сутки в процессе лизиса некротизированных тканей на сонограммах некротические очаги приобретают гипоэхогенную эхоструктуру. Следует отметить, на фоне прогрессирующего пареза кишечника у пациентов с панкреонекрозами наблюдается выраженная аэроколия, что значительно

затрудняет верификацию очагов некроза на фоне инфильтрации паренхимы ПЖ и ЗК с помощью ультразвука [40, 58].

Считается, что ультразвуковое исследование крайне субъективный метод и напрямую зависит от опыта и степени профессионализма оператора, а также разрешающей способности аппарата. Сегодня врач УЗИ должен обладать большим количеством определенных навыков и знаний в различных областях медицины, чтобы без особых затруднений качественно дифференцировать сонографические симптомы присущие разным заболеваниям. Также, и в случае острого деструктивного панкреатита специалисту УЗИ необходимо не только достоверно визуализировать признаки этого заболевания, но и уметь объединять их в группу, относящуюся к той или иной степени тяжести.

На основании вышеописанного, можно сделать вывод о том, что такой простой и неивазивный метод как УЗ-исследование, обладающий высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике основных симптомов острого деструктивного, несомненно, должен применяться для экспресс-обследования пациентов с данной патологией [56].

Мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием (МСКТ) уже давно является «золотым стандартом» в вопросе дифференциальной диагностики острого деструктивного панкреатита. Этот метод, по-истине, считается самым чувствительным по части верификации осложнений данного заболевания, дающее разностороннюю и полноценную информацию о состоянии ПЖ, сальниковой сумки, парапанкреатического и забрюшинного пространств, факте вовлечения в патологический процесс желчевыводящих путей, предлежащих сосудистых структур и отделов пищеварительной трубки [33, 88, 101, 142, 146, 165, 171].

Аналитический обзор литературы свидетельствует о том, что рутинным методом обследования пациентов с деструктивным панкреатитом следует считать МСКТ с болюсным контрастированием на первой и, затем, на второй неделе заболевания. Однако все еще встречаются публикации, по которым диагностика панкреонекроза, по данным авторов, не составляет трудностей с

применением МСКТ, и данных, полученных в результате КТ-исследования вполне достаточно для установления диагноза панкреонекроза, а также определения объема поражения [92, 196].

Однако установление степени тяжести воспалительного процесса при остром панкреатите не является достаточным критерием для прогнозирования вероятности развития инфекционных осложнений. Чаще всего развитие инфекционного процесса зависит от причин или их сочетания, которые недостаточно изучены на данном этапе времени. Согласно общепринятой точке зрения различия между стерильными и инфицированными формами острого панкреатита носят как количественный (распространенность и глубина некрозов в поджелудочной железе, забрюшинной клетчатке и окружающих органах), так и качественный характер, зависящий от факта инфицирования этих зон [88].

Также как и УЗИ, КТ дает возможность достаточно четко дифференцировать наличие жидкостных образований на фоне подвергшейся деструкции паренхимы ПЖ и ЗК, а также свободной жидкости в коллекторах брюшной полости.

На сегодняшний день МСКТ считается одним из самых чувствительных методов визуального исследования. Принцип работы данного исследования основан на различной плотности органов и тканей, при прохождении через которые рентгеновского облучения, получается послойное изображение с визуализацией структурных особенностей. Рентгеновские лучи дают облучение значительно более низкое, чем при рентгенографии (7-9 мЗв при исследовании брюшной полости), а информативность метода гораздо выше. По мнению большинства хирургов, МСКТ является наиболее эффективным методом диагностики острого панкреатита и его осложнений [15, 74, 194].

При применении МСКТ для дифференциальной диагностики деструктивных форм острого панкреатита сегодня выделено не так много признаков, которые бы с точностью отделяли асептическую форму от инфицированной. Так, по результатам МСКТ на фоне увеличения всех отделов

ПЖ и жидкостных включений при СП регистрируют утолщение фасции Герота, что свидетельствует о развитии некротической флегмоны в околоободочных областях [85]. В свою очередь, «универсальным» симптомом инфекции при ИП по результатам МСКТ считают наличие газа в забрюшинном пространстве [87].

В результате многочисленных МСКТ-исследований был сделан вывод, что если зона деструкции при панкреонекрозе занимает более 50% ткани поджелудочной железы, то в данном случае наиболее с высокой вероятностью развиваются инфекционные осложнения [141]. Так, H.G. Beger et al. (1986) доложили о высокой частоте панкреатической инфекции у 71% больных, у которых по данным КТ поражено более 50% ткани поджелудочной железы [114]. Эти выводы согласуются с результатами исследования H.G. Ranson и F.C. Spencer (1977), которые выявили, что частота инфицирования при панкреонекрозе коррелирует с тяжестью острого панкреатита по критериям Ranson. У больных с острым панкреатитом и наличием одного положительного критерия по шкале Ranson панкреатическая инфекция выявлена в 5,3% случаев, тогда как при 5 баллах по Ranson – у 58,8% больных [178].

Стоит отметить, что исследование обязательно включает в себя визуализацию нижнего этажа плевральной полости, всех органов абдоминальной области, забрюшинного пространства, органов малого таза. Но, особую помощь в диагностике панкреонекроза оказывает методика с применением болюсного контрастирования именно патологической зоны. Оценка состояния ПЖ ведется отдельно по всем анатомическим зонам в трех основных проекциях: аксиальной, сагиттальной и фронтальной, а плотность тканей выражается в единицах Хаунсфилда. Для верификации наличия кальцинатов в структуре железы, конкрементов в Вирсунговом протоке, парапанкреатических кист вполне достаточно обычного МСКТ без контрастного усиления. Дополнение КТ-изображения контрастом необходимо в случае определения площади пораженной паренхимы ПХ и ЗК некротическим процессом. По полученным данным впоследствии, достаточно точно и

практически без особого труда можно определиться с достоверной тактикой и объемом хирургического лечения.

Возможность проведения болюсного контрастного усиления при МСКТ значительно расширяет диагностические границы при панкреонекрозе, так как эта методика дает возможность получать диагностическую картину в три патогенетических этапа: артериальную, венозную и отсроченную фазы. Так, при максимальной концентрации контраста в паренхиме ПЖ, которая происходит в артериальную фазу, отлично визуализируются очаги нероза с их топическими данными. Степень дилятации Вирсунгова протока на фоне контрастированной паренхимы оценивается лучше, нежели при нативном исследовании [56].

Панкреатогенные кисты наиболее четко можно верифицировать при анализе постконтрастных изображений, так же, как и состояние протоков и парапанкреатических структур (расширение желчных протоков, изменение стенки и просвета двенадцатиперстной кишки, состояние сосудов увеличение лимфатических узлов различных групп). Эти структуры, как правило, не меняют плотности и размеров после контрастирования, поэтому одномоментно можно проводить дифференциальный диагноз с кистозными опухолями. Если в мягкотканной структуре в кистозной полости отсутствует контраст – это говорит о наличии секвестра в просвете. Наполнение контраста в мягкотканых разрастаниях на стенках кист является признаком кистозной опухоли. Неоднородная структура в просвете псевдокисты с наличием эхогенных масс, родственных по плотности гематоме, может свидетельствовать в пользу интракистозного кровотечения[43, 56].

Большое количество исследователей современности говорят о том, что МСКТ – это один из самых эффективных инструментальных методов, который способствует визуализации и своевременной диагностике как острого деструктивного панкреатита, так и угрозы развития его осложнений. Данная диагностическая информативность и точность, в свою очередь, позволяют снизить процент смертности по данной нозологической форме. Однако, важен

тот факт, что в большинстве случаев проведение МСКТ для диагностики инфицированного панкреонекроза, к сожалению, оказывается неэффективным. Известно, что единственным точным маркером панкреатической инфекции при данном исследовании является симптом «пузырьков газа» в парапанкреатической клетчатке. Множество научных исследований доказывает, что вышеуказанный признак наблюдается у 20-55% от общего числа пациентов с панкреатогенными абсцессами и лишь у 1% больных с инфицированным формой панкреонекроза [55, 138].

Известно, что при переходе стерильного панкреонекроза в инфицированный, очаг деструкции поджелудочной железы, парапанкреатической клетчатки по данным КТ может лишь изменяться в размерах в ту или иную сторону, при этом практически не изменяются денситометрические показатели, находящиеся в пределах 20-30Н (среднее между плотностью воды и плотностью мягких тканей) [155]. К сожалению, на данный момент это единственные признаки, позволяющие дифференцировать стерильную форму панкреонекроза от угрожающего развития инфицированной фазы. Таким образом, проведение лишь стандартного КТ-исследования и описание его снимков для достоверности постановки диагноза острого деструктивного панкреатита недостаточно.

Также необходимо помнить, что данный вид инструментальной диагностики является выборочным, так как имеет также и достаточно много противопоказаний. Наиболее чаще встречаются: аллергическая реакция на йодсодержащие контрастные препараты, печеночная и почечная недостаточность и, конечно, значительная лучевая нагрузка на пациента, так как, в отличие от магнитно-резонансного томографа в КТ-устройство входит рентгеновская трубка.

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ) под УЗ (КТ) – контролем, как правило применяется в тандеме с бактериологическим и бактериоскопическим анализом пунктата патолгически измененных тканей ПЖ и парапанкреатической клетчатки, чем посильно обеспечивает содействие в

верификации факта наличия панкретической инфекции. Так как на данном этаме развития мединцины отсутствуют точные общепринятые клинические или лабораторные признаки инфекционного процесса в ПЖ при панкреаонекрозах, ТИАБ является наиболее точным методом дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза, лишь с одним недостатком – длительность бактериологического исследования [6, 43, 127, 139, 160, 173, 180].

В ходе аспирации некротизированных тканей из ПЖ и ЗК, как правило, применяют иглы размерами G 20-22. В момент манипуляции специалисту необходима предельная точность и концентрация во избежание травматизации и попадания в соседние органы (желудок, поперечноободочная кишка), в противном случае возможно ятрогенное вторичное инфицирование. После забора пунктата лабораторно проводят экспресс-окрашивание по Граму полученного биопсийного материала, после чего проводится бактериоскопический анализ. Также, для определения вида микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам, проводят посев аспирата на питательные среды.

Сегодня ТИАБ – это единственный инструмкнтальный метод, который дает возможность дифференцировать клинически сходные, но патогенетически разные системные ответы на развитие инфицированного панкреонекроза, а также на токсемию, обусловленную стерильным некрозом тканей ПЖ [6, 123].

В 1987 году S.G. Gerzof et al. провели 92 аспирации с помощью ТИАБ у 60 пациентов с подозрением на инфицирование панкреонекроза. В 80% случаев уже по одной тонкоигольной аспирации парапанкреатической клетчатки была точно проведена верификация инфекционного процесса при остром деструктивном панкреатите, у остальных пациентов потребовалось два и более указанных исследования [139].

По мнению многих авторов сегодня, появление выраженных признаков СВР (клинико-лабораторные сдвиги метаболических показателей, нарастание лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), лихорадка, развитие

полиорганной недостаточности и др.) является однозначным показанием к проведению ТИАБ. В подобных случаях сложность составляет адекватная оценка глубины диагностических сдвигов, их весомость в вопросе дифференциальной диагностики, так как маловыраженные признаки синдрома СВР при стерильной фазе не должны являться показанием к проведению данного исследования.

Таким образом, на данном этапе времени ТИАБ под УЗ (КТ) – контролем является наиболее точным интрументальным методом, который в большинстве клинических случаев является завершающим этапом в процессе дифференциальной диагностики инфицированного панкреонекроза [166, 193]. К сожалению, применение данного инвазивного метода в рамках медицинской помощи сегодня ограничено, как из-за отсутствия четких критериев показаний и противопоказаний, так и потому, что в большинстве хирургических стационаров отсутствует специальное оборудование и медперсонал, имеющий достаточный опыт в этой диагностической области. Поэтому, в ряде случаев проведение ТИАБ сопряжено с риском развития тех или иных осложнений, что делает применение данной методики весьма редкой,несмотря на достаточно высокий процент ее информативности.

1.3.2. Лабораторные методы диагностики острого деструктивного панкреатита

На сегодняшний день, диагностическим базисом для острого деструктивного панкреатита считается четкая оценка клинической картины заболевания, включающая анамнестические и физикальные данные, определение концентрации панкреатических ферментов в физиологических жидкостях, в том числе и в перитонеальном экссудате, изучение изменений показателей гомеостаза, а также проведение инструментальной диагностики с применением всех методик, доступных в данном стационаре.

К традиционным лабораторным критериям инфицированного панкреонекроза можно отнести также лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и появление в ней миелоцитов и метамиелоцитов; увеличение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ); увеличение ядерного индекса сдвига; рост глюкозы крови; рост мочевины крови; рост нейтрофильно-лимфоцитарного коэффициента; уменьшение клиренса эндогенного креатинина; увеличение трансаминаз крови [97]. Однако, известно, что данные лабораторные признаки не являются высокоспецифичными, поэтому в установлении точного диагноза могут только сориентировать лечащего врача на выявление других, более точных признаков инфекционного процесса.

Особый интерес ученых уже давно привлекает «арсенал» ферментов поджелудочной железы. Так, В.М. Буянов и соавт. (1980) предложили с диагностических позиций разделять экскреционные и тканевые ферменты поджелудочной железы на 2 группы – индикаторные (α-амилаза, трансамидиназа) и патогенетические (липаза, трипсин, эластаза-1). Наибольшее значение для диагностики острого панкреатита имеют индикаторные ферменты.

Активация панкреатических ферментов при остром панкреатите в очагах поражения и нарушение оттока по протоковой системе способствуют их попаданию в кровь, главным образом через органный и регионарный лимфатический дренаж. Исследование активности панкреатических ферментов в крови больного играет важнейшую роль в диагностике острого панкреатита. Экскреционные и тканевые ферменты поджелудочной железы с диагностических позиций разделены на две группы - индикаторные (α-амилаза, трансамидиназа) и патогенетические (липаза, трипсин, эластаза-1). В диагностическом плане наибольшее значение для диагностики острого панкреатита имеют индикаторные ферменты. Определение активности α-амилазы - весьма чувствительный и ценный критерий диагностики острого панкреатита и контроля за эффективностью лечения [63].

Изучение этих ферментов показывает, что наиболее распространенным и ценным для диагностики является **а-амилаза**. а-Амилаза относится к группе

гидролаз, катализирующих гидролиз полисахаридов до моно- и дисахаридов. В плазме крови находится α-амилаза двух типов: панкреатическая (Р-тип), вырабатывающаяся в поджелудочной железе и слюнная (S-тип), продуцируемая слюнными железами (П.А. Бэнкс, 1982). В норме амилаза сыворотки крови состоит на 60% из амилазы S-типа и на 40% из амилазы Р-типа. Физиологический уровень α-амилазы в сыворотке 25-220 МЕ/л, в моче 10-490 МЕ/л. При остром панкреатите общая α-амилаза повышается в основном за счет панкреатической фракции (П.А. Бэнкс, 1982). С мочой также выводится панкреатическая амилаза, что является информативным критерием функциональности состоянии поджелудочной железы. При остром панкреатите активность амилазы начинает увеличиваться в начале заболевания и достигает максимума через 12-24 часа, затем быстро снижается, и на 2-6-й день приходит к норме. Активность амилазы может увеличиваться в 10-30 раз по сравнению с нормой. В моче активность амилазы начинает повышаться через 6-10 часов после острого приступа и возвращается к норме через 3-е суток. Возможен вариант, когда уровень амилазы в моче имеет 2 волны повышения в течение 3-х суток. Поэтому важное, а в ряде случаев решающее значение для распознавания острых рецидивирующих форм панкреатита, имеют повторные определения уровня амилазы на протяжении первых 2-х суток заболевания.

Известно, что при панкреонекрозе амилаза может и не повышаться, поэтому, для более точной диагностики рассчитывают амилазокреатининовый клиренс по формуле ((АМЧКрС)/(КрМЧАС)) * 100, где АМ - амилаза мочи, АС - амилаза сыворотки, КрМ - креатинин мочи, КрС - креатинин сыворотки (М.М. Богер, 1984). При подсчете, если индекс более 3, то это свидетельствует в пользу острого панкреатита.

При остром панкреатите и панкреонекрозе по возможности необходимо также фиксировать концентрацию амилазы и в других биологических жидкостях (перитонеальной, плевральной, перикардиальной), что также имеет высокую диагностическую значимость. В данном процессе может возникнуть вопрос о том, что амилаза может повышаться и при других патологиях,

например, при перитоните, остром холецистите, остром аппендиците, острой кишечной непроходимости и т.д.). Однако стоит помнить, что при указанных заболеваниях активность данного фермента в крови может увеличиваться не более чем в 3–5 раз.

Липаза – это панкреатический фермент, который является катализатором при распаде глицеридов на глицерин и высшие жирные кислоты. Нормальные показатели липазы укладываются в промежуток от 0 до 190 МЕ/л. Данный фермент продуцируется ПЖ, что объясняет значительный рост уровня липазы в крови при воспалительных и деструктивных процессах в этом органе. Так, при приступе острого панкреатита концентрация липазы резко возрастает и достигает максимальных значений через 12–24 ч, а к 10-ым–12-ым суткам снижается до нормальных значений. Известно, что при повышении уровня липазы более чем в 10 раз и сохранение цифр на этом уровне в указанный срок, то в данном случае прогноз крайне неблагоприятен. Тесты на α-амилазу и липазу имеют одно из ключевых значений при дифференциальной диагностике острого панкреатита.

В перечень панкреатических ферментов входит и **эластаза-1,** которая также имеет большое значение в решении вопроса диагностики острого панкреатита. Активность данного фермента практически в 100% случаев острого панкреатита повышается течение 48 часов после начала приступа, а после показатель начинает постепенно снижаться. Повышение концентрации эластазы-1 более чем в 3,5 раза считается диагностически значимым.

Сегодня разработан метод иммуноферментного анализа для определения активности панкреатической эластазы-1, который обладает высокой чувствительностью и специфичностью (97% и 96% соответственно) [188].

Трипсин – еще один важный панкреатический фермент. Повышение концентрации трипсина в сыворотке крови свидетельствует о серьезном воспалительном процессе в поджелудочной железе. Считается, что данный фермент дает наиболее четкую характеристику тяжести патологических изменений при остром панкреатите, чем другие ферменты.

Нормальные показатели трипсина определяются в интервале от 10 до 60 мкг/л. При приступе острого панкреатита это фермент лишь кратковременно повышается в 10–40 раз. Трипсин секретируется поджелудочной железой в виде неактивного предшественника - трипсиногена, который активируется энтерокиназой. Повышение активности трипсина в крови иногда обнаруживают у больных при раке поджелудочной железы; у новорожденных он является специфичным тестом на муковисцидоз [47].

Панкреатическая фосфолипаза-А2, по мнению многих авторов, также обладает высокодиагностическими свойствами и является одним из ключевых участников в патогенезе острого панкреатита. При недостаточности большого сосочка двенадцатиперстной кишки и повышенном давлении в двенадцатиперстной кишке возможен рефлюкс желчи или дуоденального содержимого в протоки поджелудочной железы. Желчь, попадая в протоки поджелудочной железы, может подвергаться воздействию панкреатической фосфолипазы, уже активированной трипсином, в результате чего образуется лизолецитин, который, проникая в интерстициальное пространство поджелудочной железы, вызывает глубокие повреждения в клетках. Таким образом, активность панкреатической фосфолипазы-А2 в сыворотке крови пациентов с острым панкреатитом коррелирует со степенью заболевания [86].

Много внимания сегодня уделяется т.н. «**прокальцитониновому тесту»** (ПКТ), которому приписывают большие диагностические и прогностические при идентификации воспалительного процесса в поджелудочной железе. Прокальцитонин – это аминокислотный пропептид кальцитонина, определяющийся в системном кровотоке в течение 22-35 ч. Считается, его продуцируют мононуклеарные лейкоциты, нейроэндокринные клетки, расположенные в легких и кишечной стенке.

ПКТ является наиболее высокочувствительным из известных тестов, отражающих тяжесть деструкции при панкреонекрозе, он свидетельствует как об инфицировании процесса, так и о глубине системных проявлений панкреатической инфекции. На основании практических опытов стало известно,

что после адекватного и своевременно проведенного оперативного лечения происходит неуклонное снижение уровня прокальцитонина в крови у пациентов с панкреонекрозом с дальнейшей стабилизацией состояния. Этот факт позволяет говорить о ПКТ как об «индикаторе» полноценной некрсеквестрэктомии, а также этапных санаций брюшной полости и забрюшинного пространства у таких больных.

О специфичности прокальцитонинового теста в качестве маркера СВР инфекционного генеза свидетельствует отсутствие значимого повышения концентрации ПКТ после обширных операций по поводу панкреонекроза. Это подтверждает важную клинико-диагностическую характеристику прокальцитонинового теста – существенное увеличение концентрации ПКТ происходит только при генерализованной бактериальной инфекции [169, 179, 181].

Также, говоря о лабораторной диагностике ОП, стоит упомянуть и о белках острой фазы (acute-phase proteins) или «адаптивных белках». Это понятие объединяет до 30 различных протеинов, выявляемых в плазме крови и других биологических жидкостях в острую фазу воспаления любой этиологии, обладающих различными физиологическими свойствами [46, 50, 54].

Повышение уровня белков острой фазы при воспалении является компенсаторной реакцией, связанной со свойством ингибировать освобождаемые в процессе деструкции клетки и способные вызвать вторичное повреждение ткани протеолитические ферменты (протеазы), а также подавлять аутоиммунную агрессию. Благодаря этому в организме ограничивается воспалительный процесс и сдерживается аутоагрессия [44, 53, 158].

В то же время, стоит оговориться, что реакция БОФ на воспалительный процесс в организме человека неодинакова, в зависимости от времени и степени выраженности реагирования, поэтому изучение «поведенческих норм» каждого из белков при различных патологических состояниях имеет огромный интерес у современной науки. Так, наше внимание будет обращено к следующим

представителям белков острой фазы: С-реактивный белок (СРБ), лактоферрин (ЛФ), ферритин (Ф), альфа-2-макроглобуллин (МГ).

С-реактивный белок (СРБ) является представителем группы адаптивных белков, повышение концентрации которых происходит на первых этапах развития воспалительной реакции. Исследуя уровень СРБ при этом или ином заболевании можно достаточно четко идентифицировать тяжесть патологического процесса, а также глубину и объем некротических изменений в тканях.

Говоря о СРБ, стоит отметить, что этот энзим уже сравнительно давно хорошо изучен в отличие от своих «собратьев». В клинической медицине он признан индикатором воспалительного ответа, так как в ряде случаев является более чувствительным по сравнению с традиционным определением СОЭ. Было выявлено, что при инфекционных процессах концентрация СРБ нарастает быстрее, чем уровень СОЭ и нейтрофилов в крови. Этот факт дает данному острофазовому белку определенные преимущества в диагностике, особенно при системных заболеваниях соединительной.

При бактериальных инфекциях и бактериальных осложнениях вирусных инфекций наблюдается повышение уровня СРБ, как правило, до 100,0 мг/л, а при тяжелых инфекциях - выше 150 мг/л. Это, по-видимому, связано с различной реакцией сывороточного СРБ на бактериальную и вирусную инфекцию. В целом бактериальные инфекции вызывают более значительное повышение концентрации СРБ (выше 40 мг/л), чем вирусные (менее 40 мг/л). Эти данные имеют определенное дифференциально-диагностическое значение. [54].

Доказано, что пиковые значения концентрации СРБ фиксируются в острую фазу болезни, именно в этот период его уровень может повышаться в 30 - 40 раз. Постепенное, но неуклонное снижение данного показателя до нормальных цифр может свидетельствовать о благоприятном прогнозе заболевания.

Альфа2-макроглобулин (α2-МГ) – цинксодержащий белок острой фазы, который синтезируется в печени и в иммунокомпетентных клетках. Он контролирует развитие инфекционных и воспалительных процессов, является ингибитором протеиназ крови – плазмина, пепсина, трипсина, химотрипсина, эндопептидаз, катепсина D, тромбина, калликреина [7, 18].

Данному энзиму также приписывают достаточно большое количество функций, и одна из них – это удаление ферментов, образовавшихся в процессе протеолиза. К тому же известно, что α2-МГ способен осуществлять иммуносупрессию, воздействуя на самые разные звенья иммунитета, и наиболее наглядно это можно наблюдать у женщин в момент беременности, когда подобное действие белок оказывает на лимфоцитарное звено. Как и в случае с СРБ увеличение концентрации α2-МГ в сыворотке крови отмечается при большинстве острых воспалительных заболеваний [72, 100, 101]. Так, определение порогового уровня данного белка в сыворотке крови пациентов с острым панкреатитом при поступлении в стационар как у мужчин, так и у женщин позволяет своевременно уточнить диагноз деструктивного панкреатита и вовремя определить тактику лечения [44].

α2-МГ принято считать и маркером гломерулонефропатии. При данном состоянии тест на α2-МГ применяется для верификации нефротического синдрома, контроля дисфункции и отторжения пересаженной почки. При тяжелых заболеваниях почек с поражением базальных мембран клубочков при хроническом гломерулонефрите, нефротическом синдроме, содержание белка в моче значительно увеличивается, в том числе за счет увеличения содержания α2-МГ. Высокие показатели уровня данного адаптивного белка фиксируются и у больных с тяжелой формой сахарного диабета, когда уже есть нарушение функции почек [19, 181, 184]. Установлена прямая корреляция между увеличением уровня белка и метастазированием опухоли [66, 77, 107, 125].

Ферритин (Ф) — это железосодержащий белок, который продуцируется клетками ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС). Рассмотрение Ф как

адаптивного энзима возможно, так как уровень его концентрации четко коррелирует с выраженностью воспалительного процесса в организме.

Так, повышение уровня Ф в крови наблюдают при целом ряде заболеваний, сопровождающихся воспалительно-деструктивными, некротическими процессами: заболевания печени, ведущих к печеночному некрозу, при голодании и истощении, легочные инфекции, остеомиелит, хронические инфекции мочевых путей, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, ожоговая болезнь, инфаркте миокарда. В этих случаях основной причиной увеличения содержания Ф в крови является некроз клеток и высвобождение внутриклеточной фракции [14, 70].

Ф также приписывают свойство цитопротекции. Установлено, что поджелудочная железа содержит большое количество Ф, а глюкоза индуцирует синтез апоферритина в β-клетках островков Лангерганса [163].

Сегодня анализ на определение уровня Ф в крови достаточно широко применяется у пациентов с патологией легочной системы (хронические неспецифические заболевания легких, пневмонии, туберкулез), что связано с высокочувствительностью теста и его способностью давать объективную оценку глубине поражения тканей уже на ранних стадиях заболевания.

Опираясь на вышеуказанные факты, необходимо отметить, что тест на сывороточный Ф способен значительно расширить диагностические границы многих заболеваний сегодня. Он может быть индикатором выраженности воспалительного процесса в том числе, верифицировать объем и адекватность проводимого лечения, в том числе и оперативного, а также своевременно прогнозировать вероятность развития осложнений.

Лактоферрин (ЛФ) - это острофазовый белок, относящийся к группе железосодержащих белков. ЛФ плазмы крови синтезируется в нейтрофильных гранулах и выбрасывается оттуда в русло крови, причем во время воспаления количество высвобождающегося ЛФ возрастает в десятки раз [161].

Его концентрация в крови также четко коррелирует со степенью выраженности воспалительного процесса при большинстве патологических

состояний и при некоторых вирусных инфекциях, что, скорее всего, связано с запуском ответных механизмов сопротивления иммунитета в ответ на данные процессы. Особенностью ЛФ является то, что рост уровня его концентрации происходит не только в очаге воспаления, но и во всех биологических жидкостях. Поэтому, повышение концентрации ЛФ в крови, слезе и слюне может быть использовано для оценки остроты и степени тяжести ряда воспалительных процессов.

Неполный список свойств ЛФ включает в себя антибактериальные, антивирусные, и антиканцерные активности, регуляцию роста и дифференциацию клеток, противовоспалительные, и иммуномодуляционные характеристики. Примечательно, что каждые год или два исследователи открывают новую активность ЛФ, например, протеолитическую [147] и способность активировать рост костных клеток [124]. Большинство этих свойств можно отнести к защитной функции, но абсолютно ясно, что проявление этих активностей определяется различными механизмами действия молекулы ЛФ. ЛФ, как и лизоцим, является бактериостатиком, что может приводить к синергичному бактерицидному эффекту [133].

