

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Плиев Сослан Аланович

**ПРОФИЛАКТИКА И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПАНКРЕАТИТА**

3.1.9 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:
Хутиев Цара Сардионович**

доктор медицинских наук, профессор

Владикавказ 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1 Острый послеоперационный панкреатит: определение, общие сведения об этиологии и патогенезе	10
1.2 Диагностика послеоперационного панкреатита	17
1.2.1 Общие подходы к диагностике	17
1.3 Фармакопрофилактика послеоперационного острого панкреатита	22
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	26
2.1 Дизайн исследования	26
2.2 Общая характеристика клинических наблюдений	29
2.3 Методы исследования.....	32
2.3.1 Клиническое обследование пациентов	32
2.3.2 Лабораторные исследования.....	33
2.3.3 Инструментальные исследования	36
2.3.4 Классификации и системы балльной оценки.....	40
2.3.5 Методика профилактики острого послеоперационного панкреатита.....	41
2.3.6 Статистический анализ результатов	42
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	44
3.1 Лабораторная диагностика острого послеоперационного панкреатита.....	44
3.2 Динамика показателей ферментов у пациентов с острым послеопера- ционным панкреатитом	49
3.2.1 Динамика активности ферментов амилазы, липазы и диастазы у пациентов ОПП	49

3.2.2 Динамика показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы	56
3.3 Динамика лабораторных показателей у пациентов в зависимости от использованного подхода к профилактике острого послеоперационного панкреатита	59
3.4 Результаты инструментального исследования	64
3.4.1 Хирургическое лечение и клинических проявлений острого послеоперационного панкреатита.....	69
ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПАНКРЕАТИТА.....	82
4.1 Сравнительная оценка частоты развития осложнений и летальных исходов в группах пациентов с различным уровнем риска	82
4.2 Факторы, способствующие развитию острого послеоперационного панкреатита при хирургических вмешательствах	86
4.3 Лабораторные факторы прогноза развития послеоперационных осложнений	90
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.....	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	100
ВЫВОДЫ	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Острый послеоперационный панкреатит (ОПП) на сегодняшний день представляет собой тяжелое осложнение хирургического лечения заболеваний органов брюшной полости (БП), трудно поддающееся стратификации риска развития [22, 45, 69]. Наиболее часто он развивается после оперативных вмешательств на органах верхнего этажа брюшной полости [19], поджелудочной железе – 30% [14, 17, 18], желчных путях – 0,2–4,79% [5, 12, 60], после резекции желудка и двенадцатиперстной кишки – 7,9–31,4% [12, 19]. Летальность при деструктивных формах ОПП составляет 50–85% [19, 60, 202].

Как показывает клиническая практика, частота послеоперационного панкреатита по отношению ко всем операциям на органах брюшной полости может варьировать в очень широких пределах – от 0,6% до 10% и более [2, 12, 19]. Так, при операциях на поджелудочной железе (ПЖ) ОПП возникает почти у 30% пациентов [29, 174], после вмешательств на желчных путях частота ОПП достигает 4,79%, при выполнении резекций желудка – с частотой от 1 до 9% [16, 136]. Деструктивные формы этого осложнения сопровождаются летальностью на уровне от 50 до 80% [50, 55, 115]. Высокая частота развития острого послеоперационного панкреатита и сохраняющаяся до настоящего времени высокая летальность объясняются недостаточной изученностью патогенеза и роли ведущих этиологических факторов [15, 22, 124].

К тому же профилактика этого осложнения до настоящего времени не разработана, а лечебные мероприятия в большинстве случаев начинают проводиться с большим опозданием [22, 26, 42, 127]. Причины развития острого послеоперационного панкреатита могут быть различными. Наиболее важными причинами могут быть прямая травма ПЖ при оперативном выделении низкосидящих и пенетрирующих язв желудка и двенадцатиперстной кишки в период выполнения резекции желудка [22, 52, 59]. Возможными осложнениями могут быть

прокол паренхимы ПЖ при ушивании культи двенадцатиперстной кишки, билиарная и дуоденальная гипертензия, ишемия поджелудочной железы за счет регионарного расстройства микроциркуляции [24, 46, 53, 57, 130].

Тем не менее для ОПП характерны определенные клинические показатели, его диагностика может быть осуществлена на основе ряда патогномоничных признаков и результатов инструментальных и лабораторных исследований. К тому же профилактика ОПП до настоящего времени не разработана, а лечебные мероприятия в большинстве случаев начинают проводиться с большим опозданием [22, 26, 42, 127]. В доступной нам литературе мы не нашли доказательных рекомендаций по прогнозированию острого послеоперационного панкреатита.

Таким образом, на основании вышеизложенного актуальным представляется совершенствование методов прогноза и профилактики возникновения ОПП при проведении ОВ на органах брюшной полости.

Степень разработанности темы исследования. В настоящий момент общепринятые подходы к диагностике ОПП отсутствуют, этиологические факторы и патогенез этого состояния активно дискутируются [8, 10, 17, 123]. Достаточно высокую эффективность своего применения показывают блокаторы экзокринной функции поджелудочной железы (сандостатин, октреотид, мексидол), активно рекомендуемые в последние годы к применению в качестве мер комплексной терапии и профилактики возникновения ОПП [20, 32, 53, 54, 37, 147].

Сегодня проблема патогенеза в раннем периоде развития острого панкреатита является предметом обсуждений и исследований. Ученые всего мира более активно изучают проявления происходящих расстройств гемоциркуляции в самой ПЖ, состояние антиоксидантной защиты организма в целом, а также процессы инициации перекисного окисления липидов (ПОЛ). Некоторые авторы считают, что свободные кислородные радикалы вполне способны провоцировать протеолитические реакции непосредственно в тканях ПЖ [20, 37, 187].

Следуя логике вышеизложенного, изучение эффективности и возможности включения в комплексную терапию непролонгированных ингибиторов экзокринной секреции (НИЭС) ПЖ в комбинации с антиоксидантными препаратами

может помочь в достижении цели существенного улучшения профилактических мероприятий при ОПП. В то же время недостатком предлагаемых схем фармакопрофилактики и терапии этого осложнения является отсутствие четких указаний, в какие сроки ее начинать, какими препаратами и в каких дозах проводить.

В настоящее время актуальными являются научное обоснование, разработка и апробация лечебно-профилактических мероприятий в отношении развития ОПП; необходимость изучения данной проблемы определила тему, цель и задачи настоящего диссертационного исследования. Недостаточно изучены вопросы прогнозирования риска ОПП и послеоперационных осложнений, а также возможные способы их профилактики.

Цель исследования. Оценка эффективности способов прогноза и профилактики острого послеоперационного панкреатита у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах брюшной полости и забрюшинного пространства.

Задачи исследования:

1. Выявить частоту возникновения острого послеоперационного панкреатита у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах брюшной полости и забрюшинного пространства с разным уровнем риска появления данного осложнения.

2. Определить значимые прогностические факторы развития острого послеоперационного панкреатита у пациентов, которым планируется выполнение абдоминальных хирургических операций.

3. Установить клинико-лабораторную эффективность разработанной схемы профилактики и лечения острого послеоперационного панкреатита на основе ингибиторов экзокринной секреции поджелудочной железы и антиоксидантов.

4. Оценить информативность ряда лабораторно-инструментальных прогностических факторов ранней диагностики острого послеоперационного панкреатита, в том числе по уровню трипсиногена-2 в моче.

Научная новизна исследования.

В работе разработаны критерии установления уровней риска развития острого послеоперационного панкреатита, произведена их систематизация среди пациентов, страдающих от такого рода осложнений после проведения хирургического лечения заболеваний органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Представлены данные об особенностях клинических проявлений и осложнениях, наблюдающихся в ранние сроки при развитии острого послеоперационного панкреатита.

Показана высокая информативность интегрированной оценки ряда лабораторно-инструментальных факторов, включающих данные качественного теста уровня трипсиногена-2 в моче, в диагностике острого послеоперационного панкреатита.

Установлена клиническая эффективность предложенного подхода к снижению риска развития острого послеоперационного панкреатита на основе включения в комплексную терапию ингибиторов экзокринной секреции поджелудочной железы и антиоксидантов, проявляющейся в сокращении длительности пребывания в стационаре, снижении уровня летальности.

Теоретическая и практическая значимость работы. В процессе проведения исследования была сформулирована оригинальная методология профилактики возникновения острого послеоперационного периода на основе ингибиторов экзокринной секреции поджелудочной железы и антиоксидантов, что во многом обусловило значительно уменьшить частоту и выраженность проявлений ранних осложнений в ранние сроки после хирургических вмешательств.

В работе представлен усовершенствованный диагностический алгоритм предоперационного клиник-лабораторно-инструментального обследования пациентов, включающего качественный тест определения ТГ2 в моче, для оценки степени риска возникновения острого послеоперационного панкреатита.

Методология и методы исследования. Для выполнения работы использовали комплекс методов: библиографический, аналитический, математико-статистический. Исследование ретроспективное, нерандомизированное. Объект исследования – пациенты с ОПП в раннем ПОП, перенесшие ОВ на органах БП. Для выявления групп риска ОПП и разработки лечебных и профилактических мер применялись лабораторные исследования (определение уровней МДА, ДМ, ТГ2, СОД, липазы, амилазы), ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография органов БП и забрюшинного пространства, эндосонография, эндоскопия желудка и 12-перстной кишки.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Разработанные клинико-лабораторно-инструментальные критерии являются основой для выделения групп риска развития острого послеоперационного панкреатита у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах брюшной полости и забрюшинного пространства, что является основой для разработки эффективной программы его профилактики.

2. Своевременное проведение комплексной терапии, включающей ингибиторы экзокринной секреции поджелудочной железы и антиоксиданты, приводит к существенному клиническому эффекту у пациентов с высоким риском развития острого послеоперационного панкреатита.

3. Интегрированная оценка ряда лабораторно-инструментальных показателей, включающих данные разработанного качественного теста уровня трипсина-2 в моче, позволяет с высокой степенью информативности прогнозировать развитие острого послеоперационного панкреатита.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов диссертационного исследования обеспечивается репрезентативностью выборки проведенного многоуровневого комплексного обследования пациентов, у которых имело место развитие ОПП и которые различаются по уровню риска возникновения данного вида осложнений, соответствием полученных результатов поставленной цели и задачам исследования, а также использованием современных и адекватных методов статистической обработки полученных данных. Основные результаты выполненного исследования были представлены в

виде докладов на российских конференциях, в частности, на XV Съезде хирургов России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.9. «Хирургия», методам исследования и научным положениям, поскольку посвящена актуальным вопросам проблематики диагностики, хирургического лечения и профилактики ОПП.

Внедрение результатов исследования. Данные, полученные в результате проведения диссертационного исследования, внедрены в практическую клиническую работу специалистов хирургических отделений Клинической больницы СОГМА.

Материалы исследования использованы в процессе обучения специалистов: в лекциях для студентов 3-6 курсов, ординаторов и врачей на кафедрах хирургических болезней №№ 1 и 2 СОГМА.

Личное участие автора в получении научных результатов. Личный вклад соискателя в проведение данного диссертационного исследования заключается в том, что он принимал непосредственное участие во всех этапах подготовки диссертационной работы. Автором этого научного труда были сформулированы цель и задачи, в соответствии с которыми сформирован дизайн исследования и составлена программа профилактических мероприятий ОПП. Исследователь выполнил поиск и анализ научных источников, посвященных исследуемой проблематике; был проведен ретроспективный анализ данных о лечении пациентов, перенесших хирургические вмешательства по поводу патологии органов БП. Автором работы также был проведен статистический анализ полученных в исследовании результатов, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Диссертантом в соавторстве подготовлены к печати публикации по теме данной научной работы.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 5 в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук; получена приоритетная справка № 2024111575.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, главы с описанием полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Общий объем диссертации составляет 138 страниц, включает 34 рисунка и 33 таблицы. Список литературы включает 209 источников, из них 60 отечественных и 149 иностранных.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Острый послеоперационный панкреатит: определение, общие сведения об этиологии и патогенезе

Острый послеоперационный панкреатит в хирургической практике является одним из наиболее опасных осложнений после операций на желудочно-кишечном тракте с летальностью в пределах от 19,5 до 80% в зависимости от тяжести послеоперационного процесса [12]. После оперативных вмешательств на поджелудочной железе острый послеоперационный панкреатит является основной проблемой хирургии этого органа [22, 26, 28, 39, 100, 140].

