

На правах рукописи

**ШАЛАЕВА ТАТЬЯНА ИЛЬИНИЧНА**

**ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО НЕКРОТИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА В  
АСЕПТИЧЕСКУЮ ФАЗУ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

14.01.17 – хирургия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

**Родоман Григорий Владимирович** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии и лучевой диагностики лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный врач ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ» г.Москвы.

**Официальные оппоненты:**

**Ачкасов Евгений Евгеньевич** - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), заведующий кафедрой спортивной медицины и медицинской реабилитации.

**Баранов Григорий Александрович** - доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по хирургической помощи Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница им. Братьев Бахрушиных Департамента здравоохранения г.Москвы».

**Гришин Александр Владимирович** - доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г.Москвы».

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 201 г.  
в \_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного Совета Д 212.203.37 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский университет дружбы народов" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов по адресу: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.  
Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 201 г.

**Ученый секретарь диссертационного Совета**  
кандидат медицинских наук, доцент

**Персов Михаил Юрьевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

В настоящее время заболеваемость острым панкреатитом в развитых странах остается очень высокой. Летальность при его тяжелом течении также сохраняется на высоком уровне, хоть и имеет тенденцию к снижению (Брехов Е.И., 2015; Грекова Н.М., 2015; Михайлусов С.В., 2015; Lankisch, P.G., 2017). Нерешенные проблемы лечения некротического панкреатита связаны в основном с выбором оптимальной хирургической тактики в асептическую фазу заболевания и с отсутствием эффективной комплексной терапии, включающей патогенетически обоснованное воздействие. Ключевую роль в патогенезе острого некротического панкреатита играет развитие системной воспалительной реакции (ССВР), ведущее к расстройствам микроциркуляции. Синдром капиллярной «утечки» и, часто недооцениваемый при панкреатите, ДВС-синдром ведут к тяжелому нарушению тканевой перфузии с последующим развитием полиорганной недостаточности (ПОН) и созданием условий для вторичного инфицирования. Рекомендуемая базовая терапия не включает протективного воздействия на эндотелий, поэтому, как правило, при тяжелом течении заболевания она не позволяет предотвратить перфузионные нарушения и гипоксическое повреждение жизненно-важных органов.

Хирургическая тактика лечения больных с острым некротическим панкреатитом в течение последних лет существенно изменилась (Аблаев Э.Э., 2016; Белик Б.М., 2015; Орлов Ю.П., 2016; Савельев В.С., 2009, Beger H.G., 2008). Было доказано, что открытые хирургические вмешательства с дренированием, выполненные в первой фазе заболевания, сопровождаются значительным ростом частоты гнойных осложнений и летальности - до 67%-100% (Ачкасов Е.Е., 2014; Гришин А.В., 2009), и их выполнение следует считать необоснованным лечебным мероприятием. Отказ от открытых операций при асептическом некротическом панкреатите привел к активному использованию малоинвазивных вмешательств, таких как лапароскопическое дренирование брюшной полости и транскутанные пункции и дренирование жидкостных образований под УЗИ или КТ контролем. Опыт применения этих операций был достаточно широко освещен уже в прошлом десятилетии, однако единого мнения о показаниях к их выполнению все еще нет (Гришин А.В., 2010; Демин Д.Б., 2016; Затевахин И.И., 2007; Савельев В.С., 2008; Стойко Ю., 2007; Шаповальянц С.Г., 2009; Теoh А.У., 2007; Уу М.С., 2009).

Малоинвазивные методики, характеризуясь хорошей переносимостью и безопасностью по сравнению с открытыми операциями, тем не менее, имеют свои риски осложнений, которые при неограниченном применении начинают существенно влиять на результаты лечения. Так, любая инвазивная манипуляция повышает риск инфекционных осложнений и может вести к ухудшению состояния пациента. Даже наименее травматичные дренирующие операции должны выполняться только в ситуации, когда их польза достоверно превосходит имеющиеся риски. Требуется учитывать не только возможные осложнения, но и обоснованность показаний – наличие доказанного неблагоприятного влияния жидкостных скоплений на течение заболевания и низкую вероятность их самостоятельной редукции.

Выбор метода разрешения механической желтухи при остром некротическом панкреатите вызывает особенно много разногласий из-за сложности верификации билиарной гипертензии ввиду наличия альтернативных причин гипербилирубинемии, сложности ранней дифференциальной диагностики внутрипротоковой патологии и сдавления желчных протоков извне (Acosta J.M., 2006) и возможности дополнительного повреждения поджелудочной железы при эндобилиарных вмешательствах.

Таким образом, несмотря на использование дорогостоящих лекарственных препаратов и малоинвазивных хирургических методов, летальность при остром некротическом панкреатите остается недопустимо высокой. Не последнюю роль в этом играет как нецелесообразное применение хирургических технологий, так и отсутствие эффективной терапии перфузионных нарушений, предупреждающей развитие ПОН (Савельев В.С., 2009; Holbeck S., 2001; Singh, S., 2001). Отсутствуют и простые для рутинного применения методы прогнозирования, оценки степени перфузионных расстройств и контроля купирования этих нарушений.

Международные и национальные рекомендации по диагностике и лечению острого панкреатита отличаются друг от друга и содержат много разногласий по принципиальным вопросам (Хоха В.М., 2017). Исследование имеющихся проблем показывает, что перспективы улучшения результатов лечения связаны с унификацией применения малоинвазивных хирургических методик и с целенаправленным воздействием на микроциркуляторные нарушения. Являются актуальными дальнейшее исследование роли ССВР в развитии системных нарушений при остром некротическом панкреатите, разработка методов оценки перфузионных расстройств и их купирования, и уточнение тактики малоинвазивных вмешательств в асептическую

фазу заболевания.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов лечения пациентов с острым некротическим панкреатитом путем оптимизации хирургической и консервативной тактики в асептическую фазу заболевания.

### **Задачи исследования**

1. Выявить наиболее значимые факторы риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода острого некротического панкреатита и ключевые моменты патогенеза, обуславливающие их роль в развитии осложнений и танатогенезе.

2. Разработать оптимальную тактику применения малоинвазивных хирургических вмешательств и консервативной терапии, направленной на предупреждение развития и прогрессирования перфузионных расстройств и связанных с ними жизнеугрожающих осложнений при остром некротическом панкреатите.

3. Уточнить показания и противопоказания к выполнению лапароскопии с дренированием брюшной полости и разработать алгоритм ее применения при остром некротическом панкреатите.

4. Уточнить показания и противопоказания к выполнению пункций и дренированию ограниченных жидкостных скоплений и разработать алгоритм их применения при асептическом некротическом панкреатите.

5. Уточнить показания и противопоказания к использованию различных методов декомпрессии желчных протоков и разработать алгоритм их применения при остром некротическом панкреатите.

6. Разработать способ оценки и прогнозирования тяжести системных нарушений при остром некротическом панкреатите.

7. Разработать прогностические критерии неблагоприятного течения острого некротического панкреатита.

8. Оценить возможность медикаментозной коррекции системных нарушений при асептическом некротическом панкреатите и ее влияние на результаты лечения больных.

### **Научная новизна**

Показано, что ключевую роль в неблагоприятном течении острого некротического панкреатита играет развитие у больного синдрома системной

воспалительной реакции. Риск развития тяжелой ПОН и летального исхода имеется только у пациентов с ССВР, и степень этого риска находится в прямой зависимости от выраженности последнего. Другие факторы не оказывают на течение некротического панкреатита столь выраженного влияния. Поэтому основной перспективой лечения является коррекция системных нарушений, связанных с развитием ССВР, и упреждающее лечение, направленное на эффективную профилактику жизнеугрожающих осложнений, также патогенетически связанных с этим синдромом, особенно тромбгеморрагических и инфекционных.

Разработаны количественные критерии риска неблагоприятного течения острого некротического панкреатита, учитывающие выраженность ССВР и тяжесть развившихся перфузионных нарушений. Критерии позволяют оценить риск развития тяжелой полиорганной недостаточности и летального исхода.

Доказано, что при выраженной системной воспалительной реакции у пациентов с асептическим некротическим панкреатитом даже наименее инвазивные хирургические вмешательства могут играть отрицательную роль, способствуя ухудшению состояния больных и/или инфицированию. Разработаны алгоритмы применения малоинвазивных методов дренирования жидкостных скоплений при асептическом некротическом панкреатите, а также алгоритм применения методов декомпрессии билиарной системы. Показания к лапароскопическому дренированию брюшной полости, пункциям жидкостных скоплений и холецистостомии минимизированы.

Показано, что включение эндотелиопротектора в комплексную терапию острого некротического панкреатита позволяет быстрее купировать гипоальбуминемию и нарушения коагуляции и достоверно улучшить клинические результаты лечения больных с высоким риском развития тяжелой полиорганной недостаточности. Доказано, что эффект имеет место только при лечении пациентов в ранние сроки – до развития тяжелой полиорганной недостаточности.

### **Практическая значимость**

Определена категория пациентов, у которых в ходе прогрессирования острого некротического панкреатита имеется риск развития тяжелой ПОН, тромбгеморрагических осложнений и пневмонии, и требуется соответствующая профилактика. Доказана роль ССВР как главного фактора риска, определены дополнительные значимые факторы (возраст, наличие ожирения). Предложены количественные критерии риска неблагоприятного течения заболевания,

учитывающие выраженность ССВР и уровень сывороточного альбумина, удобные в использовании.

Предложен алгоритм диагностических и профилактических мероприятий для пациентов с острым некротическим панкреатитом, у которых развивается ССВР, направленный на предупреждение и своевременную диагностику госпитальной пневмонии, эрозивно-язвенного поражения ЖКТ, гнойных абдоминальных и тромбогеморрагических осложнений, в том числе ДВС.

Предложен метод коррекции системных перфузионных нарушений с применением препарата, который обладает эндотелиопротективным и антитромботическим действием (сулодексид). Определена категория больных с острым некротическим панкреатитом, которым показано назначение сулодексида с целью профилактики микроциркуляторных расстройств и ДВС. Использование эндотелиопротектора позволяет значительно улучшить результаты лечения пациентов благодаря снижению частоты развития, тяжести и продолжительности полиорганной недостаточности.

Разработан алгоритм применения малоинвазивных дренирующих методов - лапароскопического дренирования брюшной полости и пункций ограниченных асептических жидкостных скоплений, при лечении пациентов с асептическим некротическим панкреатитом. Исследована их безопасность и определены дополнительные противопоказания к выполнению лапароскопии при остром некротическом панкреатите. Определены признаки, позволяющие верифицировать наличие билиарной гипертензии у пациентов, и предложен алгоритм выбора метода декомпрессии билиарной системы. Уточнены показания и противопоказания к используемым методам.

### **Основные положения, вынесенные на защиту**

1. Риск тяжелого течения острого некротического панкреатита в наибольшей степени зависит от развития у больного синдрома системной воспалительной реакции. Вероятность развития тяжелой полиорганной недостаточности и летального исхода, а также риски хирургических вмешательств напрямую зависят от степени выраженности ССВР.

2. Даже наименее инвазивные оперативные вмешательства при асептическом некротическом панкреатите могут играть отрицательную роль, способствуя ухудшению состояния больных и/или инфицированию панкреонекроза.

3. Показанием к лапароскопии с дренированием при асептическом

некротическом панкреатите является только большое количество свободной жидкости в брюшной полости, а к пункциям ограниченных асептических скоплений - только сдавление ими соседних органов.

4. Эндобилиарные вмешательства при остром некротическом панкреатите показаны при наличии билиарной гипертензии на фоне холедохолитиаза или стеноза БДС. Дренирование желчного пузыря показано при развитии билиарной гипертензии за счет сдавления желчных протоков, но только у пациентов с исходно не высокой тяжестью состояния.

5. Противопоказания к малоинвазивным вмешательствам должны включать имевшую место в предшествующий период нестабильность гемодинамики в сочетании с коагулопатией и/или тромбоцитопенией, свидетельствующую о наличии у больного синдрома ДВС с начальными или манифестированными органными повреждениями.

6. Индикатором тяжести системных перфузионных нарушений может служить уровень альбумина сыворотки. Риск неблагоприятного течения острого некротического панкреатита может быть оценен по количественным критериям, учитывающим падение уровня альбумина при соответствующем количестве признаков ССВР.

7. Консервативная терапия при стерильном некротическом панкреатите должна носить упреждающий характер и у пациентов с развившимся ССВР включать профилактику прогрессирования перфузионных расстройств. Для этих целей может быть использован сулодексид.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты проведенных исследований внедрены в клиническую практику хирургических отделений и отделений реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ ГКБ № 13 и ГКБ № 24 ДЗМ г. Москвы и программу обучения клинических ординаторов кафедры общей хирургии и лучевой диагностики.

### **Апробация результатов исследования**

Результаты проведенных исследований были представлены и обсуждены на 1 Международной ассамблее "Новые медицинские технологии" в 1999 г., на научно-практической конференции "Современные проблемы практической хирургии" - Мытищи, 2000 г., на научно-практической конференции "Опыт лечения и диагностики" к 20-летию клинической больницы МСЧ № 1 АМО ЗИЛ - Москва, 2001 г., на научном совещании



НИИ ФХМ, кафедр госпитальной и общей хирургии лечебного факультета РГМУ в НИИ ФХМ в 2001г., на Международном Форуме «Неотложная медицина в Мегалополисе» в 2004г., на 11 Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» в 2004г., на научно-практической конференции "Неотложная медицинская помощь: состояние, проблемы, перспективы развития." в 2004 г., на 2 конгрессе московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь» в 2007 г., на научно-практической конференции с международным участием «Чрескожные и внутриспросветные эндоскопические вмешательства в хирургии» в 2010 г., на 4 конгрессе московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь» в 2011 г., на 5 конгрессе московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь» в 2013 г., на 2 международной научно-практической конференции «Основные проблемы в современной медицине» в Волгограде в 2015.

Аппробация диссертационной работы состоялась на совместной конференции кафедры общей хирургии и лучевой диагностики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедры ультразвуковой диагностики и хирургии ФНМО ФГАОУ ВО РУДН и сотрудников хирургической службы ГБУЗ ГКБ № 24, №13 ДЗМ и КБ № 1 МЦ УДП РФ 28 сентября 2018 года.

### **Личный вклад автора**

Автором лично выполнен аналитический обзор литературы по теме диссертации, сформирована база данных больных и проведена работа по статистическому анализу материала. При участии и лично автором были подготовлены все публикации по выполненной работе на тему диссертации и представление результатов на конференциях и конгрессах. Диссертант принимал непосредственное участие в диагностике и лечении пациентов, включенных в исследование, самостоятельно сформулировал выводы и практические рекомендации и оформил диссертационную работу.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 44 печатных работы, в том числе 30 - в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикаций.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 314 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания клинического материала и методов исследования, шести глав собственных исследований, заключения, выводов,

практических рекомендаций и списка использованной литературы. Текст иллюстрирован 43 таблицами и 121 рисунком. Указатель литературы содержит 324 источника: 187 отечественных и 137 зарубежных.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

В диссертационную работу включены результаты обследования и лечения пациентов с острым панкреатитом, проводившихся на базах кафедры общей хирургии и лучевой диагностики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова: ГКБ № 13 и ГКБ № 24, с 2001 по 2017 год. В соответствии с задачами исследования было набрано несколько групп больных (табл.1) с применением необходимых критериев включения и исключения.

Общее число пациентов составило 1255. Возраст пациентов варьировал от 17 до 90 лет (в среднем  $50,2 \pm 1,2$  лет), среди них было 53% мужчин и 47% женщин. Превалировала алкогольная (53%) и билиарная (31%) этиология панкреатита со сроками заболевания к моменту поступления в стационар от 2 часов до 5 суток и тяжестью состояния больных при поступлении в среднем  $7,1 \pm 0,2$  баллов по шкале ТФС. Общая летальность составила 15%, в 60% из этих случаев имел место ранний летальный исход.

Диагноз формы острого панкреатита и его осложнений верифицировался на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных. УЗ-критериями первичного диагноза некротической формы заболевания служили: неоднородность паренхимы поджелудочной железы (ПЖ) с гипоэхогенными участками, наличие инфильтратов и скоплений ограниченной или свободной жидкости. Окончательная верификация диагноза, тяжести острого панкреатита и его осложнений происходила с учетом данных КТ, МРТ, интраоперационных и патологоанатомических данных.

В день поступления в стационар оценивали тяжесть состояния пациентов по шкале ТФС (Филимонов М.И., 1997), при ее использовании прогностически неблагоприятным признаком является сумма баллов более 10. В динамике оценивали степень увеличения ПЖ, наличие воспалительных инфильтратов и ограниченных скоплений жидкости (по данным УЗИ, КТ, МРТ), по данным УЗИ качественно оценивали количество свободного экссудата, уточняя его в случаях вмешательств и дренирования брюшной полости. Наличие у пациента ССВР диагностировали, если выявлялось 2 и более из его признаков (Bone R.C., 1994).