Таким образом, несмотря на то, что изучение ЛФ начато еще во второй половине прошлого века, ученые всего мира активно исследуют его свойства, благодаря чему этот белок не утрачивает свою актуальность и сегодня.

Говоря о диагностике острого панкреатита, необходимо отметить, что современной науке известно более 20 прогностических систем, шкал и коэффициентов, использующихся у больных острым панкреатитом. Не все они имеют одинаковую прогностическую ценность, но большинство из них с успехом используются при проведении многоцентровых рандомизированных клинических исследований. В первую очередь к ним относят шкалы APACHE в модификациях II, III, IV, SAPS, SOFA, MODS, критерии Ranson, Balhtasar и отечественная шкала В.Б. Краснорогова [25, 51, 62, 79, 137].

На первом этапе лечебно-диагностического процесса, в течение 24-48 часов от начала приступа острого панкреатита, большинство исследователей

рекомендуют оценить прогноз течения заболевания. С этой целью чаще всего применяется интегральная система J.H.C. Ranson, созданная в 1971-1972 годах и ставшая первой многопараметрической системой оценки тяжести течения острого панкреатита [79, 132]. Методом дискриминантного анализа J.H.C. Ranson и B.S. Pasternak определили корреляцию 43 параметров пациента с исходом заболевания [79].

По своему набору прогностических критериев вышеуказанная система сходна с системой Glasgow (Imrie), в которой при верификации у пациента 3-х или более необходимых показателей его состояние стоит считать тяжелым. Клинические исследования показали, что в прогнозировании летального исхода шкала Glasgow коррелирует со шкалой Ranson [79].

Угрозометрическая шкала APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), которая была предложена в 1981 году W.A. Knaus – это система оценивает как острые физиологические нарушения, так и хронические патологические процессы, и может оценивать состояние пациента вне зависимости от характера и фазы развития заболевания [69, 96, 122, 153]. В 1985 году эта система была усовершенствована и представлена как шкала APACHE II [154, 157]. В отличие от других систем, шкала APACHE II способна давать оценку тяжести состояния конкретного пациента в динамике. Но, в то же время она является трудоемкой, так как в перечень ее прогностических показателей входит достаточно большое количество сложных исследований, таких как, например, измерение уровня кислотности и учет газового состава артериальной крови. Подсчет всех характеристик системы сложен, поэтому этот процесс осуществляется с помощью персонального компьютера, что значительно затрудняет использование данной угрозометрической шкалы в экстренных условиях оказания помощи больным с острой хирургической патологией.

W.A. Knaus в 1991 году презентовал пересмотренный вариант системы под названием APACHE III [186, 189]. Новую шкалу дополнили такие биохимические показатели, как: билирубин, остаточный азот, общий белок

глюкоза крови. Также была, более подробно оценено в баллах изменение pH (с определением уровня кислотности и парциального напряжения CO2), а также была представлена новая шкала оценки неврологического статуса [20, 69].

Система SAPS (Simplified acute Physiology Score) – упрощенная система оценки физиологической реакции, которая может определять прогноз любой патологии, в том числе оценить тяжесть состояния больных с острым панкреатитом. Эта система более приемлема в работе «рядовых» стационаров экстренной помощи, так как не включает в себя сложных исследований и направлена больше на верификацию тяжести интоксикации без определения ее причины. Если конечная сумма баллов по шкале SAPS составляем менее 10, то степень тяжести состояния пациента оценивают как легкую. Также установлено, что если сумма равна 4, то при данном показателе смертельные исходы у пациентов с деструктивным панкреатитом маловероятны. Сумма баллов равная 10 и более свидетельствуют о тяжелом состоянии больного. В результате изучения информативности и эффективности данной системы было отмечено, что летальный исход при сумме баллов равной 10 фиксировался в 19% случаев, при 20 баллах – в 50% случаев, более 21 балла – в 81% случаев [26, 108, 112, 151].

Наиболее информативными системами для диагностики параметров патологических изменений сегодня считаются шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) и шкала MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome), так как они учитывают степень полиорганной недостаточности.

Так, интегральная шкала MODS, которая была разработана и представлена J. Marshall в 1995 году с соавт., основана на проведении объективной оценки эффективности лечения, определении степени тяжести полиорганной недостаточности, а также имеет возможность прицельно описывать функциональные растройства того или иного органа [78, 168, 197].

Аналогичная вышеописанной системе угрозометрическая шкала SOFA была впервые презентована в декабре 1994 года на согласительной конференции Европейского общества интенсивной терапии, а официально

опубликована в 1996 году [26, 136, 151]. К основным преимуществам предложенной шкалы можно отнести то, что она одномоментно способна в динамике оценивать как степень тяжести состояния пациента, так эфективность проводимого лечения, а также вести анализ эпидемиологический статуса пациента.

Современной науке известны и такие угрозометрические шкалы, которые направлены на верификацию тяжести состояния пациентов именно с острым панкреатитом. Подобные системы основаны на обработке, в первую очередь, инструментальных показателей (данные УЗИ, МСКТ, лапароскопического исследования), при этом ведется учет как морфологических, так и макроскопических параметров состояния поджелудочной железы.

В 1994 году В.Б. Краснорогов предложил новый вариант угрозометрической шкалы для определения тяжести состояния пациентов с острым деструктивным панкреатитом, который был адаптирован требованиям и возможностям отечественного здравоохранения [79, 97]. Данная система имеет перечень определенных параметров, которые по-разному коррелируют с исходом заболевания, что в итоге представляется различной суммой баллов. Для каждого пациента рассчитывается конечная сумма баллов. Если эта сумма равна 0, то состояние пациента оценивается как легкая степень тяжести, что соответствует отечной форме острого панкреатита; от 0 до 1 - острый панкреатит признается «потенциально легким», при нем состояние пациента без интенсивной терапии в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) не ухудшится; от 1 до 2 - острый панкреатит считается «потенциально тяжелым»: это состояние предполагает применения ресурсов интенсивной терапии, без которой, вероятно, ухудшение состояния будет прогрессировать с возможным развитием осложнений; от 2 до 6 – речь идет о «тяжелом панкреатите» (по «Атланте-92») с потенциально плохим прогнозом; если сумма баллов больше 6 – состояние морфологически соответствует субтотальному панкреонекрозу, а функционально – тяжелому «фульминантному» панкреатиту («летальный вариант») [79, 97].

Следующая отечественная пргностическая система была предложена в 2003 году Ю.Г. Боженковым с соавт. [79]. Данная шкала представляет собой скрининговую оценку тяжести течения острого, которая позволяет прогнозировать вариант течения острого панкреатита уже в первые 6 часов заболевания.

Расчет конечного показателя по данной системе ведется по таким критериям, как: клинико-инструментальные данные (олиго- или анурия;многократная рвота, не приносящая облегчения; увеличение дорсовентральных размеров железы при ультразвуковом исследовании; шоковый индекс Альговера от 1 до 2; наличие перитонеального экссудата от розового до коричневого цвета при диагностической лапароскопии) (не менее 3 показателей); двух клинико-инструментальных и двух клинико-лабораторных критериев (гемоглобин >150 г/л; глюкоза крови > 10 ммоль/л), - наличие этих данных в той или иной комбинации говорит об остром панкреатите средней степени тяжести или тяжелого течения. Если в первые 6 часов воспалительного процесса в поджелудочной железе выявляется меньшее количество вышеописанных параметров, то состояние стоит расценивать как легкое.

Таким образом, в большинстве своем все прогностические системы являются энергоемкими и громоздкими, а многие диагностические критерии, включенные в них, к сожалению, недоступны большинству ЛПУ нашей страны, что автоматически делает данные идентификационные системы неактуальными.

ГЛАВА 2
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предпринятая работа представляет собой исследование больных острым панкреатитом с применением инструментальных и лабораторных методов для дифференциальной диагностики деструктивных форм данной хирургической патологии.

2.1. Общая характеристика обследованных больных

В основу настоящего исследования положены результаты обследования 184 больных с острым панкреатитом различной степени тяжести, находившихся на лечении в хирургических клиниках г. Астрахани за период с 2007 по 2015 г., а также, 120 донорами (здоровыми людьми) (таблица 1).

Таблица 1

Распределение больных с острым панкреатитом по полу

Нозология	**мужчины**		**женщины**	
	n	%	n	%
Острый панкреатит (ОП)	102	55,4	82	44,6
Всего	**184**			

Критерии включения в исследование: пациенты с острым панкреатитом, возраст - старше 18 лет. Клинико-патоморфологическая форма острого панкреатита у обследованных больных была определена с учетом Национальных клинических рекомендаций диагностики и лечения острого панкреатита 2015 г. [94].

По возрасту больные распределились следующим образом (таблица 2).

Таблица 2

Распределение больных по возрасту

Диагноз	21-30 лет	31-40 лет	41-50 лет	51-60 лет	>60 лет
ОП	31	60	41	36	16
Всего	**184**				

В исследуемой группе с острым панкреатитом преобладали больные в возрастной категории от 31 до 50 лет. Стерильный панкреонекроз (СП) и инфицированный панкреонекроз (ИП) наблюдались у 64% больных панкреатитом. Отечный панкреатит диагностировался у 66 (36%) больных, которые получали консервативное лечение (таблица 3).

Таблица 3

Распределение больных с острым панкреатитом

Форма панкреатита	ОП	СП	ИП	Итого
n	66	59	59	**184**
%	36	32	32	**100**

Комплекс терапии в послеоперационном периоде определялся объемом хирургического вмешательства и тяжестью состояния больных. В медикаментозный комплекс лечения были включены:

1. Создание полного покоя поджелудочной железе (голод, холод, назогастральная интубация).

2. Купирование болевого синдрома: спазмолитики (папаверин 2%), наркотические и ненаркотические обезболивающие средства (промедол 2% - 1,0, кеторол 1,0 в/м), новокаиновая блокада круглой связки печени и паранефральной клетчатки.

3. Антибактериальная терапия: комплекс терапии включал 2 – 3 антибиотика широкого спектра действия с 1-х сут. с последующей коррекцией по антибиотикограмме (карбапенемы: эртапенем 1,0 г х 1 раз в сутки в/в; имипенем 500 мг х 4 раза в сутки или 1 г х 3 раза в сутки в/в; клафоран по 4 - 6 г в сут, либо максипим по 2 - 4 г в сутки в/в и в/м; гентамицин в разовой дозе 80 мг, 3 раза в сутки. Одновременно назначали метронидазол по 100 мл в сутки в/в

2 – 3 раза в сутки, антигрибковые препараты (дифлюкан в разовой дозе 50 мл в сутки).

4. Инфузионная (дезинтоксикационная) терапия: реополиглюкин 400 мл, растворы 5% - 10% глюкозы 400 - 800 мл, Рингера-Локка 400 - 800 мл.

5. Десенсибилизирующие средства: тавегил 2 мл или димедрол 1% - 1 мл х 2 раза в день в/м в сочетании с хлористым кальцием 10% - 10 мл в/в.

6. Антиферментная терапия: ингибиторы протеаз (контрикал 100 000 ед. в/в), глюкокортикоиды короткими курсами (преднизолон 90 - 120 мг /сут в/в ежедневно 3 – 5 дней), гепатопротекторы (эссенциале 5,0 в/в ежедневно).

7. Антисекреторная терапия: октреотид 300-600 мкг/сут п/к или в/в.

8. Профилактика стрессовых язв: ингибиторы протонной помпы (омепразол (пантопразол) 40 мг в сутки однократно в/в); блокаторы Н2-рецепторов гистамина (фамотидин - 20 мг препарата в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 100 мл 5% раствора глюкозы в/в капельно 2 раза в сутки.

9. Респираторная поддержка: при развитии выраженной дыхательной недостаточности пользовались вспомогательной искусственной вентиляцией легких.

10. Проводилась стимуляция кишечника.

11. Нутритивная поддержка: энтеральное питание (через назоинтестинальный зонд).

При поступлении больным проводили стандартные обследования: оценка анамнеза, физикальных данных, по показаниям проводилась рентгенография грудной и брюшной полостей, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, ЭГДФС, МСКТ. Выполняли лабораторные обследования: общий анализ крови, мочи, определение гематокрита, амилазы, липазы крови, диастазы мочи, билирубина, общего белка, лейкоцитарной формулы.

Клинические, лабораторные и инструментальные параметры подвергали анализу при поступлении, до и после операции в сроки – 1-е, 2-е, 3-и, 5-7-е, 9-13-е сутки, а также до и после повторной операции в динамике в случае ее необходимости. Также велась комплексная оценка общеклинических и

анамнестических параметров, таких как: возраст, пол, характер сопутствующей патологии, степень тяжести кишечной недостаточности, длительность операции, распространенность зоны некроза, характер экссудата.

Всего оперативному вмешательству было подвергнуто 118 больных с диагнозом СП и ИП. Основными показаниями к операции являлись:

1. Панкреонекроз при развитии гнойно-септических осложнений (абсцессы различной локализации, флегмоны забрюшинного пространства).
2. Гнойный перитонит.
3. Неэффективность медикаментозной терапии, нарастание полиорганной недостаточности.

Характеристика оперативных вмешательств отражена в таблице 4.

Таблица 4

Характеристика объема хирургического лечения больных с деструктивным панкреатитом

Характер операций	**Число больных**
Лапароскопия, дренирование сальниковой сумки, санация и дренирование брюшной полости	39
Лапаротомия, холецистостомия, дренирование сальниковой сумки, санация и дренирование брюшной полости	20
Лапаротомия, некрсеквестрэктомия, холецистостомия или холецистэктомия и холедохостомия, дренирование сальниковой сумки забрюшинного пространства	43
Лапаротомия, вскрытие абсцессов и флегмон забрюшинного пространства, дренирование сальниковой сумки и желчных путей	16
Всего	**118**

Объем и тактика хирургического лечения определялась в соответствии со степенью тяжести патологического процесса на основании Национальных клинических рекомендаций диагностики и лечения острого панкреатита 2015 г. [94].

У 77 больных было выявлено 181 сопутствующее заболевание. Сопутствующие заболевания в основном выявлялись в старших возрастных

группах. Каждый больной старше 50 лет, а их было 52, имел, как минимум, одно, а то и 2 и даже 3 сопутствующих заболевания. Характер сопутствующих заболеваний представлен в таблице 5.

Таблица 5

Сопутствующие заболевания у больных острым панкреатитом

Заболевание	Абсолютное число	%% от 77
Заболевания сердечно-сосудистой системы	49	63,6
Заболевания желудочно-кишечного тракта	42	54,5
Заболевания печени и желчевыводящих путей	34	44,2
Заболевания дыхательной системы	19	24,7
Заболевания мочевыделительной системы	16	20,8
Сахарный диабет	21	27,3

Как видно из таблицы 5, наиболее часто из сопутствующих заболеваний встречаются болезни сердца, желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей и сахарный диабет. Нередко в комплексное лечение острого панкреатита необходимо было внести дополнения, в зависимости от наличия одного или нескольких сопутствующих заболеваний, требующих медикаментозной коррекции.

2.2. Объем и характеристика материала для лабораторного исследования

Объектом лабораторного исследования явились образцы сыворотки крови и экссудата больных с острым панкреатитом, забор биологического материала производился при поступлении, до операции, на 1-3-и сутки, 5-7-ые сутки и на 9-13-ые сутки после операции (таблица 6).

Таблица 6

Перечень и объем использованного в работе клинического материала

№	Биологический материал	Число образцов
1.	**Сыворотка крови** практически здоровых доноров	**120**
2.	**Сыворотка крови больных:**	**670**
	а) отечный панкреатит	198
	б) стерильный панкреонекроз	236
	в) инфицированный панкреонекроз	236
3.	**Экссудат:**	**472**
	а) стерильный панкреонекроз	236
	б) инфицированный панкреонекроз	236
	Всего образцов:	**1262**

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) и иммунодиффузионного анализа (ИДА) все образцы клинического материала были протестированы на лактоферрин (ЛФ), альфа2-макроглобулин (МГ), С-реактивный белок (СРБ), ферритин (Ф) по инструкциям фирм-изготовителей с использованием коммерческих тест-систем.

Для оценки активности воспалительного процесса у пациентов с острым панкреатитом были проведены лабораторные исследования. Используемые методы определения биохимических показателей отражены в следующей таблице (таблица 7).

Таблица 7

Биохимические методы исследования

Показатели	Методы определения
Глюкоза	Глюкозооксидазный метод
Общий билирубин	Методом Йендрашика-Гоффа
Альбумин	Фотоколориметрический с бромкрезоловым зеленым
Общий белок	Фотоколориметрический биуретовый метод
Креатинин	Реакция в модификации Яффе- Поппера
АСТ	Оптимизированный стандартный кинетический метод Варбурга, рекомендованный IFCC
АЛТ	Оптимизированный стандартный кинетический метод Варбурга, рекомендованный IFCC
Мочевина	Фотоколориметрический уреазный метод по конечной точке

Расчет лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) проводили по данным гематологического анализатора по формуле Я.Я. Кальф-Калифа (1941):

ЛИИ = (М + 3Ю + 2П + С) (Пл+1) / (Л + Мон) (1 + Э),

где **М** - миелоциты, **Ю** – юные, **П** – палочкоядерные, **С** – сегментоядерные, **Мон** - моноциты, **Пл** – плазматические клетки, **Э** – эозинофилы, **Л** – лимфоциты, в модификации А.Л. Костюченко и соавт.: ЛИИ = 0,1 × количество лейкоцитов (тыс. в мкл) × % нейтрофилов / (100 – % нейтрофилов). В норме средние показатели ЛИИ соответствуют 1,0±0,45 усл.ед.

2.3. Инструментальные, иммунохимические и биохимические методы исследований

Каждому пациенту было проведено комплексное обследование, в которое входили несколько видов инструментальных методов, иммунохимические и биохимические исследования. Так, рентгенологический метод использовался для выявления признаков заболеваний органов брюшной полости и его осложнений, для дифференциальной диагностики и для оценки эффективности лечения. Метод применялся у всех больных. Использовались обзорная рентгеноскопия и рентгенография грудной клетки, брюшной полости, контрастное рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта. Исследования выполнялись на рентгеновских аппаратах Prestilix 1600-X (с DRS) и APELEM (с DRS) по стандартным общепринятым методикам.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) являлось основным диагностическим методом и выполнялось в динамике у каждого больного. Оно позволяло определять признаки заболеваний органов брюшной полости и его осложнений, наличие и размеры очагов некроза в поджелудочной железе, локализацию и распространенность зон панкреатогенной деструкции в забрюшинной клетчатке. Исследования выполнялись на аппаратах экспертного класса (ACCUVIX XQ, Aloka-500, Apogee 3500, Siemens Omnia, Esactae-Idea-4) по стандартным общепринятым методикам. УЗ-сканеры оснащены электронными конвексными датчиками на 7,5 МГц.

Ведущими ультразвуковыми признаками острого панкреатита являлись: увеличение размеров головки, тела и хвоста ПЖ свыше: головка – 3,0 см, тело – 2,0 см, хвост – 2,5 см; неоднородность эхоструктуры, нечеткость, неровность контуров ПЖ; визуализация объемных жидкостных образований в разных отделах забрюшинной клетчатки. УЗИ выявляло свободную жидкость, инфильтрацию, отек, ограниченные жидкостные скопления, ранние псевдокисты, секвестрацию, прямые и косвенные признаки нагноения, а также с помощью данного метода определялись морфологические и функциональные изменения в других органах ЖКТ и забрюшинного пространства, проводилась дифференциальная диагностика и определение локации для пункции или дренирования.

К основным сонографическим признакам, позволяющим отдифференцировать отечную форму от деструктивной, при проведении УЗ-исследования относили: неоднородность структуры тканей (чередование участков повышенной и пониженной эхогенности), наличие инфильтрата с повышенной эхогенностью, формирование забрюшинных объемных анэхогенных образований, иногда кистозно-солидных образований, наличие эхо-признаков тромбоза системы воротной вены. К косвенным признакам относили: наличие свободной жидкости в сальниковой сумке с толщиной «полоски» более 4-5 мм (оментобурсит) и (или) в коллекторах брюшной полости (в латеральных каналах и полости малого таза), плевральных полостях [92].

Дополнительным методом обследования пациентов с острым деструктивным панкреатитом стала МСКТ. Показаниями к проведению данного исследования при панкреонекрозе считались: масштабное поражение поджелудочной железы, подозрение на распространение процесса на забрюшинное пространство, формирование абсцессов в сальниковой сумке и/или забрюшинном пространстве (по результатам предварительного УЗИ), нарастание симптомов интоксикации, появление лихорадки. По результатам МСКТ определяли показания к санациям. В раннем периоде заболевания у

пациентов с отечной формой и стерильным панкреонекрозом это исследование не выполнялось, так как в этих случаях имелась высокая эффективность более простых и малозатратных методов обследования (в т.ч. УЗИ). Также, имела место возможная недооценка масштаба некротического поражения в ПЖ. В поздних же сроках роль МСКТ значительно повышалась, и, таким образом, с помощью данного метода было проведено всего 149 исследований у пациентов с панкреонекрозом. В диагностике инфицированной формы МСКТ применялась чаще, чем при стерильном панкреонекрозе, и не проводилась только в случаях летального исхода в первую неделю заболевания или при наличиию больного панкреатогенного шока, являющегося показанием к искусственной вентиляции легких. Вне шокового состояния или после его разрешения МСКТ выполнялась неоднократно, а диагностическая ценность исследования значительно возрастала по сравнению с ранним периодом заболевания (2–3-и сутки), когда практически каждое второе исследование оказывалось неинформативным.

Воспалительный и деструктивный процесс в ПЖ диагностировался по следующим КТ-симптомам: увеличение размеров (отечность) ПЖ и парапанкреатической клетчатки, неоднородность структуры (иногда с кальцинатами в структуре), появление псевдокист и зон деструкции, дилатация Вирсунгова протока, лоцирование гиперденсивных включений в его полости. Так называемый симптом «пузырьков газа» парапанкреатической клетчатке считался основным показателем инфицирования процесса. К косвенным признакам инфицированного панкреонекроза также относили панкреатогенные абсцессы и очаги некроза в тканях железы, которые занимали более 50% от общей площади.

Лапароскопия служила основным методом инвазивной диагностики, выявляя прямые и косвенные признаки тяжелого острого панкреатита, его осложнений и сопутствующих заболеваний. Лапароскопия являлась лечебным мероприятием, позволяя выполнить санацию и дренирование брюшной полости, сальниковой сумки, забрюшинной клетчатки. Алгоритм проведения

исследования был стандартным и предусматривал поэтапный последовательный осмотр органов брюшной полости.

Верификация и количественное определение заявленных белков-реактантов проводились методом иммунодиффузионного анализа (ИДА) в агаре по O.Ouchterlony (1958) в модификации Н.И. Храмковой и Г.И. Абелева [97] - для полуколичественного определения дискриминантных уровней МГ и СРБ в сыворотке и перитонеальной жидкости (чувствительность метода 3-5 мкг/мл) и методом иммуноферментного анализа (ИФА) [35, 52, 72] по инструкциям фирм-производителей (чувствительность метода 1-5 нг/мл) - для определения уровней Ф и ЛФ (набор реагентов ЗАО «Вектор-Бест» г. Новосибирск).

Весь клинический материал был протестирован на лактоферрин (ЛФ), альфа2-макроглобулин (МГ), С-реактивный белок (СРБ), ферритин (Ф) с помощью соответствующих методов. Для определения СРБ, Ф и ЛФ были использованы коммерческие тест-ситсемы, а для выявления МГ применялись реагенты, любезно предоставленные кафедрой биологической химии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России.

Пункцией кубитальной вены получали кровь для приготовления сыворотки, которую впоследствии отделяли от форменных элементов крови методом центрифугирования при 3000 об/мин в течение 10 мин в первые 2 часа после забора крови. Консервировацию осуществляли 1% раствором азида натрия и хранили до проведения исследования при температуре -180 С. Интраоперационно, после операции 1,3,5,7 сутки и перед удалением из дренажей, уставленным в брюшной полости собирали экссудат.

В качестве контрольных объектов использовали сыворотку крови здоровых людей (доноров).

Для подтверждения инфицированного панкреатита исследовали выпот на микрофлору. Забор материала для микробиологических исследований производился либо во время операции, либо из дренажей, установленных в брюшную полость во время малоинвазивных вмешательств. На исследование

отправляли как выпот из брюшной полости, гной из полости абсцессов и флегмон, так и некротические ткани самой железы и забрюшинной клетчатки. Наиболее часто высеивались Esherichia coli, Pseudomonas aeruginosa и Enterococcus faecalis.

2.4. Методы статистического анализа

Статистическая обработка полученных результатов исследования производилась на персональном компьютере с применением лицензионного пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft. Inc.), Excel-98 (Microsoft). Цифровые показатели были представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD). Нормальность распределений оценивалась с применением коэффициентов асимметрии и эксцесса. Для определения достоверности p различий между группами при соблюдении условий нормального распределения применялся критерий t Стьюдента, а также однофакторный дисперсионный анализ с вычислением критерия F Фишера, при несоответствии распределения нормальному – по критерию Вилкоксона-Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$.

Статистические взаимосвязи между показателями оценивались применением корреляционного (модуль Basic Statistics and Tables STATISTICA 6.0), регрессионного анализа, дисперсионного анализа (модуль ANOVA/MANOVA STATISTICA 6.0), и методов многомерной статистики [28, 34].

Объем достаточности выборки исследования в 300 наблюдений (184 больных с острым панкреатитом различной степени тяжести и 120 доноров контрольной группы) рассчитывали по Altman D.G., используя программу GraphPad StatMate, исходя из статистической мощности исследования в 80%, обычно достаточной для медицинских исследований [28].

Диагностическая информативность диагностических тестов по выявлению патологическго синдрома рассчитывалась в соответствии с

критериями ВОЗ, в рамках чего определялась диагностическая специфичность, диагностическая чувствительность, предсказательная ценность положительных и отрицательных результатов, диагностическая эффективность, референтные величины и референтные границы [21, 22, 34].

В основу расчета диагностической ценности методов обследования были положены следующие формулы: диагностическая чувствительность (ДЧ)= a/(a+c) в %; диагностическая специфичность (ДС)= d/(d+b) в %; диагностическая точность (ДТ)= (a+d)/(a+d=c+b) в %; диагностическая эффективность (ДЭ)= (ДЧ+ДС)/2, где, a – это количество истинно ”+” результатов, b – это количество ложно ”+“ результатов, c – ‘это количество ложно ”–“ результатов, d – это количество истинно “–“ результатов исследования [21].

Результаты статистической обработки представлены в виде итоговых таблиц в виде X ± m [28], диаграмм и графиков, выполненных с помощью программ Microsoft Word, Microsoft Excel, Basic Statistic [103].

ГЛАВА 3
АНАЛИЗ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ НЕКОТОРЫХ ТРАДИЦИОННЫХ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

В данной главе приведены результаты исследования у больных с острым деструктивным панкреатитом ряда биохимических и функциональных показателей в различные сроки заболевания во взаимосвязи со степенью выраженности важнейших синдромов данной патологии в сравнении с показателями угрозометрических шкал.

Нами проводилась оценка следующих биохимических показателей крови: уровень глюкозы, креатинина, общего белка, альбумина и ферментов (АСТ, АЛТ, ГГТ). Также, определяли уровни панкреатических ферментов (α-амилазы, липазы, α-амилазы в моче (диастазы)), как высокоспецифичных показателей патологического процесса в ПЖ.

Для проведения балльной оценки тяжести общего состояния пациентов определяли клинические параметры: три параметра SIRS: лейкоцитоз, температура, частота сердечных сокращений (ЧСС) в баллах, взятых из шкалы APACHE-II, а также частоту дыхательных движений (ЧДД). В комплексную оценку также входили: пол, возраст, характер предпринимавшегося оперативного вмешательства и последующих терапевтических воздействий, а также вид осложнений.

Защитные механизмы организма напрямую зависят от лейкоцитов, поэтому, при диагностике всех воспалительных процессов применяется расчет лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ). ЛИИ – это показатель периферической крови, который отражает степень эндогенной интоксикации и остроту воспаления у пациентов с септическими и инфекционными заболеваниями. По данным причинам этот показатель также можно применять

как диагностический тест для оценки степени тяжести интоксикации и эффективности проводимого лечения у больных с панкреонекрозом.