За последние 15-20 лет отмечается рост числа случаев острого послеоперационного панкреатита за счет увеличения частоты заболеваний органов панкреатодуоденальной зоны, требующих оперативного лечения, повышения хирургической активности, возрастания сложности с увеличением объема оперативных вмешательств на органах брюшной полости [2, 3, 6, 65]. Послеоперационный

панкреатит развился у 63,4% из 152 пациентов, перенесших панкреатодуоденэктомию, и 65,7% из 166 пациентов, перенесших дистальную резекцию, а по данным других авторов – от 17 до 39,8% [71, 109].

В последние годы отмечается рост ОПП за счет возрастающего количества выполняемых по поводу заболеваний желудка расширенных и комбинированных гастрэктомий [1, 15, 22, 25, 31, 38, 46, 51, 57]. В то же время в последние годы улучшилась диагностика острого послеоперационного панкреатита и возрастает ежегодно общее количество релапаротомий по поводу этого осложнения [49, 50, 55]. Несмотря на успехи современной хирургии, летальность при некротических формах острого послеоперационного панкреатита достигает 50–80% и более [2, 5, 6, 80]. К тому же ранняя диагностика острого послеоперационного панкреатита затруднена в связи с отсутствием симптомов, характерных для этого осложнения. Острый послеоперационный панкреатит часто протекает под видом различных послеоперационных осложнений – тяжелого пареза кишечника, анастомозита, несостоятельности швов полых органов, перитонита, инфаркта миокарда, ишемического абдоминального синдрома и других проявлений [2, 8, 15, 18, 71]. Как показывает клиническая практика, частота послеоперационного панкреатита по отношению ко всем операциям на органах брюшной полости может варьировать в очень широких пределах – от 0,6% до 10% и более [2, 12]. Однако это осложнение чаще встречается после оперативных вмешательств на поджелудочной железе, желудке, двенадцатиперстной кишке, абдоминальном отделе пищевода, селезенке, желчном пузыре и внепеченочных желчных протоках [12, 14, 18, 22, 85]. Высокая частота развития острого послеоперационного панкреатита и сохраняющаяся до настоящего времени высокая летальность объясняются недостаточной изученностью патогенеза и роли ведущих этиологических факторов [15, 22, 124].

К тому же профилактика этого осложнения до настоящего времени не разработана, а лечебные мероприятия в большинстве случаев начинают проводиться с большим опозданием [22, 26, 42, 127]. В связи с этим острый послеоперационный панкреатит продолжает оставаться одной из актуальных проблем

клинической хирургии и нуждается, безусловно, в дальнейшей разработке [22, 25, 105]. Причины развития острого послеоперационного панкреатита могут быть различными. Наиболее важными причинами могут быть прямая травма ПЖ при оперативном выделении низкосидящих и пенетрирующих язв желудка и двенадцатиперстной кишки в период выполнения резекции желудка [22, 52, 59]. Возможными осложнениями могут быть прокол паренхимы ПЖ при ушивании культи двенадцатиперстной кишки, билиарная и дуоденальная гипертензия, ишемия поджелудочной железы за счет регионарного расстройства микроциркуляции [24, 46, 53, 57, 130].

Важной причиной повреждения ПЖ является термическая травма в период операции с развитием тромбоза и венозного стаза. Наступающая при этом гипоксия ткани благоприятствует процессу самопереваривания железы активированными ферментами [33]. После резекции желудка по Бильрот-II имеется резкий перегиб приводящей петли тонкой кишки, возможный с нарушением пассажа и развитием дуоденостаза [10, 15, 22, 25]. На фоне дуоденостаза возникает рефлюкс дуоденального содержимого в панкреатический проток, в результате чего создается внутрипротоковая гипертензия поджелудочной железы, что является одной из причин развития ОПП. При несостоятельности швов анастомоза или культи двенадцатиперстной кишки, а также переходе воспалительного процесса в острый, это имеет непосредственное значение для развития ОПП [22, 57, 58]. У ряда оперированных больных причиной панкреатита может являться рефлюкс желчи в вирсунгов проток вследствие желчной гипертензии во внепеченочных желчных протоках [43, 56, 60, 134]. Диагностика послеоперационного панкреатита во многих случаях крайне затруднительна.

Клинические проявления послеоперационного панкреатита во многом зависят от вида оперативного вмешательства, что затрудняет их субъективную и объективную оценку, особенно в первые 3-7 дней после операции. Именно в это время и развивается острый послеоперационный панкреатит у большинства больных. Вопрос после панкреатэктомии с дуоденэктомией в последнее время

стал предметом оживлённых дискуссий среди хирургов, оперирующих поджелудочную железу. ОПП, характеризующийся послеоперационной гиперамилаземией, считается проявлением острого воспалительного процесса в оставшейся части поджелудочной железы, возможно, вызванного локальной гипоперфузией или микротравмой поджелудочной железы во время хирургического вмешательства [51, 57, 89, 91, 105].

Предполагается, что ОПП оказывает пагубное влияние на заживление анастомоза поджелудочной железы, потенциально вызывая более серьёзные осложнения, в том числе послеоперационную панкреатическую фистулу [92, 97, 105, 151]. Хотя некоторые исследования подтвердили связь ОПП с худшими послеоперационными результатами, отсутствие единого определения не позволило продемонстрировать ОПП как специфическое послеоперационное осложнение, а не просто биохимическое проявление послеоперационного панкреатического свища [10, 109]. Определение послеоперационного панкреатита является наиболее широко используемым и учитывает, что уровень ферментов поджелудочной железы в сыворотке крови превышает верхнюю границу нормы в сочетании с повышением уровня С-реактивного белка (СРБ) для характеристики клинически значимого прогнозирования послеоперационного панкреатита [22, 89, 148]. Пороговые значения ферментов в плазме крови по пересмотренным Атлантским критериям [84] также использовались в недавней литературе, поскольку в некоторых исследованиях подвергалось сомнению определение Коннора, согласно которому многие пациенты без клинических признаков панкреатита включались в группу, что приводило к снижению специфичности [108]. Однако большинство исследований в основном были сосредоточены на прогнозировании послеоперационного панкреатита, в то время как СРБ и прогнозирование послеоперационного панкреатита, потенциально обладающие более высокой специфичностью, изучались менее тщательно [72, 73, 109, 102, 148]. У пациентов, у которых после панкреатодуоденэктомии развился послеоперационный острый панкреатит, наблюдался более высокий уровень заболеваемости (22,7% против 7,1%; $P = 0,0137$), в том числе послеоперационный панкреатический свищ (18,6% против

1,8%; $P = 0,024$), что привело к более длительному пребыванию в стационаре (21 день против 17 дней; $P = 0,0008$) [77, 82, 86, 100, 102, 157].

Послеоперационный острый панкреатит в сочетании с повышенным уровнем С-реактивного белка в сыворотке крови $\geq 18,0$ мг/дл, который определили как клинически значимый послеоперационный острый панкреатит, с большей вероятностью указывал на возникновение тяжелых осложнений ($P = 0,0032$) и был независимым прогностическим фактором послеоперационного панкреатического свища после панкреатодуоденэктомии (отношение шансов 3,03; $P = 0,0448$) [14, 103, 117, 121, 148, 179, 182, 197].

Одним из распространенных осложнений операций на желудке и 12-перстной кишке является ОПП, который встречается у 3-15% пациентов с послеоперационной летальностью 9-13% [51].

По литературным данным, при операциях на желудке и двенадцатиперстной кишке отмечали травмирование поджелудочной железы в различные моменты операции: при выделении низко расположенных язв желудка и особенно двенадцатиперстной кишки с рубцово-язвенным перипроцессом, пенетрацией; при отделении от железы опухоли и язвы, разделении спаек и сращений с окружающими тканями; при мобилизации желудка и двенадцатиперстной кишки; при иссечении пенетрирующих язв желудка и двенадцатиперстной кишки в поджелудочную железу. При этом было отмечено развитие ОПП у 7,9-21,8% пациентов [25, 50]. Осложнения со стороны поджелудочной железы при дуоденопластике были отмечены у 12-35% [12, 15, 51]. Рак желудка также способствует повышению частоты осложнений после гастрэктомии, которые могут быть вызваны нарушением кровоснабжения, повреждением поджелудочной железы в результате удаления близлежащих лимфатических узлов и термической травмой (1,8-21,8%) [12, 45, 105]. В проведенном метаанализе были собраны результаты шести РКИ и 14 не РКИ, в которых были учтены известные факторы, влияющие на осложнения со стороны поджелудочной железы [105]. Эти авторы зафиксировали комбинированные осложнения со стороны поджелудочной железы у 1,24%

пациентов после гастрэктомии (преимущественно с лапароскопией) по сравнению с 0,91% после традиционной операции. Хотя эта разница не была статистически значимой, лапароскопия была связана с более высоким уровнем осложнений острым послеоперационным панкреатитом (отношение шансов 2,69; $p = 0,03$). Тем не менее частота осложнений со стороны поджелудочной железы ограничена, и лапароскопия не приводит к клинически значимому увеличению заболеваемости поджелудочной железы.

В основном сообщается о трёх механизмах утечки панкреатического сока из поджелудочной железы при гастрэктомии, предположительно вызванных действиями оперирующего и ассистирующих хирургов. Оперирующий хирург может повредить поверхность поджелудочной железы паренхиматозным или термическим воздействием во время иссечения надпанкреатических лимфатических узлов [110, 151]. Во-вторых, ассистент может сжать и оттянуть поджелудочную железу, чтобы обеспечить хороший обзор надпанкреатической области во время удаления панкреатических лимфатических узлов, что называется «тупым повреждением» [110]. Экспериментальные исследования на свиньях сообщали, что тупое повреждение вызывает некроз поджелудочной железы и инфильтрацию воспалительными клетками, а содержание амилазы вокруг поджелудочной железы увеличивается через 2-4 часа после операции [110]. Другой механизм заключается в том, что мобилизация хвоста поджелудочной железы во время комбинированной спленэктомии или спленэктомии с дистальной резекцией поджелудочной железы может повредить паренхиму поджелудочной железы, что приводит к утечке панкреатического сока [151]. В профилактике раннего ОПП следует уделить внимание бережному отношению к поджелудочной железе при удалении селезенки и операциях на желудке и двенадцатиперстной кишке. Обоснованием этого мнения является тот факт, что в поджелудочной железе при заболеваниях желудка, двенадцатиперстной кишки и желчных путей уже имеются латентно протекающие воспалительные процессы, которые в результате травмы (механической – острой, тупой, термической) резко обостря-

ются вплоть до развития некроза поджелудочной железы [31, 43, 42, 49]. Некоторые хирурги указывают на необходимость проведения целенаправленных профилактических мероприятий непосредственно во время операции и их продолжения после операции. Показанием к этому является наличие в анамнезе острого или хронического панкреатита, выявление увеличенной или плотной поджелудочной железы. В этих случаях важным профилактическим и лечебным средством, по данным многих авторов, является обширная парагандулярная новокаиновая блокада, а также другие различные блокады 0,5% раствором новокаина, которые оказывают противовоспалительное, противоотечное и болеутоляющее действие [22, 25, 37, 58, 59]. Послеоперационный панкреатит возникает после различных операций, в том числе как абдоминальных, так и внебрюшинных, хотя чаще всего он возникает после операций на желудке и желчевыводящих путях [31, 46, 60, 105]. Послеоперационный панкреатит после холецистэктомии в раннем послеоперационном периоде встречается у 0,6-4,6% пациентов [61, 134]. Для прогнозирования осложнений после ранней холецистэктомии при остром холецистите используется шкала Chole-Risk – интуитивно понятный инструмент, способный прогнозировать послеоперационные осложнения у пациентов [91, 124, 133, 134]. В целом имеющиеся данные свидетельствуют о том, что острый послеоперационный панкреатит является редким, но важным осложнением после удаления желчного пузыря. Частота острого панкреатита после лапароскопической холецистэктомии составляет не более 1,8% случаев [12, 61, 105, 133]. Точная причина послеоперационного панкреатита не установлена, хотя было постулировано несколько механизмов. В исследованиях обнаружено, что неоптимальное позиционирование во время операции, вызывающее травму поджелудочной железы, может быть способствующим фактором; также длительное время операции и нестабильность артериального давления могут вызвать ишемическое повреждение поджелудочной железы как потенциальные причины острого послеоперационного панкреатита [100]. Хотя лекарственные препараты являются хорошо известными причинами острого панкреатита, его истинная распространённость невелика и составляет от 0,1% до 2%. Однако такие причины,

как периоперационная гипотензия и снижение сердечного выброса, были определены как основные факторы риска послеоперационного острого панкреатита при операциях, проводимых в других частях тела, кроме брюшной полости [103, 154]. Количество проводимых бариатрических операций растёт [70]. Лапароскопическая операция по шунтированию желудка по Ру является второй по распространённости бариатрической процедурой с низкой смертностью и заболеваемостью [70]. Часто описываемые осложнения связаны с анастомозом, например, кровотечение, стеноз анастомоза или кишечная непроходимость [70]. Однако послеоперационный панкреатит сразу после бариатрической операции встречается очень редко. В большинстве случаев панкреатит проходит без осложнений (80%), но в случае тяжёлого панкреатита (20%) осложнения могут быть смертельными и приводить к летальному исходу (3%) [70]. Несмотря на то, что острый послеоперационный панкреатит встречается нечасто, он остаётся важным послеоперационным осложнением при операциях на ободочной кишке из-за связанных с ним случаев заболеваемости и смертности. Избегая основных факторов риска, в том числе длительного голодания, и минимизируя интраоперационную кровопотерю, можно снизить частоту возникновения острого послеоперационного панкреатита у пациентов, перенёвших операцию на толстой кишке. Задержки в постановке диагноза из-за скрытых симптомов у пациентов после операции по-прежнему являются проблемой. Высокая степень настороженности и низкий порог как для биохимических, так и для радиологических исследований могут способствовать более ранней постановке диагноза и тем самым минимизировать как краткосрочные, так и долгосрочные осложнения [15, 18, 19, 57, 127].