## Группы пациентов, включенных в исследование

Задачи раздела исследования	Группы пациентов
Оценка наиболее значимых факторов танатогенеза при остром панкреатите	<b>1 группа исследования:</b> 220 пациентов с острым некротическим панкреатитом, из них 54 - с летальным исходом
Оценка влияния ССВР на течение заболевания и разработка критериев прогнозирования развития тяжелой ПОН	<b>2 группа исследования:</b> 100 пациентов с острым некротическим панкреатитом, из них 79 с ССВР
Оценка влияния других факторов на течение заболевания	<b>3 группа исследования:</b> 60 пациентов с острым некротическим панкреатитом
Определение показаний и противопоказаний к лапароскопии с дренированием брюшной полости	<b>4 группа исследования:</b> 118 пациентов с асептическим некротическим панкреатитом
Определение показаний и противопоказаний к пунктионно-дренирующему лечению ограниченных асептических скоплений	<b>5 группа исследования:</b> 82 пациента с асептическим некротическим панкреатитом
Определение показаний и противопоказаний к применению методов декомпрессии билиарной системы	<b>6 группа исследования:</b> 255 пациентов с острым некротическим панкреатитом
Оценка изменения летальности и ее структуры после изменения тактики лечения	<b>7 группа исследования:</b> 142 пациентов с острым некротическим панкреатитом, из них 12 - с летальным исходом заболевания
Разработка критериев оценки и прогнозирования системных нарушений	<b>8 группа исследования:</b> 218 пациентов: 60 - легкий панкреатит, 77 - панкреатит средней степени тяжести, 81 - тяжелый панкреатит (в 34 случаях – с летальным исходом)
Оценка эффективности медикаментозной коррекции системных нарушений	<b>9 группа исследования:</b> 60 пациентов с асептическим некротическим панкреатитом

Тяжесть ПОН оценивали в динамике по шкале SOFA, более эффективной для прогнозирования исхода, чем шкалы Ranson и APACHE (Adam F., 2013). Объем поражения определяли с использованием шкалы ИБП (Филимонов М.И., 1997), предсказывающей неблагоприятный исход при сумме баллов более 13. При окончательной оценке данных использовали классификацию Атланта 3 пересмотра (Banks P.A., 2013) и отечественную классификацию пересмотра 2014 года (РОХ). Диагноз острого панкреатита легкой, средней или тяжелой степени устанавливали по

факту законченного случая заболевания.

Пациенты получали базовую терапию согласно принятым стандартам (Дибиров М.Д., 2012; Ермолов А.С., 2013, Российские клинические рекомендации: диагностика и лечение острого панкреатита, 2014; Working Group IAP/APA, 2013). Лечение гнойных осложнений проводили с применением малоинвазивных и открытых оперативных вмешательств. У части пациентов производились лапароскопическая санация и дренирование брюшной полости, пункции ограниченных жидкостных скоплений, эндобилиарные вмешательства (папиллосфинктеротомия, литоэкстракция и литотрипсия, транспапиллярное эндопротезирование холедоха), дренирование желчного пузыря. Методика выполнения эндобилиарных вмешательств на фоне панкреатита имела особенности, связанные с риском дополнительного повреждения ПЖ и с затруднением доступа к БДС при сдавлении двенадцатиперстной кишки инфильтратами. Стремилась к селективной канюляции устья холедоха, для чего применяли нитиоловые струны-проводники, а при ущемлении конкремента в ампуле, чтобы не травмировать область устья ГПП, рассекали «крышу» ампулы сосочка атипично, используя игольчатый электрод.

При выполнении сравнительного анализа производили сопоставление групп по показателям, влияющим на течение заболевания. Обработку данных осуществляли с применением методов математической статистики (Гланц С., 1999). При сравнении количественных признаков использовали t-критерий Стьюдента, при малой численности групп - непараметрический критерий Манна-Уитни, при числе групп более 2 – дисперсионный анализ и процедуру множественного сравнения. При сравнении показателей одной группы в разные моменты времени применяли парный критерий Стьюдента, при сравнении качественных признаков - Z-критерий и поправку Йейтса, при числе групп более 2 – точный критерий Фишера. Вычисляли величины 95%-х доверительных интервалов (ДИ). Коэффициент корреляции вычисляли методом Пирсона. Для сравнения кумулятивной частоты встречаемости явлений использовали таблицы дожития, статистику Каплана-Мейера и лог-ранговый тест. Статистически достоверными считали результаты при уровне значимости  $P < 0,05$ .

### **Результаты исследования**

Анализ структуры летальности позволил выделить 2 группы факторов, игравших основную роль в танатогенезе при остром некротическом панкреатите. Первая - это наиболее частые ошибки, роль которых может быть значительно уменьшена оптимизацией диагностической и лечебной тактики. К ним относились:

- задержка начала лечения из-за реально существующих трудностей ранней диагностики - сразу диагноз некротического панкреатита был установлен только в трети случаев с летальным исходом (рис. 1),

- отсутствие своевременной диагностики и, как следствие, адекватной терапии пневмоний в 35% случаев с летальным исходом,

- отсутствие адекватной профилактики и своевременной (до развития кровотечений) диагностики острых язв ЖКТ,

- отсутствие профилактики и специфического лечения ДВС,

- отсутствие четкой тактики применения малоинвазивных хирургических методов, при этом анализ показал, что данные манипуляции очень часто сопровождались серьезным ухудшением состояния больных.

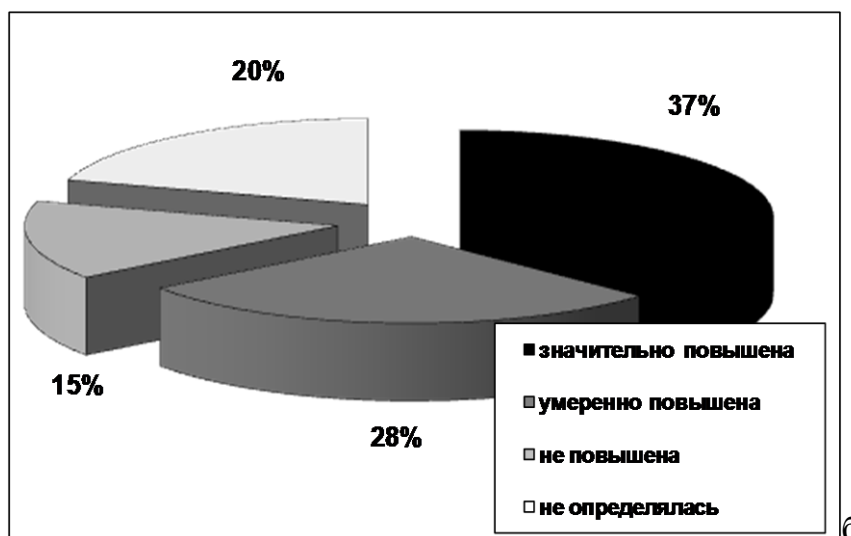
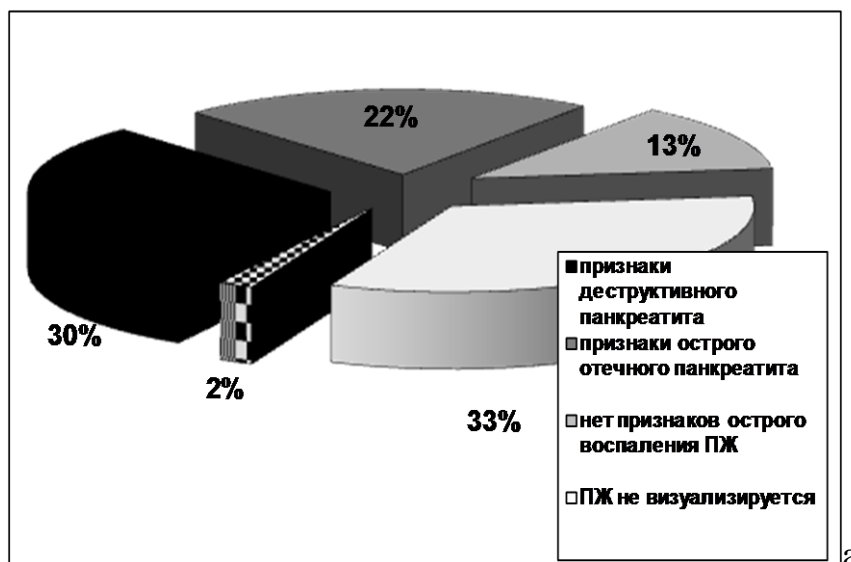
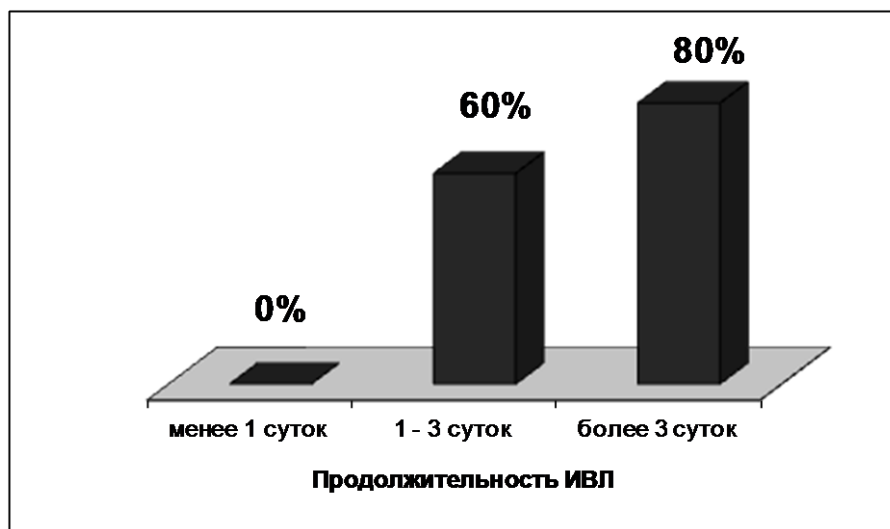


Рис. 1. Данные первичного УЗИ (а) и исходный уровень амилазы крови (б) у пациентов с летальным исходом острого некротического панкреатита.

Вторая группа факторов, связанных с особенностями течения заболевания, включала высокий даже на фоне адекватного лечения у всех пациентов с тяжелым течением острого панкреатита риск развития:

- выраженного ССВР, являющейся основной причиной формирования ПОН,
- ИВЛ-ассоциированной пневмонии, всегда имеющей тяжелое течение,
- коагулопатий, ведущих к геморрагическим осложнениям.

Повлиять на эти факторы гораздо сложнее. При летальном исходе всегда наблюдались выраженный ССВР с 3-4 признаками и ПОН, а пневмония развивалась значительно чаще других осложнений (у 43%), в том числе гнойных абдоминальных. В 78% случаев пневмония развивалась на фоне продленной ИВЛ, причем критичным являлся срок продления всего до 24 часов (рис.2).



**Рис. 2. Частота развития пневмонии в зависимости от длительности ИВЛ у пациентов с летальным исходом.**

Частота пневмонии при летальном исходе была достоверно выше, чем среди всех пациентов с острым некротическим панкреатитом, в 3,6 раз, частота геморрагических осложнений - в 4,7 раз, при этом частота гнойных абдоминальных осложнений не имела значимых различий. Геморрагические осложнения были зарегистрированы почти у трети умерших пациентов, причем в половине случаев происходили профузные кровотечения из острых язв ЖКТ или аррозированных сосудов. 80% умерших пациентов имели коагулопатию и/или тромбоцитопению - фон для развития геморрагического синдрома. Несмотря на наличие признаков коагулопатии потребления, ДВС-синдром в большинстве случаев не диагностировался, и отсутствовало его специфическое лечение. Частота же венозных

тромбоэмболических осложнений при летальном исходе острого некротического панкреатита была намного ниже частоты кровотечений.

И дыхательная недостаточность, в последующем приводящая к ИВЛ-ассоциированной пневмонии, и ДВС являются проявлениями полиорганных нарушений вследствие ССВР. Дальнейший анализ влияния различных факторов на течение острого некротического панкреатита подтвердил, что развитие ССВР играет ключевую роль в неблагоприятном течении этого заболевания. Риск летального исхода имеется только при развитии тяжелой ПОН (более 5 баллов по SOFA) и превышает у таких больных 60% (рис. 3).

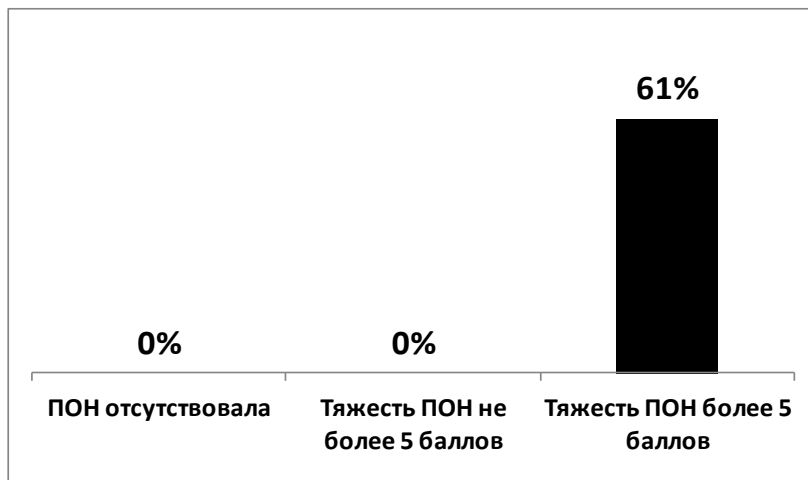


Рис. 3. Зависимость летальности от тяжести полиорганной недостаточности.

В свою очередь риск развития тяжелой ПОН имеется только у пациентов с ССВР и прямо пропорционален выраженности последнего (рис. 4).

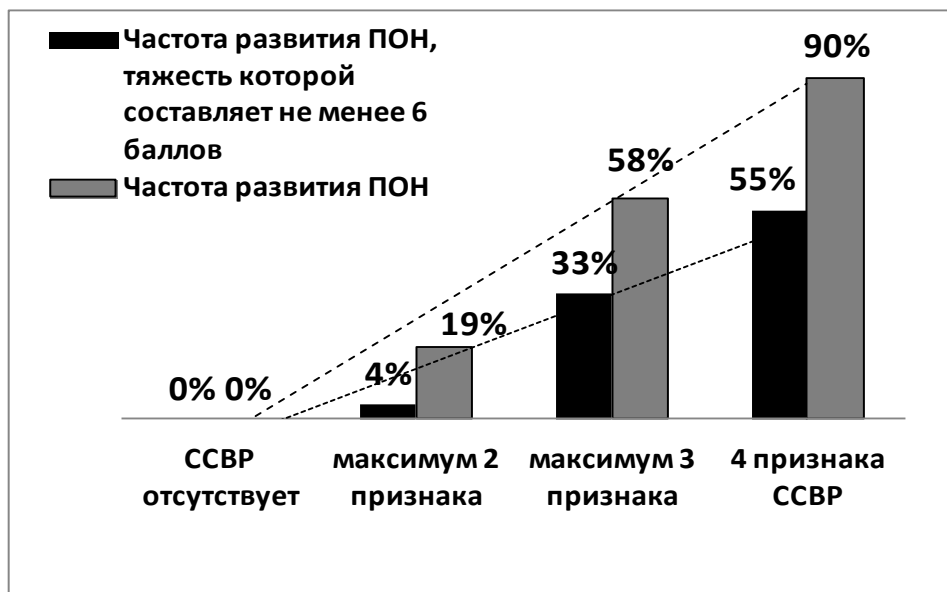


Рис. 4. Частота развития полиорганной недостаточности.

Наблюдалась достоверная положительная корреляционная связь средней силы между развитием ССВР и ПОН ( $r=0,54\pm 0,09$ ,  $p<0,01$ ). При максимально выраженной ССВР частота ПОН достигала 90%, тяжелой ПОН - 55%, а летальность - 30%. Риск развития и прогрессирования ДВС, играющего ключевую роль в нарушении перфузии жизненно-важных органов, также был напрямую связан с выраженностью ССВР. На рис. 5 схематически представлены средние риски неблагоприятного течения острого некротического панкреатита.

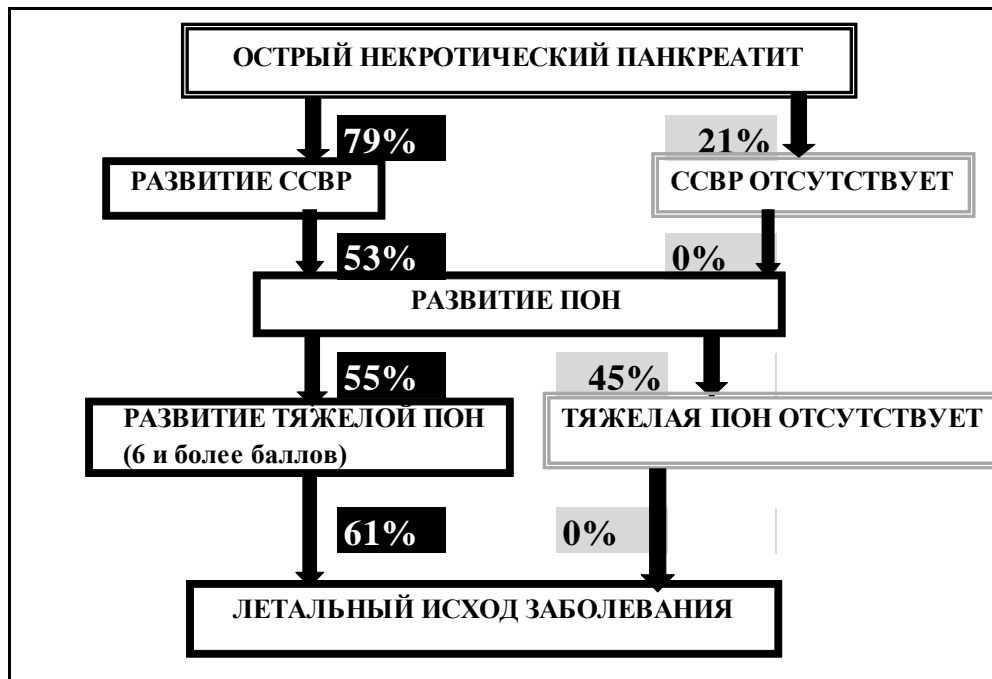


Рис. 5. Схема рисков неблагоприятного течения некротического панкреатита.