Результаты изучения динамики восстановления лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) у пациентов с острым деструктивным панкреатитом приведены в таблице 7.

Нормальный показатель ЛИИ соответствует 1,0.

В ходе нашего исследования ЛИИ в крови доноров составил 1,0±0,17 условных единиц (таблица 7). Было определено, что при неосложненном послеоперационном течении ЛИИ соответствует - 0,6-0,9, а если данный показатель более 1,4, то, как правило, это свидетельствует о каких-либо осложнениях. Достоверно повышенные уровни ЛИИ при остром деструктивном панкреатите сохранялись и на 9-13 день послеоперационного периода (таблица 7).

К примеру, при инфильтратах брюшной полости ЛИИ повышается до 2,6 ± 0,26 и более, при подъёме ЛИИ выше 3,0 обычно отмечаются явления гнойно - резорбтивной лихорадки [38].

Следует заметить, что по данным литературы, при адекватном лечении ЛИИ нормализуется на 9-10-е сутки после операции, но при прогрессировании процесса может повышаться до 9,6±3,2, а в терминальной стадии достигает 18,4 ±4,6 [12, 16].

В ходе исследования достоверно повышенные уровни ЛИИ были обнаружены во все сроки наблюдения в крови у больных ОП, но тем не мение в наблюдалась корреляция показателей индекса с воспалительным процессом в ходе его «угасания» (таблица 8).

Таблица 8

Динамика восстановления ЛИИ в сыворотке крови доноров (контроль) и больных с острым деструктивным панкреатитом (M±m)

Показатели	Сроки	ОП (n=118)	Доноры (n=120)
ЛИИ	До операции 5-7 сутки 9-13 сутки	3,4±0,85 3,0±0,53* 2,3±0,27*	1,0±0,18

Примечание. *- достоверные (p<0,05) различия с контрольной группой доноров.

Вместе с ЛИИ нами были исследованы некоторые низкомолекулярные биохимические показатели метаболизма (таблица 9).

Таблица 9

Динамика некоторых биохимических показателей в сыворотке крови доноров (контроль) и больных с острым деструктивным панкреатитом (M±m)

Показатели	Сроки	ОП (n=118)	Доноры (n=120)
Глюкоза (ммоль/л)	До операции 5-7 сутки 9-13 сутки	7,3±0,91 6,6±0,90 5,2±0,70	5,4±0,19
Мочевина (ммоль/л)	До операции 5-7 сутки 9-13 сутки	23,4±3,40* 22,3±4,75* 19,2±3,93*	4,6±0,73
Креатинин (мкмоль/л)	До операции 5-7 сутки 9-13 сутки	312,3±42,2* 392,2±54,3* 233,1±39,5*	75,5±9,09

Примечание. *- достоверные (p<0,05) различия с контрольной группой доноров.

Результаты определения глюкозы в крови больных с острым деструктивным панкреатитом (таблица 9) показали, что изменение ее уровня на протяжении всех временных этапов недостоверно.

В ходе исследования достоверно повышенные уровни мочевины в крови больных с острым деструктивным панкреатитом (таблица 9) выявлялись до, а также во все сроки после операции у всех пациентов исследуемой группы. Максимум приходился на 5-7 сутки с небольшим снижением к 9-13 суткам. Это, по нашему мнению, свидетельствует о выраженности дезадаптационных процессов, являющихся результатом стрессовой реакции, а также следствием непрямого воздействия системной воспалительной реакции и интоксикации на обменные процессы в организме.

Креатинин показал почти аналогичную с мочевиной динамику – пик значений также приходился на 5-7 сутки, а к 9-13 суткам сменялся активным снижением концентрации, более интенсивным, чем уровень мочевины (таблица 9).

Исследование активности сывороточных ферментов основного обмена и белкового спектра сыворотки крови проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе. Результаты изучения данных показателей у больных с острым панкреатитом представлены в таблице 10.

Достоверная гипопротеинемия ($p<0,01$) выявлялась с момента поступления пациентов с изучаемой патологией в стационар и сохаранялась и на 5-7 сутки послеоперационного периода. Возврат общего белка сыворотки крови к нормальным параметрам фиксировалась только к 9-13-у дню. Гипоальбуминемия также опраделялась на 5-7 сутки и была достоверной вплоть до 9-13 суток ($p<0,05$) (таблица 10).

Аминотрансферазы проявляли большую активность при запуске патологического процесса, поэтому их показатели были достоверно повышены в крови больных с острым деструктивным панкреатитом в первые дни заболевания. Уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинамиотрансферазы (АЛТ) были достоверно повышены на 5-7 сутки, а к 9-13 суткам их показатели немного регрессировали (таблица 10). Статистически значимое повышение показателей гамма-глютамилтрансферазы (ГГТ) также диагностировались только у больных с панкреонекрозами в первые дни заболевания. На 5-7 день активность данного фермента в крови нормализуется.

Таблица 10

Динамика макромолекулярных биохимических показателей в сыворотке крови доноров (контроль) и больных с острым деструктивным панкреатитом (M±m)

Показатели	Сроки	ОП (n=28)	Доноры (n=120)
Общий белок, г/ л	До операции 5-7 сутки 9-13 сутки	54,8±2,19* 58,2±2,43* 64,3±2,32	69,2±2,90
Альбумин (А), г/л	До операции 5-7 сутки 9-13 сутки	27,4±1,94* 30,1±0,84* 34,0±0,61*	38,0±1,48
Аспартат-аминотрансфераза (АСТ), МЕ/л	До операции 5-7 сутки 9-13 сутки	116,0±4,25* 60,5±4,11* 40,7±3,92*	30,0±2,4
Аланин-аминотрансфераза (АЛТ), МЕ/л	До операции 5-7 сутки 9-13 сутки	79,9±14,96* 50,6±7,78* 49,5±6,26*	22,8±2,66
Гамма-глютамилтрансфераза (ГГТ), МЕ/л	До операции 5-7 сутки 9-13 сутки	65,3±3,23* 33,0±2,36 30,2±2,91	28,3±2,15

Примечание. *- достоверные (p<0,05) различия с контрольной группой доноров

Запуск катаболических процессов в первые дни заболевания у пациентов с острым деструктивным панкреатитом, как правило, проявляется резким повышением уровней ферментов азотистого обмена в сывотротке. Стабилизация показателей при тяжелом течении данного заболевания происходит в период с 5-х по 7-е сутки, а трансаминазная активность остается достаточно высокой вплоть до второй-третьей недели.

Из патогенеза острого панкреатита следует, что в некротических очагах поражения происходит активация панкреатических ферментов и нарушение оттока по протоковой системе способствуют их попаданию в кровь и лимфу, а вследствие – фильтрации в почках и выведению с мочой, поэтому исследование активности этих ферментов в крови и моче больного играет важнейшую роль в диагностике данной патологии.

По вышеуказанной этой причине нами было проведено определение уровня активности α-амилазы и липазы, как двух основных панкреатических сывороточных ферментов. Также исследовались уровни α-амилазы в моче (диастазы).

Для исследования забор биологического материала производился троекратно: в 1-ые сутки (при поступлении), на 5-7 сутки и на 9-13 сутки с момента госпитализации.

Полученные данные отображены в таблице 11.

Таблица 11

Динамика уровней α-амилазы и липазы в сыворотке крови и диастазы в моче больных с острым панкреатитом в динамике (M±m)

Показатели	**Сроки**	**ОП** (n=66)	**СП** (n=59)	**ИП** (n=59)	**Доноры** (n=120)
Сывороточная α-амилаза (г/л·час) (N-12-32(г/л·час)	1 сутки 5-7 сутки 9-13 сутки	39,0±2,2 23,0±3,1 19,0±3,0	48,0±2,0 31,0±0,5 22,0±0,6	46,0±1,1 29,0±0,8 20,0±1,1	20,2±0,5
Липаза (ед/мл) (N-0-190 ед/мл)	1 сутки 5-7 сутки 9-13 сутки	403±21,0 311±14,0 160±12,0	520±19,0 289±19,0 104±7,0	506±15,0 211±18,0 94±5,0	76±15,1
α-амилаза мочи (диастаза) (г/л·час) (N-28-160(г/л·час)	1 сутки 5-7 сутки 9-13 сутки	619±1,9 321±3,2 124±3,0	638±1,8 410±1,5 198±2,0	620±1,6 364±1,8 174±1,8	54,0±1,2

Примечание. *- достоверные (начиная с $p<0,05$) различия с контрольной группой доноров

Как известно – проявление активности общей α-амилазы при остром панкреатите зависит от активации панкреатического изофермента. Так, в ходе изучения уровней α-амилазы в крови у пациентов с острым панкреатитом, ее повышение фиксировалось уже через 4-6 часов от начала заболевания. Максимальные величины отмечались уже к концу первых суток.

Таким образом, полученные нами результаты в первые сутки соответствовали следующим цифрам: уровень сывороточной α-амилазы при отечной форме ОП составил - 39,0 ± 2,2 г/л*ч, при СП – 48,0±2,0 г/л*ч, а при ИП – 46,0±1,1 г/л*ч (таблица 11). Далее наблюдалось неуклонное снижение показателей в динамике, однако, при стерильной форме значения данного фермента уменьшались медленнее, чем в случае ОП и ИП, при которых изменения в сыворотке крови пациентов проходили практически синхронно и достигали нормальных величин (16-30 г/л*ч) ранее 9-13 суток наблюдения (таблица 10).

При исследовании показателей сывороточной липазы наблюдалась

следующая картина: уровни данного фермента во всех группах пациентов при поступлении были достоверно выше, чем к моменту окончания лечения (p<0,05). Показатели в первые сутки госпитализации: ОП - 403±21,0 ед/мл, СП - 520±19,0 ед/мл, ИП - 506±15,0 ед/мл (таблица 11). При проведении сравнительного анализа показателей стало видно, что уровни изучаемого фермента при СП и ИП были достоверно выше, чем у пациентов с ОП (таблица 11). Однако, к моменту окончания лечения уровень панкреатической липазы нормализовывался более стремительно при СП и ИП (норма - 0-190 ед/мл), в сравнении с данными при ОП (таблица 11).

Также, при исследовании показателей диастазы в моче при остром панкреатите было отмечено, что активность данного фермента у пациентов возрастала в течение нескольких часов от начала заболевания, и достигала максимума через 12-24 часа. Таким образом, в конце 1-х суток нами были получены следующие результаты: ОП - 619±1,9 г/ч*л, СП - 638±1,8 г/ч*л, ИП - 620±1,6 г/ч*л (таблица 11). Наблюдалась аналогичная картина со снижением показателей сывороточной α-амилазы в динамике снижения уровней α-амилазы в моче - при стерильной форме значения данного фермента уменьшались медленнее, чем при ОП и ИП, при которых изменения в моче пациентов проходили практически синхронно, но, только при ОП уровень диастазы на 9-13 сутки достигал нормальных цифр (124±3,0 г/ч*л), а при СП и ИП показатели на указанный период все еще оставались повышенными (СП - 198±2,0 г/ч*л, ИП - 174±1,8 г/ч*л) и приходили в норму лишь только на 13-21 сутки с момента госпитализации (таблица 11).

Таким образом, наиболее доступная для использования в экстренных случаях биохимическая диагностика панкреатических ферментов, является эффективной для определения степени тяжести воспалительного процесса при остром панкреатите. Интенсивность снижения показателей α-амилазы, липазы и диастазы достоверно отображают эффективность проведенного исследования и являются прогностически значимыми.

ГЛАВА 4
ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ, ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ

В данном разделе описаны результаты оценки информативности некоторых инструментальных и традиционных клинико-лабораторных методов исследования, перспективных для дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза.

Для исследования нами были выделены три группы больных в соответствии с патоморфологической формой заболевания – отечная форма острого панкреатита, стерильный панкреонекроз и инфицированный панкреонекроз. С целью разработки алгоритма ранней диагностики инфицированного панкреонекроза были изучены результаты таких инструментальных методов исследования как ультрасонография органов брюшной полости и мультиспиральная компьютерная томография у всех пациентов, поступивших в стационар с диагнозом острый панкреатит.

В том числе, у тех же больных анализу были подвергнуты биологические свойства группы острофазовых белков (СРБ, α2-МГ, Ф, ЛФ), которые, возможно, имеют диагностическую значимость применительно к острому деструктивному панкреатиту.

Базовым критерием, позволяющим достоверно верифицировать стерильный или инфицированный характер некротического процесса, стал результат микробиологического исследования некротических тканей и (или) экссудата, полученный при лапароскопии, чрескожном пункционном вмешательстве под УЗ-контролем или во время «открытого» хирургического вмешательства.

К инфицированным формам панкреонекроза отнесены парапанкреатический инфильтрат (инфицированный), панкреатический абсцесс

(в том числе, абсцесс сальниковой сумки, абсцесс поджелудочной железы, локальные гнойники парапанкреатической клетчатки), бактериальный перитонит и абсцессы брюшной полости, септическая флегмона забрюшинной клетчатки разной локализации (парапанкреатическая, параколическая, паранефральная, тазовая), гнойный оментобурсит, инфицированная псевдокиста, гнойно-некротические затёки, гнойный перитонит.

Аррозивные кровотечения и дигестивные свищи рассматривались как осложнения инфицированного панкреонекроза.

4.1. Диагностическая роль ультразвукового исследования в идентификации развития инфекционного процесса при остром панкреатите

Следующим шагом исследования явилось определение диагностической ценности ультразвукового исследования при верификации развития инфекционного процесса при остром деструктивном панкреатите. Эта работа также составила часть собственных исследований.

Чтобы повысить процет диагностической точности в процессе визуализации зон деструкции, диагностики каких-либо местных проявлений (перипанкреатический инфильтрат, псевдокиста, абсцесс ПЖ, распространенный панкреонекроз и т.д.) всем 184 пациентам УЗ-исследование проводилось при поступлении, перед операцией и после оперативного лечения в динамике. Данный подход позволял следить за прогрессированием состояния, развитием осложнений или, наоборот, стабилизацией состояния, а при сопоставлении с другими клинико-лабораторными и инструментальными методами делать выводы, позволяющие почти безошибочно избирать наиболее рациональную тактику ведения каждого пациента, а в случае оперативного лечения была возможность адекватно оценить эффективность его проведения.

Нами производилось ультразвуковое исследование в стандартном В-режиме, в режиме цветного допплеровского картирования (ЦДК) и

энергетического допплера (ЭД) на современных ультразвуковых аппаратахэкспертного класса. В рамках исследования проводилось определение гемодинамики в панкреатической и парапанкреатической областях со сравнительной оценкой количества допплеровских сигналов в толще железы и на ее поверхности. Определялись абсолютные и относительные показатели гемодинамики.

Проводились стандартные измерения головки, тела и хвоста ПЖ, диаметра Вирсунгова протока. Оценивались контуры, эхогенность, эхоструктура ПЖ, состояние парапанкреатической клетчатки, наличие или отсутствие свободной жидкости в коллекторах брюшной и плевральной полостей. С помощью ЦДК определялся характер кровотока в основных сосудах панкреас, сосудах парапанкреатической клетчатки, в воротной и в нижней полой венах.

Результаты эффективности УЗ-исследования у пациентов с отечной формой острого панкреатита (ОП), со стерильным панкреонекрозом (СП) и инфицированным панкреонекрозом (ИП) представлены в таблице 12.

Таблица 12

Результаты эффективности ультрасонографического исследования воспалительного процесса у пациентов при остром панкреатите

УЗИ	**ОП** (n=66)	**СП** (n=59)	**ИП** (n=59)
УЗИ[1] при поступлении:			
эффективное, абс./%	59/89,4	45/76,3	30/50,8
неэффективное, абс./%	7/10,6	14/23,7	29/49,2
УЗИ[2] на 3-4 сутки:			
эффективное, абс./%	55/83,4	51/86,4	38/64,4
неэффективное, абс./%	11/16,6	8/13,6	21/35,6
УЗИ[2] послеоперационное:			
эффективное, абс./%	-	57/96,6	55/93,2
неэффективное, абс./%	-	2/3,4	4/6,8
Кол-во информативных УЗИ, абс./%	114/87,1	153/86,4	123/69,5
Кол-во неинформативных УЗИ, абс./%	17/12,9	24/13,6	54/30,5
Всего проведено УЗИ, абс.	**132**	**177**	**177**

1 – УЗИ проведено в 100%;
2 – УЗИ проведено в динамике неоднократно.

Данные ультразвукового исследования при поступлении в стационар в 1-ой и 2-ой группах оказался достаточно высоким – при ОП – 89,4 %, при СП –

76,3 %, а при ИП - 50,8%. Между наблюдениями в 3х группах исследования зафиксировано достоверное отличие в эффективности УЗИ при поступлении в стационар (таблица 11).

Нами не была выявлена связь между эффективностью УЗИ при поступлении и длительностью заболевания. Так, среднее время информативного обследования от начала заболевания у всех пациентов равнялось 1 суткам (от 12 ч до 48 ч) и неинформативного – 18 ч (от 9 ч до 48 ч). Менее всего диагностических ошибок обнаружено среди пациентов с отечной формой заболевания (10,6 %), у пациентов со СП количество диагностических ошибок было выше – 23,7%. Среди больных с ИП количество УЗ-ошибок при поступлении увеличивалось в 2 раза (таблица 11), и составляло практически 50% от общего количества первичных УЗ-осмотров.

Т.к. пациенты со СП и ИП в связи с быстрым прогрессированием воспалительного процесса обычно поступали в ранние сроки заболевания (до 24 ч) - это имело определенное значение для более успешной сонографической картины. Тем не менее, на эффективность исследования влияла и тяжесть общего состояния, что подтверждено сильной корреляционной связью (r=0,9).

УЗИ в динамике (на 3-4 сутки) значительно повышало эффективность этого метода диагностики: в группе пациентов с ОП и СП – до 83,4 и 86,4 %, соответственно. В группе же наблюдений с ИП эффективность повторного УЗИ оставалась невысокой – 64,4%. В послеоперационном периоде информативность этого метода диагностики у пациентов 2-ой и 3-ей группы независимо от тяжести патологического процесса превышала 90% (таблица 11).

Необходимо отметить и показатели общего количества неинформативных УЗ-исследований: интересен тот факт, что при ОП и СП эти данные были почти равны и составили – 12,9% и 13,6%, соответственно, а при ИП количество неудовлетворительных осмотров увеличилось практически в 2 раза и составило - 30,5%. В большинстве случаев эти результаты зависели от тяжести состояния больных, неудовлетворительной подготовки пациентов, выраженной аэроколии и пневмоперитонеума, а также индивидуальных особенностей больных

(ожирение 2, 3, 4 ст.) – все эти причины препятствовали удовлетворительной визуализации.

При ультразвуковом исследовании пациентов с острым панкреатитом нами определялись следующие изменения (таблица 13).

Таблица 13

Частота встречаемости ультрасонографических признаков воспалительного процесса у пациентов с острым панкреатитом

Ультрасонографические признаки	**ОП** (n=66)	**СП** (n=59)	**ИП** (n=59)
Увеличение размеров ПЖ: тотальное, абс./%	66/100	59/100	59/100
Неровные и нечеткие контуры ПЖ, абс./%	62/93,9	56/94,9	57/96,6
Эхогенность: пониженная,абс./% повышенная, абс./%	 65/98,5 1/1,5	 48/81,4 11/18,6	 41/69,5 18/30,5
Неоднородность эхоструктуры железы, абс./%	3/5,1	26/44,1	57/96,6
Формирование жидкостных образований в проекции ПЖ, абс./%	-	13/22,1	58/98,3
Инфильтрат в проекции ПЖ, абс./%	-	51/86,4	43/72,9
Свободная жидкость в брюшной полости, абс./%	48/72,7	57/96,6	58/98,3
Инфильтрация и неоднородность забрюшинной клетчатки, абс./%	-	32/54,2	42/71,2
Выпот в плевральных полостях, абс./%	-	21/35,6	23/38,9
Расширение Вирсунгова протока, абс./%	-	5/8,5	6/10,2
Усиление сосудистого рисунка, абс./%	66/100	43/72,9	35/59,3

В ходе работы, по данным ультрасонографии, для острого панкреатита с любой степенью тяжести было характерно тотальное увеличение размеров железы, этот признак диагностировался в 100% случаев (таблица 13). Нечеткость и неровность контуров железы также определялись более, чем 90% исследований (ОП – 93,9%, СП – 94,9%, ИП – 96,6%). У всех пациентов было выявлено изменение эхогенности паренхимы железы. Согласно полученным данным, этот показатель коррелировал со степенью тяжести воспалительного процесса в ПЖ – чем легче состояние, тем ниже эхогенность структур на ультрасонограмме. Таким образом, при отечной форме острого панкреатита понижение эхогенности наблюдалось у 98,5% пациентов, при СП – 81,4%, при

ИП 69,5%, что свидетельствует о развитии некроза и присоединении местных осложнений. Неоднородность эхоструктуры ПЖ стала приоритетной в исследованиях у пациентов 3–ей группы с гнойно-некротическими изменениями в тканях железы и парапанкреатической клетчатке (96,6%). Формирование воспалительного инфильтрата наблюдалось в 86,4% случаев у пациентов 2-ой группы, а при ИП этот показатель снизился до 72,9%, вероятно, по причине гнойно-некротического расплавления структур. Свободная жидкость в брюшной полости фиксировалась во всех группах, а при СП и ИП встречалась более, чем в 90%. Жидкостные образования в проекции ПЖ, в сальниковой сумке (оментобурсит) и забрюшинной клетчатке также стали приоритетными для пациентов 3-ей группы и встречались в 98,3% случаев (таблица 13). Более, чем у 35% больных с деструктивными формами диагностировался уровень жидкости в плевральных полостях, а расширение Вирсунгова протока было выявлено у 5 (8,5%) больных со СП и у 6 (10,2%) больных с ИП (таблица 13). Усиление сосудистого рисунка при ЦДК определялось в 100% отечной формы, при развитии деструкции этот показатель снижался: СП – 72,9% и ИП – 59,3% (таблица 13).

Обращаясь к вышеописанным данным, можно выделить несколько эхо-признаков, косвенно характеризующих переход стерильной стадии панкреонекроза в инфицированную. Это:

- увеличение панкреатогенного инфильтрата по сравнению с предыдущим УЗ-исследованием;

- появление по периферии эхонегативного ободка за счет скопления жидкости в сальниковой сумке;

- появление в структуре панкреатогенного инфильтрата большого количества мелких эхонегативных неправильно расположенных структур с нечеткими контурами (формирование микроабсцессов);

- появление в структуре инфильтрата анэхогенных пузырьков газа, свидетельствующих о жизнедеятельности микроорганизмов в анаэробных условиях.

Таким образом, УЗИ - является одним из основных методов инструментальной диагностики острого панкреатита и его осложнений, поэтому обязательно должна входить в перечень диагностических мероприятий при остром панкреатите. Подводя итоги нашего исследования необходимо отметить, что все фазы патологического процесса при остром панкреатите имеют полиморфную ультразвуковую картину. Совмещение серошкального УЗ-исследования с режимами цветного допплеровского картирования и энергетического допплера дает более полную характеристику текущей фазе заболевания, позволяет уточнить и дополнить данные клинического обследования больных. Дальнейшее сопоставление данных эхографии с другими клинико-диагностическими и инструментальными показателями позволяет дать точную оценку степени тяжести острого панкреатита в каждом конкретном случае, а также определиться с тактикой и сделать выбор лечебных мероприятий, а впоследствии дает возможность оценить эффективность консервативного или оперативного лечения.

4.2. Диагностическая роль мультиспиральной компьютерной томографии с контрастным усилением в идентификации развития инфекционного процесса при остром панкреатите

Нами была поставлена задача провести исследование эффективности применения МСКТ для диагностики воспалительного и деструктивного процессов при остром панкреатите. Для этого пациентам с деструктивными формами острого панкреатита (СП – 59 пациентов, ИП – 59 пациентов) была неоднократно проведена мультиспиральная компьютерная томография, которая выполнялась на аппаратах “Somatom Sensation 16”, “Somatom Sensation 64” (Siemens).

Данное исследование проводилось только в тех трудно диагностируемых наблюдениях, когда была затруднительна дифференциальная диагностика острого панкреатита с опухолями поджелудочной железы, а также для

определения степени распространенности процесса на забрюшинное пространство и окружающие ткани при СП и ИП, своевременного выявления гнойных осложнений, а также в случаях, когда парез кишечника не позволяет полноценно провести ультрасонографическое исследование.

Исследование проводили от диафрагмы до малого таза. Толщина коллимации колебалась от 0,6 мм (Somatom Sensation 64) до 0,75 мм (Somatom Sensation 16).

Показаниями к проведению МСКТ при панкреонекрозесчитали: подозрение на распространение процесса на забрюшинное пространство, масштабное поражение поджелудочной железы, образование абсцессов в сальниковой сумке и/или забрюшинном пространстве (по результатам предварительного УЗИ), усиление тяжести интоксикационного синдрома, появление лихорадки. Также по МСКТ определяли показания к санациям.

Данное исследование не выполнялось в раннем периоде заболевания у пациентов со СП по двум причинам: 1) возможная недооценка масштаба некротического поражения, 2) высокая эффективность более простых и малозатратных методов обследования (таблица 14). В поздних же сроках роль МСКТ значительно повышалась, и, таким образом, с помощью метода МСКТ было проведено всего 149 исследований у пациентов с панкреонекрозом: 63 раза был диагностирован СП и 86 – ИП (таблица 14).

Таблица 14

Результаты эффективности МСКТ - исследования у пациентов при СП и ИП

МСКТ	**СП** (всего исследований - 63)	**ИП** (всего исследований - 86)
КТ в ранние сроки: - в т.ч. эффективное, абс./% - в т.ч. неэффективное, абс./%	 - 12/100	 30/81 7/19
КТ в поздние сроки: - в т.ч. эффективное, абс./% - в т.ч. неэффективное, абс./%	 42/82,4 9/17,6	 46/93,9 3/6,1
Кол-во информативных исследований, абс./% Кол-во неинформативных исследований, абс./%	42/82,4 19/30,2	76/88,4 10/11,6
Всего проведено КТ-исследований, абс.	**63**	**86**

Количество проведенных обследований зависело от степени тяжести каждого пациента, поэтому во 2−й группе этот метод использовался несколько чаще, чем в 1−й, и не проводился только при гибели пациентов в первую неделю заболевания или из-за их крайне тяжелого состояния (панкреатогенного шока), требовавшего искусственной вентиляции легких. После разрешения шокового состояния МСКТ выполнялось неоднократно, и ее диагностическая ценность здесь значимо росла по сравнению с ранним периодом заболевания (2–3−и сутки), когда практически каждое второе исследование оказывалось неинформативным (таблица 14).

Результаты МСКТ, проведенной в первую неделю пациентов со СП явились в 100% неэффективными (12 обследований). У пациентов с ИП в этот период данные МСКТ были более полезны и их эффективность составила уже 81% от 37 проведенных осмотров (таблица 14). Применение КТ ограничивалось высокой стоимостью и трудностями обследования пациентов, находившихся на искусственной вентиляции легких, тем не менее, играла важную роль в диагностике панкреонекроза, позволяя точно определить масштаб и локализацию деструктивных изменений в поджелудочной железе, определяясь, таким образом, с хирургической тактикой.

В позднем периоде заболевания результаты МСКТ у пациентов в обеих группах становились более информативными, и их эффективность достигала 82,4% - при СП и 93,9% - при ИП (таблица 14). Однако, на данном этапе лечения этот метод исследования также не имел 100% диагностической точности (таблица 14). Из косвенных признаков панкреонекроза в ходе исследований наблюдались перипанкреатит, нечеткость визуализации и деформация крупных близлежащих сосудов, наличие свободной жидкости в брюшной полости, появление свободной жидкости в плевральной полости и др. (таблица 15).