1.2 Диагностика послеоперационного панкреатита

1.2.1 Общие подходы к диагностике

Диагноз острого послеоперационного панкреатита ставится на основании российских клинических рекомендаций, гайдлайна WSES, клинической оценки и лабораторных исследований. Несмотря на то, что амилаза в сыворотке крови

является основным лабораторным тестом, используемым для постановки диагноза ОПП, существуют ограничения в чувствительности и специфичности, которые могут быть важны для врача. Уровень липазы в сыворотке крови может быть особенно полезен для пациентов с ОПП, вызванным послеоперационным осложнением [172]. Считается, что биомаркеры, специфичные для поджелудочной железы, связаны с тяжестью заболевания [106, 204]. В многоцентровом исследовании, проведенном с участием 172 пациентов с острым панкреатитом, было обнаружено, что концентрация ТАР значительно различается при остром панкреатите лёгкой и тяжёлой степени в период от 0 до 96 часов после появления симптомов [105]. Прогностическая ценность ТАР при поступлении также сравнивалась с уровнем С-реактивного белка в плазме (определяется через 0–48 часов после поступления), который в настоящее время является наиболее широко используемым биомаркером тяжести острого панкреатита и других острых воспалительных заболеваний [105, 136]. ТАР имел относительно более высокую диагностическую ценность, чем С-реактивный белок в плазме, что позволяет предположить, что ТАР может быть очень ценным биомаркером для быстрой оценки тяжести острого панкреатита после операции [136]. Поэтому неудивительно, что пересмотренная гиперамилаземия, основанная на однократном послеоперационном измерении на 0-й или 1-й день после операции, используется для определения послеоперационного панкреатита. Известно, что она позволяет прогнозировать серьезные осложнения после ОПП. Устойчивое повышение уровня амилазы в сыворотке крови до 2-го дня после операции позволяет прогнозировать осложнения лучше, чем пиковое повышение уровня амилазы в сыворотке крови на 0 – 1-й день после операции. В этом отчёте предполагается, что динамическое измерение активности амилазы в сыворотке крови может быть полезным для выявления клинически значимого послеоперационного острого панкреатита [69].

Как правило, активность амилазы в сыворотке крови достигает пика на 1-й день после операции, а затем снижается до нормальных значений на 3 – 5-й день после операции [69, 172]. Однако у пациентов, у которых развилась гиперамилаземия на 1-й день после операции, но показатели амилазы в сыворотке

крови нормализовались на 3-й день после операции, ОПП и серьезные осложнения развивались чаще, чем у пациентов без гиперамилаземии [69, 123, 128]. Это указывает на то, что, сосредоточившись исключительно на пациентах с острым послеоперационным панкреатитом, можно упустить из виду пациентов с неблагоприятным клиническим течением [69, 204]. Новая тест-полоска для мочи, использующая трипсиноген-2, может помочь в постановке диагноза острого послеоперационного панкреатита [199]. В этом обзоре кратко изложены важные аспекты стандартных лабораторных тестов и новых лабораторных подходов к диагностике, определению тяжести острого панкреатита. В одном из десяти случаев острый послеоперационный панкреатит переходит в тяжёлую форму, которая представляет угрозу для жизни и характеризуется высокой смертностью [8, 69, 144]. Остальные девять случаев являются самоограничивающимися и требуют очень незначительного лечения [22, 128, 144]. Специфичность правильной клинической оценки при первых признаках ОПП, касающейся прогноза, высока, но при этом упускается из виду множество тяжёлых случаев – низкая чувствительность [22, 69, 96]. Биохимические показатели, традиционно используемые – амилаза и липаза, могут позволить на ранних стадиях выявлять пациентов, у которых высок риск развития тяжёлой формы панкреатита и его осложнений [69, 123, 172]. Сегодня диастаза, амилаза, С-реактивный белок и пептид-активируемый трипсиноген (ТАР) являются предпочтительными методами для ранней диагностики ОПП [69, 168, 172, 199]. Хотя СРБ не активен в течение 48-72 часов после начала боли, воспалительные медиаторы, предшествующие С-реактивному белку, такие как интерлейкин-6 и другие цитокины, скорее всего, реагируют быстрее, и предварительные результаты для некоторых из этих медиаторов выглядят многообещающе [26, 69, 169, 172].

Другим успешным подходом является изучение маркеров активации трипсиногена, таких как пептид активации трипсиногена [144, 199]. Это основано на исследованиях, показывающих, что активный трипсин является первичным фактором, запускающим воспалительный процесс при ОПП [67, 168]. Наиболее надёжным является комбинированный клинико-лабораторный подход к раннему

прогнозированию ОПП [67, 199]. Клиническая оценка позволяет прогнозировать 1/3 тяжёлых случаев при первых симптомах ОПП, а ранние маркеры воспаления или активации трипсиногена должны точно определять 50-60% лёгких случаев среди остальных, таким образом пропуская только 2-4% оставшихся тяжёлых случаев [144, 199]. Внедрение УЗИ в клиническую практику открыло новые возможности в диагностике ОПП. Параметры УЗИ, его неинвазивность, мобильность и простота дают возможность применять его у оперированных пациентов в палате и в реанимационном отделении [36, 99]. При выявлении патологических изменений имеется возможность под УЗ-наведением легко получить морфологический субстрат, дренировать жидкостную полость осложнённого ОПП [36, 69, 99]. Показатели УЗИ-исследований в динамике позволяют объективно контролировать течение воспалительного процесса в поджелудочной железе и окружающих тканях [36, 99]. Хотя в большинстве случаев ОПП протекает в лёгкой форме, меньшая часть тяжёлых случаев является основной причиной заболеваемости и смертности, связанных с этим заболеванием [22, 69, 123]. Ретроперитонеальные морфологические изменения можно выявить с помощью различных методов визуализации, и их точная оценка имеет решающее значение для эффективного лечения ОПП [74, 106, 180]. Острый послеоперационный панкреатит обычно диагностируют с помощью компьютерной томографии [32, 35, 105, 200]. Однако в некоторых клинических ситуациях магнитно-резонансная томография (МРТ) может быть предпочтительнее КТ [14, 39, 204]. В частности, МРТ полезна в тех случаях, когда пациентам противопоказан йодсодержащий контраст или когда необходимо исследовать первопричину острого панкреатита. Кроме того, МРТ может быть использована для оценки разрыва протоков и направления вмешательств при некротических скоплениях [14, 74, 101]. Уникальные функции МРТ могут быть особенно полезны, включая её способность обеспечивать превосходное контрастное разрешение и предоставлять больше функциональной информации с помощью таких методов, как диффузионно-взвешенная визуализация [14, 74, 200, 204].

В случае подозрения на осложнения лучшим методом визуализации, как правило, является компьютерная томография [32, 74, 106, 101, 180]. Она позволяет быстро обследовать весь брюшной отдел с высоким пространственным и контрастным разрешением, включая сосудистую анатомию [32, 128]. В раннем послеоперационном периоде КТ следует проводить по многофазному протоколу [99, 128]. Визуализация верхней части брюшной полости с контрастным усилением выполняется в поздней артериальной фазе (болюсное контрастное вещество в брюшном отделе аорты, порог 120 единиц Хаунсфилда, задержка 15 секунд) и в венозной фазе (задержка 60 секунд после достижения порога) [180, 200]. Поздняя артериальная фаза используется для визуализации паренхимы поджелудочной железы, а также сосудистых и геморрагических осложнений.

Портальная венозная фаза с визуализацией всей брюшной полости используется для оценки перфузии органов, положения дренажной трубки и проходимости кишечника, а также для выявления скоплений жидкости [106, 200]. Диагноз ОПП устанавливается при наличии как минимум двух из следующих признаков: стереотипная боль в животе, уровень амилазы и липазы в сыворотке крови, превышающий верхнюю границу нормы более чем в три раза, или характерные изменения при визуализации брюшной полости [74, 101, 200]. Компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) поджелудочной железы должны проводиться только у пациентов, у которых диагноз не ясен после клинического и лабораторного обследования, или у пациентов, у которых не наблюдается клинического улучшения в течение первых 72 часов после операции [74, 137, 180, 200].

Современные широко используемые системы прогнозирования тяжести включают клиническую оценку, биохимические маркеры, а также клинические и радиологические системы оценки [106, 110, 111, 128, 136, 137]. В идеале лучший биомаркер для прогнозирования тяжести заболевания должен быть точным, быстрым, недорогим и неинвазивным.

1.3 Фармакопрофилактика послеоперационного острого панкреатита

Для профилактики острого послеоперационного панкреатита существует множество перспективных фармакологических методов, направленных на различные аспекты патогенеза панкреатита. Широко используются антисекреторные препараты, ингибиторы протеаз, противовоспалительные средства и антиоксиданты.

Профилактика послеоперационного панкреатита требует современных знаний о лекарствах, которые имеют убедительные доказательства эффективности их применения для профилактики панкреатита, а также предполагаемых механизмов, посредством которых они могут её осуществлять [19, 25, 44, 46]. Внутривенное введение жидкости, установка стентов в протоки поджелудочной железы или их комбинации оценивались в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) для профилактики панкреатита после операции, но сравнительная эффективность этих методов лечения остаётся неясной [147]. Цель обзора состояла в том, чтобы провести поисковый сетевой метаанализ РКИ, систематически сравнить прямые и косвенные доказательства и ранжировать НПВП, внутривенные вливания, стенты для поджелудочной железы или их комбинации, чтобы определить наиболее эффективный метод профилактики панкреатита до и после операции [19, 44, 46].

В известных научных источниках опубликована информация о многочисленных ЛС, которые могут быть эффективными при назначении пациентам в рамках профилактических мероприятий ОПП [19, 25, 147]. Исследователи полагают, что ЛС, вероятно, оказывают влияние на некоторые нижеприведенные мишени повреждения:

- ингибирование интенсивности воспаления;
- приостановление внутриацинарной трипсиногенной активности;
- торможение секреции ферментов ПЖ;
- снижение выраженности спазма сфинктера Одди.

При этом некоторые исследователи показали возможность применения определенных препаратов, таких как ингибиторы фосфолипазы А₂, ингибиторы циклооксигеназы [70, 168]. На основании того, что вследствие повреждения ацинарных клеток ПЖ во время операций на этом органе активируется провоспалительный каскад, было предложено применение рассматриваемой группы препаратов [25, 147].

Противоречивые данные получены в отношении использования диклофенака. Одни авторы показали, что использование этого препарата характеризуется достаточно быстрым развитием эффекта [70, 168]. Не было выявлено статистически значимой разницы между группами пациентов: у пациентов, которым был назначен диклофенак, ОПП развился в 12,7% случаев, а в группе плацебо – в 11,8% ($p=0,87$) [70, 168]. Гидратация является одним из принципов профилактики и лечения острого послеоперационного панкреатита [126, 143]. Как было показано в некоторых исследованиях, у пациентов с острым панкреатитом проведение инфузионной терапии провоцирует снижение системной перфузии и увеличение гемоконцентрации, что, в свою очередь, ведет к росту риска развития некроза ткани ПЖ [126, 143].