Наиболее важным первичным фактором, определяющим течение острого некротического панкреатита и риски, оказалась степень увеличения ПЖ, соответствующая тяжести ее деструкции. Более сильное поражение ПЖ чаще вызывает развитие ССВР, и как следствие – с одной стороны, экссудативные процессы с накоплением свободной жидкости в брюшной полости, а с другой – развитие ПОН, являющейся причиной неблагоприятных исходов и длительных сроков госпитализации. Образование ограниченных скоплений жидкости также ассоциировано с увеличением ПЖ. При этом наличие ограниченных асептических жидкостных скоплений увеличивает риск билиарной гипертензии, гнойных осложнений и сроки госпитализации, но в отсутствие нагноений не влияет на развитие ПОН и прогноз исхода. В отличие от экссудации в свободную брюшную полость, которая ассоциирована с ССВР и развивается в ранние сроки, образование



асептических ограниченных скоплений является следствием разгерметизации протоков ПЖ. Пациенты с выраженным ССВР имеют высокий риск полиорганной дисфункции и раннего летального исхода, и в таких случаях крупные ограниченные скопления часто не успевают образоваться.

Даже при сильном увеличении поджелудочной железы ССВР развивается не у всех пациентов, и возможно разное течение заболевания (**1 и 2 варианты**).

**1 вариант** течения характеризуется выраженным ССВР, экссудацией в брюшную полость, развитием ПОН и высоким риском раннего летального исхода.

**2 вариант** течения реализуется в отсутствие выраженного ССВР: ПОН не развивается, риск раннего летального исхода отсутствует, позднее происходит образование массивных инфильтратов и ограниченных скоплений жидкости, и появляется риск их осложнений. В последующем гнойные осложнения могут привести к ССВР, ПОН и поздним летальным исходам заболевания.

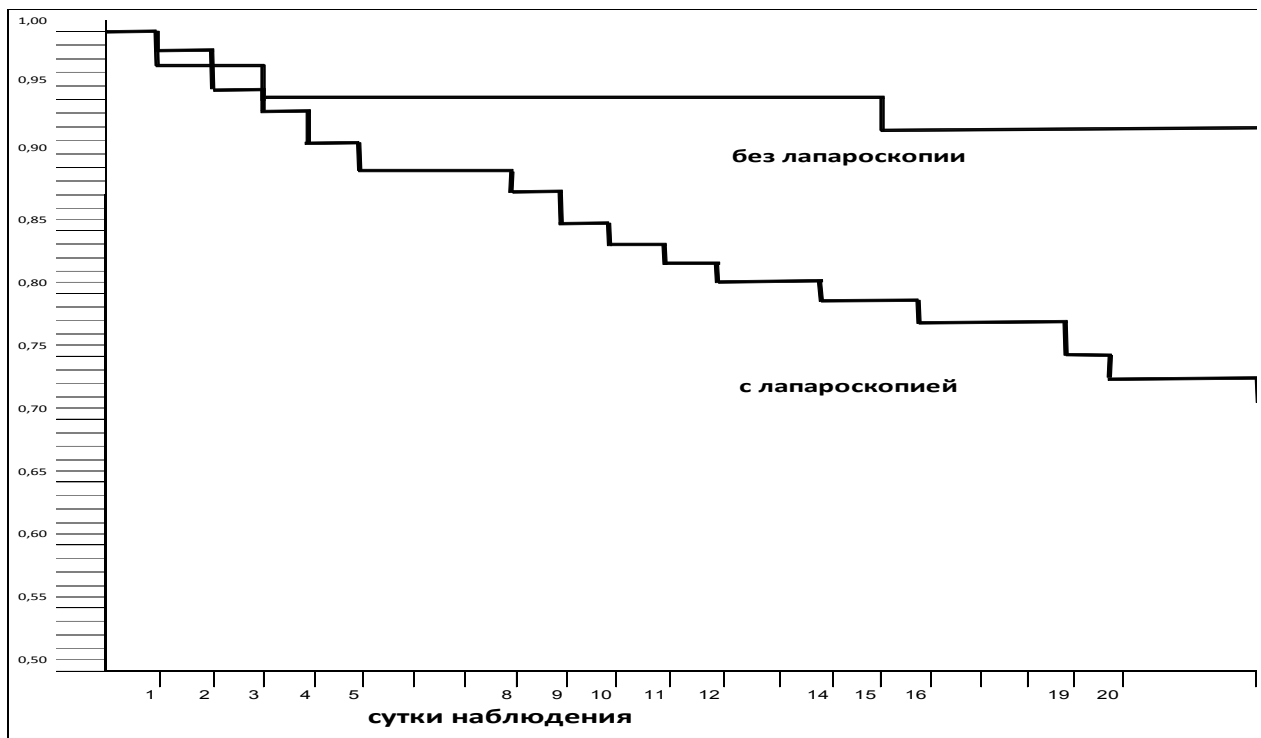
**3 вариант** - наиболее благоприятный, характеризуется отсутствием сильного увеличения ПЖ и ССВР и низким риском осложнений.

Первый, самый неблагоприятный, вариант течения более характерен для алкогольной этиологии некротического панкреатита, в связи с чем чаще встречается у пациентов мужского пола, а дополнительным фактором риска развития тяжелой ПОН и летального исхода при любой этиологии заболевания является старческий возраст (у больных старше 60 лет тяжесть ПОН составила  $4,2 \pm 1,2$  против  $3,2 \pm 0,5$  баллов, летальность -  $30 \pm 15\%$  против  $8 \pm 3\%$ ) и наличие ожирения ( $4,7 \pm 0,9$  против  $2,7 \pm 0,4$  баллов и  $27 \pm 9\%$  против  $3 \pm 3\%$ ,  $P < 0,02$ ). Однако в целом демографические факторы не оказывают на течение некротического панкреатита столь сильного влияния, как ССВР.

Анализ результатов применения малоинвазивных хирургических методов показал следующее. Выполнение лапароскопии с дренированием брюшной полости при асептическом некротическом панкреатите необходимо в очень ограниченном числе случаев. Выполненное в отсутствие большого количества свободной жидкости дренирование сопровождается ростом частоты гнойных осложнений в 4 раза и, вследствие этого, – ростом масштабов поражения, оперативной активности и койко-дня. Риск летального исхода увеличивается более чем в 3 раза (до 29%) - не только из-за увеличения числа гнойных осложнений, но и из-за непосредственного отрицательного влияния вмешательства на состояние части пациентов (рис. 6).

Исследование также показало, что противопоказания к лапароскопии при некротическом панкреатите должны быть расширены и включать имевшие место в

предшествующий период эпизоды нестабильности гемодинамики в сочетании с коагулопатией и/или тромбоцитопенией, говорящие о наличии ДВС с начальными или манифестированными органными повреждениями (рис. 7).



— Рис. 6. Кривые выживаемости пациентов без большого количества свободной жидкости в брюшной полости.

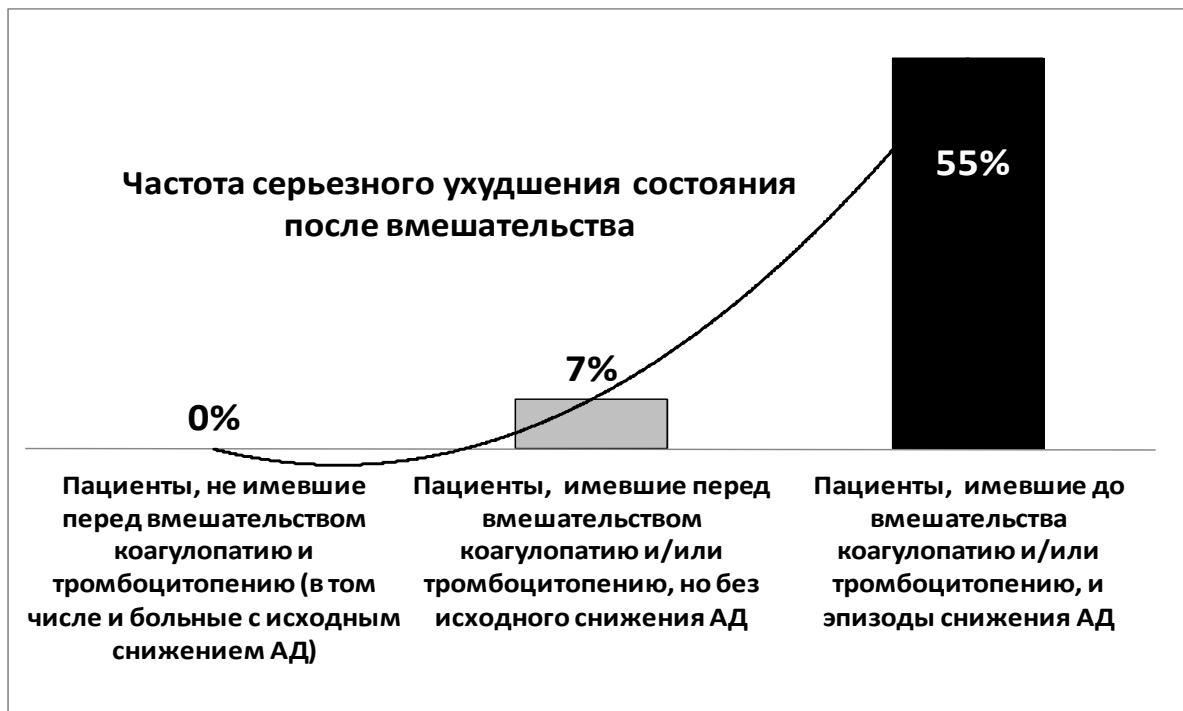


Рис. 7. Риск выполнения лапароскопии.

Несмотря на стабилизацию состояния перед вмешательством, выполнение лапароскопии больным с такими симптомами связано с риском отрицательной динамики состояния в 11 раз более высоким, чем у остальных пациентов. Первичным фактором, обуславливающим системные нарушения и последующие риски вмешательств, является наличие у пациента выраженного ССВР. На его фоне происходит развитие ДВС с критическим ухудшением перфузии жизненно-важных органов, одним из проявлений которого может стать гипотония. В начальных стадиях этого патологического процесса гемодинамика еще может быть стабилизирована, но все системы поддержания гомеостаза работают с огромным напряжением, вследствие чего любое агрессивное воздействие, даже малоинвазивное, может привести к срыву.

Было выявлено, что после выполнения лапароскопии нарастание гипокоагуляции и тромбоцитопении, обусловленное дополнительной нагрузкой на системы гемостаза, происходит в большинстве случаев. Однако у больных, имевших до вмешательства сочетание эпизодов гипотонии и коагулопатии, оно выражено максимально, и только у них после лапароскопии наблюдается прогрессирование органной дисфункции, свидетельствующее о развитии блока микроциркуляции. Наличие в период до выполнения лапароскопии нарушений гемостаза при стабильной гемодинамике определяет невысокий (7%) риск ухудшения состояния. Наличие купированного эпизода гипотонии без расстройств гемостаза (обычно вследствие имеющейся у пациента до начала интенсивной терапии гиповолемии) не ассоциировано с ДВС, и поэтому не влияет на риск вмешательства.

Образование ограниченных скоплений жидкости при остром некротическом панкреатите не связано с развитием ССВР, и в отсутствие инфицирования не влияет на риск ПОН и неблагоприятного исхода. В связи с этим основанием для проведения эвакуации ограниченных асептических скоплений могут служить риски компрессии органов, нагноений, увеличение времени пребывания больных в стационаре при отсутствии самостоятельной редукции скоплений, а также риск развития псевдокист ПЖ, но не необходимость быстрой эвакуации скоплений.

Однако оказалось, что увеличение риска инфекционных осложнений при формировании отграниченных скоплений жидкости не может обосновывать необходимость их эвакуации, так как минимальной частотой нагноений (6%) сопровождается консервативное лечение. Пункции увеличивают ее до 22%, а дренирование скоплений - до 67%. Компрессия органов является показанием к применению пункций, но наблюдается она в редких случаях - в основном при

скоплениях очень большого размера (более 1000 см<sup>3</sup>), обычно сдавливающих желудок и двенадцатиперстную кишку, реже - желчные протоки (рис. 8).

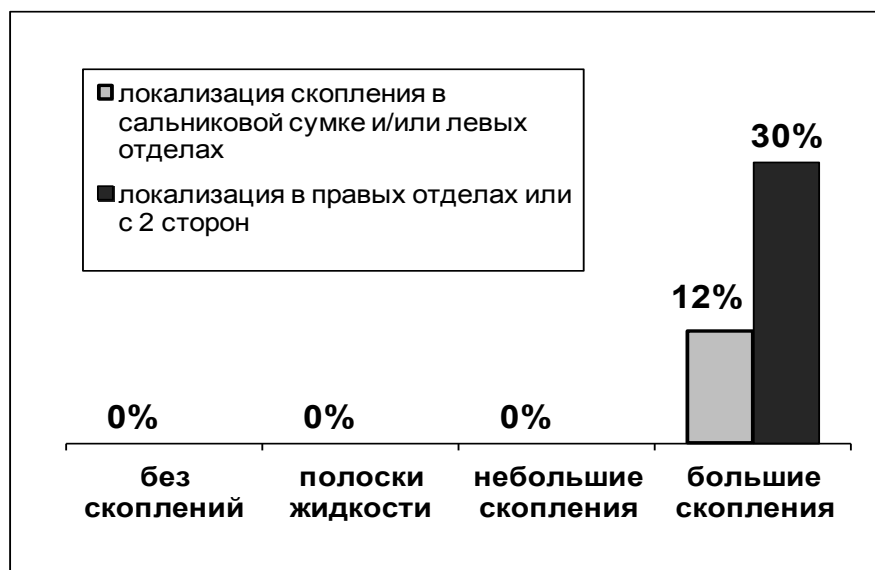


Рис. 8. Частота развития компрессии желудка или ДПК.

Анализ динамики скоплений показал, что их редукция при применении пункций происходит немногим чаще, чем при консервативном лечении (в 62% случаев против 54%). Вероятность редукции тем меньше, чем больше размеры скопления. При консервативной терапии она гораздо ниже в случаях правосторонней локализации жидкостных образований. Следует особо отметить, что редукция скоплений происходит только при купировании ССВР. Оценка отдаленных результатов показала, что пункционный метод не снижает и частоту развития псевдокист: при УЗИ через 4-6 месяцев в большинстве случаев скопления не выявлялись даже при их правосторонней локализации и консервативном лечении. Частота развития псевдокист ПЖ в исходе острого некротического панкреатита зависела не от исходных размеров скоплений, а от их динамики на фоне лечения в стационаре: 0% при положительной динамике, 17% - при отсутствии рассасывания на фоне консервативного лечения и 50% - при отсутствии редукции на фоне пункций.

Таким образом, пункционное лечение ограниченных асептических жидкостных скоплений у пациентов с острым некротическим панкреатитом является необходимым достаточно редко, обычно при формировании скоплений очень большого размера, что характерно для их правосторонней локализации. Дренирование скоплений не целесообразно, оно сопровождается значительным повышением риска нагноений (рис. 9).