Таблица 15

Частота встречаемости КТ-признаков воспалительного и деструктивного процессов у пациентов с острым панкреатитом

Признаки на МСКТ	**СП** (всего исследований - 63)	**ИП** (всего исследований - 86)
Увеличение размеров ПЖ: локальное, абс./% диффузное, абс./%	- 63/100	- 86/100
Сглаженность контуров ПЖ, абс./%	60/95,2	82/95,3
Расширение Вирсунгова протока, абс./%	5/7,9	6/7
Неоднородность паренхимы, абс./%	61/96,8	84/97,7
Снижение денситометрической плотности, HU	65-70	40-50
Неоднородность накопления контрастного вещества: очаговое, абс./% диффузное, абс./%	51/80,9 12/19,1	56/65,1 30/34,9
Уплотнение парапанкреатической клетчатки, абс./%	62/98,4	84/97,7
Утолщение листков брюшины, абс./%	60/95,2	82/95,3
Формирование жидкостных образований в проекции ПЖ, абс./%	24/38,1	65/75,6
Выпот в брюшной полости, абс./%	63/100	63/100
Выпот в плевральной полости, абс./%	58/92,1	85/98,8
Симптом «пузырьков газа» в парапанкреатической клетчатке, абс./%	-	81/94,2

В ходе исследования диффузное увеличение размеров ПЖ было диагностировано в 100% случаев в обеих группах. Сглаженность контуров, уплотнение парапанкреатической клетчатки, неоднородность паренхимы, утолщение листков брюшины, которые являются явными признаками тяжелого воспалительного процесса в ПЖ, были выявлены более чем в 95% исследований, а выпот в брюшной полости диагностировался также в 100%. Данные за расширение Вирсунгова протока совпадали с данными УЗД (СП - 7,9%, ИП - 7%) (таблица 15). Выпот в плевральных полостях также встречался достаточно часто и составил при СП – 92,1%, а при ИП – 98,8%. Снижение денситометрической плотности по шкале Хаунсфилда была представлена следующими данными: при СП диапазон составлял 65-70 HU, а при ИП – 40-50 HU (таблица 15).

Неоднородность накопления контрастного вещества является отражением некротического процесса в ткани ПЖ, именно некроз является основным определяющим фактором для развития всех осложнений. В ходе нашего исследования, очаговая неоднородность была выявлена при СП – в 80,9% исследований, а при ИП – при 65,1% исследований, диффузная неоднородность в 19,1% и 34,9%, соответственно (таблица 15). При наличии некротизированной ткани сосудистая архитектоника значительно нарушалась, появлялись гипо- и аваскулярные зоны, которые определялись как гиподенсивные участки в паренхиме ПЖ, слабо или совсем не накапливающие контрастный препарат. Размеры этих зон варьировали от минимальных до обширных, распространяющихся на одну, две анатомических части или даже на всю ПЖ. Сформированные в результате деструктивного процесса жидкостные образования в проекции ПЖ определялись в 38,1% исследований при СП и в 75,6% при ИП (таблица 15).

В большинстве исследований в случае ИП (94,2%) диагностировался симптом «пузырьков газа» в парапанкреатической клетчатке, который свидетельствовал о присоединении вторичной инфекции в очаге некроза и

развитии гнойно-деструктивных осложнений, которые достигали своего максимума к концу третьей недели заболевания (таблица 15).

Таким образом, проведенное исследование позволяет заключить, что МСКТ помогает заподозрить инфицирование по наличию пузырьков газа, а этот проказатель является достоверным признаком инфицированного панкреонекроза. В поздние сроки заболевания (через 7 суток) диагностическая значимость МСКТ возрастает и не зависит от тяжести заболевания. Значение этого метода исследования в период гнойных осложнений панкреонекроза невозможно переоценить при планировании хирургической тактики, определении характера и тяжести заболевания, решении вопроса о возможности санации с использованием малоинвазивных технологий.

4.3. Выявление СРБ, α_2-МГ, Ф и ЛФ в сыворотке крови больных с острым деструктивным панкреатитом

Далее проводилось определение активности ранее заявленных сывороточных энзимов (СРБ, МГ, ЛФ, Ф) в динамике острого деструктивного панкреатита. Верификация показателей проводилась предоперационно, и после оперативного лечения в динамике (на 1-е, 2-е, 3-и, 5-7-е, 9-13-е сутки) и перед повторной операцией и после неё в динамике. Результаты показателей вышеперечисленных протеинов в сыворотке крови при остром панкреатите были обработаны с помощью статистических методов, представлены в виде средних значений (таблице 16).

Таблица 16

Динамика белков острой фазы (БОФ) в сыворотке крови доноров (контроль) и больных с острым панкреатитом (M±m)

БОФ	Сроки	ОП (n=184)	Доноры (n=120)
СРБ (мг/л)	До операции 1-3 сутки 5-7 сутки 9-13 сутки	23,2±6,05* 12,5±5,26* 12,3±5,77* 11,0±2,83*	0,7±0,4
Ф (нг/мл)	До операции 1-3 сутки 5-7 сутки 9-13 сутки	502±75,0 374±34,4 243±39,9 208±31,4	115±20,5
ЛФ (нг/мл)	До операции 1-3 сутки 5-7 сутки 9-13 сутки	2970±283* 2790±270* 2370±179* 1500±171*	1050±55
МГ (мг/л)	До операции 1-3 сутки 5-7 сутки 9-13 сутки	575±109* 765±183* 877±118 1259±79	1033±67

Примечание. * - достоверные (начиная с $p<0,05$) различия с контрольной группой доноров.

При изучении сывороточных уровней заявленных белков у больных с острым панкреатитом были выявлены следующие общие закономерности: все энзимы, кроме α2-макроглобулина, проявляли повышенные концентрации по сравнению с контрольной группой доноров. Каждый, несомненно, отличался своей динамикой и зависимостью от степени тяжести и характера течения воспалительного процесса.

При изучении уровней СРБ у всех больных в предоперационном и раннем послеоперационном периоде (1-7 сутки наблюдения). Полученные данные показаны в таблице 16 и на рисунке 1.

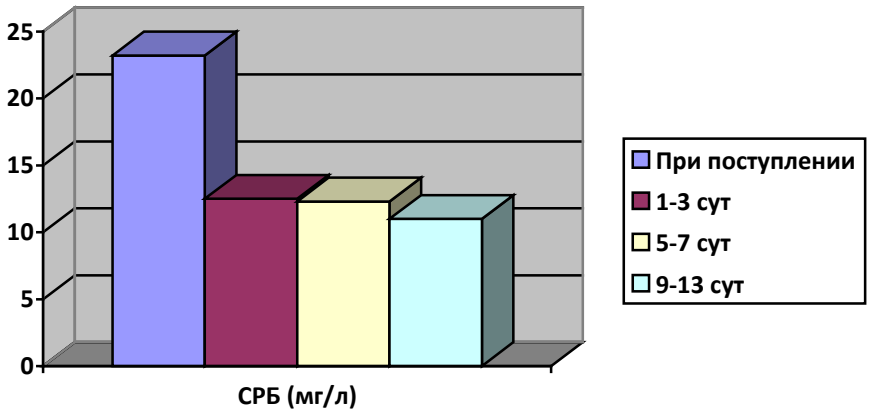

Рисунок 1. Изменение уровней СРБ в сыворотке крови больных с острым панкреатитом в динамике

Пиковые значания (в 10-15 раз выше нормы) показателей СРБ фиксировались у больных при госпитализации и в раннем послеоперационном периоде (таблица 16). Повышение показателей почти вдвое определялось на 1-3 сутки после операции. На достоверно повышенном уровне данные сохранялись у пациентов с деструктивными формами острого панкреатита и к 13-м суткам (таблица 16, рисунок 1).

Интересные результаты получены при изучении методом ИФА сывороточных уровней двух железосодержащих БОФ с различными функциями – ферритина (Ф) и лактоферрина (ЛФ).

Уровень ферритина в сыворотке крови больных с ОП был достоверно повышен по сравнению с контролем (115±20,5 нг/мл) до операции почти в 5 раз. В послеоперационном периоде показатели Ф снижались, но, в то же время, оставались достоверно повышенными вплоть до 5-7 суток. На 9-13 сутки происходило падение сывороточного уровня Ф, и отслеживалось статистически достоверное отличие данного белка от контрольных цифр (рисунок 2, таблица 16).

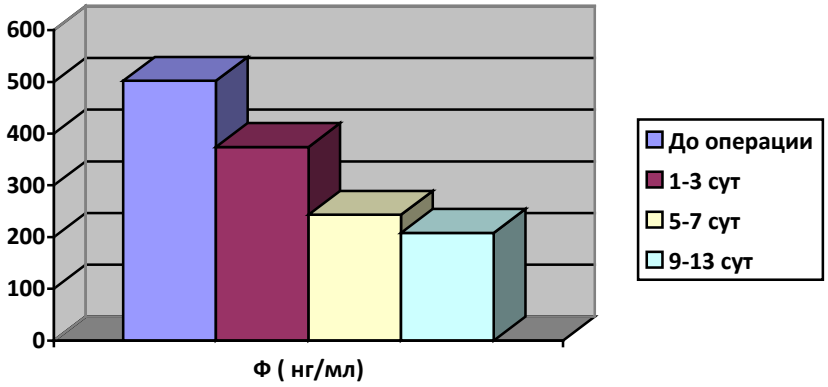

Рисунок 2. Изменение уровней Ф в сыворотке крови больных с острым панкреатитом в динамике

Анализируя рисунок 2, можно сделать вывод, что пиковые уровни сывороточного Ф при тяжелых формах острого панкреатита диагностируются только предоперационном периоде, а после оперативного вмешательства происходит плавное, но неуклонное снижение средних показателей у всех пациентов.

На рисунке 3 представлено наблюдение изменения показателей следующего острофазового белока — ЛФ.

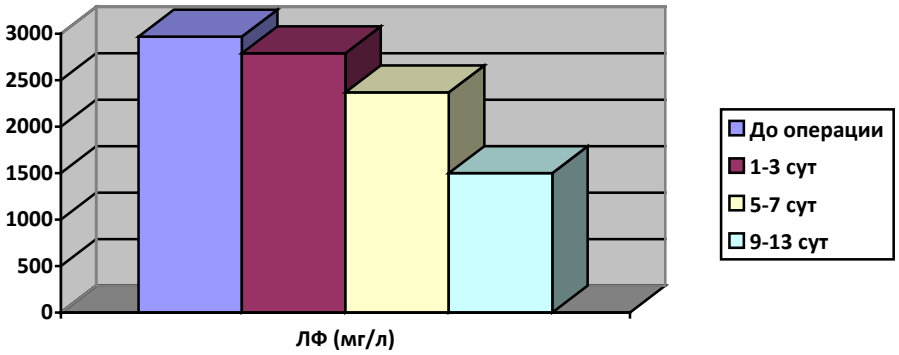

Рисунок 3. Изменение уровней ЛФ в сыворотке крови больных с острым панкреатитом в динамике

Нами было определено, что в раннем послеоперационном периоде уровень ЛФ оставался достоверно повышенным, а в дальнейшем, вплоть до 9-13 суток послеоперационного периода, при динамическом наблюдении отмечалась плохая тенденция к его снижению у пациентов с ОП (таблица 16, рисунок 3).

Абсолютно противоположная тенденция поведения по отношению к вышеописанным энзимам была выявлена при изучении α2-макроглобулина (МГ). Данный белок-реактант давал уровни ниже контрольных показателей(1033±67 мг/л) в момент манифестации воспалительного процесса, появлял стремление к повышению в послеоперационном периоде.

Стоит отметить, что лишь у тяжелых пациентов с осложненным течением ОП в предоперационном периоде фиксировались статистически значимые различия уровня МГ (575±109 мг/л) по сравнению с контрольными цифрами (таблица 16, рисунок 4).

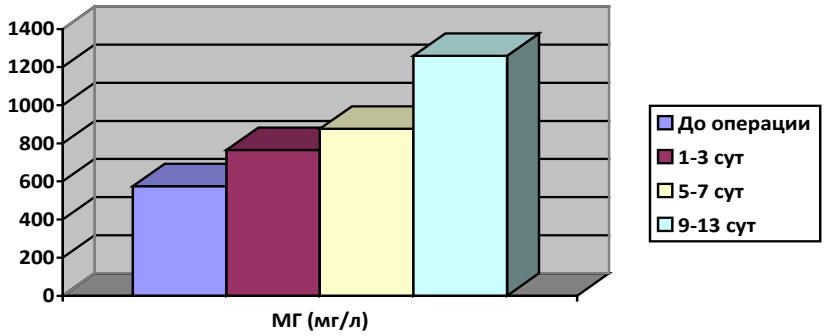

Рисунок 4. Изменение уровней МГ в сыворотке крови больных с острым панкреатитом в динамике

Рисунок 4 наглядно демонстрирует тот факт, что при деструктивных формах ОП биосинтез МГ в кровь максимально угнетается. В раннем послеоперационном периоде уровень МГ у больных ОП достоверно ниже нормы (таблица 16), а впоследствии показатель постепенно повышается, и фиксируется примерно на одном уровне с контрольными цифрами. Этот момент может косвенно указывать на неоднородность изучаемой группы, что требует ее более детального анализа (рисунок 4).

Таким образом, маркеры тканевой деструкции СРБ, Ф, ЛФ и МГ могут одновременно служить индикаторами тяжести воспалительного процесса в поджелудочной железе и определять качество проведенного оперативного вмешательства.

4.4. Определение белков острой фазы в сыворотке крови и перитонеальном экссудате у пациентов с различными патоморфологическими формами острого панкреатита

На оновании патоморфологических изменений в тканях поджклудочной железы все пациенты с диагнозом острого панкреатита (ОП) бли разделены нами по степени тяжести и характеру лечения (консервативное или оперативное) на три подгруппы:

1 группа (отечный панкреатит (ОП) – пациенты с отечной формой острого панкреатита – легкая степень тяжести;

2 группа (стерильный панкреонекроз (СП)) – пациенты у которых диагностировалась некротическая фаза острого панкреатита с одним или несколькими местами проявлениями в стерильной стадии (перипанкреатический инфильтрат, псевдокиста) - легкая и средняя степень тяжести;

3 группа (инфицированный панкреонекроз (ИП)) - пациенты с острым панкреатитом с наличием местных проявлений с присоединением инфекционного процесса (отграниченый (абсцесс) и распространенный инфицированный панкреонекроз - средняя и тяжелая степень тяжести по указанной классификации [89].

Также, верификация показателей проводилась предоперационно, после оперативного лечения в динамике (на 1-е, 2-е, 3-и, 5-7-е, 9-13-е сутки) и перед повторной операцией и после неё в динамике. Результаты показателей вышеперечисленных протеинов в сыворотке крови оценивались в каждой группе пациентов соответственно степени тяжести патологического процесса. Впоследствии данные были также обработаны с помощью статистических методов и представлены в виде средних значений (таблица 17).

Таблица 17

Показатели белков острой фазы (БОФ) в сыворотке крови больных острым панкреатитом и доноров в динамике согласно степени тяжести (M±m)

БОФ	Сроки	СРБ (мг/л)	МГ (мг/л)	Ф (нг/мл)	ЛФ (нг/мл)
1 группа (ОП) (n=66)	До операции	-	-	-	-
	1-3 сутки	24,9±6,60*	785±180	285±58,0	1430±317*
	5-7 сутки	17,2±5,71*	980±216	209±41,4	1060±146
	9-13 сутки	9,4±2,03*	1237±206	163±40,8	830±376
2 группа (СП) (n=59)	До операции	27,5±10,74*	618±166*	472±96,6*	2770±302*
	1-3 сутки	12,5±3,58*	836±333	350±33,1*	3110±335*
	5-7 сутки	9,2±3,53	921±116	201±28,9*	2650±283*
	9-13 сутки	5,5±1,50	1148±260	192±32,9	1640±162*
3 группа (ИП) (n=59)	До операции	14,0±5,74*	483±144*	564±124,3*	3390±560*
	1-3 сутки	12,5±4,62*	615±161*	424±73,1*	2100±465*
	5-7 сутки	18,9±6,51*	783±249	331±98,9*	1780±222*
	9-13 сутки	22,6±7,80*	800±210	242±62,9	1200±367
Доноры (n=120)	До операции 1-3 сутки 5-7 сутки 9-13 сутки	0,7±0,4	1033±67	115±20,5	1050±55

Примечание. *-достоверные (начиная с $p<0,05$) различия с контрольной группой доноров.

Анализ динамики средних показателей в сывороке крови заявленных белко-реактантов во взаимосвязи со степенью тяжести процесса при ОП был достаточно информативен и показал некоторые особенности (таблица 16). В случае с СРБ - высокодостоверные различия с контрольной группой доноров сохранялись и при отечной форме панкреатита и у тяжелых больных с инфицированным панкреонекрозом (ИП). В группе больных со стерильным панкреонекрозом (СП) статистически значимые отличия от контрольных цифр выявлялись, к сожалению, не во все сроки наблюдения (таблица 17).

На 5-7 и 9-13 сутки послеоперационного периода уровни СРБ были выше донорских значений, но различия являлись статистически недостоверными. Отечной форме и СП соответствовали очень высокие уровни сывороточного СРБ при поступлении (практически в 24 раза больше контроля: соответственно, 24,9±6,60 и 27,5±10,74 мг/л), но в последующие сутки наблюдалась тенденция к достаточно быстрому снижению его сывороточных концентраций СРБ (таблица 17, рисунок 5).

При ИП средние сывороточные показатели СРБ у больных 3 подгруппы в предоперационном и раннем послеоперационном (1-3 сутки) периоде были

достоверно выше нормы только в 13 раз (14,0±5,74 и 12,5±4,62 мг/л соответственно) (таблица 16). Однако, основная тенденция экспрессии в кровь СРБ у больных с ИП резко отличалась от 1-ой и 2-ой подгрупп больных с отечной формой и СП (таблица 16, рисунок 5). Повторное нарастание средних уровней СРБ до 18,9±6,51 фиксировались на 5-7 сутки, до 22,6±7,80 мг/л на 9-13 сутки послеоперационного периода (таблица 17, рисунок 5).

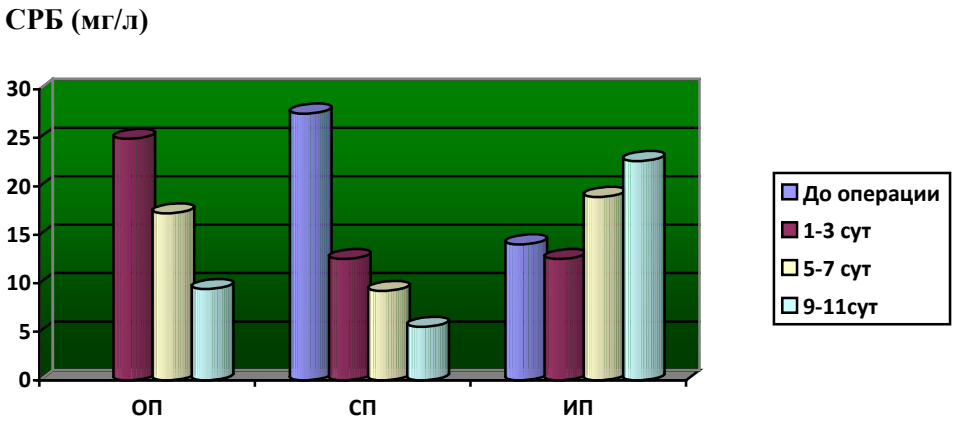

Рисунок 5. Изменение уровней СРБ в сыворотке крови больных с острым панкреатитом в динамике

Данное наблюдение позволяет предположить, что повторный подъем средних значений СРБ при ИП связан с угрозой развития ослжнений и крайне неблагоприятным течением послеоперационного периода, что предполагает неблагоприятный исход заболевания.

Железосодержащий белок Ф в ходе изучения его средних сывороточных уровней у больных с ОП во взаимосвязи со степенью тяжести патологического процесса давал достоверное повышение показателей в подгруппах панкреонекрозами предоперационно и в послеоперационный период, вплоть до 5-7 суток (таблица 17, рисунок 6).

На 9-13 сутки фиксировалось достоверное повышение сывороточного Ф у всех больных с панкреонекрозами, но после разделения группы на подгруппы, наблюдение стало статистически недостоверным в сравнении с контрольными данными в связи с небольшим числом наблюдений в подгруппах.

У пациентов с отечной формой, которые лечились консервативно, не было обнаружено статистически значимых подъемов концентраций Ф во все

сроки клинического наблюдения. При этом, во всех трех подгруппах фиксировались пиковые показатели сывороточного Ф в предоперационном периоде или в начале консервативной терапии (таблица 17). Вне зависимости от исхода заболевания, также проявлялась уже предсказуемая тенденция к снижению показателей Ф во всех подгруппах в последующие дни наблюдения (рисунок 6).

Установлено, что в исследуемых подгруппах в соответствии со степенью тяжести средние уровни сывороточного Ф на любом сроке обследования проявляли четкую тенденцию к повышению экспрессии данного энзима в кровь в последовательности: ОП→СП→ИП (таблица 17, рисуок 6).

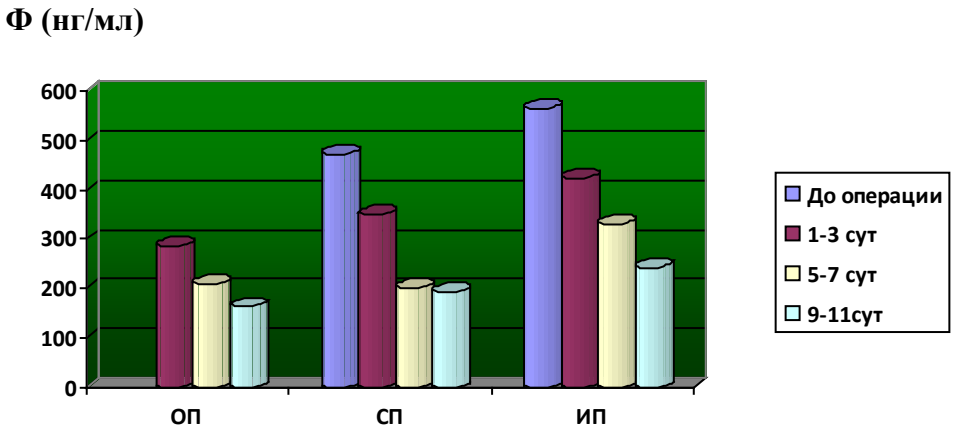

Рисунок 6. Изменение уровней Ф в сыворотке крови больных острым панкреатитом в динамике

Таким образом, накопление Ф в сыворотке крови у пациентов с ОП зависит от степени выраженности процессов такневой деструкции: чем тяжелее течение заболевания, тем более интенсивно в послеоперационном периоде протекает накопление в крови данного белка.

Взаимно обратные процессы - это градационное сокращение запасов Ф и уменьшение площади очага деструкции в ходе репарации тканей поджелудочной железы в послеоперационном периоде стимулирует снижение концентрации данного энзима в сыворотке крови. Разность показалелей по Ф с случае панкреаонекроза дает возможность его применения, как и СРБ, в качестве футурологического показателя угрозы развития различных послеоперационных осложнений, а также маркера для определения примерного

объема некротического поражения поджелудочной железы и индикатором качества проведенного оперативного вмешательства и присоединения инфекционного процесса.

Следующий заявленный белок – ЛФ во взаимосвязи с тяжестью патологического процесса в ПЖ оказался даже более высокочувствительным, чем Ф (таблица 17).

В общей группе пациентов с острым панкреатитом показатель ЛФ держался на достоверно повышенном уровне вплоть до 9-13 суток послеоперационного периода (таблица 17). После разделения группы на подгуппы согласно степени тяжести, стали наблюдаться различные тенденции поведения ЛФ в сыворотке крови пациентов (рисунок 7). Статистически значимые показатели ЛФ в подгруппах фиксировались у пациентов с ИП во весь период наблюдения, кроме 9-13 суток. При стерильной форме панкреонекроза высокие уровни ЛФ были получены во все сроки исследования. При отечной форме достоверное повышение уровеней сывороточного ЛФ фиксировались только в 1-3 сутки с момента поступления пациентов в стационар и начала консервативного лечениия (таблица 17).

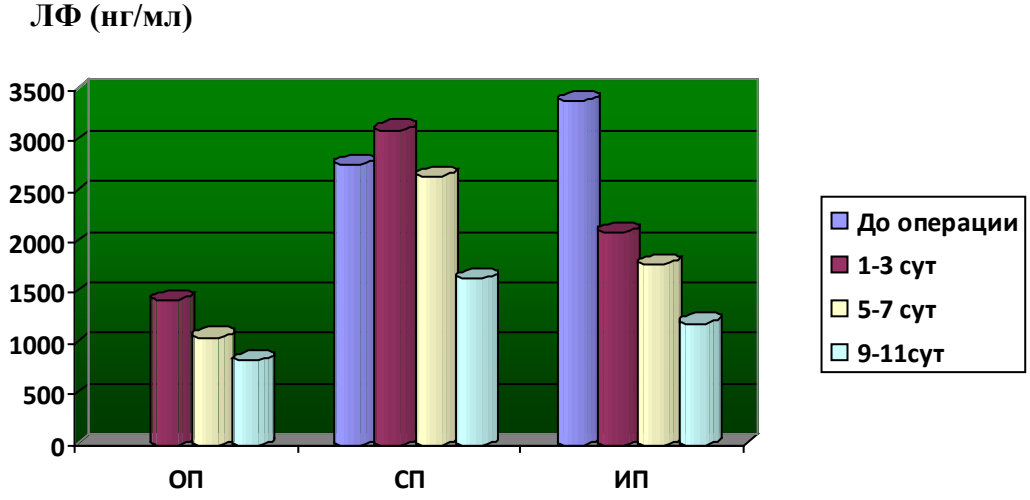

Рисунок 7. Изменение уровней ЛФ в сыворотке крови больных острым панкреатитом в динамике

Примечательной особенностью экспрессии ЛФ в кровь при сравнительном анализе двух подгрупп с панкреонекрозами, ястало наблюдение при стерильной форме специфической отсроченной динамики регрессии

концентрации ЛФ, пик которой приходился на ранний послеоперационный период (1-3 сутки после операции) (таблица 17, рисунок 7).

Таким образом, в подгруппах больных с острым панкреатитом в соответствии со степенью тяжести процесса во все сроки исследования в послеоперационном периоде средние показатели сывороточного ЛФ демонстрируют тенденцию к регрессии уровней в следующей последовательности: ОП→ИП→СП (таблица 17, рисунок 7). Однако, на момент поступления в стационар при инфицированной форме концентрации ЛФ были выше, чем при стерильной (таблица 17, рисунок 8).

Негативный белок, МГ, активно проявлял противоположные свойства при остром панкреатите по отношению к остальным белкам-реактантам. Проследить особенности поведения МГ можно по данным сводной и аналитической таблиц (таблицы 16, 17). Также, динамику изменения уровней МГ в сыворотке крови пациентов с острым панкреатитом в соответствии степени тяжести можно отследить по рисунку 8.

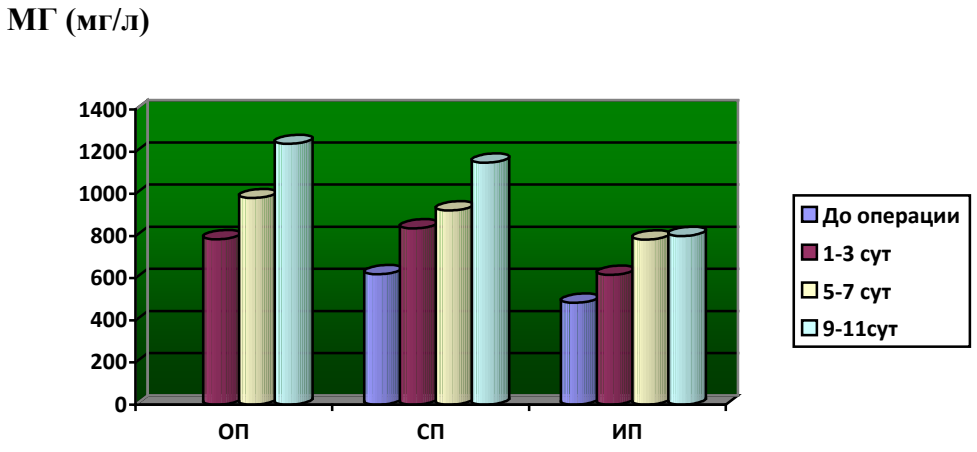

Рисунок 8. Изменени уровня МГ в сыворотке крови больных острым панкреатитом в динамике

Достоверно низкие показатели относительно нормы при ОП фиксировались в раннем послеоперационном периоде (1-3 день после лапаротомии). Пиковые отрицательные показатели средних уровней МГ

отмечались в сыворотке крови у больных с ИП на момент госпитализации (46,8% от нормы) (таблица 17). Вышеописанные факты, вероятно, свидетельствуют об особой активности МГ в системных процессах ингибирования протеолитических ферментов при ОП.