Применение раствора Рингера с лактатом приводит к уменьшению риска синдрома системной воспалительной реакции при остром панкреатите [126, 143]. Известно, что кислая среда способствует активации ТГ2, в результате чего происходит повреждение тканей.

Авторы работы сделали вывод о том, что агрессивная внутривенная гидратация с помощью раствора Рингера с лактатом эффективно снижает риск развития ОПП. Также в исследовании была показана большая безопасность введения именно этого инфузионного препарата по сравнению с физиологическим раствором из-за его способности к снижению риска возникновения метаболического ацидоза [126, 143].

В отличие от других кристаллоидных препаратов раствор Рингера с лактатом при его активной внутривенной инфузии показал способность к нормализации кислотно-щелочного баланса и оказанию противовоспалительного эффекта

[143]. Эти результаты свидетельствуют о профилактическом действии инфузионной терапии с применением раствора Рингера с лактатом с точки зрения возникновения и тяжести течения ОПП.

Снижение секреции ферментов поджелудочной железы. Интраоперационные повреждения поджелудочной железы не редки и являются причиной летальности в 3-9% случаев [20]. В случае развития посттравматического панкреатита, особенно его деструктивной формы, прогноз заболевания значительно ухудшается [20,181]. Соматостатин и его аналоги снижают секрецию поджелудочной железы. Поскольку аутолиз (расщепление поджелудочной железы) из-за активации трипсиногена является одним из механизмов, вызывающих острый панкреатит, снижение секреции поджелудочной железы может уменьшить количество трипсиногена [20,181]. Соматостатин – это достаточно мощный ингибитор секреции ферментов ПЖ, его синтетический аналог октреотид влияет на внешне-секреторную функцию железы [20,181]. Соматостатин и октреотид также оказывают влияние на выработку цитокинов и цитопротекторное воздействие на клетки ПЖ.

За последние четыре десятилетия в исследовании роли перекисного окисления и свободных радикалов достигнуты большие успехи. В организме человека многие свободные радикалы контролируются антиоксидантами. Введение антиоксидантов до и после операции противостоит повреждению свободными радикалами [32,34].

Ингибирование трипсина протеазами может привести к уменьшению повреждения поджелудочной железы. Антиоксидант мексидол, ингибиторы фактора активации тромбоцитов, стероиды и антитела к TNF- α – все они направлены на уменьшение воспалительной реакции или на смягчение ее последствий [32,34,35,36].

Заключение

Послеоперационный панкреатит является серьезным осложнением после выполнения ОВ на органах ЖКТ, для которого характерен высокий уровень летальности и частоты осложнений.

Выявление больных с наличием факторов риска развития ОПП представляет собой важнейшую задачу. Такие больные должны быть тщательно обследованы, при этом следует использовать комплекс диагностических методов, обеспечивающих высокую точность определения наличия и выраженности панкреатобилиарных нарушений. Анализ литературных данных показывает, что к настоящему времени предложен к применению ряд средств для фармакопрофилактики развития ОПП, в частности НПВП; тем не менее необходимы дальнейшие исследования по изучению перспектив применения других, более эффективных фармакопрепаратов.

Рассмотрение результатов исследований, посвященных совершенствованию различных технических аспектов, показывает, что использование ПС и ЭНБД считается наиболее эффективным в отношении профилактики развития ОПП. При этом следует отметить, что многофакторный механизм патогенеза ОПП обуславливает необходимость комбинации различных методов, поскольку профилактика этого осложнения может быть неудачной при воздействии только на один этиологический фактор риска развития этого осложнения. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования для консолидации профилактического воздействия каждого из предлагаемых в настоящее время интервенционных подходов к профилактике ОПП.

Таким образом, многофакторная природа рассматриваемого осложнения требует использования комплексных мер профилактики ОПП, основанных на результатах стратификации рисков его развития, которые могут зависеть от показателей состояния пациента, профилактического введения различных ЛС, а также модернизации техники, применяемой при проведении операций на ПЖ. Следовательно, выявление факторов риска и совершенствование методов воздействия на них являются одним из наиболее перспективных направлений повышения эффективности профилактики ОПП.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Работа выполнена на кафедре хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Набор диссертационного материала осуществлялся на базе хирургического отделения №1 КБ г. Владикавказа с 2008 по 2023 гг.

Критерии включения в исследование: пациенты, поступившие в клинику в плановом и экстренном порядке, с хроническими заболеваниями поджелудочной железы, желудка и двенадцатиперстной кишки, селезенки, холециститом, заболеваниями ободочной кишки.

Критерии невключения в исследование: пациенты, оперированные по поводу механической желтухи малоинвазивным способом, ЭРХПГ, наличие у пациентов острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, отказ пациента от дальнейшего исследования.

Были проанализированы данные историй болезни 332 пациентов, в том числе 87 мужчин (26,2%) и 245 женщин (73,8%), из числа которых 173 пациента составили первую (контрольную) группу, и 159 больных составили вторую (основную) группу.

Выделены следующие группы:

первая (n=173) – больные, которым не проводилась профилактика развития острого панкреатита;

вторая (n=159) – которым назначались мероприятия профилактики и терапии ОПП, включающие назначение непродолжительных НИЭС ПЖ, таких как сандостатин, октреотид и этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Референтные значения показателей получены при обследовании 25 здоровых лиц обоих полов.

Анализ результатов в исследованных группах был сопоставим по демографическим признакам: по полу ($\chi^2=1,459 \div 2,158$, $p=0,676 \div 0,896$) и возрастному составу ($\chi^2=1,079 \div 1,311$, $p=0,729 \div 0,818$). При обследовании в клинике не было диагностировано существенных различий по общему состоянию ($\chi^2=2,799 \div 0,994$, $p=0,348 \div 0,587$).

Участники исследования дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Комплексное обследование больных, включенных в исследование, содержало изучение анамнеза жизни и медицинского анамнеза; было выполнено физикальное обследование, проводились инструментальные и лабораторные исследования.

Лабораторные показатели у больных в подгруппах при обследовании в клинике также существенно не отличались, продемонстрировав сопоставимость результатов общепринятых лабораторных тестов ($\chi^2=1,381 \div 2,34$, $p=0,141 \div 0,310$).

Оценка результатов инструментального обследования также не показала существенных (статистически значимых) отличий в подгруппах при обследовании больных: данных УЗИ поджелудочной железы и других органов брюшной полости ($\chi^2=3,215 \div 4,661$, $p=0,089 \div 0,268$), а также фиброгастродуоденоскопии ($\chi^2=0,732 \div 1,022$, $p=0,221 \div 0,315$). В целом у пациентов 2–3 подгрупп, судя по анамнестическим, клиническим, лабораторным и инструментальным данным, имелась легкая и среднетяжелая степень острого панкреатита, ранняя фаза. Контрольными этапами проведения лабораторных и инструментальных исследований приняты в клинике 3–5-е и 7–9-е сутки.

На первом этапе исследования производили сравнение частоты выполнения различных видов хирургических вмешательств в группах пациентов с различным уровнем риска развития ОПП.

Второй этап работы был посвящен изучению особенностей клинических проявлений ОПП у пациентов с различными уровнями риска его возникновения. У пациентов с различными уровнями риска в зависимости от объемов выполненных ОВ сравнивали частоту развития ОПП и других послеоперационных осложнений. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

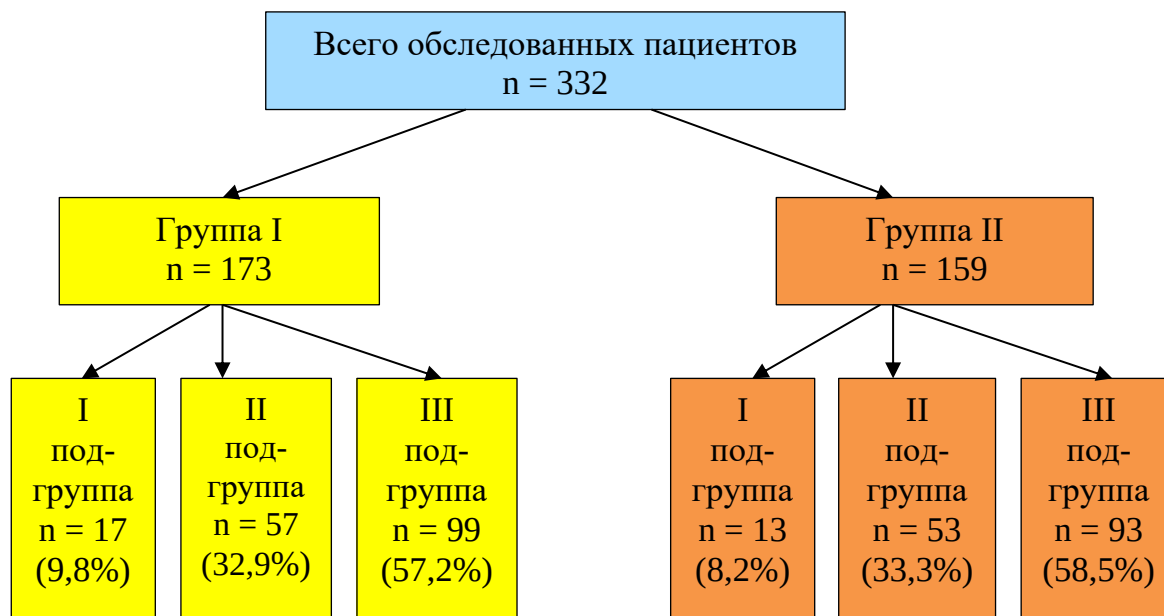


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Проведен сравнительный анализ в 1-й и 2-й группах по основным показателям до и после операции у пациентов.

В I подгруппе 1-й и 2-й групп были пациенты с высоким риском, их было – 30 (9,0%). Во II подгруппе были пациенты обеих групп – 110 (33,1%). В III подгруппу вошли всего 192 (57,8%) пациента с низким риском развития послеоперационного панкреатита.

На третьем этапе исследования проводили сравнительную оценку результатов применения различных подходов к профилактике развития ОПП у пациентов, которые перенесли ОВ при заболеваниях органов брюшной полости (БП). Проводилась оценка летальности и частоты возникновения осложнений в подгруппах с различными уровнями риска развития ОПП. Также до и после проведения хирургического лечения сопоставлялась динамика лабораторных показате-

телей пациентов с различным уровнем риска возникновения ОПП (ТГ2, активность альфа-амилазы в плазме крови и экссудате в БП, активность липазы плазмы крови и диастазы мочи (ДМ)). Инструментальные исследования: УЗИ, КТ и МРТ. Для уточнения тяжести острого послеоперационного панкреатита использовалась классификация Balthazar.

Изучали активность системы свободнорадикального окисления по концентрации МДА в крови и состояние АОС по уровню активности СОД.

2.2 Общая характеристика клинических наблюдений

Распределение пациентов по полу в группах исследования приведено в Таблице 1. Как видно, в первой и второй группах было 245 женщин (73,8%) и 87 мужчин (26,2%).

Таблица 1 – Распределение пациентов в группах по полу

Пол	Группа 1		Группа 2		р-значение
	Абс.	%	Абс.	%	
Мужчины	42	24,3	45	28,3	$\chi^2=0,299$; $p=0,626$
Женщины	131	75,7	114	71,3	
Итого	173	100	159	100	

Распределение пациентов по полу и возрасту неоднородно по критерию χ^2 . Мужчин было достоверно больше в первой группе в возрасте до 30 лет ($\chi^2=15,354$; $p<0,001$) и от 31 до 40 лет ($\chi^2=20,057$; $p<0,001$). Во второй группе было 45 мужчин (28,3%) и 114 женщин (71,7%), при этом по полу достоверных различий между группами пациентов зафиксировано не было ($p>0,05$).

В таблице 2 показано распределение пациентов в группах по возрасту.

Как видно, большинство из них были в возрасте от 41 до 60 лет, при этом больше всего было больных в возрастной группе 61–70 лет – 30,2% (52 пациента) в группе сравнения и 30,2% (48 человек) во второй группе. В возрастной группе 41–50 лет их было 26,4%, а в группе 51– 60 лет доли пациентов составили: в первой группе – 22,5% и 20,1% соответственно.