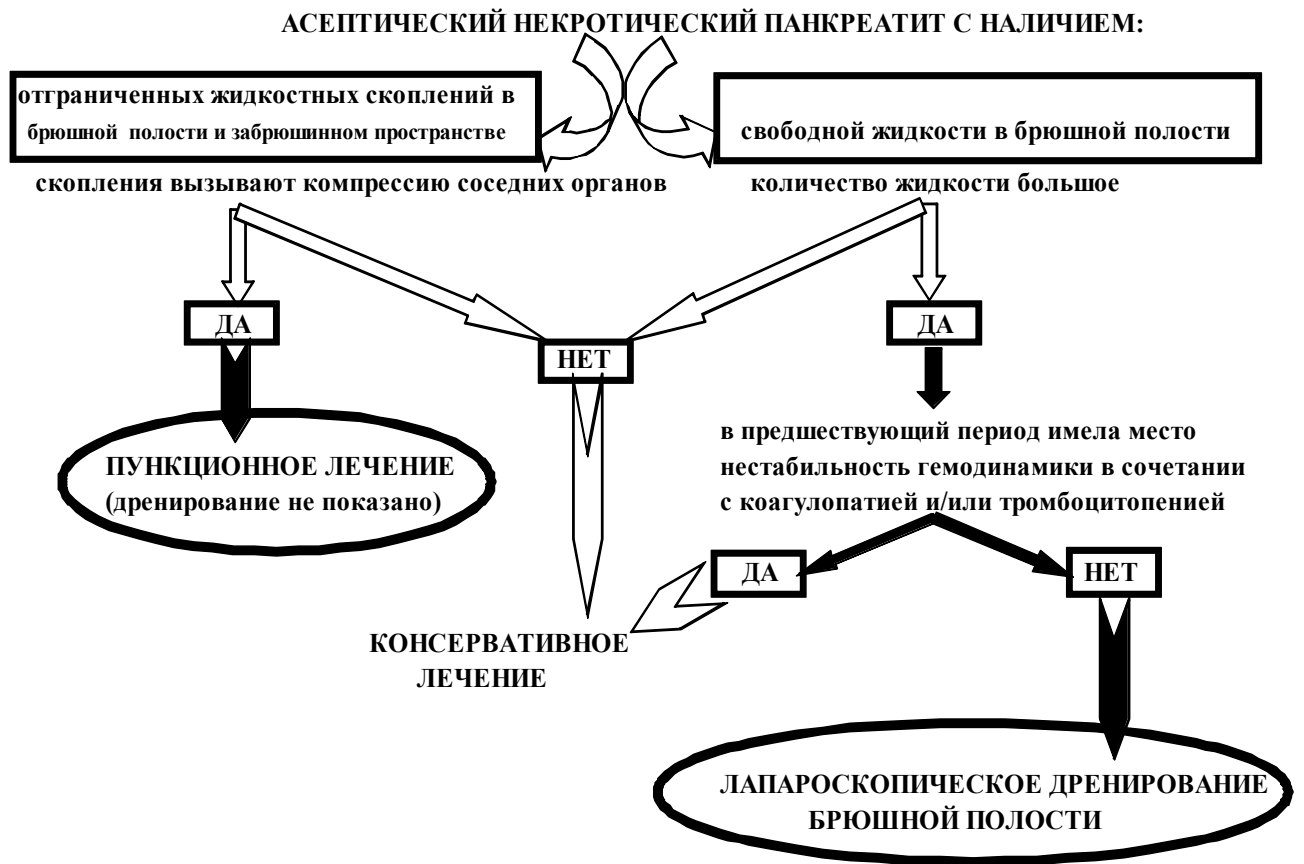
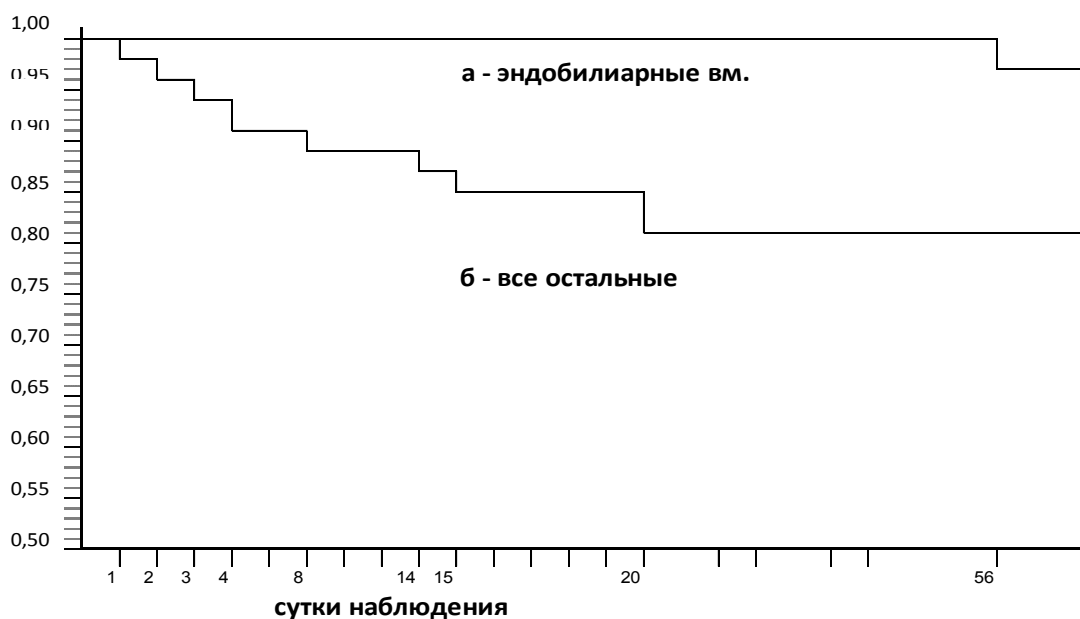


Рис. 9. Алгоритм малоинвазивного лечения больных с асептическими жидкостными скоплениями.

Частой проблемой при остром некротическом панкреатите является развитие гипертензии в желчных протоках, при этом ее ранняя диагностика и определение причин развития бывают затруднены почти в половине случаев. Проведенное исследование позволило получить критерии верификации наличия билиарной гипертензии у больных и показало, что внутрипротоковая патология является ее причиной только в трети случаев, гораздо чаще она бывает вызвана компрессией желчных протоков воспалительными инфильтратами. О билиарной гипертензии у пациента с острым некротическим панкреатитом свидетельствует наличие хотя бы одного из трех признаков: дилатация желчных протоков, увеличение желчного пузыря более 120 мм в длину и гипербилирубинемия за счет прямой фракции (специфичность такого критерия 99%, чувствительность 96%, хотя чувствительность каждого из трех признаков в отдельности много ниже).

При холедохолитиазе или стенозе БДС протоковая патология является причиной и билиарной гипертензии, и панкреатита. У таких больных динамика лабораторных показателей и клинические результаты лечения свидетельствуют о более высокой по сравнению с дренированием желчного пузыря эффективности

эндобилиарных вмешательств в купировании как механической желтухи, так и непосредственно острого панкреатита (рис. 10). При их выполнении были ниже масштабы поражения, частота развития ПОН (на 34%), инфекционных осложнений (на 18%), койко-день (на 2 недели) и летальность (на 14%). Перенесение эндобилиарных вмешательств до купирования панкреатита с выполнением холецистостомии на 1 этапе ухудшает результаты лечения. Холецистостомия позволяет разрешить билиарную гипертензию, но переносит вопрос о лечении патологии желчных протоков, при этом могут сохраняться причины прогрессирования панкреонекроза.



**Рис. 10. Кривые выживаемости пациентов с патологией желчных протоков: а - с первичным выполнением ЭПСТ, литоэкстракции, б - без декомпрессии протоков или с холецистостомией.**

При соблюдении мер предосторожности эндобилиарные манипуляции не сопровождаются высоким риском серьезных осложнений (рис. 11).

Если билиарная гипертензия у больного с некротическим панкреатитом вызвана сдавлением протоков, и исходное состояние пациента не является тяжелым, результаты лечения лучше при дренировании желчного пузыря. Противопоказания к холецистостомии должны включать имевшую место нестабильность гемодинамики в сочетании с коагулопатией и/или тромбоцитопенией. Вмешательство при таких симптомах сопровождается ухудшением состояния в 85% случаев. Необходимость холецистостомии у пациентов в тяжелом состоянии должна рассматриваться индивидуально, так как достоверное улучшение результатов лечения в таких случаях

отсутствует (рис. 12, 13).

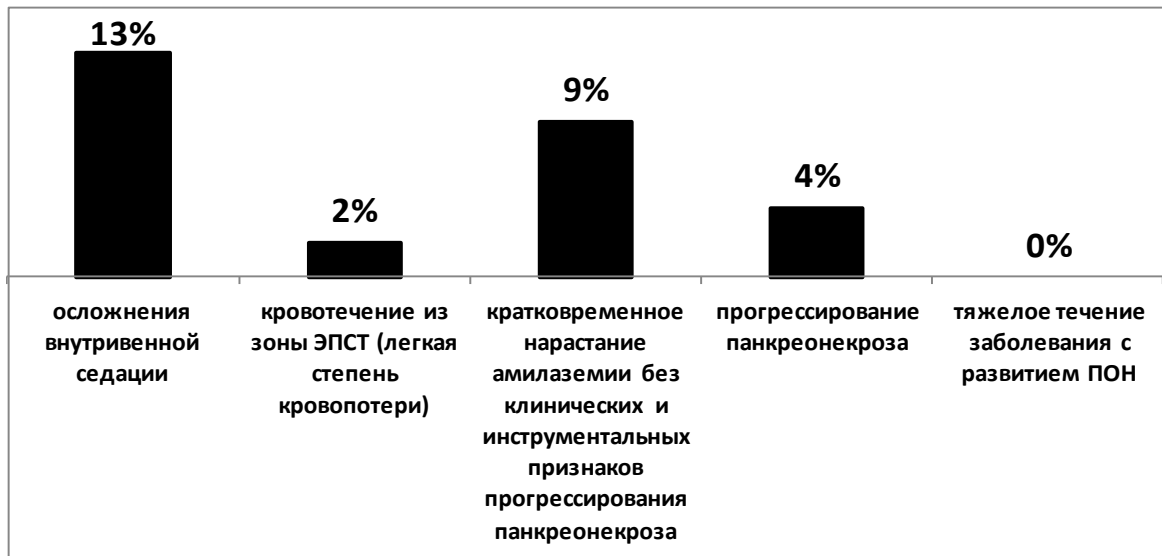


Рис. 11. Частота осложнений эндобилиарных вмешательств.

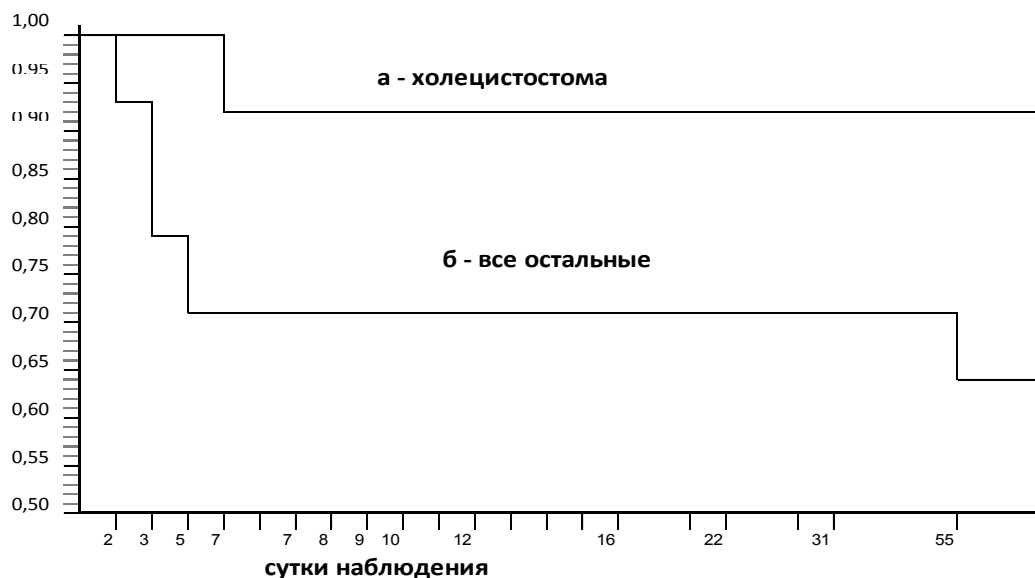


Рис. 12. Кривые выживаемости пациентов со сдавлением протоков и исходным состоянием средней тяжести: а - с первичным выполнением холецистостомии, б - без декомпрессии протоков или с первичным выполнением эндобилиарных вмешательств ( $P < 0,05$ ).

При отсутствии в предшествующий период признаков ДВС с органическими нарушениями предпочтительно дренирование желчного пузыря под контролем УЗИ, сопряженного с наименьшим риском. Наличие увеличения размеров желчного пузыря менее 120 мм в длину и застойный характер его содержимого при остром некротическом панкреатите не является признаком желчной гипертензии и показанием к холецистостомии (рис. 14).

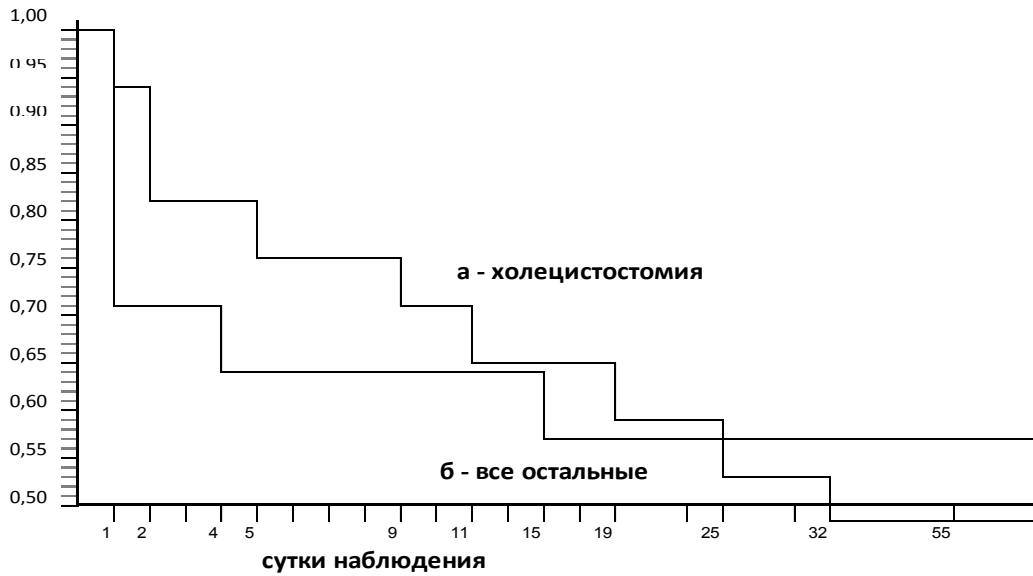


Рис. 13. Кривые выживаемости пациентов с исходно тяжелым состоянием.

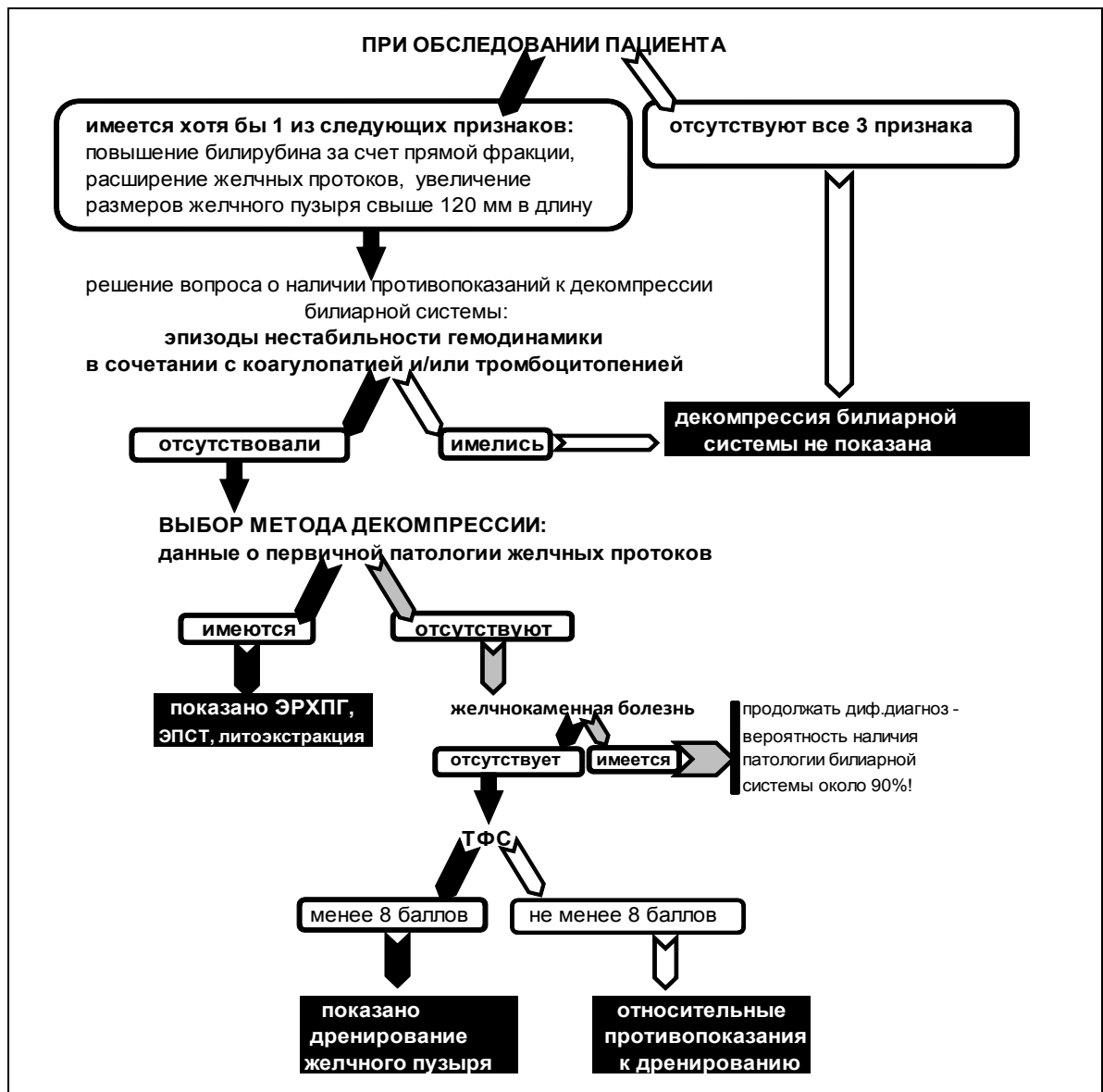


Рис. 14. Алгоритм применения декомпрессии билиарной системы.



Результаты проведенных исследований привели к выводу о необходимости внедрения в клиническую практику расширенных протоколов диагностики острого панкреатита, ориентированного на прогноз упреждающего лечения и эффективной профилактики жизнеугрожающих осложнений, особенно геморрагических, тромботических и инфекционных. Диагностические протоколы были изменены с упором на улучшение ранней диагностики и на настороженность к развитию госпитальной пневмонии, эрозивно-язвенного поражения ЖКТ и тромбогеморрагических осложнений. Изменения включали:

- Применение высокоинформативных инструментальных методов обследования сразу после поступления пациентов в стационар.
- Замену стандартной антибактериальной терапии на схему лечения госпитальной пневмонии при сроках ИВЛ более 24 часов.
- Включение ЭГДС в комплекс обязательного обследования в ранние сроки и применение блокаторов протоновой помпы парентерально независимо от ее результатов.
- Определение прокальцитонина у всех пациентов без клинического улучшения в начале второй недели заболевания. При положительном результате - решение вопроса о необходимости диагностических пункций либо оперативного лечения. Во всех случаях при подозрении на возможное развитие гнойных осложнений - замена антибактериальной терапии.
- Назначение прямых антикоагулянтов в профилактических дозах в целях профилактики венозных тромбозов и ДВС.
- Ограничение применения дренирующих малоинвазивных вмешательств в асептическую фазу заболевания. Лапароскопическое дренирование - только при скоплении большого количества свободной жидкости, пункции ограниченных асептических скоплений - лишь при наличии сдавления органов, дренирование желчного пузыря - при развитии билиарной гипертензии в отсутствие патологии желчных протоков. И, напротив, активное применение эндобилиарных вмешательств у больных с билиарной гипертензией, вызванной холедохолитиазом или стенозом БДС.
- Выполнение операций только в отсутствие предшествующих гемодинамических нарушений в сочетании с коагулопатией и тромбоцитопенией.
- Применение экстракорпоральной детоксикации при тяжелой интоксикации в самые ранние сроки заболевания.