Также, достоверно низкие уровни МГ в предоперационном периоде отмечаются при обеих формах деструктивного панкреатита (СП - 618±166 и ИП - 483±144 мг/л), а в ранний послеоперационный период – только у больных со стерильной формой (618±166 мг/л) (таблица 17). Исследование показателей МГ у пациентов с отечной формой ОП, получавших консервативное лечение, на всех этапах наблюдения различия средних величин по сравнению с контролем были статистически недостоверны (таблица 17).

При проведении детального анализа средних сывороточных уровней МГ у пациентов с ОП было выяснено, что на всех этапах тестирования концентрации данного энзима проявляют четкую тенденцию к снижению с увеличением степени тяжести процесса в последовательности: ОП →СП→ИП (таблица 17, рисунок 8).

Таким образом, при ОП низкие показатели сывороточного МГ в предоперационный период (ниже 500 мг/л) и отсутствие их существенного роста враннем послеоперационный период с высокой степенью вероятности может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе исхода заболевания. Повторное уменьшение показателей МГ является индикатором развития осложнений присоединения инфекционного процесса.

Далее, при исследовании изменений концентраций всех заявленных белков-реактантов у пациентов, которые были подвергнуты оперативному лечению, было определено, что сопоставление достоверности различий средних уровней показателей в перитонеальном экссудате с контрольными данными в сыворотке, проводить некорректно. По этой причине далее мы проводили сравнительный анализ уровней этих белков в перитонеальном экссудате с соответствующими концентрациями каждого из них в сыворотках крови того же больного (таблица 18).

Впервые было установлено, что уровни заявленных белков в перитонеальном экссудате достоверно выше, чем сывороточные (средние концентрации Ф в экссудате выше сывороточных в 2-3 раза, ЛФ – в 3-4 раза, СРБ – в 4-5 раза (таблица 18)). Исключением стал только негативный белок МГ - его средние концентрации в перитонеальной жидкости были в 2-4 раза достоверно ниже, чем сывороточные (таблица 18).

Таким образом, обнаружение повышения концентрации СРБ, ЛФ, Ф в перитонеальном экссудате при панкреонекрозе создает предпосылку для разработки на основе полученного диагностического биоматериала более простых, экономичных и высокочувствительных тестов для абдоминальной хирургии.

Поскольку обнаруженное явление с высокой вероятностью может иметь важное клиническо-диагностическое значение, нами была подробно проанализирована динамика уровней заявленных белков в перитонеальной жидкости при остром панкреатите в зависимости от его характера (стерильный/инфицированный) (таблица 18).

Таблица 18

Изменение концентрации белков острой фазы (БОФ) в сыворотке крови и в перитонеальном экссудате у больных с панкреонекрозом в динамике (M±m)

БОФ	Срок после операции	СП (n=59)		ИП (n=59)	
		Кровь	Экссудат	Кровь	Экссудат
СРБ (мг/л)	1-е сутки	8,2±1,09	34±4,8*	36,7±14,03	107±27,4*
	3-е сутки	12,7±0,68	29±1,50*	30,4±10,09	249±90,2*
	5-7 сутки	6,4±0,43	–	24,1±9,56	155±64,3*
	9-13 сутки	2,9±0,66	–	12,0±5,04	25±6,2
Ф (нг/мл)	1-е сутки	264±26,6	548±79,5*	606±111,4	1288±70,2*
	3-е сутки	250±23,1	441±18,9*	556±115,0	1119±30,5*
	5-7 сутки	201±28,9	–	353±98,6	971±49,5*
	9-13 сутки	192±22,9	–	224±60,7	766±51,6*
ЛФ (нг/мл)	1-е сутки	2770±302	10800±570*	2990±765	12480±510*
	3-е сутки	3110±105	6120±280*	2500±570	9040±889*
	5-7 сутки	3650±183	–	1960±324	6900±547*
	9-13 сутки	1640±62	–	1740±331	4040±689*
МГ (мг/л)	1-е сутки	931±90	310±49*	462±125	190±40*
	3-е сутки	1245±149	360±92*	443±98	240±69*
	5-7 сутки	1223±161	–	610±143	130±28*
	9-13 сутки	1150±111	–	735±233	110±21*

Примечание. *- достоверные (начиная с $p<0,05$) различия с контрольной группой доноров

По полученным данным видно, что концентрации заявленных белко-реактатов в зависимости от характера выпота (серозный или гнойный) в динамике имеют свои отличительные особенности.

Таблица 19

Динамика БОФ в перитонеальном экссудате в % к сыворотке крови

Форма панкреонекроза	Срок после операции	СРБ (%)	ЛФ (%)	Ф (%)	МГ(%)
СП (n=59)	1-е сутки	291	417	213	41
	3-е сутки	815	362	201	54
	5-7 сутки	644	352	275	21
	9-13 сутки	210	232	342	15
ИП (n=59)	1-е сутки	421	390	208	36
	3-е сутки	229	197	176	23
	5-7 сутки	-	-	-	-
	9-13 сутки	-	-	-	-

У больных с инфицированным панкреонекрозом (ИП) фиксировались максимальные показатели СРБ в экссудате, как абсолютном значении, так и относительно сывороточных (таблицы 18,19) Было отмечено, что в перитонеальном экссудате пиковые показатели были в 3 раза выше данных по сыворотке крови в день операции, причем содерджание СРБ в отделяемой по дренажам жидкости продолжало нарастать с появлением максимальных значений на 3 день (249±90,2 мг/л или 815 % от уровня СРБ в крови) (таблицы 18,19). Достаточно высокие показатели сохранялись в динамике и на 5-7 сутки (155±64,3 мг/л или 644 % от уровня СРБ в крови) (таблицы 18,19). Снижение показателей СРБ отмечалось только к 9-13 суткам (в экссудате в 10 раз ниже, по сравнению с максимумом 3-го послеоперационного дня), и в данный период впервые данные достоверно не отличались от показателей сыворотки у этих же пациентов. Но, тем не менее, этот уровень СРБ был также достаточно высоким и почти в 10 раз превышал донорский показатель (таблица 18).

Динамику изменения абсолютных значений СРБ в перитонеальном экссудате при панкреонекрозе наглядно демонстрирует рисунок 9.

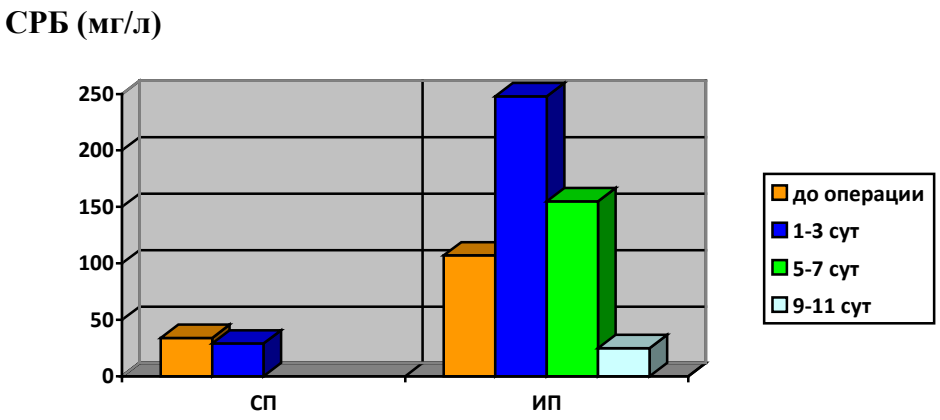

Рисунок 9. Изменение уровней СРБ в перитонеальной жидкости больных с панкреонекрозами в зависимости от характера экссудата

Средний уровень СРБ в первой группе больных в день операции был соизмерим с максимальными сывороточными уровнями данного белка у пациентов с тяжелым гнойным панкреонекрозом (таблица 18).

Несмотря на то, что на 9-13 сутки в сыворотке крови СРБ уже перестает определяться иммунодиффузионными методами, в перитонеальной жидкости никогда, даже перед удалением дренажной системы, его показатели не регрессируют ниже уровня 8-16 мг/л.

При исследовании методом ИФА железосодержащих белков-ректантов в перитонеальных экссудатах, было отмечено, что и ЛФ и Ф активно секционировались в перитонеальную жидкость в динамике воспалительного процесса.

Так, экссудате полученном по дренажам у больных с панкреонекрозами уровень ферритина (Ф) был достоверно повышен и четко коррелировал с его сывороточными покаателями во все сроки наблюдения (таблица 18). Интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде (первые 1-3 дня после операции) коэффициент Фэкс/Фсыв составлял около 200% в группах больных с ИП. В более поздние сроки уровень Ф в экссудате имел тенденцию к увеличению за счет стремительного падения его же сывороточного уровня (таблица 18).

Также было определено: степень экспрессии Ф в экссудат практически прямопропорциональна характеру экссудата (таблица 19 и рисунок 10).

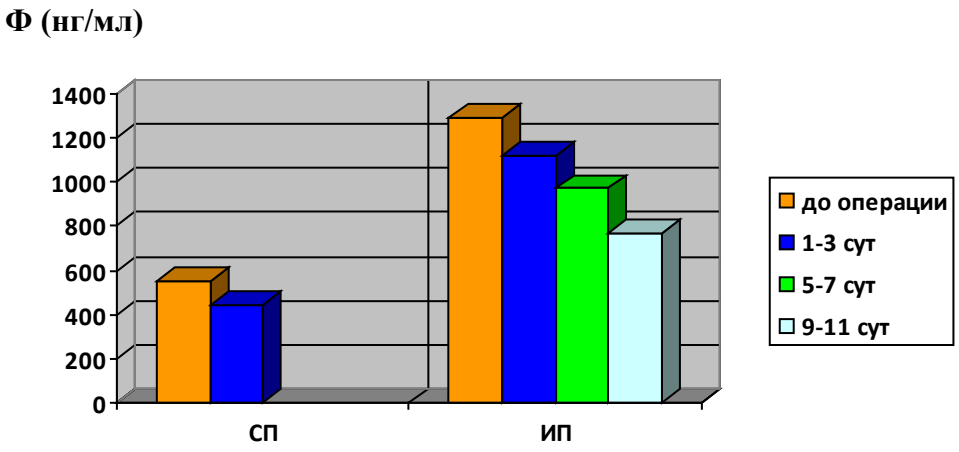

Рисунок 10. Изменение уровней Ф в перитонеальной жидкости больных с панкреонекрозами в зависимости от характера экссудата

В процессе течения острого деструктивного панкреатита пиковые показатели Ф в перитонеальной жидкости фиксировались интраоперационно. В послеоперационном периоде происходила плавная регрессия средних уровней Ф в обеих группах больных. Было отмечено, что при СП уровни данного белка-реактанта в экссудате были ниже максимальных цифр сывороточного Ф у пациентов с ИП (таблицы 17,18).

Лактоферрин (ЛФ) давал максимально высокие абсолютные (ЛФэкс) и относительные (ЛФэкс/ЛФсыв) показатели в день операции, а далее наблюдалась постоянная регрессия уровней данного белка-реактанта в обеих группах с панкреонекрозами (таблицы 17,18, рисунок 11). Причем, при СП в отделяемом по дренажам на 5-7 сутки после операции ЛФ уже не определялся, а при ИП фиксировалось крутое падение его абсолютных средних концентраций. Тем не менее, по тестам ЛФ выявлялся вплоть до 9-11 суток послеоперационного периода (таблица 19, рисунок 11).

Аналогичная динамика наблюдалась и в сыворотках этих больных, только при СП на 5-7 и 9-11 сутки в крови ЛФ еще фиксировался. Относительные уровни ЛФ (ЛФэкс/ЛФсыв) при ИП имеют динамику похожую на динамику абсолютных уровней ЛФ (ЛФэкс) (рисунок 11).

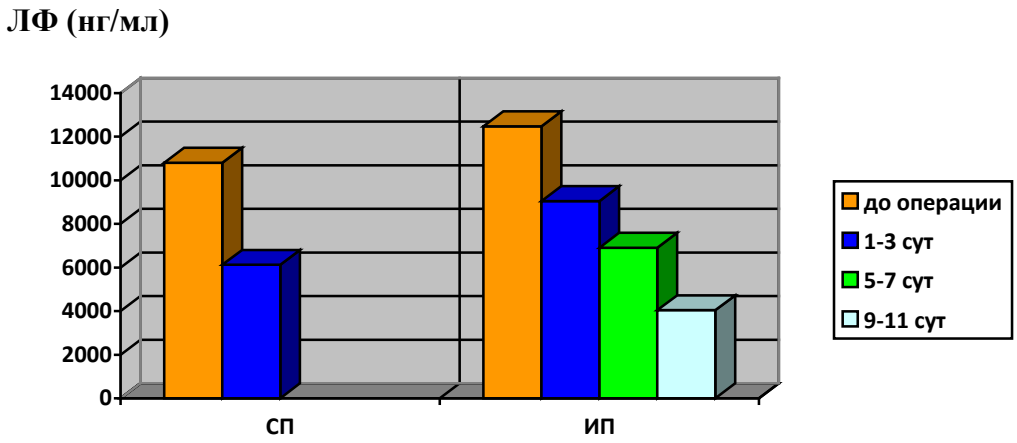

Рисунок 11. Изменение уровней ЛФ в перитонеальной жидкости больных с панкреонекрозами в зависимости от характера экссудата

На рисунке 11, отражающем динамику изменения показателей ЛФ ЛФ в перитонеальной жидкости больных с панкреонекрозами в зависимости от характера экссудата, обращает на себя внимание наличие взаимосвязи уровней со сроком от начала оперативного лечения и отсутствие видимой взаимосвязи между уровнем ЛФ в экссудате и его характером.

В итоге получено: чем легче степень тяжести заболевания, тем выше уровень ЛФ в крови до операции (данная тенденция уже отмечалась нами ранее в предыдущем разделе).

При интеритации данных, полученных при исследовании уровней отрицательного белка-реактанта – МГ, обращает на себя внимание четкая взаимосвязь средних уровней данного энзима в экссудате с характером и тяжесью патологического процесса в поджелудочной железе. Нами было установлено, что развитии инфекционного процесса в поджелудочной железе депрессия биосинтеза МГ усиливается (таблица 19, рисунок 12).

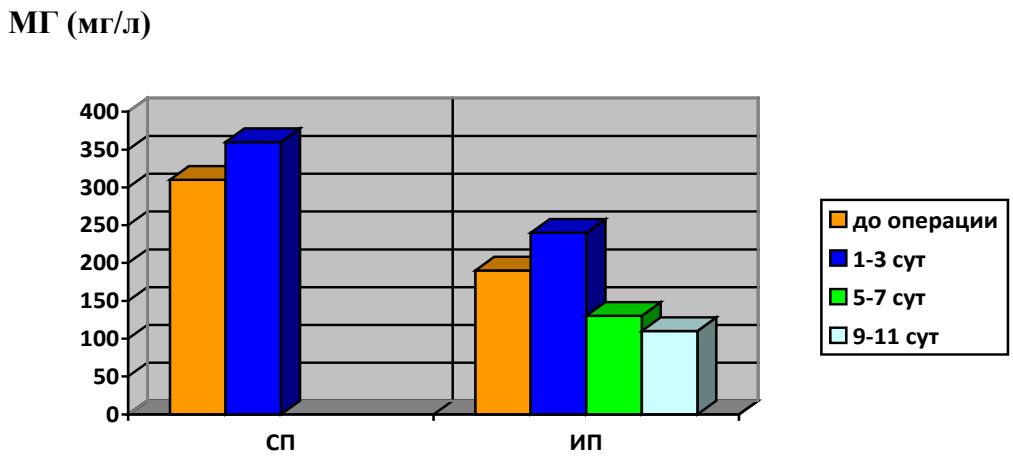

Рисунок 12. Изменение уровней МГ в перитонеальной жидкости больных с панкреонекрозами в зависимости от характера экссудата

По полученным в ходе исследования данным видно, что независимо от степени тяжести процесса, на 3 сутки послеоперационного периода наблюдается относительный подъем средних уровней МГ. В случае присоединения инфекционного процесса на 5-7 и 9-13 сутки данный подъем сменяется дальнейшей прогрессивной депрессией экспрессии МГ в перитонеальную жидкость (таблица 18, рисунок 12).

Эта закономерность совершенно противоположна тенденции, наблюдаемой при исследовании трех предыдущих белков в сыворотке крови этих же пациентов. Кроме того, не исключено, что сложные взаимосвязи между сывороточным МГ и МГ в исследуемой группе пациентов с ИП ассоциированы с неоднородностью данной группы, отмеченую нами ранее.

Таким образом, динамика изменения уровня четырех избранных нами БОФ в перитонеальных экссудатах пациентов с панкреонекрозами имеет свои особенности для каждого белка и указывает на специфическую роль каждого из них в патогенезе острого панкреатита.

ГЛАВА 5

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СТЕРИЛЬНОГО И ИНФИЦИРОВАННОГО ПАНКРЕОНЕКРОЗА

5.1. Программа дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза

В предыдущих главах описано изучение диагностических возможностей некоторых, на наш взгляд, наиболее информативных клинико-лабораторных и инструментальных методов, позволяющих дифференцировать проявления системной воспалительной реакции, связанной с асептическим воспалением или гнойным процессом, которые, к тому же, наиболее доступны в современных хирургических стационарах. Достаточно интересные результаты, которые были получены и дали возможность позиционировать себя как достаточно информативные в вопросе дифференциальной диагностике панкреонекрозов, дали возможность обединить их в программу для персонального компьютера.

Таким образом, нами была разработана «Программа дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза» с расчетом индекса дифференциальной диагностики (ИДД) для каждого клинико-лабораторного и инструментального показателя, используемого в данной системе. В качестве диагностических показателей в систему включены следующие параметры:

- возраст пациента;
- длительность заболевания;
- частота сердечных сокращений (ЧСС);
- частота дыхательных движений (ЧДД);
- симптом «вздутия живота»;
- лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ);
- уровень глюкозы в крови;

- уровень мочевины в крови;
- уровень креатинина в крови;
- уровень ферритина (Ф) (в сыворотке крови /в экссудате);
- уровень лактоферрина (ЛФ) (в сыворотке крови /в экссудате);
- уровень альфа2-макроглобулина (МГ) (в сыворотке крови / в экссудате);
- уровень С-реактивного белка (СРБ) (в сыворотке крови /в экссудате);
- уровень α-амилазы в сыворотке крови;
- уровень липазы в сыворотке крови;
- уровень диастазы в моче;
- данные ультразвукового исследования (УЗИ);
- данные мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).

На данном этапе исследования проводилась разработка и оценка диагностических возможностей нового метода для верификации гнойно-септических осложнений острого панкреатита и перехода стерильной формы панкреонекроза в инфицированную.

В соответствии с клиническими, морфологическими и бактериологическими данными были выделены две группы больных. В первую группу были включены 66 пациентов с отечной формой острого панкреатита (группа сравнения), во вторую - 59 пациентов со стерильным панкреонекрозом, а третью группу составили 59 пациентов с инфицированным панкреонекрозом.

Далее проводилось исследование отобранных входных показателей в совокупности, ранжирование данных и определение балльной градации каждого из них. С целью упрощения практического использования программы, полученные коэффициенты были округлены до целых чисел.

Разность показателей некоторых лабораторных, клинических и инструментальных методов, выявленные у пациентов с острым деструктивным панкреатитом в динамике, позволила нам отметить из всего перечня методов только те, которые, по нашему мнению, являются значимыми в вопросе дифференциальной диагностики панкреонекрозов (таблицы 20-23).

Таблица 20

Достоверность различий (t) клинико-лабораторных данных в крови пациентов панкреонекрозами

Показатели	**Группы сравнения**
	Достоверность различий (t) между 1 (СП) и 2 (ИП) группой
ЛИИ	1,31
Глюкоза (ммоль/л)	0,63
Мочевина (ммоль/л)	0,73
Креатинин (мкмоль/л)	0,31
Липаза (Ед/мл)	0,85
α-амилаза (г/л*час)	0,45
Диастаза (г/л*час)	1,11

Примечание. * - достоверные (не ниже p<0,05) различия

На следующем этапе был проведен расчет достоверности различий (t) показателей в сыворотке крови и перитонеальном экссудате заявленных белков-реактантов (Ф, ЛФ, МГ, СРБ), которые, по нашему мнению, могут быть перспективными в решении вопроса дифференциальной диагностики деструктивных форм острого панкреатита (таблица 21).

Таблица 21

Достоверность различий (t) белков-реактантов в сыворотке крови и перитонеальном экссудате пациентов с панкреонекрозами при поступлении (перед операцией)

Показатели	**Группы сравнения**
	Достоверность различий (t) между 1 (СП) и 2 (ИП) группой
СРБ кр (мг/л)	0,9
СРБ экс (мг/л)	6,85*
Ф кр (нг/мл)	0,13
Ф экс (нг/мл)	0,77*
ЛФ кр (нг/мл)	0,54
ЛФ экс (нг/мл)	0,39*
МГ кр (мг/л)	1,5
МГ экс (мг/л)	1,31

Примечание. * - достоверные (не ниже p<0,05) различия

После вышеуказанных расчетов мы провели определение достоверности различий (t) биохимических показателей крови и уровней тех же белков в сыворотке крови и экссудате у пациентов со СП и ИП, которые фиксировались в раннем послеоперационном периоде (1-3 сутки) (таблица 22).

Таблица 22

Достоверность различий (t) биохимических показателей крови и уровней белков-реакантов у больных с острым деструктивным панкреатитом в раннем послеоперационном периоде

Показатели	**Группы сравнения**
	Достоверность различий (t) между 1 (СП) и 2 (ИП) группой
Биохимические показатели	
ЛИИ	1,22
Глюкоза (ммоль/л)	1,01
Мочевина (ммоль/л)	0,36
Креатинин (мкмоль/л)	0,89
Липаза (Ед/мл))	1,32
α-амилаза (г/л*ч)	0,69
Диастаза (г/л*ч)	1,36
Уровни белков-реактантов	
СРБ кр (мг/л)	0,10
СРБ экс (мг/л)	4,63
Ф кр (нг/мл)	2,40*
Ф экс(нг/мл)	5,13*
ЛФ кр (нг/мл)	1,25
ЛФ экс (нг/мл)	3,30*
МГ кр (мг/л)	2,73*
МГ экс (мг/л)	0,49

Примечание. * - достоверные (не ниже $p<0,05$) различия.

Применение многофакторных угрозометрических систем в структуре разностороннего подхода в лечении пациентов с панкреонекрозами достаточно прочно закрепилось в практике современной экстренной хирургии.

Такие достаточно широко известные интегральные шкалы как: SAPS, APACHE II-III, Ranson, SOFA, MODS и др. основаны, в первую очередь, на комплексном анализе ряда традиционных и некоторых дополнительных клинико-лабораторных показателей, которые позволяют провести комплексную оценку степени тяжести состояния пациентов, а также провести прогнозирование варианта течения заболевания [56].

По этой причине, не отходя от стандартов диагностики, мы провели расчет достоверности различий (t) для таких угрозометрических шкал как – APACHE-II и SIRS, так как именно они применялись в качестве сравнительных методов у все пацентов, участвовавших в исследовании как при поступлении, так и в раннем послеоперационном периоде (1-3 сутки поле операции (таблица

23).

Таблица 23

Достоверность различий (t) некоторых угрозометрических шкал у больных с панкреонекрозами при поступлении и в раннем послеоперационном периоде

Показатели	**Группы сравнения**
	Достоверность различий (t) между 1 (СП) и 2 (ИП) группой
При поступлении	
SIRS	1,10
APACHE-II	1,43
В раннем послеоперационном периоде	
SIRS	0,82
APACHE-II	2,01

Примечание. * - достоверные (не ниже $p<0,05$) различия

По вышеописанным данным сыворотки крови и перитонеального экссудата достаточно с высокой точностью диагностировалось развитие инфекционных осложнений при деструктивных панкреатитах. В результате своевременной санации гнойников в комплексе с адекватной интенсивной консервативной терапией у большинства пациентов состояние стабилизировалось и наблюдалось восстановление диагностических показателей до нормы.

5.2. Алгоритм дифференциальной диагностики деструктивных форм острого панкреатита

Как показывает практика, в современной интенсивной работе хирургических стационаров использование многофакторных угрозометрических шкал в вопросе верификации формы панкреонекрозов, к сожалению, ограничено. Это напрямую связано с высокой загруженностью медицинского персонала как прямыми обязанностями, связанными с диагностикой и лечением заболеваний у пациентов, так и дополнительными, относящимися больше к организационным. Именно поэтому, рядом авторов

была предпринята попытка совершенствования методологии, использующейся в интегральных шкалах, с заменой рутинного подсчёта баллов на компьютерное нейросетевое моделирование [37, 58, 175]. Полагаясь на данные современные веяния высоких технологий, мы смогли предположить, что наша мысль о создании компьютерной программы может быть достаточно актуальной в свете серьезных трудностей связанных с дифференциальной диагностикой панкреонекрозов сегодня.

Так, в основу полученной в ходе работы компьютерной программы был положен «Алгоритм дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза» с расчетом индекса дифференциальной диагностики (ИДД). Отбор диагностических показателей для данного алгоритма осуществлялся путем выделения из всех полученных параметров только тех, значения которых достоверно различались у больных с ИП, на момент их выявления, и в соответствующий срок диагностировались у больных со СП. Также, одним из главных условий при выделении диагностических показателей являлась относительная простота в их определении и возможность ежесуточного и почасового мониторинга этих тестов.

В результате тщательного отбора данных в алгоритм были включены 23 диагностических показателя: 6 клинических (возраст, длительность заболевания, температура, ЧСС, ЧДД, вздутие живота), 15 лабораторных (ЛИИ, глюкоза крови, мочевина крови, креатинин крови, изученные БОФ (Фсыв/экс, ЛФсыв/экс, СРБсыв/экс, МГсыв/экс), α-амилаза крови, липаза крови, диастаза мочи) и 2 инструментальных показателя (данные УЗД и МСКТ). В ходе определения диагностических показателей у всех больных с ОП в ближайшем послеоперационном периоде (1-9 сутки), наши наблюдения показали, что развитие или прогрессирование гнойно-септического процесса, проявляется не только местными классическими симптомами (раздражение брюшины) но и симптомами интоксикации и явлениями развития пареза кишечника (таблица 24). Именно наличие этих признаков и объясняет применение в

послеоперационном периоде мощных препаратов антибактериальной терапии и анальгетиков.

Таблица 24

Частота встречаемости общеклинических признаков развития инфекционного процесса у пациентов с инфицированным панкреонекрозом

Признак	**Пациенты с ИП** (n=59)	
	Кол-во пациентов	**%**
Температура, ^{0}С	51	86,4
Тахикардия, ЧСС в мин.	55	93,2
Тахипноэ, ЧДД в мин.	54	91,5
Вздутие живота	53	89,8
Симптом раздражения брюшины	41	69,5
Боль при пальпации	40	67,8

Как наглядно демонстрирует таблица 24, в ходе нашего изучения частоты встречаемости общеклинических симптомов у пациентов с ИП были получены следующие результаты: стойкое повышение температуры определялось в 86,4% случаев, учащение ЧСС фиксировалось у 93,2% больных, ЧДД – у 91,5%, вздутие живота было диагностировано в 89,8% случаев, а такие признаки, как болезненность живота при пальпации, симптомы раздражения брюшины являлись менее информативными показателями, так как встречались в интервале от 67,8% до 69,5%.

Итак, так как диагностические показатели были определены, то для дальнейшей максимальной объективизации расчетов необходимо было представить их в виде количественных данных. Для этого диагностическая значимость каждого из 23 параметров была оценена нами по величине t – критерия Стьюдента с последующим расчетом ИДД в баллах относительно самого высокого, который был принят за 3 балла.

В таблице 25 представлены 23 диагностических показателя, выраженные в соответствии величинам критерия t Стьюдента, их максимальные значения оценены в 3 балла.