Таблица 2 – Распределение пациентов по возрасту (абс/%)

Возраст, годы	Первая группа (n=173)		Вторая группа (n=159)	
	Абс.	%	Абс.	%
До 30	5	2,9	5	3,2
31-40	23	13,3	18	11,3
41-50	36	20,8	42	26,4
51-60	39	22,5	32	20,1
61-70	52	30,1	48	30,2
Старше 70	18	10,4	14	8,8

В первой группе было 18 пациентов (10,4%) старше 70 лет, во второй группе – 14 человек (8,8%). Минимальным было количество больных моложе 30 лет – по 5 человек в каждой группе. Достоверных отличий по возрасту между группами не выявлено ($P > 0,05$).

По результатам анализа наличия сопутствующих заболеваний у пациентов, принимающих участие в исследовании, выявлено преобладание сердечно-сосудистых заболеваний – ишемической болезни сердца II функционального класса и гипертонической болезни II стадии. Сердечно-сосудистые заболевания были зафиксированы у 35 больных (22,0%) из первой группы и у 45 (26,0%) пациентов второй группы (Таблица 3).

Также выявлено, что достаточно часто у пациентов обеих групп имело место ожирение 2–3 степени: в 1-й группе у 37 (21,4%) пациентов и во 2-й группе – у 21 пациента (13,2%).

У 9 (5,2%) пациентов 1-й группы и у 8 больных (5,0%) 2-й группы был диагностирован хронический необструктивный бронхит, а бронхиальная астма – у 4 (2,3%) и 5 (3,1%) пациентов групп 1 и 2 соответственно.

Сахарным диабетом 2 типа страдали 6 (3,8%) пациентов 1-й группы и 10 больных (5,8%) 2-й группы, эутиреоидный зоб был диагностирован у 3 пациентов (1,7%) первой группы и у одного больного (0,6%) из второй группы.

**Таблица 3 – Выявленные сопутствующие заболевания
у пациентов в группах**

Характер заболеваний	Группа 1 (n=173)		Группа 2 (n=159)		В обеих группах		p-значение
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Ишемическая болезнь сердца	35	20,2	31	19,5	61	18,4	$\chi^2=10,28$; p=0,001
Гипертоническая болезнь	43	24,9	40	25,6	83	25,0	$\chi^2=2,788$; p=0,095
Язвенная болезни желудка и 12-п кишки	9	5,2	11	6,9	20	6,0	p**=0,027
Ожирение	37	21,3	21	13,2	2	0,8	p**=1,0
Хр. бронхит	9	5,2	8	5,0	1	0,4	p**=1,0
Бронхиальная астма	4	2,3	5	3,1	1	0,4	p**=0,49
Эутиреоидный зоб	3	1,7	1	0,6	1	0,4	p**=0,49
Сахарный диабет	6	3,8	10	5,8	23	9,1	$\chi^2=5,229$; p*=0,022
Хроническая венозная недостаточность 1-2 ст.	14	4,2	13	3,9	32	12,6	$\chi^2=0,014$; p=0,905
Хронический пиелонефрит	8	3,8	10	5,8	1	0,4	p**=1,0

***Примечание.** Расчет статистической значимости для p^* – значения проводился с применением χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, для p^{**} – значения – точн...*

Язвенная болезнь желудка или ДПК была выявлена у 9 и 11 пациентов из групп 1 и 2 соответственно. В целом статистически значимых различий между группами пациентов по количеству различных сопутствующих заболеваний найдено не было.

Оценка степени риска развития ОПП у пациентов, включенных в исследование, показала сходное распределение в обеих группах (таблица 3). Так, высокий риск был установлен у 21 (12,1%) больного группы +С и в 19 случаях в группе 2.

Средний риск был диагностирован у 108 (62,4%) пациентов группы +С и 98 больных (61,6%) группы 2, низкий – в группе 1 в 44 случаях (25,5%) и у 42

пациентов (26,4%) группы 2. Статистически достоверных межгрупповых различий относительно уровня риска развития ОПП не получено.

Таким образом, определение тяжести ОПП является одним из важнейших первых шагов в лечении. Это помогает выбрать подходящие методы диагностики и лечения, обеспечить правильную сортировку пациентов, начать необходимую терапию и оценить риск осложнений. Это важно, поскольку тяжёлое течение ОПП может привести к смерти. Системы оценки тяжести острого панкреатита оценивали по пересмотренной системе Анланта. Распределение пациентов по статусу ASA в Таблице 4.

Таблице 4 – Распределение пациентов по статусу ASA

Физический статус по шкале ASA	Первая группа	Вторая группа	Всего
I	12 (6,9%)	13 (8,16%)	25(7,5 %)
II	78 (45,1%)	69 (43,3%)	147(44,3%)
III	83 (48,0%)	77 (48,4%)	160(48,2%)
IV	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Всего	173(100%)	159 (100%)	332 (100%)

2.3 Методы исследования

2.3.1. Клиническое обследование пациентов

Всем обследуемым пациентам проводилось полное физикальное обследование с оценкой состояния всех органов и систем, а также подробным сбором анамнеза с акцентом на симптомы и проявления. В ходе обследования следует обратить внимание на наличие ранее диагностированных камней в желчном пузыре, употребление алкоголя, гипертриглицеридемию или гиперкальциемию в анамнезе, наследственную предрасположенность к заболеваниям поджелудочной железы, прием рецептурных и безрецептурных препаратов, перенесенные травмы и наличие аутоиммунных заболеваний. При поступлении в больницу пациентам следует проверить уровень амилазы или липазы в сыворотке крови, а

также биохимические показатели работы печени (билирубин, аспартатамино-трансфераза, аланинаминотрансфераза и щелочная фосфатаза) и провести УЗИ брюшной полости для выявления холелитиаза или холедохолитиаза. При поступлении в больницу следует избегать обширных или инвазивных обследований.

У всех пациентов обеих групп проводили стратификацию риска развития ОПП на основании балльной оценки, градация по которой представлена в таблице 5.

В том случае, если какие-либо из факторов, указанных в Таблице 5, отсутствуют, констатировали «низкий риск» развития ОПП, однако при наличии 1–3 факторов риска состояние рассматривали как «средний», а сочетание 4 и более факторов квалифицировали как «высокий риск» развития ОПП.

Таблица 5 – Факторы риска развития ОПП

Факторы	Количество баллов
1. Сопутствующий хронический панкреатит	1
2. Интраоперационная травма ПЖ	1
4. Массивный спаечный процесс в верхнем этаже БП	1
4. Тяжелое кровотечение	1
5. Мобилизация органов БП, граничащих с ПЖ	1
6. Продолжительность ОВ ≥ 3 часов	1
7. Ожирение	1
8. Мужчины моложе 49 лет и старше 59 лет	1
9. Сопутствующие заболевания (системный атеросклероз, хроническая недостаточность кровообращения, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем и др.)	По 1 при наличии одного из заболеваний

2.3.2. Лабораторные исследования

Всем пациентам был произведен набор лабораторных исследований (общий анализ крови и мочи, содержание общего билирубина, общего белка, сахара, креатинина, мочевины, активность трансаминаз в плазме крови и др.) при помощи анализаторов «Automatic Analyzer 902» фирмы «Hitachi» (Япония), «CR-

10» фирмы «Amelung» (Германия), «SYSMEX KX-21N» и анализаторов фирмы «AVL» (США), TEG® 5000 (США). Изучали показатели крови, лейкоцитов, нейтрофилов, амилазы, СРБ, ТАП-2 с использованием ROC-критериев.

Существует острая клиническая необходимость в простом и быстром способе определения тяжести острого панкреатита. Исследовали возможность использования анализа на пептид активации трипсинагена (ТАП-2), а также прогностическую ценность концентрации ТАП-2 в моче, измеренной с помощью валидированного конкурентного иммуноанализа. Сравнили результаты с результатами для С-реактивного белка плазмы и трех клинико-биохимических систем оценки. Концентрации ТАП-2 и С-реактивного белка анализировали в установленные сроки после появления симптомов и сравнивали с показателями клинико-биохимических систем в ключевые моменты пребывания в больнице.

Проводился анализ уровня активности альфа-амилазы в плазме крови, а также в экссудате из брюшной полости, активности липазы в плазме крови и диастазы мочи.

Качественный тест выявления ТАП-2 в моче «Actim Pancreatitis» методом иммунохроматографического анализа использовали как экспресс-метод. В этом методе применяются 2 типа моноклональных антител, распознающих ТАП-2 человека. Первый тип таких антител связан с частицами голубого цвета, а второй тип антител нанесен непосредственно на тестовую мембрану, на поверхности которой проявляется видимая полоса в случае положительного результата теста.

В пробу мочи желтой зоной погружают тестовую полоску, после чего жидкость поднимается вдоль тест-полоски. В том случае, если данная порция мочи содержит ТАП-2, этот белок связывается с антителами, которые, в свою очередь, закрепляются в той зоне, где были нанесены антитела второго типа на несущей мембране. Если уровень ТАП-2 в пробе мочи больше некоторого порогового значения, то в тестовом поле на мембране проявляется голубая полоса, что означает положительный результат. Вторая голубая полоса на тест-полоске – контрольная, она подтверждает техническую правильность выполнения теста (Рисунки 2 и 3).



Рисунок 2 – Тест – «ActimPancreatitis».

Тест-полоска с положительным результатом (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Выполнение экспресс-теста «Актим – панкреатитис»

Определение содержания ТБК-реактивных продуктов. Традиционно в качестве высокоинформативного маркера окислительного стресса используют МДА. При этом чаще определяют не сам МДА, а так называемые ТБК-реактивные продукты – собирательное понятие, включающее ряд карбонильных продуктов ПОЛ, в том числе вышеперечисленный патологический метаболит. Для выполнения методики 0,5 мл плазмы крови, разведенной в 2 раза стерильным физиологическим раствором, инкубировали в термостате при 70 °С в течение 60 минут для активации процессов ПОЛ и накопления достаточного количества продуктов для определения. Затем в исследуемый образец вносили по 1 мл 20% раствора трихлоруксусной кислоты и 0,8% подкисленного соляной кислотой свежеприготовленного раствора 2-ТБК. Полученную суспензию активно встряхивали и помещали в кипящую водяную баню на 15

минут до образования стабильной окраски. После центрифугирования отделяли надосадочную жидкость, в которой определяли оптическое поглощение на двух длинах волн – 450 и 532 нм. Полученные результаты выражали в относительных единицах оптической плотности.

Определение активности супероксиддисмутазы. Определение активности СОД было основано на способности этого фермента нейтрализовать супероксидный анион-радикал, что в тест-системе с его генерацией предохраняет кверцетин от окисления. Для выполнения методики 50 мкл плазмы крови вносили в 1,5 мл 0,1 М натрий-калий фосфатного буферного раствора (рН 8,35). Генерация супероксидного аниона-радикала обеспечивалась внесением раствора N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамина до конечной концентрации 0,8 мМ в присутствии кислорода воздуха и 1,4 мкМ раствора кверцетина в диметилсульфоксиде. После внесения кверцетина определяли снижение оптического поглощения реакционной смеси при 406 нм по сравнению с контрольной пробой, содержащей 50 мкл дистиллированной воды, фосфатный буфер, раствор тетраметилэтилендиамина и кверцетин. Активность фермента оценивали, рассчитывая степень ингибирования (в процентах) окисления кверцетина в течение 15 минут проведения реакции в тест-системе:

$$\text{Активность СОД} = \frac{\Delta E_K - \Delta E_O}{\Delta E_K} \times 100 \quad (2.1)$$

где:

ΔE_K — изменение оптического поглощения в контрольной пробе;

ΔE_O — изменение оптического поглощения в опытной пробе.

2.3.3 Инструментальные исследования

Все пациенты были обследованы с применением инструментальных методов исследования. На 2-е и 5-е сутки после хирургического лечения, при выявлении клинических признаков развития ОПП и отклонений в лабораторных ана-

лизах, ультразвуковое исследование БП и забрюшинного пространства проводили «по требованию». Для выполнения эндосонографии использовали эхоэндоскоп с ультразвуковым конвексным датчиком с постоянной частотой сканирования 7,5 МГц фирмы «Olympus» Exera III (Япония) CLV-190. Компьютерная томография является основным методом визуализации пациентов с умеренным и тяжелым ОПП. Несмотря на воздействие ионизирующего излучения, более низкая стоимость, широкая доступность, скорость сбора данных и обширная валидация систем оценок на основе компьютерной томографии делают ее привлекательным методом оценки различных аспектов [15, 22, 103].