Анализ показал, что после изменения тактики лечения произошло

существенное изменение величины и структуры летальности. Снижение летальности составило  $13\pm 5\%$  ( $P < 0,01$ , ДИ 4%-22%), а несколько факторов, ранее игравших большую роль в исходах, практически потеряли свое значение. Среди пациентов с летальным исходом частота правильной первичной диагностики выросла на 49%, задержка начала лечения происходила редко, уменьшение оперативной активности и адекватное назначение антибиотиков значительно - в 3 раза, снизило частоту гнойных осложнений. Благодаря профилактическим мерам сильно снизился и риск профузных кровотечений.

На первое место по значимости в танатогенезе вышел ДВС-синдром, а на второе - госпитальная пневмония. Абсолютно во всех случаях развитие госпитальных пневмоний наблюдалось на фоне продленной ИВЛ, и их частота у пациентов с летальным исходом не демонстрировала тенденции к снижению, несмотря на то, что критичный для развития пневмонии срок продления ИВЛ увеличился с 1 до 5 суток (рис. 15). Благодаря внедрению новых протоколов качество диагностики и терапии пневмоний у пациентов с некротическим панкреатитом значительно улучшились, однако это не смогло улучшить ситуацию. ИВЛ продолжает оставаться сильнейшим и пока не устранимым фактором риска развития пневмонии.



**Рис. 15. Частота диагностики госпитальной пневмонии при летальном исходе некротического панкреатита (2015-2016 гг.)**

При этом развитие ИВЛ-ассоциированной пневмонии является непосредственным следствием ДВС, что делает роль последнего еще более значимой. Анализ показал, что после изменения лечебной тактики из всех значимых факторов танатогенеза сохранил свою роль именно синдром ДВС. Его вес в структуре причин

летальности вырос с 80% до 100% (рис. 16), более чем в половине случаев сопровождаясь геморрагическим синдромом и во всех 100% случаев сопровождаясь развитием ПОН, в частности - дыхательной недостаточности с необходимостью ИВЛ. К кардинальному улучшению ситуации с госпитальными пневмониями при остром панкреатите может вести только предупреждение необходимости ИВЛ, а это предполагает предупреждение ДВС и системных перфузионных нарушений, возникающих в ходе ССВР и вызывающих острый респираторный дистресс-синдром.

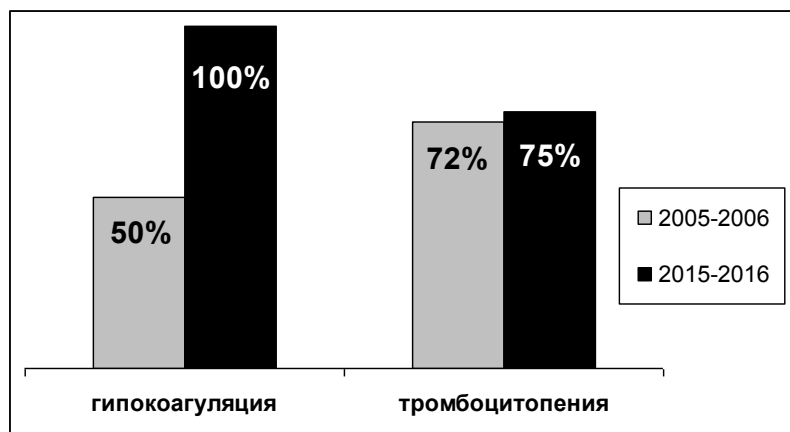


Рис. 16. Выявленные у пациентов с летальным исходом нарушения гемостаза.

Профилактическое назначение антикоагулянтов при наличии эффективности по отношению к венозным тромбозам не помогло предотвратить ДВС у наиболее тяжелого контингента больных с некротическим панкреатитом (рис. 17).

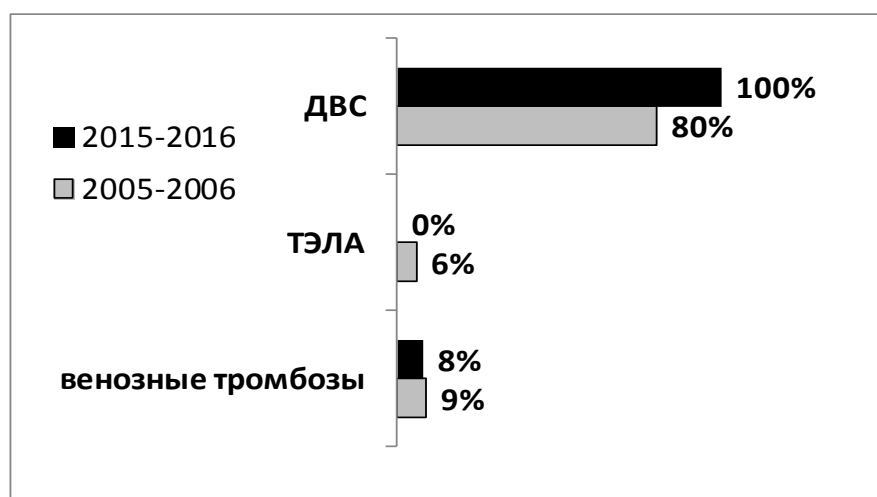
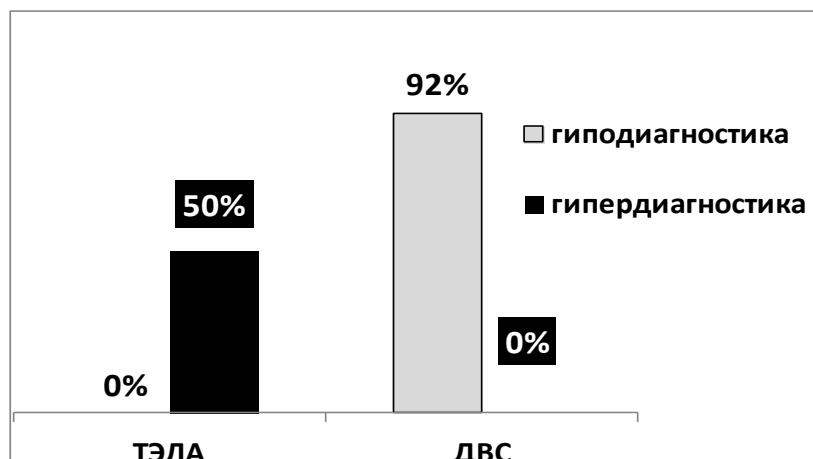


Рис. 17. Частота ВТЭО и ДВС у пациентов с летальным исходом.

И если высокие ранее риски профузных кровотечений на фоне ДВС были существенно снижены профилактикой острых язв и гнойных осложнений, то повлиять на частоту развития органной дисфункции, также являющейся следствием

ДВС, за 10 лет не удалось. Хотя ДВС имел место у 100% умерших больных, он был диагностирован только у 8%. Несмотря на очень невысокую роль тромбоэмболии в структуре причин летальности при остром некротическом панкреатите и огромную роль ДВС, хирурги и реаниматологи склонны бояться венозных тромбозов и игнорировать ДВС, что доказывают цифры гипер- и гиподиагностики (рис. 18).



**Рис. 18. Частота гипердиагностики и гиподиагностики осложнений, связанных с нарушениями гемостаза, у пациентов с летальным исходом.**

Был сделан вывод, что дальнейшее снижение летальности при некротическом панкреатите может быть достигнуто только профилактикой микроциркуляторных нарушений в самые ранние сроки. Причем эффективная коррекция системных нарушений невозможна, прежде всего, без применения методов их оценки и прогнозирования. Системное повышение проницаемости сосудистой стенки для протеинов и «утечка» плазменных белков также характерны для ССВР, как использующиеся в диагностике этого синдрома лихорадка и лейкоцитоз. В связи с этим, уровень сывороточных белков, и особенно, альбумина, который легко покидает внутрисосудистое русло при повышении проницаемости, может являться хорошим маркером системных микроциркуляторных нарушений. Достоинством такого маркера является его доступность при рутинном обследовании пациентов.

Изучение механизмов снижения концентрации альбумина крови у пациентов с острым панкреатитом показало, что, как правило, концентрация альбумина в экссудате брюшной полости прямо зависит от его концентрации в сыворотке (коэффициент линейной корреляции 0,62). Низкий уровень альбумина в выпоте не является благоприятным признаком, это либо следствие гипоальбуминемии, либо прямое следствие нахождения в экссудате протеолитических ферментов,

разрушающих белок. Выраженность воспалительного процесса в брюшной полости характеризует не абсолютная концентрация, а относительное содержание альбумина в выпоте, соответствующее степени проницаемости стенки сосудов.

Анализ связи между этим отношением ( $A_v/A_c$ ) и концентрацией альбумина сыворотки  $A_c$  (связь воспалительной экссудации и гипоальбуминемии) показал достоверную отрицательную линейную корреляцию параметров у большей части больных. Корреляция составила  $-0,95 \pm 0,04$  при благоприятном и  $-0,93 \pm 0,07$  при неблагоприятном исходе ( $p < 0,01$ ), то есть была очень высокой (рис. 19).

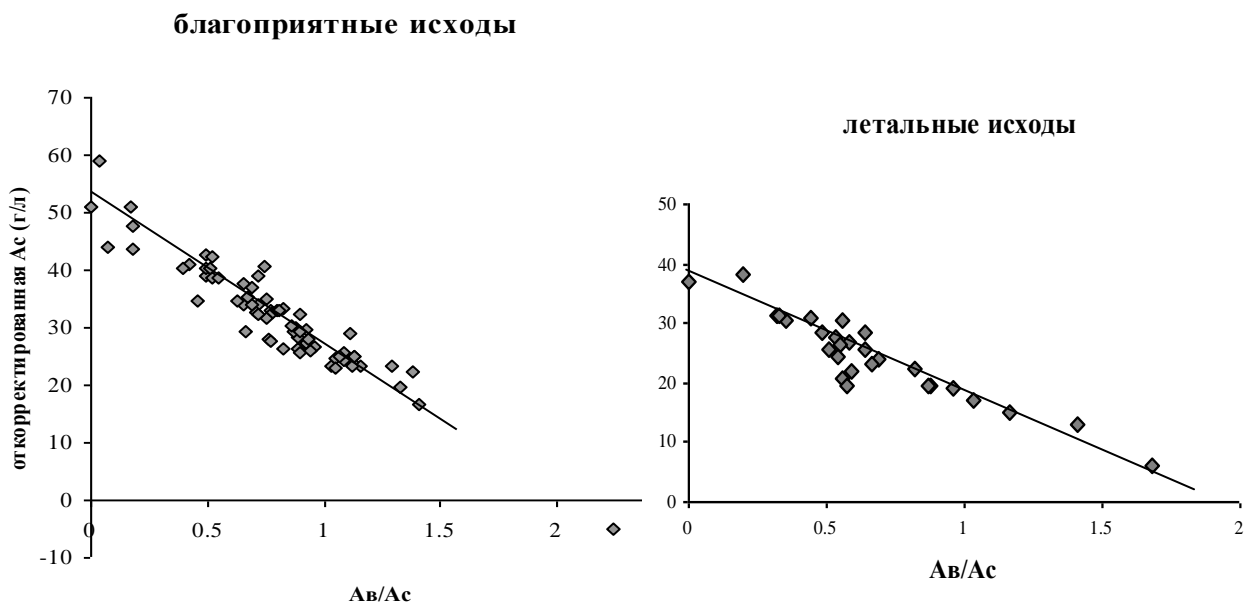


Рис. 19. Связь величин  $A_v/A_c$  и  $A_c$ .

Существование столь сильной линейной корреляции означает наличие реальной физической связи. Была предложена модель, объясняющая зависимость, которую выражает эмпирическая формула:  $A_c = a + v(A_v/A_c)$ . Показано, что выявленная зависимость может иметь место, только если основными механизмами изменения сывороточной концентрации альбумина являются экссудация - резорбция выпота и депонирование в интерстиции - обратное всасывание из тканей, а также если экссудация и генерализованная "капиллярная утечка" при остром некротическом панкреатите регулируются одинаковыми механизмами. Тогда сывороточная концентрация альбумина изменяется по экспоненциальному закону  $A_c(t) = C_0 \exp[ft]$ , а величины параметров  $f$ ,  $a$  и  $v$  характеризуют процессы экссудации, "капиллярной утечки", обратной резорбции альбумина и его катаболизма, и эта информация может помочь при лечении больного.

Дальнейший анализ показал, что для легкого панкреатита свойственны высокие значения концентрации альбумина, что говорит о полном отсутствии "капиллярной утечки". При тяжелом и среднетяжелом панкреатите уровень альбумина снижается, отражая нарастание перфузионных нарушений. На 4-5 сутки при среднетяжелом панкреатите уровень альбумина ниже, чем при легком, на 20,3 г/л ( $P < 0,001$ ), а при тяжелом – еще на 7,7 г/л ниже ( $P < 0,001$ ). Достоверные различия сохраняются в течение 3 недель. Таким образом, уровень альбумина действительно является индикатором тяжести системных нарушений (рис. 20).

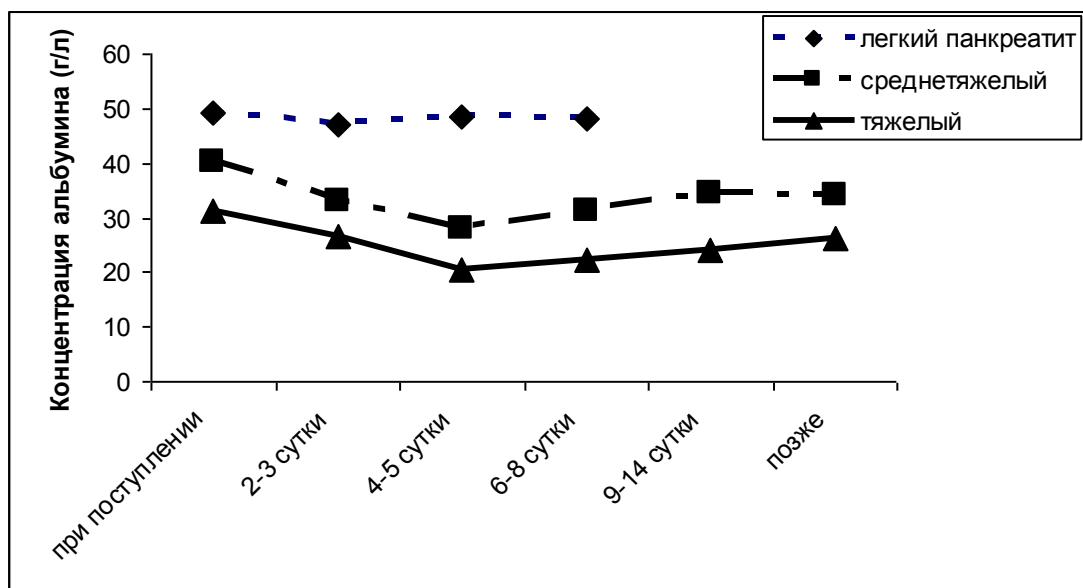


Рис. 20. Средние значения, до которых у пациентов снижается концентрация альбумина крови при разных формах панкреатита.

Значимая вероятность тяжелого течения острого панкреатита имеется у всех пациентов с уровнем альбумина ниже 44 г/л в первые трое суток и ниже 34-36 г/л на 4-14 сутки госпитализации. При этом у пациентов со значениями ниже 30 г/л при поступлении и ниже 20 г/л в последующие 2 недели вероятность тяжелого течения острого панкреатита превышает 80-90%. У больных с летальным исходом в первые 4-5 суток средние значения альбумина были ниже, чем у выздоровевших пациентов с тяжелым панкреатитом, - примерно на 10 г/л. Основной вклад в различия дают больные с ранним летальным исходом на фоне шока. Ранний прогноз летальных исходов, наступающих во второй фазе течения некротического панкреатита, по уровню альбумина невозможен. При тяжелом течении заболевания необходим постоянный контроль показателя. Прогностическое значение имеет степень ухудшения, даже если оно было кратковременным. Пока значение концентрации

альбумина у пациента остаются выше 30 г/л, это позволяет прогнозировать благоприятный исход, а регистрация значения ниже 14 г/л означает высокую вероятность летального исхода. В промежуточном интервале прогноз сделать нельзя. Изолированное, без учета других параметров, использование уровня альбумина для прогноза обладает низкой специфичностью.

Было выявлено, что хотя в целом степень снижения альбумина у больных коррелирует с выраженностью ССВР (коэффициент корреляции =  $-0,71 \pm 0,11$ ,  $P < 0,001$ ), у пациентов с наиболее неблагоприятным течением острого панкреатита имеются особенности. При развитии тяжелой ПОН характерно сильное уменьшение сывороточной концентрации альбумина даже при малом количестве признаков ССВР (рис. 21).