Таблица 25

Балльная оценка клинических, лабораторных и инструментальных показателей для дифференциальной диагностики панкреонекрозов

Факторы риска развития инфекционного процесса	t	Баллы
Клинические показатели		
Возраст > 65 лет	3,41	3
Длительность заболевания > 1 сут.	3,64	3
Температура, ^{0}C > 39	2,35	3
ЧСС (уд. в мин.)> 116	2,08	3
ЧДД (в мин.)> 33	2,36	3
Вздутие живота	2,24	3
Инструментальные показатели		
УЗИ (увеличение панкреатогенного инфильтрата, появление в структуре инфильтрата большого количества мелких эхонегативных неправильно расположенных структур с нечеткими контурами и анэхогенных пузырьков газа)	2,47	3
МСКТ (наличие симптома «пузырьков газа»)	6,11	3
Лабораторные показатели		
ЛИИ более 9	2,73	3
Глюкоза крови (ммлоль/л)>7,6	2,01	3
Мочевина крови (ммоль/л)>22,6	2,10	3
Креатинин крови (ммоль/л)>300	2,02	3
Липаза (Ед/мл)> 500	2,32	3
α-амилаза крови (г/л*ч)> 45	2,69	3
Диастаза (г/л*ч)> 600	2,36	3
СРБ сыв (мг/л) >36	2,54	3
СРБ экс (мг/л) >150	2,62	3
Ф сыв (нг/мл)> 600	2,43	3
Ф экс (нг/мл) >700	6,98	3
ЛФ сыв (нг/мл) >3500	2,09	3
ЛФ экс (нг/мл) >10000	2,20	3
МГ сыв (мг/л) < 600	2,39	3
МГ экс (мг/л) < 240	2,64	3

Индекс дифференциальной диагностики (ИДД) – это сумма баллов, полученная при сложении всех диагностических показателей, выявленных у пациента с деструктивным панкреатитом. Таким образом, при отечной форме данной патологии ИДД в ходе нашего исследования колебался в числовом промежутке от 0 до 38 и в среднем составил 17 баллов. У пациентов с деструктивным панкреонекрозом сумма баллов находилась в пределах 21-69 и в среднем составила 49 баллов. Вследствие анализа полученных данных, было установлено, что средние значения ИДД достоверно различались у пациентов с отечной формой ОП и у пациентов с панкреонекрозом ($p<0,05$).

На основании полученных данных все пациенты были разделены на три группы:

1 группа - с суммой баллов до 21 (66 человек) - ОП;
2 группа - с суммой 22-39 баллов (59 человек) - СП;
3 группа - с суммой баллов более 40 баллов (59 человек) — ИП.

Таки образом, в первой группе было диагностировано неосложненное течение ОП, и клиническая симптоматика соответствовала отечной форме (таблица 26). Во второй и третьей группе диагностировался деструктивный процесс, но лишь в последней некротизированные ткани впоследствии инфицировались и приводили к развитию гнойных осложнений (59 человек) (таблица 26).

Таблица 26

Распределение больных в зависимости от величины индекса дифференциальной диагностики (ИДД)

Группы больных	**Величины индекса (баллы)**	**Число больных**
1-ая	до 21	66
2-ая	22 – 39	59
3-я	≥ 40	59
Всего		**184**

Аналитический обзор проделанных расчетов и полученных данных позволил сделать следующее заключение:

- если ИДД менее 21 балла, то в данном случае вероятность возникновения некротического процесса, а тем более инфицирования низкая - это пациенты, как правило, с легкой степенью тяжести острого панкреатита или отечной формой, а следовательно тактика ведения таких пациентов должна быть стандартной в пределах консервативной терапии;

- если ИДД входит в интервал от 22 до 39, то в данном случае состояние пациента соответсвует деструктивному панкреатиту, а точнее - стерильному панкреонекрозу, что, в свою очередь, говорит о необходимости тщательного контроля за состоянием пациентов, а также привлечения дополнительных лечебных мероприятий таких как: усиление дезинтоксикационной, антибактериальной, иммуномодулирующей терапии и эфферентных методов лечения;

- если ИДД больше или равен 40 баллам, то в данном случае вероятность развития инфицированного панкреонекроза очень высока и таким больным обязательно показано оперативное лечение (лапаротомия) и параллельное назначение мощной антибактериальной, иммуномодулирующей и дезинтоксикационная терапии.

Следующим этапом в разработке диагностического «Алгоритма дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза» стал ежедневный мониторинг показателей с обязательным подсчетом суммы баллов по выделенным критериям у пациентов в динамике. Для этого заранее был проведен расчет степени отклонения от нормальных значений для каждого из заявленных показателей, а результатам, впоследствии, дана балльная оценка (таблица 27).

Таблица 27

Балльная оценка тяжести состояния больных с панкреонекрозами в послеоперационном периоде

Диагностические показатели	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Клинические показатели				
Возраст, г.	до 44	45-54	55-64	≥ 65
Длительность заболевания, сут.	1 сут.	2-4 сут.	5-8 сут.	≥ 9 сут.
Температура, ^{0}С	до 37	37-37,9	38-38,9	> 39
ЧСС, уд. в мин.	до 80	80-92	93-116	> 116
ЧДД, в мин.	до 20	20-24	25-32	≥ 33
Вздутие живота	нет	-	-	есть
Инструментальные показатели				
Данные УЗД	-	Увеличение инфильтрата, жидкостный ободок	Появление большого количества мелких эхонегатив-ных	Появление анэхогенных пузырьков газа до 1 мм в диаметре
Данные МСКТ	-	↑ размеров ПЖ, неоднород-ность изображения	↑ размеров ПЖ, неоднород-ность изображения, жидкостные полости в проекции ПЖ	+ симп-том «пу-зырьков газа»
Лабораторные показатели				
ЛИИ	до 1,5	2-5	6-8	≥ 9
Глюкоза крови, ммоль/л	до 5,5	5,6-6,4	6,5-7,5	≥ 7,6
Мочевина крови, ммоль/л	до 6,4	6,5-10,4	10,5-22,5	≥ 22,6
Креатинин крови, ммоль/л	до 132	133-176	177-308	≥ 309
Липаза, Ед/мл	до 190	191-250	251-499	≥ 500
α-амилаза крови, г/л*ч	до 32	33-38	39-44	≥ 45
Диастаза, г/л*ч	до 160	161-250	251-599	≥ 600
СРБ сыв, мг/л	до 3	4-20	21-35	≥36
СРБ экс, мг/л	до 3	10-35	36-150	≥ 151
ЛФ сыв, нг/мл	до 1500	1501-2000	2001-2500	2501-3500
ЛФ экс, нг/мл	до 6000	6000-7000	7001-10000	≥ 10001
Ф сыв, нг/мл	до 200	201-500	501-600	≥ 601
Ф экс, нг/мл	до 200	400-550	551-700	≥ 701
МГ сыв, мг/л	до 1000	950-751	750-651	≤ 650
МГ экс, мг/л	до 1000	301-400	241-300	≤ 240

Проводя дальнейший мониторинг с многократным подсчетом баллов в процессе лечения каждого пациента из групп исследования, мы наблюдали не менее интересную динамику изменений диагностических показателей. Так, в первые сутки послеоперационного периода имела место достоверная разница между суммами баллов у больных со стерильным и инфицированным панкреонекрозом (соответственно 26 и 41 баллов ($p < 0,05$)). Далее различие в значениях этих показателей увеличивалось, так как в группе со стерильной формой панкреонекроза ИДД постепенно, но неуклонно снижался, и на 9-ые сутки равнялся практически нулю, а у больных с инфицированной формой ИДД, напротив, оставался достаточно высоким, а впоследствии диагностировалось присоединение инфекционных осложнений, характерных для данной формы деструктивного панкреатита (рисунок 13).

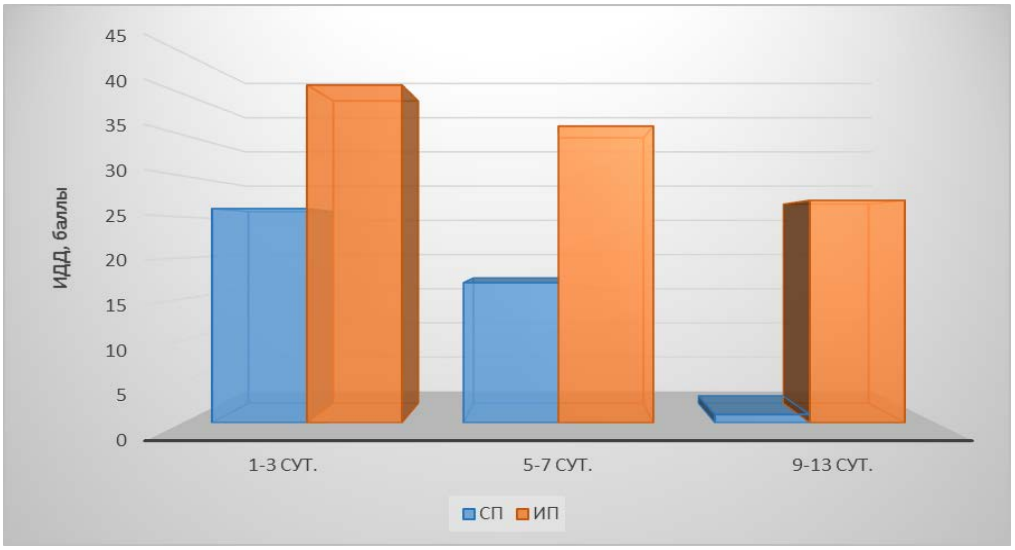

Рис. 13. ИДД у пациентов со стерильным и инфицированным панкреонекрозом.

Полученные данные, потребовали обязательного проведения математического расчета «критических» значений ИДД, превышение которых предполагает высокую вероятность присоединения инфекционного процесса при остром деструктивном панкреатите. Так, для в пределах послеоперационного периода были выделены 3 «критических» значения ИДД:

28 баллов - «критический» ИДД в 1-3-и сутки;

12 баллов - «критический» ИДД в 5-7-ые сутки;

5 баллов (в сумме двух различных диагностических показателей) - «критический» ИДД на 9-ые и последующие сутки послеоперационного периода.

При проведении расчета ИДД у 59 пациентов с инфицированной формой панкреонекроза у большинства (55 больных - 93,2%) из них его величина была выше «критического» значения. Этот факт рассматривался нами как одно из медицинских показаний к оперативному вмешательству, в частности к диагностической лапароскопии. Как правило, интраоперационно наличие гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости подтверждалось.

Таким образом, на основании всех полученных данных и проведенных расчетов нами был сделан вывод о том, что превышение «критического» значения ИДД в 1-3 сутки послеоперационного периода свидетельствует о потребности в усилении всех направлений интенсивной консервативной терапии и может служить одним из показаний для диагностической лапаротомии в ближайшие сутки. В случае, когда ИДД также повышен в период с 3-их по 9-ые сутки от начала заболевания, то данный факт является косвенным признаком уже начавшегося инфекционного процесса в некротизированных тканях ПЖ и парапанкреатической клетчатки, и служит основанием для проведения всех лечебных мероприятий, соответствующих инфицированному панкреонекрозу, согласно «Национальным клиническим рекомендациям диагностики и лечения острого панкреатита 2015 г.» [94].

На наш взгляд, применение описанного многофакторного алгоритма, положенного в основу «Программы дифференциальной диагностики деструктивных форм острого панкреатита» дает возможность вычислять интегральные показатели, позволяющие проводить достаточно точную диагностику угрозы развития инфицированного панкреонероза и его осложнений. Эти общедоступные клинические, лабораторные и инструментальные тесты объективно отражают динамику воспалительного процесса в ПЖ и являются дополнительными информативными критериями для своевременного выбора наиболее правильной тактики и коррекции

проводимого лечения, в том числе при определении показаний к оперативному лечению.

Таблица 28

Результаты лечения больных хирургического отделения ГБУЗ АО ГКБ №3 с деструктивными формами острого панкреатита до (2013-2015 гг.) и после (2016-2017 гг.) применения предложенного многофакторного алгоритма дифференциальной диагностики

Показатель за	2013-2015 гг (до алгоритма) по годам и всего	2016-2017 гг (с алгоритмом) по годам и всего	Динамика в % с 2013 по 2017 к предыдущему году	Снижение (%)
Число больных хирургического отделения с деструктивными формами острого панкреатита	128 135 158 ––– 419	183 209 ––– 392		
в т.ч. умерших	17 17 19 ––– 53	20 21 ––– 41		
Летальность в % по годам и средняя летальность в % до и после внедрения алгоритма	13,28 12,59 12,03 ––– 12,65%	10,93 10,05 ––– 10,46%	13 = 100% 14/13 = 94,80% 15/14 = 95,55% 16/15 = 90,86% 17/16 = 91,95% 13-15/16-17 = 96,22%	5,20% 4,45% 9,14% 8,05%

Как видно из таблицы 28, снижение летальности в отделении в 2014 году по сравнению с 2013 базовым годом составляло 5,2%, в 2015 году по сравнению с 2014 годом составляло 4,45%, то есть в отделении в 2013-2015 гг наблюдалась устойчивая тенденция к снижению летальности среди больных с деструктивными формами острого панкреатита в среднем на 4,8% ежегодно.

После внедрения в работу хирургического отделения предложенного нами многофакторного алгоритма дифференциальной диагностики в 2016-2017 гг. процент ежегодного снижения летальности среди больных с деструктивными формами острого панкреатита в 2016 году по сравнению с 2015 базовым годом вырос до 9,14%, а в 2017 году по сравнению с 2016 годом

составил 8,05%, то есть составил в среднем 8,6% ежегодного снижения после внедрения алгоритма диагностики.

Сравнивая цифры ежегодного снижения летальности в 2016-2017 гг. в 8,6% с линией тренда снижения смертности в 2013-2015 гг (4,8%), мы связали снижении летальности еще на 3,8% с внедренияем алгоритма дифференциальной диагностики.

Аналогичнам образом мы рассчитали процент изменения трендов для других относительные показателей: числа послеоперационных гнойных осложнений и средней длительности пребывания на койке.

Таким образом, использование предложенного алгоритма дифференциальной диагностики у больных с деструктивными формами острого панкреатита привело к следующим результатам:

- Снижение летальности данной патологии на 3,8% относительно линии тренда;
- Уменьшение средней длительности пребывания на койке на 1,2%;
- Уменьшение числа послеоперационных гнойных осложнений на 0,6%;
- Специфичность (точность прогноза развития висцеральных осложнений) достигла от 77,8% до 83,4%;
- Итоговая оценка безошибочности составила 80,5%;
- Итоговая оценка чувствительности составила 93% при уровне достоверности $p<0,001$.

Примеры клинических случаев.

1. Пациентка К., 57 лет.

Поступила в хирургическое отделение ГКБ №3 11.12.2012 г. с направительным диагнозом: острый панкреатит.

Жалобы на выраженные боли в животе опоясывающего характера, иррадиирующие в спину, под левую лопатку. Начало заболевания связывает с приемом жирной пищи. Отмечает тошноту, рвоту с примесью желчи, повышение температуры тела. Эти симптомы беспокоят в течение 2 дней.

Объективно. Температура 39,0 С. Кожа чистая, сухая. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно. Легкие и сердце без патологии. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий, болезненный в верхней половине и в левом подреберье. Положительные симптомы раздражения брюшины (симптом Щеткина-Блюмберга).

Диагноз острого панкреатита был подтвержден клинико-лабораторными и инструментальными данными. Учитывая тяжесть состояния (перитонеальные симптомы) было принято решение выполнить данной пациентке малоинвазивное вмешательство - лечебно-диагностическую видеолапароскопию.

Операция: Лапароскопическое дренирование брюшной полости, сальниковой сумки.

Диагностические показатели дифференциальной диагностики, по которым расчитан ИДД:

- возраст – 57 лет (2 балла),
- длительность заболевания - трое суток (1 балл),
- температура – 39°С (3 балла),
- ЧСС – 91 в мин. (1 балл),
- ЧДД – 24 в мин. (1 балл),
- вздутие живота (3 балла),
- ЛИИ = 7 (2 балла),
- креатинин – 256 ммоль/л (2 балла),
- мочевина – 9,3 ммоль/л (1 балл),
- глюкоза крови – 5,8 ммоль/л (1 балл),
- α-амилаза – 43 г/л*ч (2 балла),
- липаза – 402 г/л*ч (2 балла),
- диастаза мочи – 256 г/л*ч (2 балла),
- МГ сыв. – 823 мг/л (1 балл),
- МГ экс. – 333 мг/л (1 балл),
- СРБ сыв. – 19 мг/л (1 балл),

- СРБ экс. – 31 мг/л (1 балл),

- Ф сыв. – 523 нг/мл (2 балла),

- Ф эск. – 552 нг/мл (2 балла),

- ЛФ сыв. – 3256 нг/мл (2 балла),

- ЛФ экс. – 8026 нг/мл (2 балла),

- УЗИ-заключение: «Эхоструктурные признаки диффузного увеличения поджелудочной железы, острого панкреатита, диффузных изменений в забрюшинной клетчатке. Гепатомегалия, диффузные изменения в печени» (2 балла).

- МСКТ-заключение: «Увеличение размеров ПЖ, неоднородность изображения паренхимы, наличие жидкости в брюшной полости» (1 балл).

ИДД = 38, что свидетельствовало о стерильном панкреонекрозе. Продолжено консервативное лечение по стандартам с расчетом ИДД в динамике: на 3 сутки ИДД - 24 балла, 5-7 сутки - 10 баллов, 9 сутки – 4 балла. Клинически у пациентки постепенно нормализовалась температура тела, купировались признаки эндогенной интоксикации, нормализовались лабораторные показатели, данные УЗД и МСКТ. На 12 сутки удален дренаж из сальниковой сумки. Пациентка выписана на амбулаторное долечивание в удовлетворительном состоянии на 18 сутки.

Основной диагноз: Острый некротизирующий панкреатит.

Осложнение основного диагноза: Оментобурсит.

2. Пациент О., 46 лет.

Поступил в хирургическое отделение ГКБ №3 02.01.2013 г. через 8 часов от начала заболевания. Накануне, после погрешности в диете почувствовал боль в эпигастрии, стало трудно дышать. Позже боль распространилась на весь живот.

Объективно: больной беспокоен, мечется, стонет от боли, покрыт холодным потом. Температура тела 37,0°. Пульс 84 удара в минуту, артериальное давление 130/85 мм рт. ст. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот не участвует в дыхании, резко болезнен, на всем протяжении симптом

Щеткина — Блюмберга положительный. Печеночная тупость сохранена. Газы не отходят.

На УЗИ при поступлении: «В проекции ПЖ визуализируется инфильтрат неоднородной структуры с множеством мелких гипоэхогенных образований с нечеткими неровными контурами. По контуру инфильтрата визуализируется анэхогенный ободок (скопление жидкости). Гепатомегалия. Эхографические признаки диффузных изменений в печени, хронического холецистита» (2 балла),

- МСКТ-заключение: «Увеличение размеров ПЖ, неоднородность изображения паренхимы, наличие жидкостных полостей в проекции ПЖ» (2 балла).

Ввиду картины острого живота больному была выполнена лечебно-диагностическая видеолапароскопия, санация и дренирование сальниковой сумки и брюшной полости. Для данного пациента выделены диагностические показатели дифференциальной диагностики, по которым расчитан ИДД:

- возраст – 46 лет (1 балл),
- длительность заболевания – 2 суток (1 балл),
- температура – 37, 0 С (1 балл),
- ЧСС – 84 в мин. (1 балл),
- ЧДД – 21 в мин. (1 балл),
- есть вздутие живота (3 балла)
- ЛИИ = 5 (1 балл),
- креатинин – 165 ммоль/л (1 балл),
- мочевина – 9 ммоль/л (1 балл),
- глюкоза крови – 6,2 ммоль/л (1 балл),
- α-амилаза – 43 г/л*ч (2 балла),
- липаза – 482 г/л*ч (2 балла),
- диастаза мочи – 612 г/л*ч (3 балла),
- МГ сыв. – 821 мг/л (1 балл),
- МГ экс. – 384 мг/л (1 балл),

- СРБ сыв. – 16 мг/л (1 балл),

- СРБ экс. – 29 мг/л (1 балл),

- Ф сыв. – 492 нг/мл (1 балл),

- Ф эск. – 563 нг/мл (2 балла),

- ЛФ сыв. – 1662 нг/мл (1 балл),

- ЛФ экс. – 2522 нг/мл (0 баллов),

ИДД = 31, что свидетельствовало об асептическом деструктивном процессе в ПЖ.

В послеоперационном периоде больной получал тиенам 1 гр х 4 раза в стуки в/в, кетонал 100 мг х 3 раза в сутки в/м, платифиллин 0,1% - 1,0 х 3 раза в сутки п/к, квамател 20 мг х 2 раз в сутки в/в, контрикал 150 тыс. ЕД х 1 раз в сутки в/в, октреотид 1,0 х 3 раза в сутки п/к, гепасол 500,0 х 1 раз в сутки в/в, реополиглюкин 200,0 х 1 раз в сутки в/в, ацесоль 200,0 х 1 раз в сутки в/в.

Отмечалась следующая динамика величины ИДД: на 3 сутки ИДД составил 24 балла, что ниже «критического» значения для третьих суток после лапароскопии, это свидетельствовало о стерильном процессе; на 6 сутки ИДД составил – 9 баллов, на 12 сутки – 2 балла. Клинически у пациента постепенно нормализовалась температура тела, купировались признаки эндогенной интоксикации, нормализовались лабораторные показатели, данные УЗД и МСКТ. Дренаж удален на 14 сутки. Выписан на 20 сутки на амбулаторное долечивание в удовлетворительном состоянии.

Основной диагноз: острый некротизирующий панкреатит.

Осложнение основного диагноза: Оментобурсит. Разлитой ферментативный перитонит.

3. Пациент К., 69 лет.

Поступил в отделение экстренной хирургии ГКБ №3 27.09.2014 г. С диагнозом: острый панкреатит. Жалобы на выраженную боль в эпигастральной области с иррадиацией в левую поясничную область, сухость во рту, тошноту, многократную рвоту. Из анамнеза известно, что больной 3

дня назад злоупотреблял алкоголем, имелась существенная погрешность в питании (жирная, острая пища).

Объективно. Кожные покровы бледные, сухие. Пульс 114 уд/мин, АД 130/80 мм.рт.ст. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот умеренно вздут, в акте дыхания участвует, болезненный в верхней половине живота, где имеется умеренное напряжение мышц передней брюшной стенки. Печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Перистальтика вялая. Газы не отходят. Стула нет сутки. Мочится самостоятельно.

Больной обследован. Гемограмма: эритроциты - 4,2 г/л; гемоглобин - 122 г/л; лейкоциты - 14,7 г/л; Э-2, П-12, С-73, М-3, Л-10. Общий билирубин 25,4 мкмоль/л, глюкоза крови – 5,7 ммоль/л, α-амилаза – 49 г/л*ч , липаза – 502 г/л*ч, диастаза мочи – 658 г/л*ч.

Данные УЗИ: желчный пузырь 72 и 55 мм, заполнен конкрементами , без признаков деструкции, холедох - 6 мм; поджелудочная железа: головка - 34 мм, тело - 25 мм, хвост - 18 мм, контур неровный, нечеткий, эхогенность повышена, эхоструктура неоднородная. В правом подреберье и по левому боковому флангу определяется умеренное количество свободной жидкости. Заключение: эхографические признаки острого панкреатита, диффузных изменений печени, поджелудочной железы, свободная жидкость в брюшной полости. Эхографические признаки ЖКБ.

Назначено консервативное лечение: тиенам 1 гр х 4 раза в стуки в/в, кетонал 100 мг х 3 раза в сутки в/м, платифиллин 0,1% - 1,0 х 3 раза в сутки п/к, квамател 20 мг х 2 раз в сутки в/в, контрикал 150 тыс. ЕД х 1 раз в сутки в/в, октреотид 1,0 х 3 раза в сутки п/к, гепасол 500,0 х 1 раз в сутки в/в, реополиглюкин 200,0 х 1 раз в сутки в/в, ацесоль 200,0 х 1 раз в сутки в/в.

В течение суток состояние больного не улучшилось, несмотря на проводимое лечение, сохранялись боли, вздутие живота, появились перитонеальные симптомы, нарастала амилазная, липазная активность, увеличивался лейкоцитоз, температура тела поднялась до 39 ^{o}C.

28.09.2014 г. была выполнена диагностическая видеолапароскопия с дренированием и санацией брюшной полости. Для данного пациента после проведения полного клинико-лабораторного и инструментального обследования были выделены диагностические показатели дифференциальной диагностики, по которым расчитан ИДД:

- возраст – 59 лет (2 балла),
- длительность заболевания - трое суток (1 балл),
- температура – 38°С (2 балла),
- ЧСС – 114 в мин. (2 балла),
- ЧДД – 35 в мин. (3 балла),
- есть вздутие живота (3 балла),
- ЛИИ - 8,1 (2 балла),
- креатинин – 178 ммоль/л (2 балла),
- мочевина – 21,5 ммоль/л (2 балла),
- глюкоза крови – 5,7 ммоль/л (1 балл),
- α-амилаза – 49 г/л*ч (3 балла),
- липаза – 502 г/л*ч (3 балла),
- диастаза мочи – 658 г/л*ч (3 балла),
- МГ сыв. – 689 мг/л (2 балла),
- МГ экс. – 198 мг/л (3 балла),
- СРБ сыв. – 40 мг/л (3 балла),
- СРБ экс. – 152 мг/л (3 балла),
- Ф сыв. – 585 нг/мл (2 балла),
- Ф эск. – 721 нг/мл (3балла),
- ЛФ сыв. – 2256 нг/мл (2 балла),
- ЛФ экс. – 11145 нг/мл (3 балла),
- УЗ-заключение: «Эхографческие признаки диффузного увеличения панкреатогенного инфильтрата, неоднородность структуры инфильтрата с множеством мелких анэхогенных образований правильной округлой формы до 0,5-1 мм в диаметре (пузырьки газа), по контуру образования, в левом и

правом забрюшинном коллекторах визуализируется свободная жидкость с небольшим количеством гиперэхогенной взвеси. Гепатомегалия. Эхографические признаки диффузных изменений в печени, конкрементов в желчном пузыре» (3 балла),

- МСКТ-заключение: «Увеличение размеров ПЖ, неоднородность изображения паренхимы, определяются ограниченные жидкостные образования в забрюшинной клетчатке (2 балла).

ИДД = 55, что свидетельствовало об инфицированном панкреонекрозе.

В течение следующих суток состояние пациента продолжало ухудшаться. 29.09.2014 г. пациенту выполнена лапаротомия. Вскрытие, санация и дренирование сальниковой сумки, брюшной полости, забрюшинного пространства. Холецистэктомия. Проведено дренирование холедоха по Пиковкому.

В послеоперационном периоде также осуществлялся мониторинг тяжести состояния пациента с помощью программы «Дифференциальной диагностики деструктивных форм острого панкреатита» с расчетом ИДД. После оперативного лечения и усиления лекарственной терапии отмечалась следующая динамика величины ИДД: на 3 сутки ИДД составил 40 баллов, на 6 сутки - 32 балла, на 9 – 21 балл, на 18 сутки – 10 баллов. Клинически у пациента в послеоперационном периоде достаточно длительное время сохранялась гипертермия. Постепенно купировались признаки эндогенной интоксикации, пришли в норму лабораторные показатели. На контрольных УЗИ и МСКТ отмечалась положительная динамика. Пациент выписан на 24 сутки в удовлетворительном состоянии.

Основной диагноз: Острый некротизирующий панкреатит.

Осложнение основного диагноза: Оментобурсит. Абсцессы сальниковой сумки. Флегмона забрюшинного пространства. Разлитой ферментативный перитонит. Данный пример свидетельствует о том, что, несмотря на проводимое консервативное лечение и выполненное ранее малоинвазивное лапароскопическое вмешательство, состояние больного продолжало

ухудшаться, ИДД составил 55 баллов. Это позволило нам своевременно изменить лечебную тактику и перейти к открытой широкой лапаротомии.

ГЛАВА 6
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аналитический обзор литературы показал, что несмотря на прогрессивное развитие биомедицинских технологий в мировой науке, проблема своевременной и достоверной диагностики характера воспалительного процесса при остром панкреатите остается актуальной. Ежедневно практикующим хирургам приходится сталкиваться со случаями, когда клиническая картина острого панкреатита в силу различных обстоятельств представляется «смазанной», а тяжелое состояние пациента не позволяет провести полный клинический осмотр, и поэтому упускается момент своевременной постановки диагноза, когда шансы на благоприятное течение заболевания еще велики.