Проводили КТ органов БП и забрюшинного пространства с болюсным усилением.

При таких деструктивных формах ОПП, как эрозивное или язвенное кровотечение, для уточнения характера возможных осложнений выполняли фиброгастродуоденоскопию с обязательным визуальным контролем большого дуоденального сосочка для исключения развития его воспаления, гемобилии, «вклиненного» конкремента и т.д. В ходе проведения такого исследования в рамках диагностической программы проводили расширение до выполнения ЭРХПГ: ПС, внутреннее стентирование или назобилиарное дренирование использовалось при наличии показаний.

В динамике проводили УЗИ поджелудочной железы и окружающих тканей с использованием аппарата Mindray M7 (Китай) в «серой» шкале и с помощью дуплексного сканирования на аппаратах Voluson 730 Pro (General Electric, Австрия) и LOGIQ P7 (General Electric, США) с использованием 7–12 МГц линейных датчиков.

При ультразвуковом исследовании с подозрением на ОПП производили поиск признаков послеоперационных осложнений со стороны поджелудочной железы:

- 1) размер поджелудочной железы;
- 2) диффузные и очаговые изменения структуры поджелудочной железы;

3) жидкостные скопления в проекции ПЖ, сальниковой сумки и в забрюшинной клетчатке;

4) инфильтрация в проекции сальниковой сумки и в забрюшинном пространстве. Нормальные размеры могут колебаться: толщина головки варьирует от 10 мм до 30 мм, тела – от 4 мм до 21 мм, хвоста – от 7 до 28 мм (Митьков В.В., 2011) Рисунки 4,5).



Рисунок 4 – УЗИ поджелудочной железы при поперечном сканировании



Рисунок 5 – УЗИ хвостового отдела поджелудочной железы

Пересмотренная Атлантская классификация основана на использовании компьютерной томографии с контрастным усилением (КТ-К) для диагностики, оценки тяжести и осложнений ОПП. Согласно этой классификации, КТ-К следует проводить через 5–6 дней после начала ОПП.

Исследования КТ проводились нативно или с контрастированием. КТ выполнялась на томографах LightSpeed VCT (General Electric, США) и томографе Optima CT 660 (General Electric).

Компьютерная томография с контрастным усилением в раннюю фазу ОПП проводилась в 95 (28,61 %) наблюдениях. У 12 (3,6 %) пациентов были противопоказания к проведению КТ с контрастным усилением (Рисунок 6)

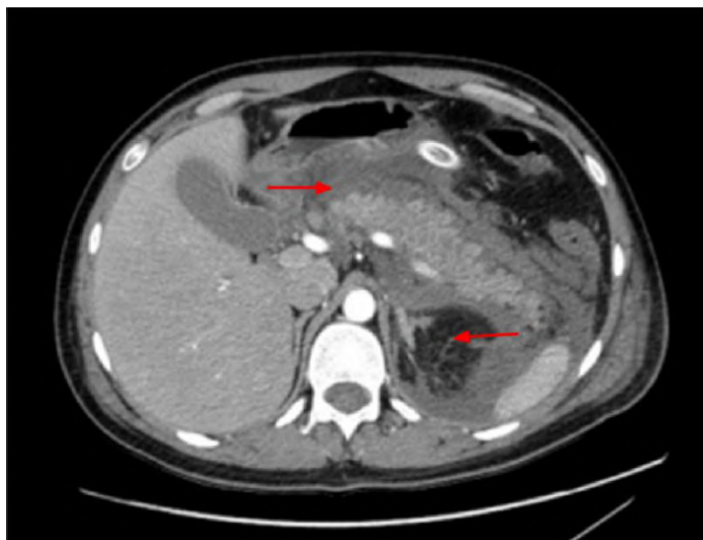


Рисунок 6 – Компьютерная томография с контрастным усилением, панкреонекроз

Оценка тяжести ОПП по Balthazar проводилась 33 пациентам (9,94%) (Таблица 6).

Таблица 6 – Классификация острого панкреатита по Balthazar

Стадия	Характеристика
Стадия А (0 баллов)	неизмененная паренхима
Стадия В (1 балл)	фокальное или диффузное увеличение размеров железы
Стадия С (2 балла)	воспаление изменения поджелудочной железы и перипанкреатической жировой клетчатки (инфильтрат)
Стадия D (3 балла)	единичное слабоотграниченное перипанкреатическое скопление жидкости
Стадия Е (4 балла)	два или более слабоотграниченных жидкостных скопления

2.3.4. Классификации системы балльной оценки

Для оценки полученных данных использовали классификацию Атланта 3-го пересмотра (Международная рабочая группа по классификации острого панкреатита – Acute Pancreatitis Classification Working Group, 2012 г.) [107] и отечественную классификацию пересмотра 2014 года (Российское общество хирургов) [26].

Классификация Атланта:

1. Легкий панкреатит — без органной недостаточности.
2. Панкреатит средней степени тяжести – с транзиторной органной недостаточностью, наблюдающейся не более 48 часов.
3. Тяжелый панкреатит с персистирующей более 48 часов органной недостаточностью.

Поскольку приведенная выше классификация не совсем подходила для ПОП, Connor S предложил классификацию, (Таблица 7).

Таблица 7. Классификация послеоперационного острого панкреатита по Conner

Показатели	Результаты
u-TRP > 50 мкг/л	ДА
Активность сывороточной амилазы и липазы > нормальная (сутки 0-1)	Да (если u-TRP неизвестен)
Повышенная активность амилазы в дренажной жидкости >3 x нормально (сутки 3)	Да / Нет
СРБ <180 мг/л (сутки 2)	ПОП без клинического значения
СРБ > 180 мг/л (сутки 2)	Клинически значимый ПОП
Никаких симптомов, никакой инфекции, никакого специального лечения не требуется	Класс А
ОПП с симптомами или требующий специфической терапии, в том числе интервенционной	Класс В
ОПП с повторной операцией или смертельный исход без повторной операции	Класс С

Примечание: ОПП — острый послеоперационный панкреатит, u-TRP — трипсиноген-2 в моче, ПОС — послеоперационный день, СРБ — С-реактивный белок.

Сопног предложил классификацию, которая включает в себя сывороточные маркеры, уровень трипсиногена-2 в моче (u-TRP), активность дренажной амилазы и клиническое состояние пациента (то есть боль в животе, вздутие, нарушение функции кишечника). Классификация включает клинически значимый ПОП, когда уровень С-реактивного белка повышается выше 180 мг/л на вторые послеоперационные сутки. Биохимические маркеры ПОП в сыворотке крови и моче присутствуют уже на первые сутки

2.3.5. Методика профилактики острого послеоперационного панкреатита

Профилактика панкреатита требует современных знаний о лекарствах, которые имеют убедительные доказательства связи их применения с профилактикой панкреатита, а также предполагаемых механизмов, посредством которых они могут ее обеспечить. Включение в комплекс препаратов для профилактики послеоперационного панкреатита может достоверно уменьшить частоту развития послеоперационного панкреатита. Наиболее эффективно применение сандостатина в малых дозах, октреотида, мексидола после операции; при этом чем раньше начинается профилактика развития панкреатита, тем меньше осложнений возникает в послеоперационном периоде. Нами предложена схема профилактики послеоперационного панкреатита (Таблица 8).

Таблица 8 – Методика профилактики ОПП у больных в зависимости от степени риска развития осложнения операций основной группы (схема)

Методика профилактики	Степень риска ОПП		
	Низкая	Средняя	Высокая
До операции	• голод за 10-12 ч. до операции; • включения мексидола – 250 мг	• голод за 10-12 ч. до операции; • включения мексидола – 250 мг; • включение октреотрида – 100 мкг, подкожно	• голод за 10-12 ч. до операции; • включение сандостатина – 100 мкг, подкожно • включение мексидола – 250 мг
Интраоперационно	не проводится	• включения мексидола – 250 мг; • включение октреотрида – 100 мкг, в/в каждый час	• включение мексидола – 500 мг; • включение сандостатина – 100 мкг; • ремаксол – 400 мл
Послеоперационно	раннее энтеральное питание – креон – 10 тыс., ЕД – 2 раза	• включения мексидола – 250 мг, через 6 ч. после операции 1 раз; • включение октреотрида – 0,2 мкг/ч, в/в в течение 3 суток; • раннее энтеральное питание; • креон – 10 тыс. – 3 раза в сут.	• включение мексидола – 500 мг, через 6 ч. после операции 1 раз; • включение сандостатина – 100 мкг в течение 2-3 суток; • раннее энтеральное питание; • креон – 10 тыс. – 2 раза в сут.

Всем пациентам до и после операции проводили профилактику тромбоэмболических осложнений.

2.3.6. Статистический анализ результатов.

Статистический анализ полученных данных был выполнен с помощью пакетов программы STATISTICA 10 для Windows (StatSoft, США). В группах пациентов была оценена нормальность распределения показателей с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. При оценке статистической значимости различий между группами пациентов применяли непараметрический критерий Манна–Уитни, а при сравнении показателей одной группы на разных этапах наблюдения – критерий Уилкоксона. При сравнении качественных признаков в двух группах использовали χ^2 -критерий и поправку Йейтса, в большем числе групп – точный критерий Фишера. С помощью критерия χ^2 (хи-квадрат) проводили оценку достоверности различий между качественными показателями в сравниваемых группах. Корреляционная зависимость определялась по критерию r . Нормальность распределения выборок устанавливалась по критерию Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Вычисляли величины 95%-х доверительных интервалов (ДИ) разницы значений. Коэффициент корреляции вычисляли методом Пирсона. Корреляцию считали высокой, если модуль r превышал 0,7. Для сравнения кумулятивной частоты встречаемости явлений в группах использовали таблицы дожития, статистику Каплана-Мейера и лог-ранговый тест. Статистически достоверными считали результаты при $P < 0,05$.

Поиск факторов, способствующих развитию ОПП, был выполнен с использованием метода логистической регрессии с бинарной зависимой переменной (0 – нет осложнений, 1 – есть осложнения). Логистический регрессионный анализ проводили путем пошагового отбора в модель статистически значимых факторов с заданным порогом значимости.

За пороговое значение статистической значимости при выполнении каждого из статистических анализов было принято $P < 0,05$.

ГЛАВА III

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Лабораторная диагностика острого послеоперационного панкреатита

Для ранней диагностики ОПП после оперативных вмешательств на органах брюшной полости были проведены лабораторные исследования.

Несмотря на хорошо известные классические симптомы ОПП, ранняя диагностика в некоторых случаях может быть затруднена, что приводит к неблагоприятным последствиям, включая развитие послеоперационного панкреонекроза, сочетающегося с многочисленными осложнениями, удлинением сроков госпитализации и даже летальным исходом. Это обуславливает необходимость своевременной диагностики ОПП.

Для лабораторной диагностики как ОПП, так и его осложненных форм был проведен анализ следующих показателей и критериев:

- 1) количество лейкоцитов, нейтрофилов, уровень СРБ, альфа-амилазы.
- 2) диастаза мочи и ТГ2.

Трипсиноген-активированный тест необходим при подозрении на ОПП после операции при неясной клинической картине и данных, полученных с помощью традиционных методов исследования. Положительный результат трипсиноген-активированного теста может быть при осложненном процессе в поджелудочной железе, когда трипсиноген-2 появляется в крови за счет разгерметизации протоковой системы поджелудочной железы.

Показатели общего анализа крови (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево), диастаза и альфа-амилаза во многих случаях являются основанием для установления диагноза ОПП (Таблица 9).

Таблица 9 – Показатели лабораторного обследования пациентов

Показатель	Легкой степени тяжести	Средней степени тяжести	Тяжелой степени тяжести
Лейкоциты, (на $10^9/\text{л}$)	$9,89 \pm 0,41$	$12,04 \pm 0,56$	$14,4 \pm 0,96^*$
Нейтрофилы, (%)	$75,78 \pm 1,14$	$79,91 \pm 1,18$	$81,59 \pm 0,76$
Альфа-амилаз, Ед/л	$242,78 \pm 0,86$	$438,56 \pm 0,94$	$679,18 \pm 0,56^*$
СРБ, (мг/дл)	$3,17 \pm 0,19$	$3,86 \pm 0,29^*$	$4,48 \pm 0,19$

Примечание: * – Достоверная разница по отношению показателям нормы отражены показатели анализа крови.

Результаты построения ROC-кривой для этих показателей представлены на рисунке 7.