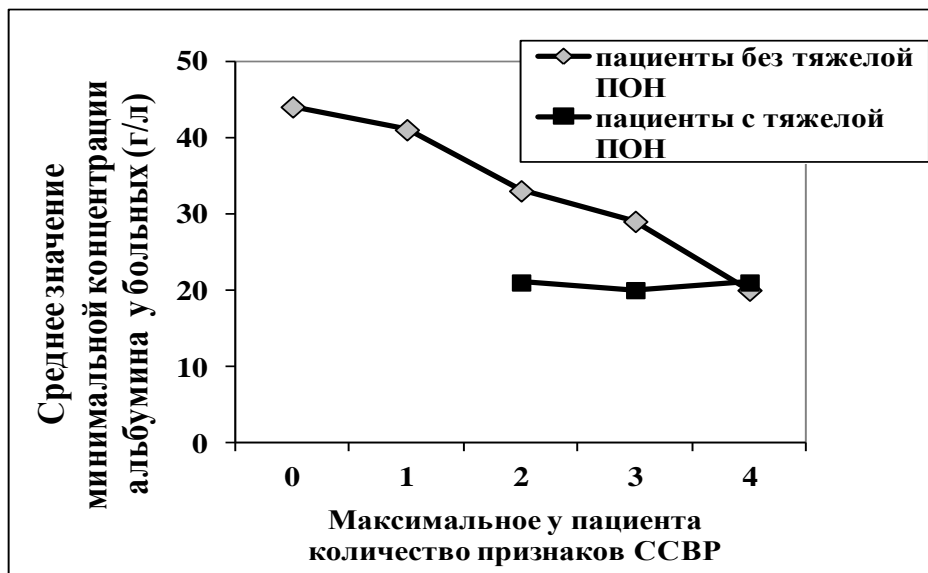


Рис. 21. Зависимость снижения сывороточной концентрации альбумина от выраженности клинических критериев ССВР.

Длительное нарушение сосудистой проницаемости при тяжелой ПОН приводит к необратимым потерям альбумина из-за его разрушения в интерстиции, в то время как у пациентов без тяжелой ПОН перераспределение альбумина в ткани носит обратимый характер, и восстановление после стихания ССВР происходит относительно быстро. Разработанная модель обратимого перераспределения альбумина из циркуляции в ткани и «третье пространство» описывает как раз такую ситуацию, и применима для пациентов с некротическим панкреатитом в отсутствие тяжелой ПОН (более 5 баллов по SOFA), развитие которой знаменует этап необратимых потерь альбумина и, одновременно, высокую вероятность необратимого повреждения жизненно-важных органов.

Таким образом, при остром некротическом панкреатите при одинаковых клинических проявлениях ССВР риск летального исхода имеют те пациенты, у которых сильны микроциркуляторные нарушения, а индикатором последнего является сильное падение концентрации альбумина. Учет степени гипоальбуминемии при разной выраженности ССВР и был положен в основу разработки прогностических критериев. Принципиальным для прогнозирования исхода некротического панкреатита является оценка риска тяжелой полиорганной недостаточности, так как высокий риск летального исхода имеют все больные с тяжелой ПОН (рис. 22).

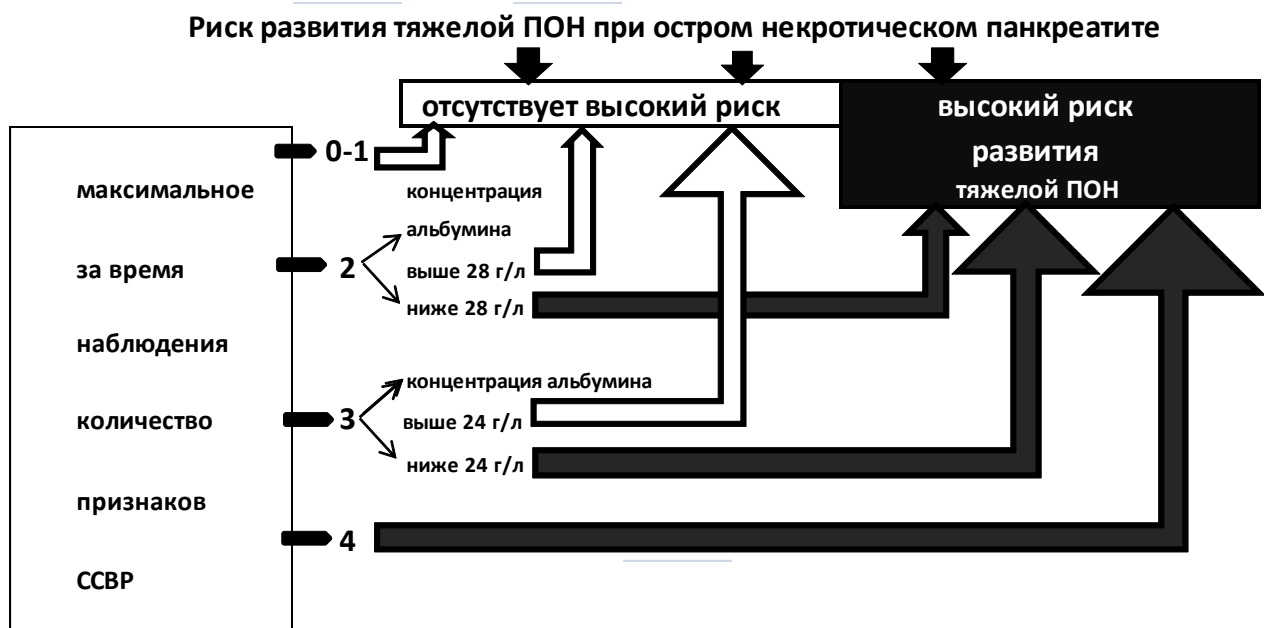


Рис. 22. Риск развития тяжелой ПОН при некротическом панкреатите.

Для практического использования удобно выделение 2 категорий риска неблагоприятного течения острого некротического панкреатита:

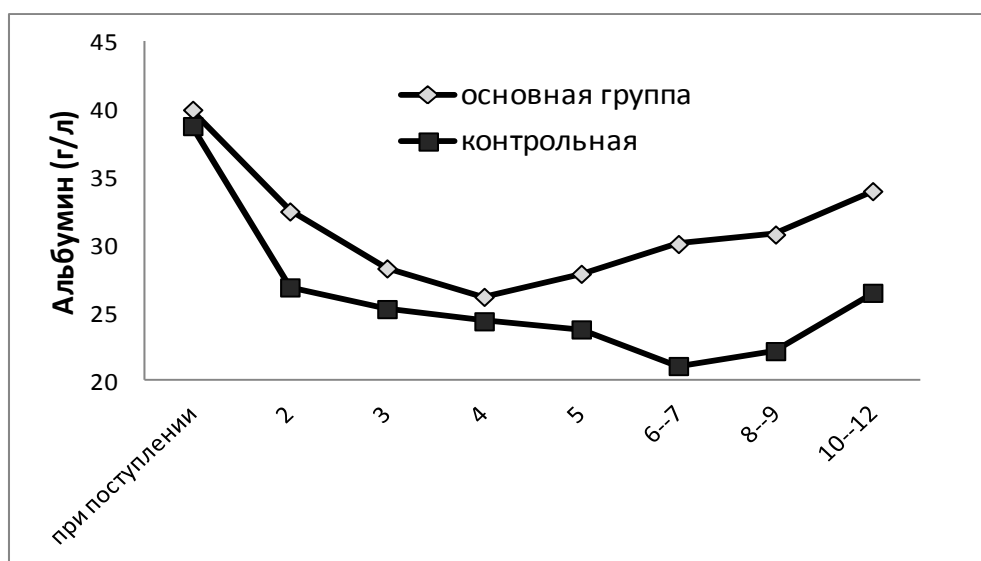
- **отсутствие высокого риска тяжелой ПОН** (риск не превышает 10%, в среднем около 2%).
- **высокий риск тяжелой ПОН** (риск превышает 70%) - имеется, если у пациента регистрировалось только 2 признака ССВР, но уровень альбумина крови снизился до значений ниже 28 г/л, или если регистрировалось только 3 признака ССВР, но уровень альбумина крови снизился до значений ниже 24 г/л, и если регистрировалось 4 признака ССВР.

Использование в качестве метода коррекции системных нарушений, связанных с развитием ССВР, антикоагулянтной терапии оказалось неэффективным. Мишенью



воздействия гепаринов является прокоагулянтное звено, а генез системных нарушений при ССВР включает генерализованное поражение эндотелия. В связи с этим была изучена возможность включения в комплексную терапию некротического панкреатита сулодексида – препарата, не только обладающего антитромботическим действием, но являющегося эндотелиопротектором. Сулодексид увеличивает резистентность эндотелиоцитов к повреждению, нормализует проницаемость и улучшает микроциркуляцию. Группу сравнения составили пациенты, при лечении которых применяли эноксапарин.

Была отмечена хорошая переносимость сулодексида. Ни в одном случае его введение не сопровождалось появлением геморрагического синдрома. Значимые различия результатов лечения в группах были выявлены у пациентов, поступавших в стационар без явлений тяжелой ПОН, но в различные сроки заболевания имевших высокий риск ее развития. У этой категории больных в большинстве случаев происходило серьезное снижение уровня альбумина крови, были характерны признаки гипокоагуляции и тромбоцитопения. Но при использовании в комплексной терапии сулодексида степень снижения сывороточного альбумина была заметно меньше, а восстановление начиналось раньше. То есть применение сулодексида позволяло существенно уменьшить выраженность "капиллярной утечки" и ускорить ее купирование (рис. 23, 24). Рост МНО наблюдался в основной группе только в первые дни заболевания, а в контрольной – более месяца, и только в контрольной группе регистрировались значения МНО выше 2 (рис. 25).



**Рис. 23. Динамика альбумина крови у пациентов, имевших высокий риск развития тяжелой ПОН.**

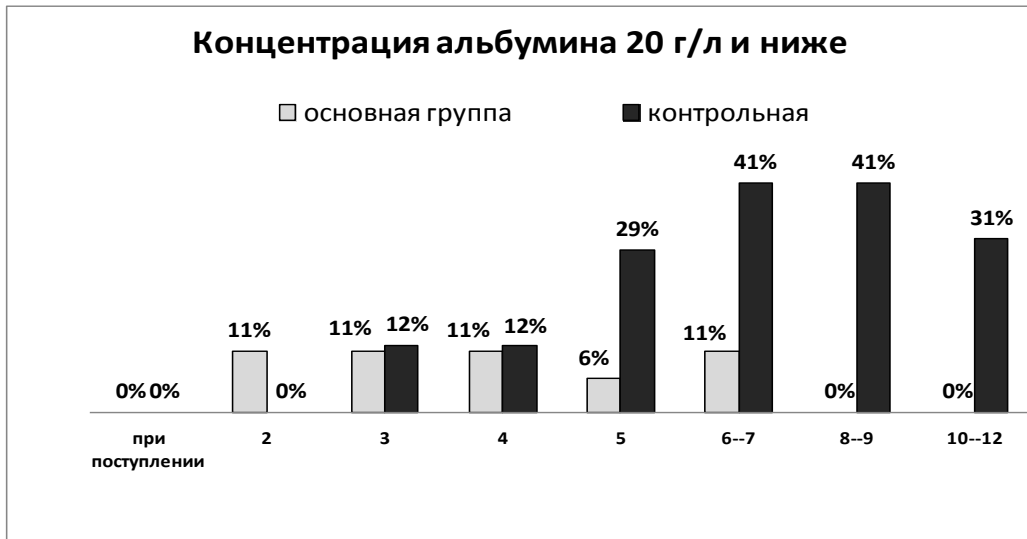
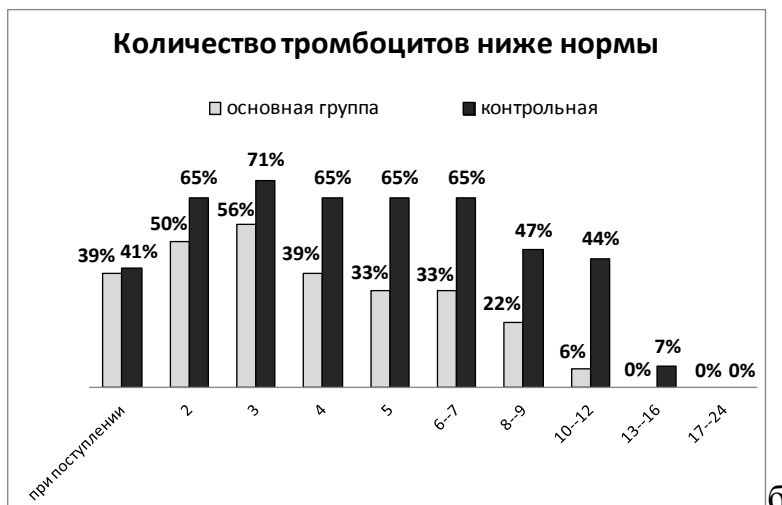


Рис. 24. Частота критического снижения альбумина крови у пациентов, имевших высокий риск развития тяжелой ПОН.



а



б

Рис. 25. Динамика показателей гемостаза (а - МНО, б - уровня тромбоцитов) у пациентов, имевших высокий риск развития тяжелой ПОН.

При этом прямые эффекты сулодексида и эноксапарина не включают увеличение МНО. Уменьшение количества больных с тромбоцитопенией в основной группе начиналось уже с 4 суток, а в контрольной – только с 8-9 суток. В контрольной группе почти у трети пациентов имело место снижение количества тромбоцитов ниже  $50 \cdot 10^9/\text{л}$  (до  $15 \cdot 10^9/\text{л}$ ), в основной группе такая глубокая тромбоцитопения не развилась ни в одном случае ( $P < 0,05$ ). Таким образом, при применении сулодексида наблюдалось более раннее купирование коагулопатии и менее выраженная и менее продолжительная тромбоцитопения. Но у больных, поступающих в стационар с развившейся тяжелой ПОН, то есть с критическими системными расстройствами микроциркуляции, применение сулодексида уже не позволило повлиять на динамику "капиллярной утечки" и расстройства гемостаза.

Сравнительный анализ клинических результатов лечения больных показал, что при использовании сулодексида удалось значительно снизить тяжесть системных проявлений острого панкреатита (табл. 2).

Таблица 2

### Развитие ПОН в основной и контрольной группах

Группа, количество больных	Тяжесть развившейся ПОН по SOFA	Продолжительность ПОН (сут)	Развитие ПОН на фоне лечения при исходном ее отсутствии
Основная (сулодексид) 30	<b><math>5,8 \pm 0,5</math></b> (от 4 до 12)	<b><math>3,2 \pm 0,6</math></b> (от 1 до 8)	<b>12,5%</b>
Контрольная (эноксапарин) 30	<b><math>6,7 \pm 0,8</math></b> (от 2 до 15)	<b><math>6,7 \pm 1,5</math> *</b> (от 1 до 30)	<b>41%</b>

Основной эффект также наблюдался у пациентов, поступавших в стационар без тяжелой ПОН, но в различные сроки заболевания имевших высокий риск ее развития (рис. 26-28). У них при применении сулодексида ПОН развивалась на фоне лечения почти в 4 раза реже ( $18 \pm 12\%$  против  $70 \pm 15\%$ ,  $P < 0,05$ , ДИ 10%-94%) и продолжалась по времени в 2,7 раз меньше ( $3 \pm 0,8$  против  $8 \pm 2,1$  суток,  $P < 0,05$ ), а тяжелая ПОН развивалась почти в 7 раз реже ( $6 \pm 6\%$  против  $41 \pm 12\%$ ,  $P < 0,04$ , ДИ 8%-63%). Частота инфекционных абдоминальных осложнений была ниже в 3 раза, пневмоний - в 2,4 раза, панкреатогенного сахарного диабета – в 3,2 раза. Тромбогеморрагических осложнений в основной группе не было, в контрольной они развивались у каждого третьего пациента. Летальность была ниже в 4 раза, а срок госпитализации ниже на 8

суток ( $P < 0,04$ ).

При этом у пациентов, поступающих в стационар с уже развившейся тяжелой ПОН, использование сулодексида не приводило к улучшению результатов лечения.

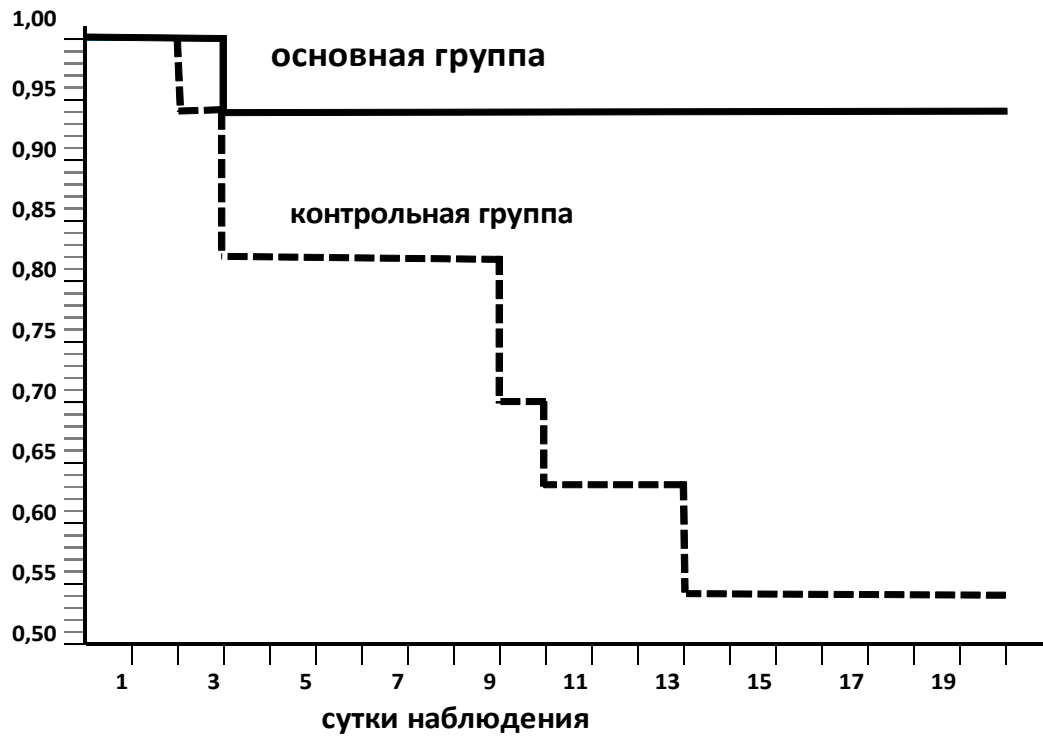


Рис. 26. Кумулятивный вес больных без развития тяжелой ПОН на фоне лечения. Пациенты с высоким риском ее развития. Различия групп достоверны ( $P < 0,04$ ).