Множество разработанных сегодня способов интегральной оценки тяжести состояния больных, например, индексы (шкалы) MODS, APACHE, SAPS, SOFA активно не применяются в условиях «рядовых» хирургических стационаров, так как являются достаточно громоздкими и при использовании значительно увеличивают нагрузку на медицинский персонал. Также, стоит отметить, что даже в своей совокупности эти методики не позволяют осуществлять раннюю дифференциальную диагностику именно деструктивных форм острого панкреатита, конкретизировать риск развития инфекционных осложнений в поджелудочной железе.

Большинство авторов отмечает скудность клинических проявлений, которые бы могли стать достоверными маркерами перехода стерильной стадии панкреонекроза в инфицированную. Имеющиеся симптомы зачастую обусловлены интраоперационной травмой брюшины, остаточными явлениями патологических изменений в брюшной полости и не всегда могут служить диагностическими критериями наступающего инфицирования некротизированных тканей поджелудочной железы.

На основании вышеописанных трудностей дифференциальной диагностики деструктивных форм острого панкреатита в абдоминальной хирургии, важное значение на сегодняшний день имеет процесс выявления объективных клинико-лабораторных и инструментальных критериев, которые бы позволяли своевременно диагностировать патологические изменения в ПЖ, отражая степень деструкции, характер процесса, и тем самым давать возможность вовремя корригировать лечебную тактику во избежание угрозы развития тяжелых гнойно-септических осложнений.

Актуальность данной проблемы сохраняется благодаря высокому проценту летальных исходов, достигающему при инфицированной панкреонекрозе 85%. Проведенный в I главе аналитический обзор литературы, посвященный затронутому вопросу, показал, что рост частоты и тяжести гнойных осложнений при деструктивном панкреатите продолжает вызывать большую тревогу. По мнению многих ученых, улучшение исходов лечения данной патологии связано со своевременной диагностикой, возможностью прогнозировать течение патологического процесса в поджелудочной железе и вовремя выявлять и предупреждать развитие септических осложнений на ранних стадиях их возникновения.

Нами обследовано 184 пациента, из них с отечной формой острого панкреатита – 66 больных, 59 - со стерильным панкреонекрозом и 59 - с инфицированным. Мужчины составили 49,5% (91 человек), а женщины – 37,5% (69 человек), летальных случаев зафиксировано – 24 (13%). Биологическим материалом для лабораторных исследований выступали кровь и перитонеальный экссудат. Забор биологического материала для его изучения проводили в острую стадию, перед повторной операцией, стадии стихания клинических проявлений, реконвалесценции и перед выпиской. В острую стадию кровь и экссудат для анализов брали многократно: при нарастании воспаления, при формировании осложнения, при стабилизации клинических проявлений. Кровь для исследования брали из кубитальной или подключичной вены, центрифугировали. После этого осторожно отделяли плазму от

форменных элементов. Одновременно с кровью на анализ брали и экссудат из дренажей брюшной полости.

В ходе работе у каждого пациента была изучена роль ряда гематологических, биохимических и инструментальных показателей, которые, на наш взгляд, являются адекватными в процессе дифференциальной диагностики деструктивных форм острого панкреатита. Анализ отобранных параметров производили до операции и после неё в сроки 1-3-и, 5-7-е, 9-13-е сутки. Так, было установлено, что высокодостоверными маркерами осложнений раннего послеоперационного периода при остром деструктивном панкреатите являются: показатели белой крови – лейкоциты, нейтрофилы, ЛИИ, СОЭ, низкомолекулярные компоненты крови: глюкоза, мочевина и креатинин. Вновь подтверждена достоверность использования в диагностике изучаемой патологии панкреатических ферментов – сывороточных α-амилазы и липазы, диастазы в моче.

Нами подробно изучена и описана роль острофазовых белков, доказана их диагностическая значимость при различных формах острого панкреатита, в том числе и в дифференциальной диагностике панкреонекрозов. Также, проведено исследование, которое отражает диагностическую значимость и эффективность применения таких инструментальных методов исследования, как УЗД и МСКТ с контрастным усилением в рамках верификации интенсивности воспалительного и деструктивного процессов и прогнозирования развития гнойных осложнений при остром деструктивном панкреатите. Выделен ряд УЗ- и КТ-симптомов, отвечающих за угрозу развития инфекционного процесса в некротизированных тканях поджелудочной железы.

Все вышеописанное послужило основанием к разработке нами комплекса диагностических показателей, направленных на своевременную дифференциальную диагностику деструктивных форм острого панкреатита, в качестве которых были взяты следующие диагностические параметры: возраст, длительность заболевания, ЧСС, ЧДД, наличие признаков парез кишечника (степень тяжести), ЛИИ, глюкоза крови, мочевина, креатинин, уровни

некоторых БОФ в сыворотке крове и перитонеальном экссудате (Ф, ЛФ, СРБ, МГ), α-амилаза, липаза, диастаза мочи, данные УЗИ и МСКТ с контрастным усилением.

Так как с прогрессом лабораторной техники становится возможным количественно оценить воспалительный ответ на болезнь и оперативные процедуры и на основе их анализа разрабатывать прогностические критерии для абдоминальной хирургии, нами была разработана «Программа дифференциальной диагностики деструктивных форм острого панкреатита» с расчетом индекса дифференциальной диагностики (ИДД), который равен сумме балльных значений всех показателей.

На основе проведенного мониторинга диагностических показателей у всех пациентов, нам удалось выделить числовые промежутки, в пределах которых будут диагностироваться различные степени воспалительного процесса в поджелудочной железе. Таким образом, при отечной форме данной патологии ИДД составил от 0 до 21 баллов, при стерильном панкреонекрозе — 20-40, а при инфицированном ≥40 (средние значения ИДД достоверно различались у пациентов с отечной формой ОП и у пациентов с панкреонекрозом ($p<0,05$). Также, мы провели расчет «критических» значений ИДД, превышение которых предполагает высокую вероятность присоединения инфекционного процесса при остром деструктивном панкреатите: для 1-3-их суток «критический» ИДД равен 28 баллам, для 5-7-х суток 12 баллов, для 9-х и последующих - 5 баллов (в сумме двух различных параметров).

ИДД при изучении риска развития гнойно-септических осложнений показал высокий уровень информативности. Это дало основание у больных со стертой симптоматикой использовать данный индекс в качестве одного из определяющих критериев в принятии решения о проведении коррекции лечения или смены его тактики. В случаях «открытых» операций наличие гнойного процесса в поджелудочной железе и парапанкреатической клетчатке подтверждалось.

Таким образом, высокие цифры ИДД, или отсутствие тенденции к его снижению в процессе консервативного лечения является признаком прогрессирующего гнойно-воспалительного процесса в поджелудочной железе. Поэтому соотношение ИДД может применяться в качестве дополнительного критерия в выборе лечебной тактики при стерильном и инфицированном панкреонекрозе.

В заключение, стоит отметить, что предложенный многофакторный алгоритм клиническо-лабораторных и инструментальных параметров, положенный в основу «Программы дифференциальной диагностики деструктивных форм острого панкреатита», показал их высокую информативность в оценке исходного состояния больных, поступающих в стационар с данной хирургической патологией. Чрезвычайно важно то, что среди преимуществ данной программы отмечаются простота, связанная с доступностью реактивов, экспрессность способа, благодаря чему, диагностика развития инфекционного процесса возможна в более ранние сроки уже развившегося панкреонекроза. Также этот метод дает возможность следить за течением заболевания и своевременно фиксировать начало перехода асептической стадии панкреонекроза в септическую, что позволяет клиницистам вовремя определяться с дальнейшей тактикой ведения пациентов с данной патологией.

ВЫВОДЫ

1. Полученные показатели информативности инструментальных методов (УЗИ – 69,5%, МСКТ – 88,4%) являются эффективными диагностическими критериями инфицированного панкреонекроза.

2. Выявленные изменения концентрации клинико-лабораторных показателей: креатинин, мочевина, глюкоза, ά-амилаза, липаза (в сыворотке крови), диастаза (в моче), $ά_2$-макроглобулин, лактоферрин, С-реактивный белок, ферритин (в сыворотке крови и перитонеальном экссудате) коррелируют со степенью выраженности воспаления и гнойно-деструктивных изменений в поджелудочной железе.

3. Достоверно более высокие концентрации белков-реактантов в сыворотке и перитонеальном экссудате при инфицированном панкреонекрозе по сравнению со стерильным панкреонекрозом (СРБ, Ф и ЛФ больше в 2 раза) на фоне достаточно низкого уровня МГ (при инфицированном панкреонекрозе в 1,5 раза ниже) позволяют использовать тест на данные белки, как простой, экономичный и высокочувствительный метод для ранней диагностики инфицированного панкреонекроза.

4. Из комплекса анамнестических, лабораторных и инструментальных данных выделены 23 наиболее информативных показателя, которые свидетельствуют о развитии инфицированного панкреонекроза и достаточно полно отражают сдвиги, происходящие в организме пациента при данной патологии.

5. Разработанная компьютерная «Программа дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза» с расчетом индекса дифференциальной диагностики (ИДД) (при стерильном панкреонекрозе ИДД составляет 22-39 баллов, при инфицированном ИДД $\geq$ 40 баллам) достоверно отражает выраженность воспалительного и деструктивного процессов в поджелудочной железе при панкреонекрозе, а также позволяет своевременно распознавать угрозу развития гнойно-септических осложнений.

6. Использование разработанной «Программы дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза» с расчетом индекса дифференциальной диагностики (ИДД) у 22 больных с деструктивным панкреатитом позволило в 91% случаев отдифференцировать стерильный панкреонекроз от инфицированного и своевременно определить объем и тактику лечебных мероприятий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования вероятного развития инфицированного панкреонекроза рекомендуется использование предложенной компьютерной программы ««Дифференциальной диагностики деструктивных форм острого панкреатита» с расчетом индекса дифференциальной диагностики (ИДД). Пациентам с деструктивным панкреатитом в течение 24 часа от поступления в стационар необходимо проводить оценку вероятности развития инфекционных осложнений с помощью разработанного метода для веделения «группы риска» и своевременной профилактики. К группе риска стоит относить пациентов с ИДД ≥ 40 баллам.

2. Всем больным с острым панкреатитом рекомендован тщательный клинико-лабораторный и инструментальный мониторинг с целью своевременного выявления стратификации. Для диагностики инфицированного панкреонекроза рекомендовано применение «Алгоритма дифференциальной диагностики деструктивных форм острого панкреатита». У пациентов из группы риска рекомендован ежесуточный мониторинг с применением предложенной компьютерной программы.

3. С целью ранней диагностики гнойно-септических осложнений у больных с панкреонекрозом рекомендуется проводить ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюштнного пространства мультиспиральную компьютернуб томографию с контрастным усилением для верификации площади, глубины и характера деструкции.

4. Пороговыми уровнями, свидетельствующими о возможном инфицировании зон деструкции стоит считать: СРБсыв ≥ 36 мг/л, СРБэкс ≥ 151 мг/л, МГсыв ≤ 650 мг/л, МГэкс ≤ 240 мг/л, Фсыв ≥ 601 нг/мл, Фэкс ≥ 701 нг/мл, ЛФсыв ≥ 2501 нг/мл, ЛФэкс ≥ 10001 нг/мл, при УЗИ – появление в структуре инфильтрата анэхогенных пузырьков газа (до 1 мм в диаметре), на МСКТ – «+» симптом пузырьков газа. В случае выявления уровней данных показателей выше порогового значения диагностируется инфицированный панкреонекроз, ниже пороговых значений правомерен диагноз «стерильный панкреонекроз».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
БОФ – белки острой фазы
ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза
ДС - диагностическая специфичность
ДТ - диагностическая точность
ДЧ - диагностическая чувствительность
ДЭ - диагностическая эффективность
ЖКБ – желчекаменная болезнь
ЗК - забрюшинная клетчатка
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИДА – иммунодиффузионный анализ
ИДД – индекс дифференциальной диагностики
ИЛ – интерлейкин
ИП - инфицированный панкреонекроз
ИФА – иммуноферментный анализ
ИФП - инфицированная форма панкреонекроза
КТ – компьютерная томография
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛФ – лактоферрин
МГ - альфа2-макроглобулин
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
ОП – острый панкреатит
ПЖ - поджелудочная железа
ПКТ - прокальцитониновый тест
ПП - панкреатический проток
РЭС – ретикуло-эндотелиальная система
СВР - системная воспалительная реакция
СКН – синдром кишечной недостаточности
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СП - стерильный панкреонекроз
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
СРБ – С-реактивный белок
ССВР - синдром системной воспалительной реакции
СФ - сывороточный ферритин
ТИАБ - тонкоигольная аспирационная биопсия
УЗИ – ультразвуковое исследование
Ф – ферритин
ФНО - фактор некроза опухоли
ЦДК – цветовое Допплеровское картирование
ЦНС – центральная нервная система
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭГДФС - эзофагогастродуоденофиброскопия
ЭД - энергитический допплер
APACHE II - Acute Physiology and Chronic Health Evalution II (шкала оценки тяжести состояния)
FBL-тест - ferritin-binding lymphocytes (тест на определение количества ферритин-связывающих лимфоцитов)
FiO2 – содержание кислорода во вдыхаемой смеси
MODS - Multiple organ dysfunction score (шкала полиорганной недостаточности)
paO2 – парциальное напряжение кислорода артериальной крови
SAPS - Simpltied Acute Physiological Score (шкала оценки общего состояния)
SIRS - (Systemic Inflammatory Response Syndrome) – синдром системного воспалительного ответа (ССВО), синдром системной воспалительной реакции (ССВР)
SOFA - Sequential Organ Failure Assessment (шкала оценки общего состояния)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Багненко, С.Ф. Острый панкреатит (протоколы диагностики и лечения) / Багненко С.Ф., Толстой А.Д., Краснояров В.Б. и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – Т. 11, № 1. – С. 87-94.
2. Байчоров, Э.Х. Предоперационная билиарная декомпрессия у больных механической желтухой как способ профилактики развития послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений при панкреатодуоденальной резекции / Э.Х. Байчоров, Л.А. Бруснев, А.А. Койчуев, А.Н. Кузьминов, С.С. Семенов, Ш.И. Гусейнов, М.Э. Байчоров // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. - № 3. – С. 20-24.
3. Байчоров, Э.Х. Прогнозирование послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений при панкреатодуоденальной резекции / Э.Х. Байчоров, Л.А. Бруснев, С.А. Новодворский, М.Э. Байчоров, И.М. Гридасов, С.С. Семенов, Ш.И. Гусейнов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т.9. - №3(35). – С. 231-234.
4. Баранов, Г.А. Ультразвуковая диагностика тромбоза воротной вены как редкого осложнения острого панкреатита / Баранов Г.А., Могутов М.С, Завьялова Н.И. - Сб. науч. тр. международной конференции "Новые технологии в диагностике и в хирургии органов билиопанкреатодуоденальной зоны". - М.: 1995. - С. 4 - 5.
5. Бебуришвили, А.Г. Диагностика и лечение острого панкреатита / А.Г. Бебуришвили, В.А. Гольбрайх, В.А. Иевлев // Анналы хирургической гепатологии. – 2000. – Т. 5. - № 1. – С. 65-69.
6. Бебуришвили, А.Г. Концептуальная оценка применения лапароскопических и минилапаротомных вмешательств в неотложной абдоминальной хирургии / А.Г. Бебуришвили, М.И. Прудков, А.М. Шулутко, А.Г. Натрошвили, С.И. Панин, С.С. Нестеров, И.Г. Натрошвили // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. - №1. – С.53-57.

7. Белицер, В.А. Об альфа2-глобулине сыворотки крови, модифицирующем активность трипсина / Белицер В.А., Хороводова Е.Л., Смехова Б.А. // Докл. АН СССР. - № 3. - С. 723-726.
8. Белокуров, Ю.Н. Предпосылки использования прецизионной техники в лечении ложных кист поджелудочной железы / Белокуров Ю. Н., Уткин А.К., Жохов В.К., Белокуров С.Ю., Могутов М.С. - Сб. научн. тр. международной конференции "Новые технологии в диагностике и в хирургии органов билиопанкреатодуоденальной зоны". М.: 1995. - С. 78.
9. Биссет, Р. Дифференциальный диагноз при абдоминальном ультразвуковомисследовании: перевод с англ. / под ред. С.И. Пиманова / Р. Биссет, А. Хан. – М.: Мед. лит., 2001. – 272 с.
10. Благовестов, Д.А. Комплексное лечение острого панкреатита и его осложнений / Благовестов Д.А., Хватов В.Б., Упырев А.В. и др. // Хирургия. – 2004. - №5. – С. 68-75.
11. Брискин, Б.С. Эволюция взглядов на хирургическое лечение острого деструктивного панкреатита / Брискин Б.С., Хамидов О.Х., Алияров Ю.Р. // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – Т. 14, № 3. – С. 63-69.
12. Брюсов, П.Г. Послеоперационный перитонит - актуальная проблема абдоминальной хирургии / П.Г. Брюсов, Н.А. Ефименко // Материалы Всероссийской научно-практической конференции хирургов.-Улан-Удэ; 1997. - С. 82 – 83.
13. Брюховецкий, Ю.А. Доплерография в диагностике отечной формы острого панкреатита / Ю.А. Брюховецкий, В.В. Митьков, Г.М. Кондратова // Ультразвуковая диагностика. – 1997. – № 2. – С. 5–19.
14. Бударина, Е.А. Лейкоцитарный индекс интоксикации при послеоперационных перитонитах / Е.А. Бударина, Е.Л. Свинцов // Материалы Всероссийской научно-практической конференции хирургов.-Улан-Удэ; 1997.- С. 124 - 125.
15. Буткевич, А.Ц. Открытые и дренирующие операции в хирургическом лечении распространенного инициированного панкреонекроза / Буткевич

А.Ц., Чадаев А.П., Лапин А.Ю., Свиридов С.В. Москва: «Граница». - 2007. - С. 61-62.

16. Быков, А.В. Скрытая форма острого обтурационного холецистита: возможности улучшения результатов диагностики и хирургического лечения / А.В. Быков, Е.Г. Лысманова // Вестн. Волгоградского мед. университета.- 1998.- № 1.- С. 34 – 36.
17. Ващетко, Р.В. и др. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы: рук-во для врачей / Ващетко Р.В. и др. – СПб., 2000. – 320 с.
18. Веремеенко, К.Н. Исследование сывороточных ингибиторов протеиназ / Веремеенко К.Н., Кизим А.И. // В кн.: Проблемы медицинской энзимологии. М.: Медицина. - 1970. - С. 287-297.
19. Веремеенко, К.Н. Содержание альфа2-макроглобулина в сыворотке крови больных сахарным диабетом / Веремеенко К.Н., Боднар П.Н., Волохонская Л.И. // Пробл. эндокринологии. - 1979. - Т.16.- № 6.-С. 11-14.
20. Винник, Ю.С. Объективная оценка тяжести больных острым панкреатитом с помощью прогностических шкал / Винник Ю.С., Миллер С.В., Онзуль Е.В., Теплякова О.В. // Сибирское медицинское обозрение – 2010. - №6. – Т. 66.
21. Власов, В.В. Введение в доказательную медицину / В.В. Власов - М.: Медиа Сфера, 2001.-392 с.
22. Власов, В.В. Эффективность диагностических исследований / В.В. Власов - М.: Медицина, 1988.—256 с.
23. Галимзянов, Ф.В. Первичная диагностика инфицированного панкреонекроза / Ф. В. Галимзянов // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2006. – № 6. – С. 8-10.
24. Галицкий, Г.А. Ультразвуковая диагностика различных форм острого и хронического панкреатита: Автореф. дис. кан. мед. наук / Г.А. Галицкий М., 1984. – 19 с.
25. Гальперин, Э.И. Диагностика и хирургическое лечение панкреонекроза / Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Докучаев К.В. и др. // Хирургия – 2003. – №3. –С. 55-59.

26. Гельфанд, Е.Б. Клиническая характеристика абдоминального сепсиса у хирургических больных / Гельфанд Е.Б., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р. // CONSILIUM MEDICUM – 2000. – №1. – С. 27-32.
27. Гилевич, М.Ю. Острый панкреатит: метод. реком. / Гилевич, М.Ю., Тараканов А.В., Калтаков Н.Н. и др. – Ростов н/Д., 2005. – 80 с.
28. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц - М.: Практика, 1999 — 459 с.
29. Гринев, М.В. Эффективная тактика лечения деструктивного панкреатита на основе раннего плазмафереза и малоинвазивных хирургических вмешательств / Гринев М.В., Красногоров В.Б., Рысс А.С., Веселов В.С., Смелянский А.И., Алексеенко Е.Н. - Сб. научн. тр. "Малоинвазивные вмешательства в хирургии". М.: 1996. - С. 257.
30. Губергриц, Н.Б. Клинико-патогенетическая оценка информативности и современные возможности оптимизации ультразвуковой диагностики хронического рецидивирующего панкреатита / Н.Б. Губергриц, Н.Е. Баринова, В.В. Беляев // Мед. визуализация. 2002. – № 1. – С. 48–58.
31. Деллинджер, Э. П. Инфекционные осложнения панкреатита / Э.П. Деллинджер // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 108-118.
32. Дубров, Э.Я. Рентгеноультразвуковая диагностика острого панкреатита / Э.Я.Дубров, Э.А. Береснева, А.В. Червоненкис // Мед. радиология. – 1991. – № 10. – С. 4–9.
33. Дюжева, Т.Г. Ранние КТ-признаки прогнозирования различных форм парапанкреонекроза / Т.Г. Дюжева [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – Т. 14, № 4. –С. 54–63.
34. Дюк, В.А. Информационные технологии в медико-биологических исследованиях / В.А. Дюк, В.Л. Эмануэль.- СПб. - 2003.
35. Егоров, А.М. Теория и практика иммуноферментного анализа / А.М. Егоров, А.П. Осипов и др. – М.: Высшая школа, 1991. – 154 с.

36. Ермолов, А.С. Диагностика и лечение острого панкреатита / А.С.Ермолов [и др.]. – Москва: Видар – М. - 2013. – 384с.
37. Жариков, О.Г. Прогнозирование гнойно-септических осложнений тяжелого острого панкреатита / О. Г. Жариков // Новости хирургии. – 2008. – Т. 16, № 4. – С. 117-125.
38. Жестков, К.Г. Клинико-иммунологические параллели при различных формах острого перитонита / К.Г. Жестков, В.А. Полянский, М.Н. Степаненко, М.Г. Шубич // Хирургия. – 1993. – №5. – С.39-44.
39. Затевахин, И.И. Панкреонекроз / И.И. Затевахин, М.И. Цициашвили М.Д. Будрова, А.И. Алтунин // Москва. - 2007. – 146 с.
40. Зубарев, А.В. Ультразвуковой мониторинг лечения острого панкреатита / А.В. Зубарев, Н.П. Агафонов, И.В. Каленова // Мед. визуализация. 2000. № 4. – С. 21–24.
41. Зубарев, А.Р. Ультразвуковое ангиосканирование / Зубарев А. Р., Григорян Р.А. - М.: Медицина, 1990. – 346 с.
42. Зурнаджьянц, В.А. К вопросу о значении теста на α2-макроблобулин для своевременной диагностики тяжести воспалительного процесса в поджелудочной железе / В.А. Зурнаджьянц, Э.А. Кчибеков, А.В. Коханов, М.А. Сердюков, Д.С. Алексашина, О.А. Луцева // Мед. Вестник Северного Кавказа. - 2016. - Т.11.- №3. - С.405-408.
43. Ильясов, Р.К. Хирургические аспекты лечения кистозных форм хронического панкреатита / Р.К. Ильясов, Г.Д. Одишелашвили // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т.11. - №3. – С. 30-38.
44. Исаков, Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей / Исаков, Ю.Ф., Белобородова Н.В. - М.: Издатель Мокеев, 2001. - 369 с.
45. Кадощук, Ю.Т. Профилактика гнойно-некротических осложнений острого панкреатита / Кадощук Ю.Т., Плохой А.А. // Вестник хирургии. - 1991. - №7. - С. 123.

46. Камышников, В.С. Клинико-биохимическая оценка тяжести воспалительного процесса / Камышников, В.С., Колб В.Г., Зубовская Е.Т. // Здравоохранение Белоруссии. - 1991. - № 6. - С.62 – 69.
47. Кижаева, Е.С. Системные шкалы в оценке полиорганной недостаточности при остром панкреатите / Е.С. Кижаева // Рос. Мед. журн. – 2006. – № 4. – С. 49–52.
48. Климович, И.Н. Патогенез синдрома кишечной недостаточности при кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта / И.Н. Климович, С.С. Маскин, П.В. Абрамов // Новости хирургии. – 2017. – Т.25. - №1.- С. 71-77.
49. Климович, И.Н. Синдром кишечной недостаточности в патогенезе эндотоксикоза при остром панкреатите / И.Н. Климович, С.С. Маскин, С.А. Левченко, Л.А. Иголкина // Вестник ВолгГМУ. – 2014. - №2(50). – С. 35-38.
50. Козловская, Л. Белки острой фазы / Козловская, Л., Фомин В. // Врач. - 2002. - № 9. - С.29-30.
51. Кон, Е. М. Оценка тяжести заболевания при остром панкреа-тите / Е. М. Кон, В. А. Черкасов // 9-й Всероссийский съезд хирургов. Ма-териалы съезда. - Волгоград, 2000. - С. 62-63.
52. Конышева, Т.В. Иммуноферментный метод определения лактоферрина / Т.В. Конышева, С.Ф. Лыкова, С.В. Архипова и др. // Клинич. лаб. диагностика. -1998.- № 4.- С. 33-34.
53. Коптева, Е.В. Значение белков острой фазы в оценке динамики воспалительного процесса у детей с острым гематогенным остеомиелитом / Коптева, Е.В., Машков А.Е., Верещагина В.М. и др. // Детская хирургия. - 2006. - № 4. - С.33-36.
54. Корнев, А.В., Коротаев А.Л., Калинин Н.Л. С-реактивный белок в клинике (Никокард - новый метод для традиционного теста) / Корнев, А.В., Коротаев А.Л., Калинин Н.Л. // Клиническая лабораторная диагностика. -1999. - № 6. - С.37 – 40.

55. Красильников, Д.М. Использование современных методов визуализации в диагностике и комбинированном хирургическом лечении больных с панкреонекрозом / Д.М. Красильников [и др.] // Мед. визуализация. – 2010. – № 3. – С. 76–80.
56. Кубышкин В.А. Клинические рекомендации по хирургическому лечению больных хроническим панкреатитом / Кубышкин, В.А., Кригер, А.Г., Вишневский, В.А. и др. // Пленум правления Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Тюмень. – 2014.
57. Кузнецов, Н.А. Пути улучшения результатов лечения больных панкреонекрозом / Кузнецов Н.А., Родоман Г.В., Шалаева Т.И. и др. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2008. – №5. – С. 62-67.
58. Лотов, А.Н. Ультразвук в диагностике хирургических заболеваний органов гепатопанкреодуоденальной зоны: дис… канд. мед. наук / А.Н. Лотов. – М., 1991. – 196 с.
59. Литвин, А.А. Инфицированный панкреонекроз / А.А. Литвин. – Москва: Интеграция, 2011. – 240 с.
60. Литвин, А.А. Современные тенденции в хирургическом лечении острого некротизирующего панкреатита, инфицированного панкреонекроза / А. А. Литвин, В. М. Хоха, В. Н. Лурье // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 5. – С.138-146.
61. Лысенко, М.В. Острый панкреатит. Диффернецированная лечебно-диагностическая тактика / М.В. Лысенко [и др.]. – М.: Литерра, 2010. – 152 с.
62. Лутфарахманов, И.И. Сравнительная оценка современных подходов ранней идентификации тяжелого течения острого панкреатита / Лутфарахманов И.И., Миронов П.И., Руднов В.А. // Анестезиология и реаниматология – 2007. – №3. – С. 51-54.
63. Макаров М.А., Ротков И.Л. и др. Гнойно-септические осложнения при хирургическом лечении деструктивного панкреатита / Макаров М.А., Ротков И.Л. // Вестник хирургии. - 1990. - №4. - С. 55-58.