Значение AUC, отражающее точность показателей для диагностики ОПП, составило: для лейкоцитоза – 0,643 ($p=0,005$), для количества нейтрофилов – 0,738 ($p=0,000$) и для СРБ – 0,639 ($p=0,009$). Все эти результаты соответствуют оценке «средняя».

Таким образом, наибольшую точность в диагностике ОПП, по данным AUC, обнаруживает количество нейтрофилов, в то время как уровень СРБ и количество лейкоцитов имеют самую низкую точность.

По данным ROC-кривых, пороговые значения для определения прогностической значимости этих лабораторных маркеров для диагностики ОПП составили: $12,5 \times 10^9/\text{л}$ – для лейкоцитоза, $> 75\%$ – для количества нейтрофилов и $> 4,9$ мг/дл – для СРБ. Результаты определения прогностической ценности этих лабораторных маркеров представлены на Рисунке 7.

На рисунке показано сравнение AUC трёх показателей (нейтрофилов, СРБ и лейкоцитоза) при прогнозировании исхода у пациентов: наибольшая AUC у показателя нейтрофилов (0,8), AUC СРБ = 0,7, а наименьшая у показателя лейкоцитов = 0,64.

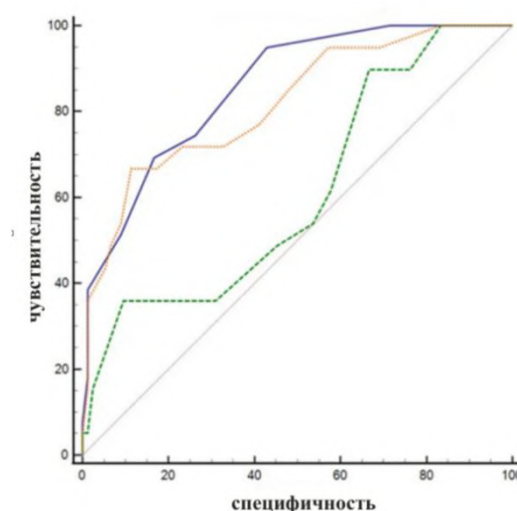


Рисунок 7 – ROC кривые по диагностике ОПП

Результаты определения прогностической ценности этих лабораторных маркеров представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Прогностическая ценность количества лейкоцитов, нейтрофилов и показателя СРБ для диагностики ОПП

Показатель	Лейкоциты	Нейтрофилы	СРБ
Чувствительность	64,4%	81,3%	78,1%
Специфичность	49,9%	69,8%	46,7%
ППЦ	10,7%	10,8%	15,4%
НПЦ	97,8%	98,4%	96,3%
LR +	1,596	2,36	U9
LR-	0,39	0,39	0,76

Эти результаты подтвердили, что для диагностики ОПП большее значение имеют количество нейтрофилов и СРБ, а не лейкоцитоз.

В то же время показатели LR (+) свидетельствуют о неубедительных изменениях (нейтрофилы) или редко существенно изменяют вероятность (лейкоциты).

При выделении пациентов с возможным ОПП важной является ранняя диагностика, поскольку они требуют проведения своевременного лечения. Наличие разлитой боли, диффузного напряжения мышц передней брюшной стенки и высокого лейкоцитоза не у всех пациентов свидетельствует о возможном развитии ОПП без определения диастазы, амилазы и ТГ2.

Результаты лабораторного обследования у пациентов, у которых при КТ с контрастированием подтверждено наличие ОПП, показали статистически достоверные изменения изучаемых показателей (Таблица 11).

Таблица 11 – Показатели AUC диагностики ОПП

Показатель	Лейкоцитоз	Диастаза	ТГ2.	Амилаза
AUC	0,558	0,751	0,891	0,864
P	0,184	0,000	0,000	0,000

ROC-кривые для определения прогностической ценности ОПП: количества лейкоцитов, диастазы, ТГ2, альфа-амилазы (Рисунок 8)

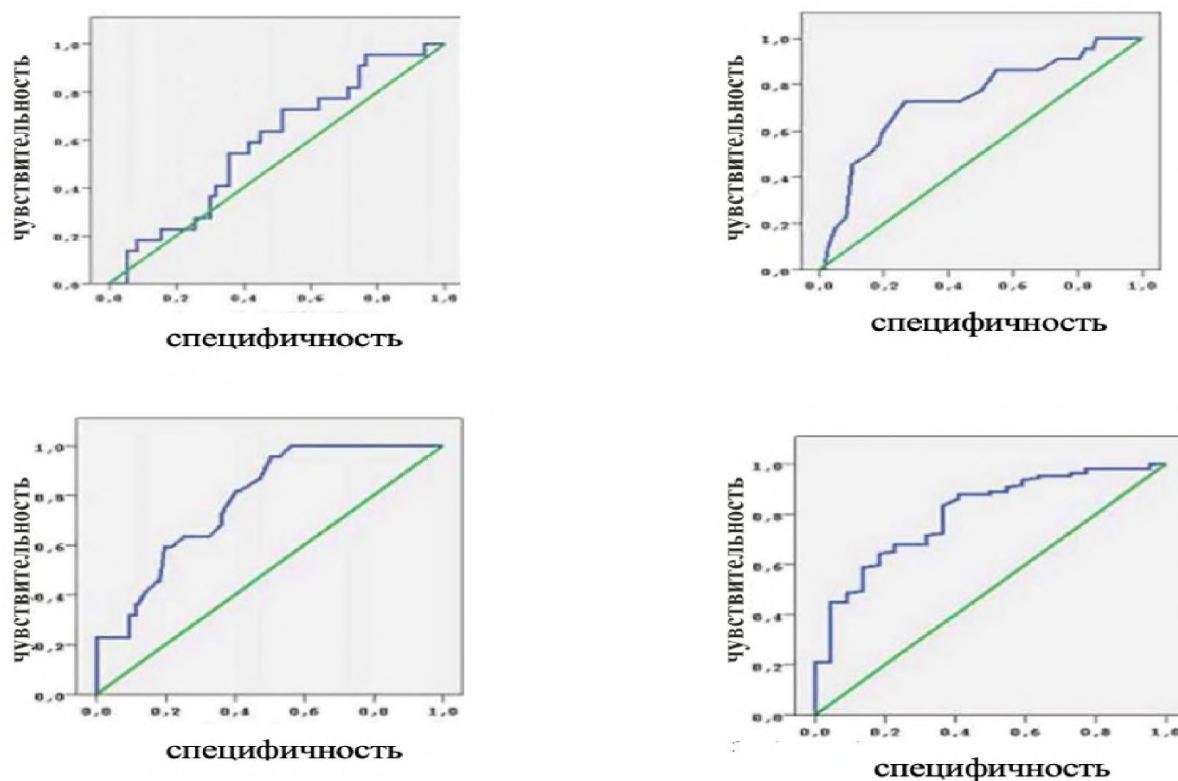


Рисунок 8 – ROC кривые для диагностики ОПП. Лейкоцитоз, диастаза ,ТГ2, амилаза

Полученные результаты свидетельствуют, что среди всех показателей худшее значение имеет количество лейкоцитов (0,588 – неудовлетворительно), а лучшие – ТГ2 уровень (0,891), альфа-амилазы (0,864) очень хорошее. и диастаза (0,751 – хорошее. Результаты лабораторного исследования (Таблица 12).

Таблица 12 – Сравнение результатов лабораторных исследований в двух группах

Лабораторные показатели	Основная группа	Контрольная группа	<i>p</i> -значение
Амилаза (U/L)	229,1 ± 86,96	561,3 ± 98,08	0,659
Липаза (Ед/Л)	181,7 ± 431,69	280,9 ± 428,78	0,22
С-реактивный белок (мг/дл)	4,1 ± 7,22	7,8 ± 11,23	0,009
Количество лейкоцитов (× 10 ³ /мкл)	9,8 ± 5,08	13,4 ± 4,15	0,034
Альбумин (г/дл)	3,9 ± 0,68	3,2 ± 0,66	0,998
Общий билирубин ммол\л	15,6 ± 1,93	28,4 ± 1,71	0,656
АСТ (МЕ/Л)	97,9 ± 40,69	164,7 ± 60,19	0,664
АЛТ (МЕ/Л)	85,5 ± 76,34	159,1 ± 51,63	0,405
Щелочная фосфатаза (МЕ/л)	83,5 ± 59,88	98,5 ± 57,12	0,585
Уровень мочевины в крови (мг/дл)	10,0 ± 1,05	14,6 ± 4,03	0,168
Креатинин (мг/дл)	1,0 ± 0,68	1,5 ± 0,71	0,742

Примечание: *p* – статистически значимая разница по сравнению с нормой (*p*<0,05).

3.2. Динамика показателей ферментов у пациентов с острым послеоперационным панкреатитом

3.2.1 Динамика активности ферментов амилазы, липазы и диастазы у пациентов с ОПП

Изучение динамики активности амилазы в плазме крови пациентов с различным уровнем риска развития ОПП показало, что до хирургического лечения значение данного показателя в первой подгруппе составило $72,3 \pm 12,8$ Ед/л, тогда как в подгруппах 2 и 3 его уровни были ниже, составив соответственно $55,4 \pm 9,2$ и $42,4 \pm 5,8$ Ед/л; при этом последний показатель оказался статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем в подгруппе 1 (Рисунок 9).

Во время операции уровни этого показателя увеличились во всех подгруппах больных, при этом максимально – у пациентов с высоким риском развития ОПП – до $168,8 \pm 20,7$ Ед/л; в подгруппе 2 его величина составила $120,6 \pm 17,3$ Ед/л и была значимо ниже ($p < 0,05$), чем в подгруппе 1, а в подгруппе пациентов с низким риском ОПП показатель активности амилазы в плазме крови был достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в остальных подгруппах, и равнялся $67,6 \pm 12,7$ Ед/л.

На Рисунке 9 отражена активность амилазы крови пациентов, включенных в исследование.

На 1-е сутки после хирургического лечения было выявлено дальнейшее увеличение активности фермента во всех подгруппах пациентов: в подгруппе 1 – до $382,5 \pm 36,2$ Ед/л, во второй подгруппе – до $410,8 \pm 18,9$ Ед/л и у пациентов подгруппы 3 – до $285,8 \pm 29,3$ Ед/л. При этом уровни активности амилазы плазмы крови в последнем случае были достоверно ниже ($p < 0,05$) соответствующих значений у пациентов первой и второй подгрупп (Рисунок 9).

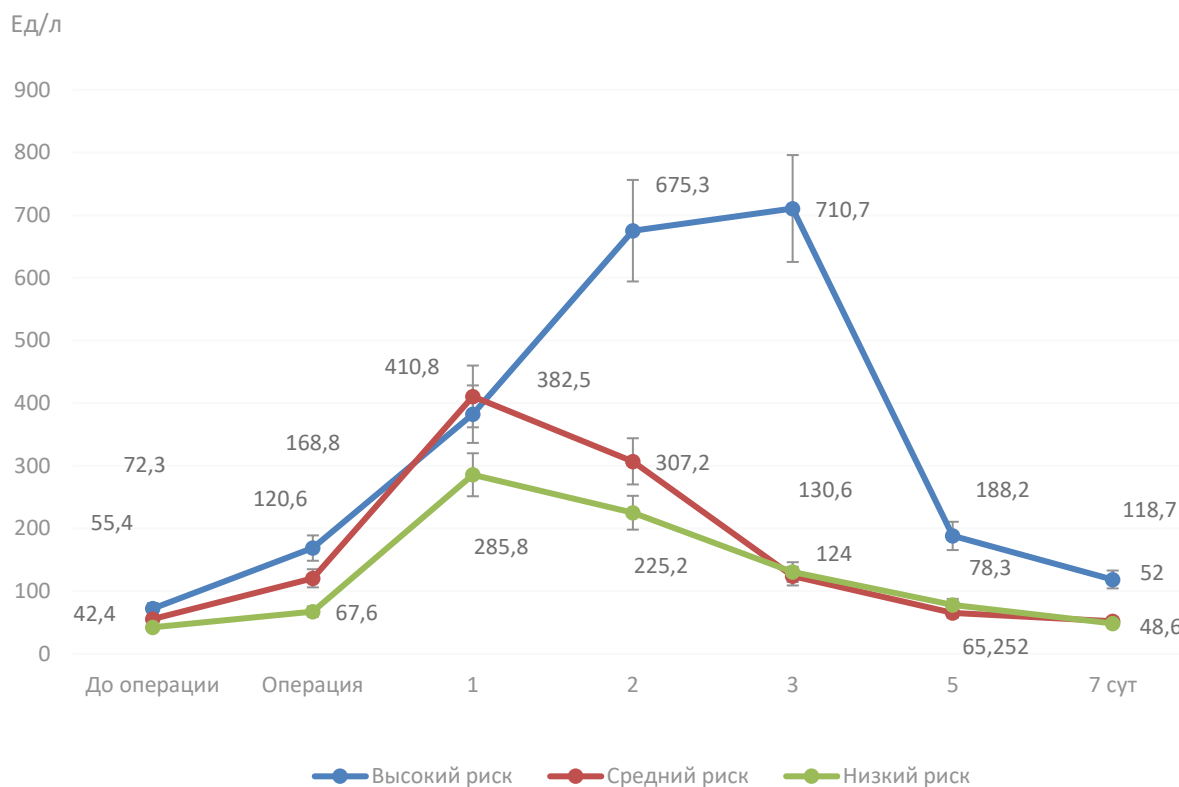


Рисунок 9 – Динамика активности амилазы в плазме крови у пациентов, включенных в исследование (Ед/л), $M \pm m$

На 2-3-и сутки после операции соотношение значений показателей в подгруппах пациентов с различным уровнем риска развития ОПП было аналогичным, при этом во второй и третьей подгруппах выявлено уменьшение активности фермента. К 5-м суткам ПОП значение этого показателя в подгруппе 1 снизилось до $188,2 \pm 27,5$ Ед/л, а в подгруппах 2 и 3 – соответственно до $65,2 \pm 5,8$ и $78,3 \pm 4,9$ Ед/л; значения показателей были достоверно ниже ($p < 0,05$) таковых у пациентов с высоким уровнем риска ОПП (Рисунок 9).