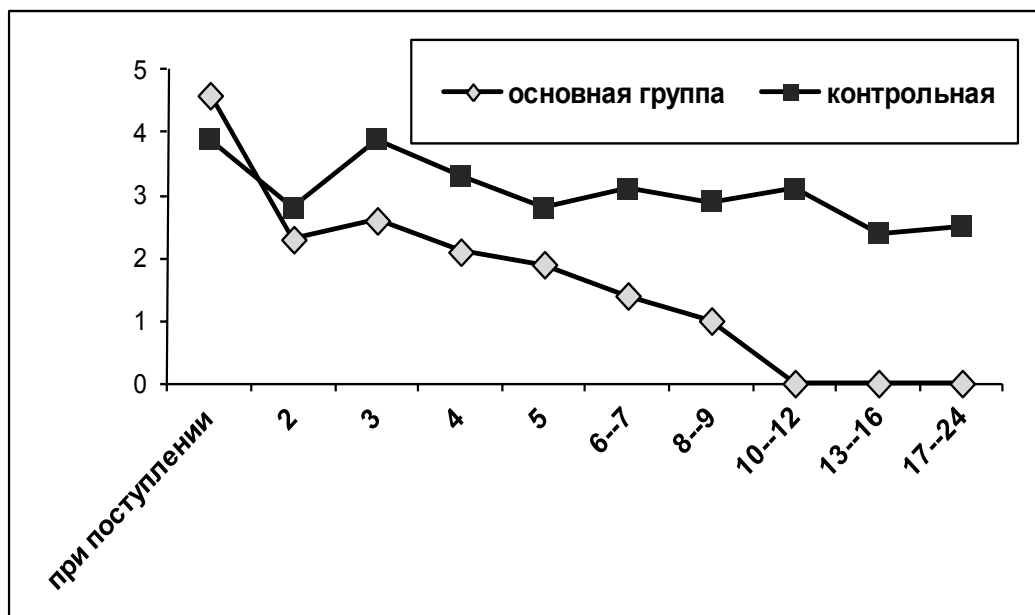


Рис. 27. Тяжесть ПОН в баллах у пациентов, имевших высокий риск развития тяжелой ПОН.

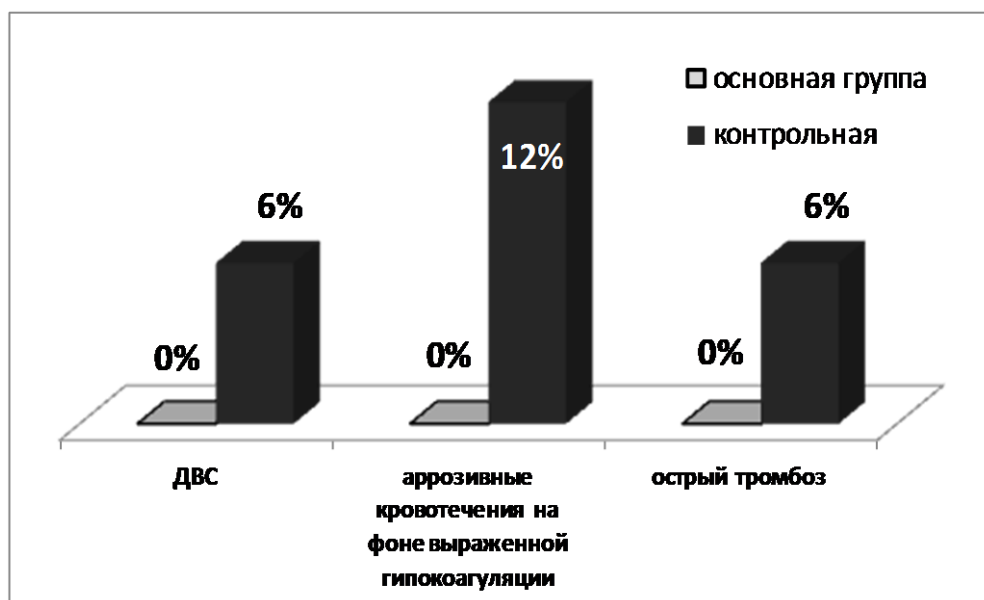


Рис. 28. Частота тромбгеморрагических осложнений у пациентов, имевших высокий риск развития тяжелой ПОН.

Только своевременное назначение сулодексида позволяет быстрее купировать коагулопатию и «капиллярную утечку», предотвратить развитие тромбгеморрагических осложнений и значительно снизить частоту развития, выраженность и продолжительность ПОН. Это приводит к заметному снижению частоты осложнений, летальности, а также сроков госпитализации.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение многих лет в публикациях, посвященных острому некротическому панкреатиту, подчеркивается мысль, что лечение этого заболевания должно носить упреждающий характер. Необходимо предупреждать развитие полиорганных повреждений, кровотечений, госпитальной пневмонии и других тяжелых осложнений, а не лечить их. Проведенное исследование показало ведущую роль системной воспалительной реакции, индуцирующей ДВС и повреждения эндотелия, в развитии ПОН и жизнеугрожающих осложнений при остром некротическом панкреатите, и возможность их предотвращения. Раннее назначение эндотелиопротектора, позволяя воздействовать на ключевое звено формирования перфузионных расстройств и не допустить осложнений, делающих прогноз неблагоприятным, эффективно работает в концепции упреждающей терапии. Такое "усиление" терапии острого некротического панкреатита вместе с серьезным ограничением любых оперативных вмешательств в асептическую фазу заболевания, предупреждает прогрессирование перфузионных расстройств, ведущих к ПОН, и существенно улучшает результаты лечения.

## ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимым фактором риска тяжелого течения острого некротического панкреатита является развитие у больного синдрома системной воспалительной реакции. ССВР обуславливает запуск генерализованных микроциркуляторных расстройств, следствием которых являются не только синдром "капиллярной утечки" и экссудативные процессы, но и прогрессирующее диссеминированное внутрисосудистое свертывание с развитием необратимого нарушения перфузии жизненно-важных органов и их повреждения. Степень риска развития тяжелой полиорганной недостаточности и летального исхода, а также риски хирургических вмешательств, даже малоинвазивных, находятся при остром некротическом панкреатите в прямой зависимости от выраженности ССВР.

2. Тактика лечения больных с асептическим деструктивным панкреатитом должна быть максимально консервативной и включать применение малоинвазивных хирургических методов в строго ограниченном числе случаев. Даже наименее инвазивные дренирующие мероприятия могут играть отрицательную роль, способствуя инфицированию панкреонекроза и/или ухудшению состояния больных. Консервативная терапия должна носить упреждающий характер и у всех пациентов с развившимся ССВР включать адекватную профилактику абдоминальных инфекционных осложнений, пневмоний, язвообразования, венозных тромбозов, ДВС-синдрома. Ключевое значение имеет терапия и профилактика прогрессирования перфузионных расстройств.

3. Выполнение лапароскопии с дренированием показано только при большом количестве свободной жидкости в брюшной полости. Противопоказания к этой манипуляции должны включать имевшую место в предшествующий период нестабильность гемодинамики в сочетании с коагулопатией и/или тромбоцитопенией даже после полной нормализации гемодинамических показателей. Это сочетание свидетельствует о наличии у больного синдрома ДВС с начальными или манифестированными органными повреждениями, на фоне которых даже малоинвазивные вмешательства, вызывая дополнительную нагрузку на системы гемостаза, могут вести к ускорению прогрессирования ДВС, необратимому блоку микроциркуляции и усугублению ПОН.

4. Пункции ограниченных асептических скоплений показаны лишь при наличии признаков сдавления соседних органов. В отсутствие признаков компрессии органов пункционное лечение не целесообразно, так как не позволяет снизить частоту

гнозных осложнений и риск развития псевдокист поджелудочной железы. Дренирование ограниченных жидкостных скоплений следует применять только в случаях крайней необходимости, так как оно сопровождается значительным повышением риска инфицирования.

**5.** Показанием к эндобилиарному вмешательству при остром некротическом панкреатите является наличие билиарной гипертензии на фоне патологии желчных протоков. Отсутствие декомпрессии билиарной системы у таких больных или перенесение транспапиллярных операций на 2 этап лечения приводит к ухудшению его результатов. Показания к дренированию желчного пузыря при остром некротическом панкреатите ограничены случаями сдавления желчных протоков извне у пациентов с исходно не высокой тяжестью состояния. Предпочтительно использование наименее инвазивного метода - холецистостомии под контролем УЗИ. При наличии в предшествующий период нестабильности гемодинамики в сочетании с коагулопатией и/или тромбоцитопенией дренирование желчного пузыря противопоказано.

**6.** Основным механизмом обратимого снижения сывороточной концентрации альбумина при остром некротическом панкреатите является перемещение в интерстиций и экссудат из-за развития синдрома "капиллярной утечки". При тяжелых перфузионных расстройствах становится значимым необратимый механизм ускоренного разрушения белка. Вследствие этого уровень альбумина сыворотки является индикатором тяжести связанных с ССВР системных нарушений. О риске развития у пациента с острым некротическим панкреатитом тяжелой полиорганной недостаточности, определяющей прогноз исхода заболевания, свидетельствует сильное снижение сывороточной концентрации альбумина, неадекватное клинической выраженности ССВР.

**7.** Риск развития полиорганной недостаточности при остром некротическом панкреатите находится в прямой зависимости от выраженности у больного системной воспалительной реакции. Вероятность летального исхода имеется только при тяжелой ПОН (более 5 баллов по SOFA), риск развития которой может быть оценен по степени снижения сывороточного альбумина при определенном количестве признаков ССВР.

**8.** В целях коррекции системных перфузионных нарушений при остром некротическом панкреатите может быть использован сулодексид. Его своевременное применение позволяет быстрее купировать коагулопатию и синдром «капиллярной

протечки», предотвратить развитие тромбо-геморрагических осложнений и значительно снизить частоту развития, выраженность и продолжительность ПОН. Это приводит к достоверному уменьшению летальности и сроков госпитализации пациентов.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**1.** При динамическом обследовании пациентов с острым некротическим панкреатитом целесообразным является контроль выраженности ССВР и уровня сывороточного альбумина, позволяющий прогнозировать течение заболевания. У всех пациентов с ССВР имеется риск развития полиорганной дисфункции, тромбозов, геморрагических осложнений и пневмонии, и требуется соответствующая профилактика. Высокий риск развития тяжелой ПОН (более 5 баллов по SOFA) имеется, если за время наблюдения количество признаков ССВР достигало 2, и регистрировался уровень альбумина крови ниже 28 г/л, если количество признаков достигало 3 и уровень альбумина снижался ниже 24 г/л, и если количество признаков ССВР у пациента достигало 4 независимо от степени снижения сывороточного альбумина. Наиболее высок этот риск у пациентов пожилого возраста и у больных с ожирением. Риск летального исхода появляется только при развитии тяжелой ПОН, и превышает в этом случае 50%.

Предупреждение развития тяжелой ПОН требует использования в комплексной терапии методов коррекции системных перфузионных нарушений.

**2.** Базовая терапия острого некротического панкреатита в отсутствие гнойных осложнений должна включать назначение октреотида, ингибиторов протонной помпы, спазмолитиков, антибиотиков первого ряда и адекватной инфузионной терапии, обеспечивающей детоксикацию и нормализацию ОЦК для предупреждения централизации кровообращения и функционального блока микроциркуляции. Дополнительная терапия требуется тем пациентам, у которых развивается синдром системной воспалительной реакции.

**3.** Всем больным с острым некротическим панкреатитом, у которых развивается ССВР, для профилактики и своевременной диагностики госпитальной пневмонии необходимо:

- выполнение рентгенографии грудной клетки после госпитализации и повторно при отсутствии положительной динамики состояния и если пациент переводится на ИВЛ,
- мониторинг газов артериальной крови,



- замена стандартной антибактериальной терапии на препараты резерва (согласно протоколам, принятым в стационаре) при сроках ИВЛ более 24 часов независимо от результатов рентгенологического исследования,

- регулярные санационные бронхоскопии с забором материала на микробиологические исследования при сроках ИВЛ более 24 часов,

- трахеостомия - при прогнозировании длительной ИВЛ.

В случаях развития системных перфузионных нарушений риск госпитальной пневмонии остается крайне высоким даже при использовании всех профилактических мер.

**4.** Всем больным с острым некротическим панкреатитом, у которых развивается ССВР, для профилактики и своевременной диагностики эрозивно-язвенного поражения ЖКТ необходимо:

- выполнение ЭГДС в ранние сроки,

- применение блокаторов протонной помпы парентерально независимо от результатов ЭГДС.

Проведение профилактики язвообразования позволяет существенно уменьшить частоту развития желудочно-кишечных кровотечений у пациентов.

**5.** Риск гнойных абдоминальных осложнений при остром некротическом панкреатите наиболее высок у пациентов с ограниченными жидкостными скоплениями в брюшной полости и забрюшинном пространстве и в случаях выполнения инвазивных манипуляций, таких как пункции и лапароскопия, однако не является нулевым и при их отсутствии. Всем больным с острым некротическим панкреатитом, независимо от развития ССВР, для профилактики и своевременной диагностики гнойных абдоминальных осложнений необходимо:

- при отсутствии четкого клинического улучшения в начале второй недели заболевания определять прокальцитонин,

- замена стандартной антибактериальной терапии на препараты резерва (согласно протоколам, принятым в стационаре) сразу при подозрении на возможное развитие гнойных абдоминальных осложнений - до микробиологического подтверждения их наличия.

**6.** Всем больным с острым некротическим панкреатитом, у которых развивается ССВР, необходима профилактика и своевременная диагностика развития ДВС-синдрома. Для профилактики важна адекватная инфузионная терапия. Назначение антикоагулянтов обеспечивает профилактику венозных тромбозов, но не

обеспечивает адекватную профилактику ДВС. Подозревать развитие ДВС-синдрома следует у всех пациентов с острым некротическим панкреатитом при развитии тромбоцитопении и/или коагулопатии на фоне классических субсиндромов ДВС (дыхательная недостаточность, острая почечная и печеночная недостаточность, эрозивноязвенное поражение ЖКТ, диффузная кровоточивость слизистых оболочек). Углубленное лабораторное обследование необходимо для уточнения фазы ДВС.

7. При диагностике ДВС необходимо введение больших объемов свежезамороженной плазмы, применение плазмафереза, в III фазу ДВС обязательно введение антифибринолитических препаратов (ингибиторов протеаз - контрикала, трасилола, гордокса). Гепаринотерапия при наличии коагулопатии потребления должна использоваться только для прикрытия трансфузий, начиная со II фазы ДВС риски гепаринотерапии превышают ее пользу.

8. Всем больным с острым некротическим панкреатитом, у которых имеется ССВР, кроме пациентов, поступивших в стационар с уже развившейся тяжелой ПОН, с целью профилактики микроциркуляторных расстройств и ДВС целесообразно назначение сулодексида. Начало терапии в максимально ранние сроки позволяет быстрее купировать синдром «капиллярной утечки», предотвратить развитие тромбгеморрагических осложнений и значительно снизить частоту развития, выраженность и продолжительность ПОН. Применение сулодексида в дозе 600 ЛЕ в сутки при лечении пациентов с острым некротическим панкреатитом является безопасным и не сопровождается геморрагическими осложнениями.

9. Использование при лечении пациентов с асептическим некротическим панкреатитом малоинвазивных дренирующих методов показано в строго ограниченном числе случаев:

- лапароскопическое дренирование БП показано только при выявлении во время УЗИ большого количества свободной жидкости, и дренажи следует удалять сразу после прекращения сильной экссудации,

- при сочетании эпизодов нестабильности гемодинамики с коагулопатией и/или тромбоцитопенией даже после полной нормализации гемодинамических показателей выполнение лапароскопии противопоказано,

- пункционное лечение ограниченных асептических жидкостных скоплений показано только при компрессии ими соседних органов, дренирование скоплений не целесообразно из-за значительного повышения риска инфицирования,

- пункционный метод не имеет противопоказаний со стороны состояния

пациента.

Высокий риск компрессии органов имеется только при формировании скоплений очень больших размеров. Отсутствие положительной динамики на фоне пункционного лечения указывает на высокий риск развития у больного псевдокисты поджелудочной железы.

**10.** Диагностировать билиарную гипертензию у пациента с острым некротическим панкреатитом позволяет выявление хотя бы одного из следующих признаков – расширение желчных протоков, повышение билирубина за счет прямой фракции и увеличение размеров желчного пузыря более 120 мм (чувствительность комплекса признаков - 96%). В этом случае требуется решение вопроса о декомпрессии билиарной системы.

Если причиной билиарной гипертензии является холедохолитиаз или стеноз БДС, показано выполнение эндобилиарного вмешательства, причем переносить его на 2 этап лечения не целесообразно. Эндобилиарные вмешательства при остром некротическом панкреатите не сопровождаются высоким риском осложнений, а частота неудач их выполнения составляет около 10%. Использование эндобилиарных вмешательств со стентированием при сдавлении желчных протоков извне у пациентов с острым панкреатитом не эффективно.