64. Мамошин, А.В. Комплексное использование ультразвуковой томографии в диагностике острого деструктивного панкреатита / А.В. Мамошин, А.В. Борсуков // Эндоскопическая хирургия. – 2006. – № 3. – С. 13-20.
65. Международный хирургический конгресс // Новые технологии в хирургии: материалы междунар. хирург. конгресса. – Ростов н/Д., 2005. – 465 с.
66. Мирошников, Б.И. Особенности клинического течения и диагностики острого холецистита, осложненного желтухой / Мирошников Б.И., Поздняков Б.В., Тибилов В.Е., Светловидов В.В. // Вестн. хир. им. И.И. Грекова. - 1996. - №2. - С.20-24.
67. Михайлусов, С.В. Лабораторная диагностика инфицированного панкреонекроза / С.В. Михайлусов [и др.] // Клинич. лаб. диагностика. – 2010. – № 11. – С.3–7.
68. Михин, И.В. Лапароскопические операции у пациентов с желчнокаменной болезнью, осложненной эпизодом механичеРЗской желтухи или острым панкреатитом, после консервативного купирования острых явлений / И.В. Михин, Ю.В. Кухтенко, М.Б. Доронин, Л.А. Рясков, Е.И. Абрамян // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2016. – Т.11. - №1. – С. 551-552.
69. Мустафин, Р.Д. Распространенный перитонит: современные подходы и концепции / Мустафин Р.Д., Кучин Ю.В., Кутуков В.Е. – Учебно-методическое пособие. – Астрахань. – 2007. – 34 с.
70. Назаренко, Г.И. Лабораторные методы диагностики неотложных состояний / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун. - М.: Медицина, 2002. — 568 с.
71. Назыров, Ф.Г. Диагностика и лечение острого панкреатита / Назыров Ф.Г., Акбаров М.М., Музафаров Ф.У. и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 85-91.
72. Нго, Т. Иммуноферментный анализ / Под ред. Т. Нго, Г. Ленхоффа - М.: Мир, 1988. - 446 с.
73. Недашковский, Э.В. Острый панкреатит: рук. для врачей / под ред. проф. Э.В. Недашковского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 272 с.

74. Нестеренко, Ю.А. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита. / Нестеренко, Ю.А., Лаптев В.В., Михайлусов С.В. – М.: БиНОМ-ПРеСС, 2-е изд., 2004. – 304 с.
75. Нестеренко, Ю.А.Ультразвук в диагностике и лечении панкреонекроза / Нестеренко Ю. А., Михайлусов С. В., Иманалиев М. Р. - Сб. научн. тр. Пленума проблемной комиссии по неотложной хирургии. - М.: 1994. - С. 26 - 29.
76. Никулина, Д.М. Иммунохимические тесты риска воспалительных заболеваний / Никулина Д.М., Белопасова Н.А. и др. // Лаб. Дело. - 1991. - №1. - С. 24-27.
77. Никулина, Д.М. Сравнительное изучение острофазовых белков в сыворотке крови больных со злокачественными и неопухолевыми заболеваниями легких / Никулина Д.М., Трубников Г.А. и др. // Маркеры опухолей. Саратов. - 1981. - С. 64-71.
78. Пугаев, А.В. Классификация острого воспаления поджелудочной железы / Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2008. – №1. – С. 46-51.
79. Пугаев, А.В. Острый панкреатит / Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е. – М.: ПРОФИЛЬ, 2007. – 336с.
80. Ромащенко, П.Н. Острый панкреатит. Аспекты диагностики и лечения / П.Н. Ромащенко, Е.Ю. Струков. – ЭЛБИ-СПб, 2013. – 48 с.
81. Решетников, Е.А. лечение острого панкреатита / Решетников Е.А., Башилов В.П., Ляликов В.А. и др. // Хирургия. – 2005. № 8. – С. 45-51.
82. Савельев, В.С. Деструктивный панкреатит в свете современных представлений о сепсисе / В.С. Савельев // Анналы хирургии. –1999. –№ 5.– С. 26–29.\
83. Савельев, В.С. Деструктивный панкреатит. Стандарты диагностики и лечения (Проект) / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд, С.З. Бурневич // Анналы хирургической гепатологии. - 2001.- Т.6.- №2. - 115-122.

84. Савельев, В.С. Диагностическая и лечебная тактика при стерильном и инфицированном панкреонекрозе / В. С. Савельев [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2006. – № 5. – С. 9-14.
85. Савельев, В.С. Инфицированный панкреонекроз / В.С. Савельев [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2003. – Т. 1, № 2. – С. 34-39.
86. Савельев, В.С. Клиническая хирургия: нац. рук.: в 3 т. / под ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. II. – 832 с.
87. Савельев, В.С. Острый панкреатит / Савельев В.С., Буянов В.М., Огнев Ю.В. - М., 1983.
88. Савельев, В.С. Панкреонекрозы / Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. – М.: Медицинское информационное агенство, 2008. – 264 с.
89. Саганов, В.П. Клиническая картина стерильного и инфицированного панкреонекроза / В. П. Саганов [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – № 4, ч. 2. – С.152-155.
90. Саганов, В.П. Роль лабораторных методов исследования в диагностике различных форм стерильного панкреонекроза / В. П. Саганов [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – № 4, ч. 2. – С. 155-159.
91. Саганов, В.П. Стерильные и инфицированные формы панкреонекроза как проблема ургентной хирургии (обзор литературы) /В.П., Саганов, В.Е. Хитрихеев, Г.Д. Гунзынов и др. // Вестник Бурятского госуниверситета. – 2010.-№12.- С.175-179.
92. Сахно, В.Д. Диагностика атипичной перфорации двенадцатиперстной кишки, осложненной правосторонней некротической флегмоной брыжейки толстой и тонкой кишки и оригинальный способ ее лечения / Сахно В.Д., Мануйлов А.А., Букреев К.И. и др. // Медицинская визуализация. - 2006. - №6 – С.46.
93. Сахно, В.Д. Некротический панкреатит, протоколы лечения / Сахно В.Д., Мануйлов А.М., Власова Н.В. и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2005. – Т. 10, № 1. – С. 107-113.

94. Сборник методических материалов «Школы хирургии РОХ» / Острый панкреатит. – Москва.: Редакция 1. – 2015.- 94 с.
95. Толстой, А.Д. Деструктивный панкреатит и парапанкреатит / А.Д. Толстой, Р.А. Сопия, Д. В. Красногоров. – СПб.: Гиппократ, 1999. – 220 с.
96. Толстой, А.Д. Парапанкреатит. Этиология, патогенез, диагностика, лечение / А.Д. Толстой [и др.]. – СПб.: Ясный Свет, 2003. – 256 с.
97. Толстой, А.Д. Парапанкреатит. Этиология. Патогенез. Диагностика. Лечение / Толстой А.Д., Панов В.П., Краснорогов В.Б. и др. – СПб.: Издательство «Ясный свет». - 2003. – 256 с.
98. Федорук, А.М. Ультрасонография в диагностике и лечении острого панкреатита / А.М. Федорук. – Минск: Беларусь, 2005. – 125 с.
99. Храмкова, Н.И. Пределы чувствительности метода преципитации в агаре / Н.И. Храмкова, Г.И. Абелев // БЭБ. – 1961. - №12. – С. 107-109.
100. Цициашвили, М.Ц. Современные подходы в диагностике панкреонекроза / Цициашвили, М.Ц., Будурова М.Д. // Рос. мед. Журнал. - 2002.-№1.-С.49-50.
101. Шабунин, А.В. Роль компьютерной и магнитно-резонансной томографии в диагностике и лечении больных панкреонекрозом / А.В. Шабунин [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – № 1. – С. 34–40.
102. Шотт, А.В. Эволюция методов лечения острого панкреатита / А.В. Шотт, С.И. Леонович, Г.Г. Кондратенко // Здравоохранение. – 2006. – №12. – С.40–46.
103. Юнкеров, В.И. Основы математико-статистического моделирования и применения вычислительной техники в научных исследованиях / В.И. Юнкеров // - СПб - Изд-во ВМедА. – 2000. – 140 с.
104. Abe, K. Proteinase inhibitory spectrum of mouse murinoglobulin and alpha-macroglobulin / Abe K., Yamamoto K., Sinohara H. // J.Biochem. Tokyo. - 1989. - Oct. - P. 564.

105. Abilgaard, U. The role of alpha2-macroglobulin as an ingibitor of coagulation / Abilgaard U. // In: The physiol. ingibit. of coagul. and fibrinol. Elsevier. biochem. Press. - 1979. - P. 239-241.

106. Adamek, H.E. Long term follow up of patients with chronic pancreatitis and pancreatic stones treated with extracorporeal shock wave lithotripsy / Adamek H.E., Jakobs R., Buttmann A. et al. // Gut. – 1999. – Vol. 45, N 3. – P. 402–405.

107. Adlin, R.J. Alternations of alpha2-macroglobulin and the clinical response in patients with prostatic cancer following cryotherapie / Adlin R.J., Gander M.J., Soanes W.A. // Oncology. - 1975. - V32. – №2. - P. 127-144.

108. Afessa, B. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Organ Failure, and Outcome in Critically Ill Obstetric Patients Treated in an ICU / Afessa B., Green B., Delke I. et al. // Chest. – 2001. – Vol. 12. – P. 1271 - 1277.

109. Bakker, O.J. Prevention, detection, and management of infected necrosis in severe acute pancreatitis / O.J. Bakker [et al.] // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 104–110.

110. Banks, P.A. Practice guidelines in acute pancreatitis / Banks P.A., Freeman M.L. // The American journal of gastroenterology. – 2006. – Oct. – Vol.10. – N.10. – P. 2379–2400.

111. Baron, T.H., Acute necrotizing pancreatitis / Baron T.H., Morgan D.E. // The New England journal of medicine. – 1999. May. – 6. Vol. 340. – N.18. P. 1412–1417.

112. Bartynski, W.S. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Infection, Sepsis, and Shock / Bartynski W.S., Boardman J.F., Zeigler Z.R. et al. // AJNR Am. J. Neuroradiol. – 2006. – Vol.27. – P.2179-2190.

113. Beger, H.G. Acute pancreatitis: research and clinical management / H.G. Beger, M. Вьchler. – Springer London, Limited, 2011. – 412 p.

114. Beger, H.G. Bacterial contamination of pancreatic necrosis: a prospective clinical study / H.G. Beger // Gastroenterology. – 1986. – Vol. 91. – P. 433–438.

115. Beger, H.G. Results of surgical treatment of necrotizing pancreatitis / Beger H., Krautzberger W., Bittner R., Block S., and Buchler M. // World J. Surg. – 1985. - № 9. – P. 972 .

116. Besselink, M.G. Management of severe acute pancreatitis: it's all about timing / Besselink M.G., van Santvoort H.C., Witteman B.J., Gooszen H.G. // Current opinion in critical care. – 2007. Apr. – 13(2). – P. 200-206.

117. Bittner, R. Pancreatic abscess and infected pancreatic necrosis: different local septic complications in acute pancreatitis / R. Bittner // Dig. Dis. Sci. – 1987. – Vol. 32.– P.1082–1087.

118. Bradley E.L. A clinically based classification system for acute pancreatitis // Summary of the international symposium on acute pancreatitis. (11-13 September) – Atlanta, 1992. – P. 586-590.

119. Bradley, E.L. Management of infected pancreatic necrosis by open drainage / Bradley E.L. // Ann. Surg. – 1987. – Vol.206. – P.542–50.

120. BSG Working Party: United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis // Gut. 1998. – Vol.42. - N.2. - P.1–13.

121. Buchler, M. Diseases of the pancreas: acute pancreatitis, chronic pancreatitis, neoplasms of the pancreas / M. Buchler [et al.]. – Berlin: Karger Publishers, 2004. – 212 p.

122. Chatzicostas, C. A comparison of ChildPugh, APACHE II and APACHE III scoring systems in predicting hospital mortality of patients with liver cirrhosis / Chatzicostas C., Roussomoustakaki M., Notas G. et al. // BMC Gastroenterol. – 2003. – Vol. 3. – P.7.

123. Choe, K.A. Imaging in pancreatic infection / K.A. Choe // J. Hepatobil. Pancreat. Surg. – 2005. – Vol. 10, № 6. – P. 401–405.

124. Cornish, J. Lactoferrin is a potent regulator of bone cell activity and increases bone formation in vivo / Cornish J., Callon K. E., Naot D., Palmano K. P., Banovic T., Bava U. et al. // Endocrinology. – 2004. – Vol.145. – P.4366–4374.

125. Cucuianu, M. Reduced passage of alpha-2-macroglobulin into malignant serous effusions and diminished antifibrinolitic potential of the fluid / Cucuianu M.,

Cristea A., Marcu A., Rivis O. // Med. Interne. – 1990. – V.28. – №3. – P. 209-218.

126. Dambrauskas, Z. Meta-analysis of prophylactic parenteral antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis / Dambrauskas Z., Gulbinas A., Pundzius J., Barauskas G. // Medicina (Kaunas, Lithuania) – 2007. - 43(4). – P. 291-300.

127. Dambrauskas, Z. Value of routine clinical tests in predicting the development of infected pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis / Z. Dambrauskas [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 42, № 10. – P. 1256–1264.

128. David, G. Acute pancreatitis among adults in England, 1997-2004 // Abstracts of European Pancreatic Club Tampere. – 2006. – 134 p.

129. Dellinger, E.P. Early Antibiotic Treatment for Severe Acute Necrotizing Pancreatitis: A Ran-domized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study / Dellinger, E.P., Tellado J.M., Soto N.E. et al. // Ann Surg. - 2007. - 245(5). – P. 74-83.

130. De Ronde, T. Thrombosis of splenic artery pseudoaneurysm complicating pancreatitis / De Ronde T., Van Beers B., de Canniere L., Trigaux J.P., Melange M. // Gut. – 1993. – Sep. – Vol.34, №9. –P.1271-1273.

131. Dervenis, C. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis / Dervenis C., Johnson C.D., Bassi C. et al. Santorini consensus conference // Int. J. Pancreatol. – 1999. -№ 25. – P.195–210.

132. Eachempati, S.R. Severity Scoring for Prognostication inPatients With Severe Acute Pancreatitis: Comparative Analysis of the Ranson Score and the APACHE III Score / Eachempati S.R., Hydo L.I., Barie P.S. // Arch. Surg. – 2002. – Vol.137. – P.730-736.

133. Ellison, R.T. Killing of gram-negative bacteria by lactoferrin and lysozyme / Ellison R.T., Giehl T.J. // J. Clin. Invest. - 1991. - Vol. 88. - P. 1080-1091.

134. Etemad B., Whitcomb D.P. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments / Etemad B., Whitcomb D.P. // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 120, N 3. – P. 682–707.

135. Fernandez, C.L. Pancreatic ascites / Fernandez C.L., Margarona E., Llovera J., Lopez Boado M.A., Saenz H.T. // Hepatogastroenterology. -1993. – Apr. – Vol.40, №2. – P. 150-154.

136. Ferreira, F.L. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients / Ferreira F.L., Bota D.P., Bross A. et al. // JAMA. – 2001. – Vol. 286. – P.1754- 1758.

137. Flint, R. Early Physiological Response to Intensive Care as a Clinically Relevant Approach to Predicting the Outcome in Severe Acute Pancreatitis / Flint R., Windsor J.A. // Arch. Surg. – 2004. - Vol. 139. – P.438-443.

138. Freeny, P.C. Incremental dynamic bolus computed tomography of acute pancreatitis / P.C. Freeny // Int. J. Pancreatol. – 1993. – Vol. 13, № 3. – P. 147–158.

139. Gerzof, S.G. Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography guided aspiration / S.G. Gerzof [et al.] // Gastroenterology. – 1987. – Vol. 93, № 6. – P. 1315–1320.

140. Glazer, G. United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis / Glazer G., Mann D.V. – 1998. - Gut .42.- Supp. l 2. – P.1–13.

141. Gotzinger, P. Surgical treatment for severe acute pancreatitis: extent and surgical control of necrosis determine outcome / P. Gotzinger [et al.] // World J. Surg. – 2002. – Vol. 26, № 4. – P. 474–478.

142. Gürleyik, G. Computed tomography severity index, APACHE II score, and serum CRP concentration for predicting the severity of acute pancreatitis / G. Gürleyik // JOP.– 2005. – Vol. 6, № 6. – P. 562–567.

143. Halonen, K.I. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis / K.I. Halonen, V. Pettila, A.K. Leppaniemi, E.A. Kemppainen, P.A. Puolakkainen, R. K. Haapiainen // Crit Care Med. - 2002. – N.30. – P.1274-1279.

144. Hamm, B. Atypically located pancreatic pseudocysts in the liver, spleen, stomach wall and mediastinum: their CT diagnosis / Hamm B., Franzen N. // Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr. – 1993. – Dec. – Vol. 159, №6. - 522-527.

145. Heinrich, S. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms / Heinrich S., Schafer M., Rousson V., Clavien P.A. // Ann. Surg. – 2006. Feb. – №243 (2). – P. 154-168.

146. Heiss P. Severe acute pancreatitis reguiring drainage therary: findings on computed tomography as predictor of patient outcome / P. Heiss [et al.] // Pancreatology. – 2010.– Vol. 10, № 6. – P. 726–733.

147. Hendrixson, D.R. Human milk lactoferrin is a serine protease that cleaves Haemophilus surface proteins at arginine-rich sites / Hendrixson, D.R., Qiu J., Shewry S.C., Fink D.L., Petty S., Baker E.N. et al. // Mol. Microbiol. – 2003. – Vol.47. – P.607–617.

148. Iovanna, J. Pancreatology: From Bench to Bedside / J. Iovanna, U. Ismailov. – N.Y.: Springer, 2009. – 92 p.

149. Isenmann, R. Natural history of acute pancreatitis and the role of infection / Isenmann R., Beger H.G. // Bailliere's best practice & research. – 1999. – Jul. - N. 13(2). – P. 291–301.

150. Johnson, C.D. Pancreatic disease: protocols and clinical research / C.D. Johnson. – N.Y.: CWI-S, 2009. – 125 p.

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

152. Kalra, M.K. Current status of imaging in pancreatic diseases / Kalra M.K., Maher M.M., Sahani D.V. et al. // J. Comput. Assist. Tomogr. – 2002. – Vol. 26, №5. – P. 661–675.

153. Khan, A.A. Improved Prediction of Outcome in Patients With Severe Acute Pancreatitis by the APACHE II Score at 48 Hours After Hospital Admission Compared With the APACHE II Score at Admission / Khan A.A., Parekh D., Cho Y. et al.// Arch. Surg. – 2002. – Vol. 137. – P.1136-1140.

154. Kho, M.E. Interrater Reliability of APACHE II Scores for Medical-Surgical Intensive Care Patients: A Prospective Blinded Study / Kho M.E., McDonald E., Stratford P.W. et al. // Am. J. Crit. Care. – 2007. – Vol. 16. – P.378-383.

155. Kim, D.H. Radiologic assessment of acute and chronic pancreatitis / D. Kim, P.J. Pickhardt // Surg. Clin. N. Am. – 2007. – Vol. 87, № 6. – P. 1341–1358.

156. Kingsnorth, A.N. Randomized, double-blind phase II trial of Lexipafant, a platelet-activating factor antagonist, in human acute pancreatitis / Kingsnorth A.N., Galloway S.W., Formela L.J. // Br. J. Surg. – 1995. -№ 82. – P.1414–1420.

157. Koperna, T. Risk Stratification in Emergency Surgical Patients: Is the APACHE II Score a Reliable Marker of Physiological Impairment? / Koperna T., Semmler D., Marian F. //Arch. Surg. – 2001. – Vol. 136. – P.55-59.

158. Lacour, A.G. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identificators of serious bacterial infections in children with fever without localizing sings / Lacour, A.G., Gervaix A., Zamora, S. A. et al. // Eur. J. Pediatr. - 2001. - Vol. 160. -P.95 -100.

159. Lankisch, P. G. No strict correlation between necrosis and organ failure in acute pancreatitis / P.G. Lankisch, D. Pfichthofer, D. Lehnick // Pancreas. – 2000 Apr. – Vol. 20, N 3. – P. 319-322.

160. Levin, D.P. Percutaneous fine-needle aspiration biopsy of the pancreas resulting in death / D.P. Levin // Gastrointest. Radiol. – 1991. – Vol. 16. – P. 67–69.

161. Leffel, M.S. Fate of human lactoferrin and myeloperoxidase in phagocytosing human heutophils: effects of immunoglobulin G subslasses and immune complexes coated on latex beads. / Leffel M.S., Spitznagel J.K. // Infect. Immunol. - 1975. - Vol. 12. - P. 813-820.

162. Luiten, E.J. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis / Luiten E.J., Hop W.C., Lange J.F., Bruining H.A. // Ann. Surg. – 1995. – Jul. – Vol. 222. – N.1. – P.57–65.

163. Macdonald, M.J. Large amount of (apo) ferritin in the pancreatic insulin cell and its stimulation by glucose / Macdonald M.J., Cook J.D., Epstein M.L. // FASEB J. - 1994. - V. 8. - P. 777 - 781.

164. McCormick, P.A. Pancreatic pseudocyst causing portal vein thrombosis and pancreatico - pleural fistula / McCormick P.A., Chronos N., Burroughs A.K.,

Mclntyre N., McLaughlin J.E. // In: Gut. – 1990. – May. – Vol. 31, №5. – P.561-563.

165. Makela, J.T. Computed tomography severity index and C-reactive protein values predicting mortality in emergency and intensive care units for patients with severe acute pancreatitis / J.T. Makela [et al.] // Am. J. Surg. – 2007. – Vol. 194, № 1. – P. 30–34.

166. Mayumi, T. Management strategy for acute pancreatitis in the JPN Guidelines / Mayumi T., Takada T., Kawarada Y. et al. // Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery. 2006. – №13 (1). – P. 61-67.

167. Mazaki, T. Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis / Mazaki T., Ishii Y., Takayama T. // The British journal of surgery. - 2006. - Jun. - 93(6). – P. 74-84.

168. Mée, J.L. Incidence and Reversibility of Organ Failure in the Course of Sterile or Infected Necrotizing Pancreatitis / Mée J.L., Paye F., Sauvanet A. et al. // Arch. Surg. – 2001. – Vol. 136. – P.1386-1390.

169. Mofidi, R. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review / R. Mofidi [et al.] //Surgery. – 2009. – Vol. 146, № 1. – P. 72–81.

170. Nishida, K. A case of pancreatic pseudocyst with intracystic hemorrhage and repeated gastrointestinal bleeding / Nishida K., TeraiY., Nojiri L., Kato M., Higashijima M., Takagi K., Adashi R. // Nippon-Ronen-Igakkai-Zasshi. – 1993. – Aug. – Vol.30, №8. - 714-719.

171. Ocampo, C. Computed tomographic prognostic factors for predicting local complications in patients with pancreatic necrosis / C. Ocampo [et al.] // Pancreas. – 2009. – Vol. 38, № 2. – P. 137–142.

172. Otsuki, M. Criteria for the diagnosis and severity stratification of acute pancreatitis / M. Otsuki [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19, № 35. – P. 5798-5805.

173. Paye, F. Percutaneous aspiration for bacteriological studies in patients with necrotizing pancreatitis / F. Paye [et al.] // Br. J. Surg. – 1998. – Vol. 85, № 6. – P. 755–759.

174. Pederzoli, P. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem / Pederzoli P., Bassi C., Vesentini S., Campedelli A. // Surgery, gynecology & obstetrics. – 1993. – May. – Vol. 176. – N.5. – P.480–483.

175. Petrov, M.S. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition / Petrov M.S., Kukosh M.V., Emelyanov N.V. // Digestive surgery. – 2006. – №23. – P. 36-44.

176. Pitchumoni, C. Factors Infuencing Mortality in Acute Pancreatitis: Can We Alter Them? / Pitchumoni C., Patel N., Shah P.J. // Clin. Gastro-enterol. – 2006. – Vol. 39. - N 9. – P. 798-814.

177. Pofahl, W.E. Use of an artificial neural network to predict length of stay in acute pancreatitis / W. E. Pofahl [et al.] // Am. Surg. – 1998 Sep. – Vol. 64, N 9. – P. 868-872.

178. Ranson, J.H. Prevention, diagnosis, and treatment of pancreatic abscess / J.H. Ranson // Surgery. – 1977. – Vol. 82, № 1. – P. 99–106.

179. Rau, B.M. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study / B.M. Rau [et al.] // Ann. Surg. – 2007. – Vol. 245, № 5. – P. 745–754.

180. Rau, B.M. Role of ultrasonographically guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis / B.M. Rau // Br. J. Surg. – 1998. – Vol. 85, № 2. – P. 179–184.

181. Riche, F.C. Inflammatory cytokines, C-reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis / F.C. Riche [et al.] // Surgery. – 2003. – Vol. 133, № 3. – P. 257–262.

182. Rodriquez, C.A. α2-macroglobulin en la diabetes mellitus / Rodriquez C.A., Castillo H.P.C., Moza L.R.J., et al. // Rev. Clin. Esp. - 1979. –V.155. – №1. -P. 23-25.

183. Runzi, M. The therapy of acute pancreatitis. General guidelines. Working group of the Society for Scientific–Medical Specialties / Runzi M., Layer P., Buchler M.W., et al. // Zeitschrift fur Gastroenterologie. – 2000. – Jul.38. –N.7. – P.571–581.

184. Sainio, V. Early antibiotic treatment in acute necrotising pancreatitis / Sainio V., Kemppainen E., Puolakkainen P. et al. // Lancet. – 1995. – Sep. – 9. - P. 663–667.

185. Salvesen, G.S. Covalent binding of proteinases in thieir reaction with α2-macroglobulin / Salvesen G.S., Barret A.J. // Biochem. J. - 1980. - V.187. - №3. - P. 695-701.

186. Shann, F. Mortality prediction model is preferable to APACHE / Shann F. // BMJ. – 2000. – Vol. 320. – P.714.

187. Sharma, V.K. Treatment options for severe sepsis and septic shock / Sharma V.K., Dellinger R.P. // Expert review of anti-infective therapy. – 2006. - Jun. - 4(3). - P. 395-403.

188. Slater, K. Lactoferrin derived from neutrophils inhibits the mixed lymphocyte reaction / Slater K., Fletcher J. // Blood. – 1987. – V.69. – №5. – P. 1328-1333.

189. Smith, S.B. The Performance of APACHE III Score in Predicting the Outcome of Patients with Hematologic Malignancy Admitted for Severe Sepsis/Septic Shock / Smith S.B., Ehle T.M., Gajic O. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. Vol. – 179. – P.839.

190. Sonak, R. Duodenal duplication cyst - a rare cause of acute recurrent pancreatitis / Sonak R., Stock W., Janzik U., Hayduk K., Borchard F. // Leber-Magen-Darm. – 1993. – Sep. – Vol. 23№5. – P. 211-215.

191. Tsao, V.F. Color Doppler twinkling artifact related to chronic pancreatitis with parenchymal calcification / Tsao V.F., Kang R.J., Tyan Y.S. et al. // Acta Radiol. – 2006. – Vol. 47, N 6. – P. 547–548.

192. Uhl, W. Infections complicating pancreatitis: diagnosing, treating, preventing / Uhl W., Isenmann R., Buchler M.W. // New horizons. Baltimore, Md. – 1998. – May.6.-N.2. – P. 72–79.

193. UK guidelines for the management of acute pancreatitis / UK Working Party on Acute Pancreatitis // Gut. – 2005. – Vol. 54, suppl. 3. – P. 1–9.

194. Vege, S. Peripancreatic collections in acute pancreatitis: correlation between computerized tomography and operative findings / Vege S., Fletcher J., Talukdar R., Sarr M. // World Journal of Gastroenterology. - 2010. - Vol.6, №34. - P. 4291–4296.

195. Yasuda, I. A case of portal vein thrombosis subsequent to acute pancreatitis / Yasuda I., Tomita E., Nishigaki Y., Ino Y., Shimizu H., Yamada T., Kawamura H., Kuroda T., Takahashi T., Nagura K. // Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi. – 1995. – Apr.- Vol.92, №4. – P.820-825.

196. Windsor, J.A. Metabolic Management of severe Acute Pancreatitis / Windsor, J.A. Yammodat H. // World J/ Surg. – 2000. - Vol. 24. – P.664-672.

197. Wu, B.U. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study / Wu B.U., Johannes R.S., Sun X. et al. // Gut. – 2008. – Vol. 57. – P.1698- 1703.