Если причиной билиарной гипертензии является компрессия протоков, пациентам с тяжестью состояния не более 8 баллов по шкале ГФС показано дренирование желчного пузыря под контролем УЗИ. У более тяжелых больных вопрос о холецистостомии должен решаться индивидуально. При имевшей место в предшествующий период нестабильности гемодинамики в сочетании с коагулопатией и/или тромбоцитопенией даже после полной нормализации гемодинамических показателей выполнение холецистостомии противопоказано. При невозможности ранней дифференциальной диагностики причин билиарной гипертензии у пациента, имеющего ЖКБ, необходимо иметь в виду, что вероятность наличия внутрипротоковой патологии составляет в таких случаях около 90%.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Родоман, Г.В. Количество и свойства альбумина в крови и выпоте у больных с острым панкреатитом / Г.В.Родоман, **Т.И.Шалаева**, Г.Е.Добрецов, А.Л.Коротаев //Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Книга 2: под ред. Ю.А.Грызунова и Г.Е.Добрецова. - М.: ГЭОТАР, 1998. - С. 308 - 314.

2. Родоман, Г.В. Прогноз течения гнойно-воспалительных хирургических заболеваний брюшной полости с помощью флюоресцентного теста на альбумин /

Г.В.Родоман, **Т.И.Шалаева**, Г.Е.Добрецов, А.Л.Коротаев // **Вестник хирургии им.И.И.Грекова**. - 1999. - 158. - №3. - С. 42-45.

3. Родоман, Г.В. Концентрация и свойства альбумина в сыворотке крови и выпоте брюшной полости у больных с перитонитом / Г.В.Родоман, **Т.И.Шалаева**, Г.Е.Добрецов, А.Л.Коротаев // **Вопросы медицинской химии**. - 1999. - т.45. - № 5. - С. 407-415.

4. Родоман, Г.В. Концентрация и свойства альбумина в крови и экссудате при остром панкреатите / Г.В.Родоман, **Т.И.Шалаева**, Г.Е.Добрецов, А.Л.Коротаев // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины**. - 1999. - т.128. - №12. - С.660-662.

5. Родоман, Г.В. Новый флюоресцентный тест в хирургии гнойно-воспалительных заболеваний / Г.В.Родоман, Г.Е.Добрецов, **Т.И.Шалаева** // **Вестник Российского государственного медицинского университета**. – 2000. - № 5 (15). – С. 41-46.

6. Родоман, Г.В. Новый подход к прогнозу течения и исхода острого панкреатита / Г.В.Родоман, **Т.И.Шалаева**, Г.Е.Добрецов, И.Р.Сумеди // Сборник научно-практической конференции «Опыт лечения и диагностики» к 20-летию КБ МСЧ №1 АМО ЗИЛ. - М., 2001. – С. 170 – 175.

7. Родоман, Г.В. Переносчики жирных кислот в крови при остром панкреатите / Г.В.Родоман, **Т.И.Шалаева**, Г.Е.Добрецов // **Вопросы медицинской химии**. - 2001. - т.47. - № 6. - С. 633-641.

8. Кузнецов, Н.А. Прогнозирование тяжести течения и исхода острого панкреатита / Н.А.Кузнецов, Г.В.Родоман, Г.Е.Добрецов, **Т.И.Шалаева** // **Российский медицинский журнал**. – 2003. - № 5. – С. 20 –25.

9. Кузнецов, Н.А. Выбор тактики лечения больных с некротическим панкреатитом с учетом риска неблагоприятного течения заболевания / Н.А.Кузнецов, Г.В.Родоман, А.Т.Бронтвейн, **Т.И.Шалаева**, И.Р.Сумеди, Н.В.Мальгина // **Лечебное дело**. - 2004. - №1. - С. 60-69.

10. Кузнецов, Н.А. Упреждающее лечение некротического панкреатита / Н.А.Кузнецов, Г.В.Родоман, А.Т.Бронтвейн, **Т.И.Шалаева**, И.Р.Сумеди // **Материалы международного форума: Неотложная медицина в мегаполисе**. - М., 2004. - С. 104.

11. Кузнецов, Н.А. Проблема прогнозирования тяжести клинического течения и исхода некротического панкреатита / Н.А.Кузнецов, Г.В.Родоман, **Т.И.Шалаева**, А.Т.Бронтвейн, И.Р.Сумеди, Н.В.Мальгина // **Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии**. - 2004. - №1. - С. 21-26.

12. Кузнецов, Н.А. Использование альбуминовых показателей в прогнозировании тяжести и исхода острых хирургических заболеваний / Н.А.Кузнецов, Г.В.Родоман, А.Т.Бронтвейн, **Т.И.Шалаева**, И.Р.Сумеди // Юбилейный сборник научных трудов, посвященный 75-летию Ю.М.Панцирева. - М., 2004. - С. 90-98.

13. Кузнецов, Н.А. Распространение патологического процесса в забрюшинном пространстве при некротическом панкреатите / Н.А.Кузнецов, Г.В.Родоман, А.Т.Бронтвейн, **Т.И.Шалаева**, Е.Ю.Попова // **Хирургия Consilium medicum**. Приложение. – 2004. - № 2. – С. 11-16.

14. Родоман, Г.В. Сывороточный альбумин при ССВР и полиорганной недостаточности / Г.В.Родоман, **Т.И.Шалаева**, Т.В.Дынжинова // **Инфекции в хирургии**. – 2004. – Т. 2. - № 3. – С. 12-16.

15. Кузнецов, Н.А. Упреждающее лечение некротического панкреатита / Н.А.Кузнецов, Г.В.Родоман, А.Т.Бронтвейн, **Т.И.Шалаева**, И.Р.Сумеди // Тезисы научно-практической конференции "Неотложная медицинская помощь: состояние, проблемы, перспективы развития". – М.: ГВКГ им. Бурденко, 2004. - С. 58 – 59.

16. Родоман, Г.В. Распространение патологического процесса в забрюшинном пространстве при некротическом панкреатите / Г.В.Родоман, А.Т.Бронтвейн, **Т.И.Шалаева**, Е.Ю.Попова // Тезисы докладов научно-практической конференции "Неотложная медицинская помощь: состояние, проблемы, перспективы развития". – М.: ГВКГ им. Бурденко, 2004. - С. 56 – 58.

17. Кузнецов, Н.А. Лечение больных панкреонекрозом / Н.А.Кузнецов, Г.В.Родоман, А.Т.Бронтвейн, **Т.И.Шалаева**, И.Р.Сумеди // **Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова**. – 2004. - № 12. - С. 22 – 24.

18. **Шалаева, Т.И.** Перераспределение альбумина между кровью и перитонеальным экссудатом при заболеваниях органов брюшной полости / **Т.И.Шалаева**, Г.Е.Добрецов, Г.В. Родоман // **Биомедицинская химия**. – 2005. – Т. 51. - № 2. – С.206 – 211.

19. Кузнецов, Н.А. Сорбционные свойства альбумина как показатель эффективности лечения и реабилитации больных деструктивным панкреатитом / Н.А.Кузнецов, Г.В.Родоман, Л.Г.Куртенок, **Т.И.Шалаева**, М.В.Шапошников // Реабилитология. Сборник научных трудов. – 2005. - Вып. 3. – С. 218 – 220.

20. Кузнецов, Н.А. Критерии выбора и оценка эффективности экстракорпоральной детоксикации у больных с деструктивным панкреатитом в фазу ферментной токсемии / Н.А.Кузнецов, Г.В.Родоман, Л.А.Лаберко, А.Т.Бронтвейн, А.Л.Коротаев, **Т.И.Шалаева**, М.В.Шапошников // **Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова**. – 2005. - № 11. - С. 32 – 36.

21. Родоман, Г.В. Сывороточный альбумин при синдроме системной воспалительной реакции / Г.В.Родоман, **Т.И.Шалаева**, Г.Е.Добрецов, Е.К.Наумов, В.Н.Оболенский // **Анестезиология и реаниматология**. – 2006. - № 2. – С. 62 – 64.

22. Родоман, Г.В. Лечение некротического панкреатита с учетом риска неблагоприятного течения и исхода заболевания / Г.В.Родоман, И.Р.Сумеди, **Т.И.Шалаева** // Тезисы докладов второго конгресса московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь». - М., 2007. - С. 99-100.

23. Кузнецов, Н.А. Пути улучшения результатов лечения больных панкреонекрозом / Н.А.Кузнецов, Г.В.Родоман, **Т.И.Шалаева**, А.А.Наливайский // **Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова**. – 2008. - № 5. – С. 40 – 45.

24. Кузнецов, Н.А. Коррекция дисфункции эндотелия при сепсисе / Н.А.Кузнецов, Г.В.Родоман, **Т.И.Шалаева**, Т.В.Дынжинова // **Вестник Российского государственного медицинского университета**. - 2008. - № 6. - С.11-15.

25. Кузнецов, Н.А. Дренирование желчного пузыря при деструктивном панкреатите / Н.А.Кузнецов, Г.В.Родоман, **Т.И.Шалаева**, А.А.Наливайский // **Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова**. – 2008. - № 11. – С. 20 - 25.

26. Кузнецов, Н.А. Лапароскопическое дренирование брюшной полости при стерильном деструктивном панкреатите / Н.А.Кузнецов, Г.В.Родоман, **Т.И.Шалаева**, О.И.Трефилова, Н.Л.Сосикова // **Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова**. – 2009. - № 8. – С.29-33.

27. Кузнецов, Н.А. Лапароскопически дренирующие вмешательства при остром стерильном деструктивном панкреатите / Н.А.Кузнецов, Г.В.Родоман, **Т.И.Шалаева**, Д.В.Плоткин, Н.Л.Сосикова // Материалы научнопрактической конференции с

международным участием «Чрескожные и внутрисветные эндоскопические вмешательства в хирургии». – М., 2010. – С. 7-8.

28. Аронов, Л.С. Роль лапароскопического дренирования в лечении острого деструктивного стерильного панкреатита / Л.С.Аронов, Г.В.Родоман, **Т.И.Шалаева**, Н.Л.Сосикова // *Материалы 4 конгресса московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь»*. – М., 2011. – С.198-199.

29. Родоман, Г.В. Пункционное лечение ограниченных жидкостных скоплений при остром деструктивном стерильном панкреатите / Г.В.Родоман, Л.С.Аронов, **Т.И.Шалаева**, Н.Л.Сосикова // *Материалы 4 конгресса московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь»*. – М., 2011. – С.206-207.

30. Родоман, Г.В. Роль пункций асептических ограниченных жидкостных скоплений в лечении пациентов с острым некротическим панкреатитом / Г.В.Родоман, **Т.И.Шалаева**, Н.Л.Сосикова // **Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова**. – 2012. - № 3. – С. 43-48.

31. Родоман, Г.В. Синдром системной воспалительной реакции и риск развития полиорганной недостаточности у пациентов с острым некротическим панкреатитом / Г.В.Родоман, **Т.И.Шалаева**, Д.В.Плоткин, Н.Л.Сосикова, А.Б. Барганджия // **Вестник Российского государственного медицинского университета**. – 2012. - № 3. – С. 5-10.

32. Родоман, Г.В. Оценка риска развития полиорганной недостаточности при остром некротическом панкреатите / Г.В. Родоман, **Т.И.Шалаева**, Н.Л. Сосикова, А.Б. Барганджия и др. // **Земский врач**. – 2012. - № 4. С. 63-65.

33. Родоман, Г.В. Коррекция микроциркуляторных расстройств при остром некротическом панкреатите / Г.В.Родоман, **Т.И.Шалаева**, А.Б. Барганджия // *Материалы 5 конгресса московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь»* - М., 2013. – С. 124-125.

34. Родоман, Г.В. ЭРХПГ с ЭПСТ и литоэкстракцией при остром некротическом панкреатите / Г.В.Родоман, А.А.Соколов, **Т.И.Шалаева**, В.В.Сиротинский, Е.А.Степанов // *Материалы 5 конгресса московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь»* - М., 2013. – С. 72-73.

35. Родоман, Г.В. Эндоскопическая папиллотомия при остром билиарном некротическом панкреатите / Г.В.Родоман, А.А.Соколов, **Т.И.Шалаева**, В.В.Сиротинский, Е.А.Степанов // **Хирургия. Журнал им.Пирогова**. – 2013. - № 10. – С. 12-17.

36. Родоман, Г.В. Эндобилиарные вмешательства при остром некротическом панкреатите / Г.В.Родоман, А.А.Соколов, **Т.И.Шалаева**, Э.Н.Артемкин, Е.А.Степанов, С.М.Маслеников // **Бюллетень ВСНЦ СО ВAMH**. – 2014. - № 4(98). – С. 40-45.

37. Родоман, Г.В. Применение эндоскопической ретроградной холангтопанкреатографии при лечении острого некротического панкреатита / Г.В.Родоман, А.А.Соколов, **Т.И.Шалаева**, В.В.Сиротинский, Е.А.Степанов // **Лечебное дело**. – 2015. - № 2. – С. 56-62.

38. Родоман, Г.В. Эффективность и безопасность эндобилиарных вмешательств при лечении острого некротического панкреатита / Г.В.Родоман, А.А.Соколов, **Т.И.Шалаева**, В.В.Сиротинский, Е.А.Степанов // *Сборник трудов 2 международной научно-практической конференции «Основные проблемы в современной медицине»*. - Волгоград, 2015. – С. 215-220.

39. Родоман, Г.В. Возможности коррекции системных нарушений при лечении

больных с острым некротическим панкреатитом / Г.В.Родоман, **Т.И.Шалаева**, А.Б. Барганджия // **Хирургия. Журнал им.Пирогова**. - 2016. – №11. - С. 25-32.

**40.** Родоман, Г.В. Применение эндотелиопротектора при лечении больных с острым некротическим панкреатитом / Г.В.Родоман, **Т.И.Шалаева**, А.Б. Барганджия // **Хирург**. - №9 (143). – 2016. – С.50-63.

**41.** Родоман, Г.В. Применение методов декомпрессии желчевыводящей системы у больных с острым некротическим панкреатитом / Г.В.Родоман, А.А.Соколов, **Т.И.Шалаева**, В.В.Сиротинский, Е.А.Степанов // **Хирург**. - № 11-12 (145-146). – 2016. – с.3-23.

**42.** Родоман, Г.В. Тактика хирургического лечения острого некротического панкреатита в асептическую фазу заболевания / Г.В.Родоман, **Т.И.Шалаева** // **Хирург**. - №8 (155). – 2017. – с.3-20.

**43.** Родоман, Г.В. Риск малоинвазивных вмешательств при тяжелом остром панкреатите / Г.В.Родоман, **Т.И.Шалаева** // **Хирург**. – 2018. - № 3-4 (161). – с. 33-42.

**44.** Родоман, Г.В. ДВС-синдром при панкреонекрозе / Г.В.Родоман, **Т.И.Шалаева**, Е.А.Степанов // **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова**. – 2018. - №5. – С. 19-27.

**Шалаева Татьяна Ильинична (Россия)****Лечение острого некротического панкреатита в асептическую фазу заболевания**

Диссертационная работа посвящена оптимизации тактики лечения асептического некротического панкреатита. Проведенное исследование показало ведущую роль системной воспалительной реакции, индуцирующей ДВС и повреждения эндотелия, в развитии полиорганной недостаточности и жизнеугрожающих осложнений при некротическом панкреатите, и возможность их предотвращения. Разработан способ оценки степени перфузионных нарушений и прогнозирования развития тяжелой полиорганной недостаточности и летального исхода заболевания, не требующий применения дополнительных трудоемких методик. Разработанный комплекс мер включал изменение диагностических протоколов с целью улучшения ранней диагностики острого некротического панкреатита и его осложнений; обоснованное ограничение применения малоинвазивных дренирующих операций; унификацию использования методов купирования билиарной гипертензии и целенаправленное воздействие на микроциркуляторные нарушения. Раннее назначение эндотелиопротектора, позволяющее воздействовать на ключевое звено патогенеза, и ограничение любых оперативных вмешательств, даже малоинвазивных, в асептическую фазу заболевания, предупреждает прогрессирование перфузионных расстройств и существенно улучшает результаты лечения острого некротического панкреатита, в несколько раз снижая частоту развития полиорганной недостаточности, пневмоний, тромбгеморрагических и гнойных абдоминальных осложнений и летальность.

**Shalaeva Tatyana Ilinichna (Russia)****Treatment of acute necrotic pancreatitis in the aseptic phase of the disease**

The thesis is devoted to the optimization of tactics for the treatment of aseptic necrotic pancreatitis. The study showed the leading role of the systemic inflammatory reaction, inducing DIC and endothelial damage, in the development of multiple organ failure and life-threatening complications in necrotic pancreatitis, and the possibility of their prevention. A method has been developed for assessing the degree of perfusion disorders and predicting the development of severe multiple organ failure and mortality, this method does not require the use of additional time-consuming techniques. The developed complex of measures included changing diagnostic protocols in order to improve the early diagnosis of acute necrotic pancreatitis and its complications; justified restriction of the use of minimally invasive draining operations; the unification of the methods of biliary hypertension management; targeted effects on microcirculatory disorders. Early administration of an endothelioprotector (which influencing the key aspects of pathogenesis) and limiting any surgical intervention, even minimally invasive ones, during the aseptic phase of the disease, prevents the progression of perfusion disorders and significantly improves the results of treatment of acute necrotic pancreatitis, reducing the multiple organ failure rate, pneumonia, thrombotic, hemorrhagic, purulent abdominal complications and mortality.