Через 7 дней после операции уровни активности амилазы плазмы крови снизились во всех группах, однако их значения в подгруппах 2 и 3 составили $52,0 \pm 6,1$ и $48,6 \pm 5,6$ Ед/л соответственно и были статистически значимо ниже ($p < 0,05$) такового в подгруппе 1 – $118,7 \pm 13,4$ Ед/л.

Анализ динамики активности амилазы в экссудате дренажей у пациентов с различным уровнем риска развития ОПП показал, что на 1-е сутки после хирургического лечения значение данного показателя в первой подгруппе составило $842,1 \pm 91,3$ Ед/л, а в подгруппах 2 и 3 величины этого показателя были достоверно меньше ($p < 0,05$) и составили соответственно $640,5 \pm 52,0$ и $345,2 \pm 74,4$ Ед/л, причем значение в подгруппе 3 было статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем в подгруппе 2 (Рисунок 10).

На 2-е сутки ПОП произошло уменьшение значения данного показателя во всех подгруппах исследования; максимальное снижение отмечено у пациентов с низким риском развития ОПП – до $87,7 \pm 16,5$ ед/л, причем этот уровень оказался статистически значимо меньше, чем в подгруппах 1 и 2, где он равнялся $715,4 \pm 56,2$ и $615,0 \pm 47,4$ ед/л соответственно.

Через 3 дня после вмешательства было отмечено дальнейшее снижение активности фермента во всех подгруппах пациентов: в подгруппе 1 – до $385,6 \pm 41,0$ ед/л, во второй подгруппе – до $212,9 \pm 29,3$ ед/л и у пациентов подгруппы 3 – до $55,6 \pm 12,6$ ед/л. При этом значения данного параметра в подгруппе 3 были достоверно ниже ($p < 0,05$) соответствующих значений у пациентов из первой и второй подгрупп. А к 5-м суткам ПОП величина показателя в подгруппе 1 уменьшилась до $168,0 \pm 19,5$ ед/л, а в подгруппах 2 и 3 была достоверно ниже, чем у пациентов с высоким риском развития ОПП, где значения составили соответственно $76,5 \pm 9,1$ и $52,4 \pm 4,2$ ед/л.

Динамика амилаза в брюшной полости (Рисунок 10).

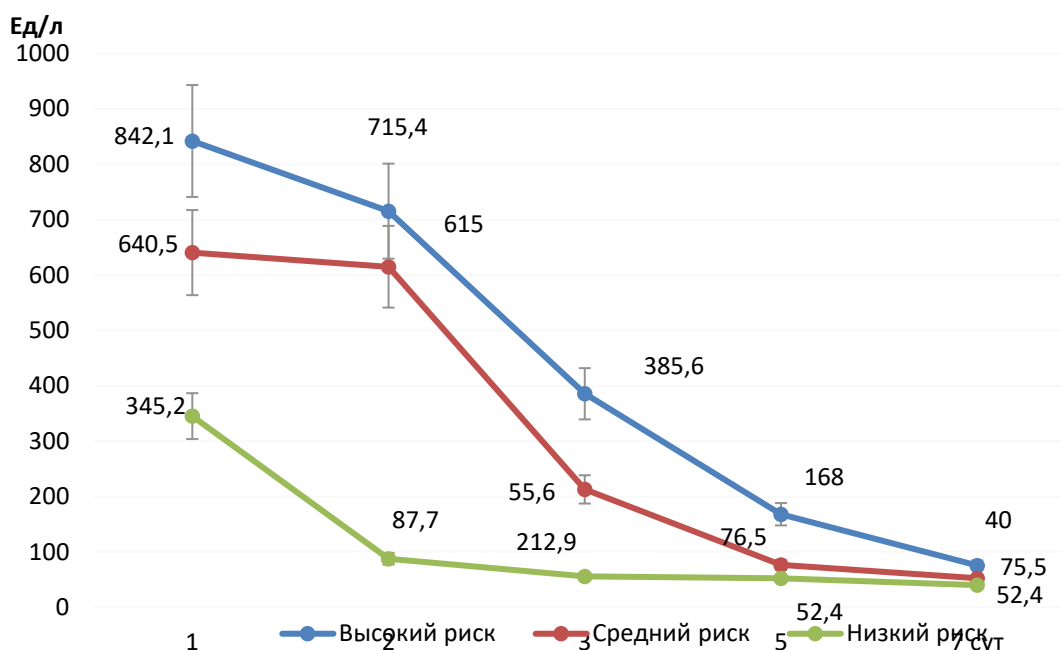


Рисунок 10 – Динамика активности альфа-амилазы в экссудате брюшной полости у пациентов, включенных в исследование (Ед/л), $M \pm m$

Через 7 дней после операции значения показателей снизились во всех группах, составив у пациентов с высоким риском ОПП $75,5 \pm 14,2$ ед/л, в подгруппах со средним и низким риском – соответственно $52,2 \pm 7,0$ и $40,0 \pm 4,9$ ед/л, и были достоверно ниже ($p < 0,05$) таковых в подгруппе 1.

До проведения ОВ уровень активности липазы в плазме крови больных достоверно не различался в подгруппах и находился в диапазоне от 90,3 до 97,0 ед/л (рисунок 11). Во время выполнения вмешательства уровни липазы увеличились у пациентов всех подгрупп, максимально – у больных с высоким риском развития ОПП – до $135,4 \pm 22,4$ ед/л; в подгруппе 2 его величина составила $115,2 \pm 14,6$ ед/л, в подгруппе пациентов с низким риском ОПП значение активности липазы в плазме крови было на уровне $104,2 \pm 17,4$ ед/л. Однако статистически значимых межгрупповых различий получено не было ($p > 0,05$).

Через сутки после операции этот показатель в обеих подгруппах возрос – в первой подгруппе до $194,6 \pm 18,3$ ед/л, во второй – до $182,8 \pm 21,4$ ед/л, тогда как у пациентов третьей подгруппы его величина была значимо ниже ($p < 0,05$), чем в обеих вышеуказанных подгруппах, составив $102,5 \pm 20,8$ ед/л.

На 2-е сутки уровни данного показателя повысились в подгруппах 1 и 2, максимально у пациентов с высоким риском развития ОПП – до $371,3 \pm 32,5$ ед/л; это значение оказалось статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в подгруппах 2 и 3, где его уровни составили соответственно $203,7 \pm 30,7$ и $95,4 \pm 8,3$ ед/л. Через 3–5 дней после вмешательства было отмечено дальнейшее уменьшение активности липазы во всех подгруппах пациентов, выявленные соотношения сохранялись. При этом уровни активности липазы плазмы крови в подгруппе 3 были статистически значимо ниже ($p < 0,05$) соответствующих значений у пациентов первой и второй подгрупп.

Динамика липазы в крови (Рисунок 11).

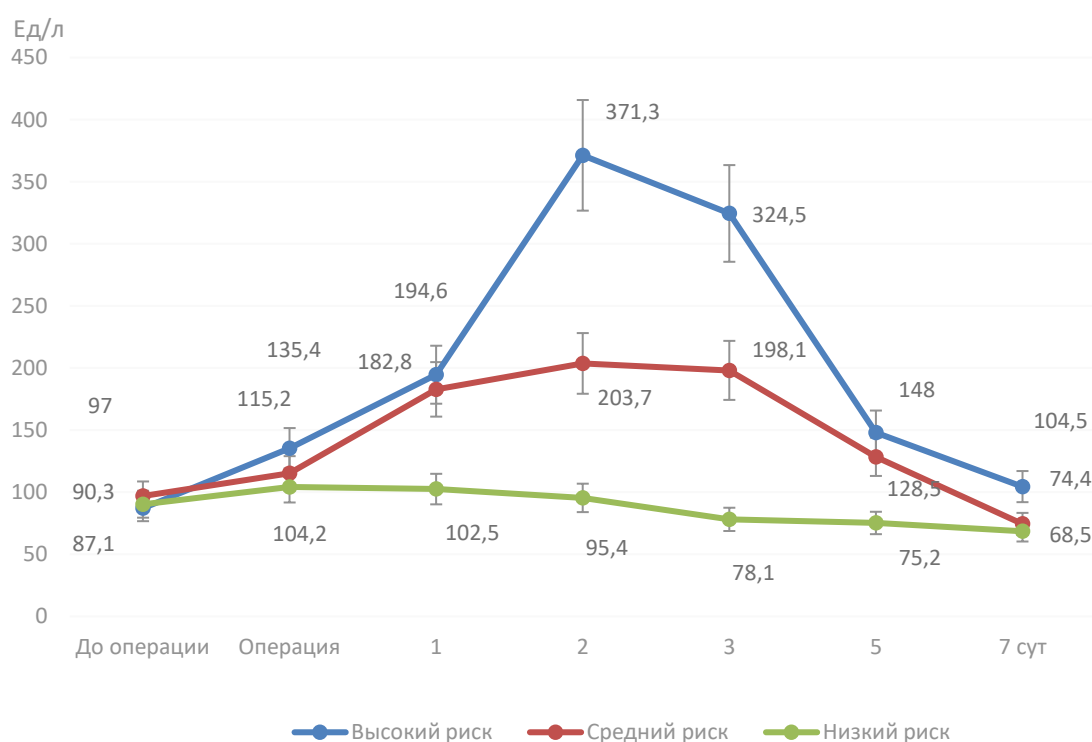


Рисунок 11 – Динамика активности липазы плазмы крови у пациентов, включенных в исследование (Ед/л), $M \pm m$

К 7 суткам ПОП величина активности липазы в подгруппе 1 уменьшилась до $104,5 \pm 14,2$ ед/л, а в подгруппах 2 и 3 была достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у пациентов с высоким риском развития ОПП, где ее значение составило соответственно $74,4 \pm 6,9$ и $68,5 \pm 4,2$ ед/л.

Активность ДМ у пациентов с различными уровнями риска развития ОПП до операции существенно не различалась и составила от 390,5 до 417,1 ед/л (рисунок 12). Во время выполнения вмешательства уровни этого показателя увеличились во всех подгруппах больных, при этом максимально – у пациентов с высоким риском развития ОПП – до $1182,1 \pm 150,6$ ед/л; в подгруппах 2 и 3 его величина составила соответственно $815,0 \pm 117,4$ и $1025,3 \pm 69,3$ ед/л и была существенно ниже ($p < 0,05$) относительно уровня в подгруппе 1.

На 1 и 2 сутки после операции значение показателя продолжало увеличиваться в подгруппах 1 и 2, тогда как в подгруппе 3 оно достигло $1484,3 \pm 84,1$ ед/л на 1 сутки, затем его уровень начал снижаться и через 3 и 5 суток был достоверно меньше ($p < 0,05$), чем в подгруппах 1 и 2 (Рисунок 12).

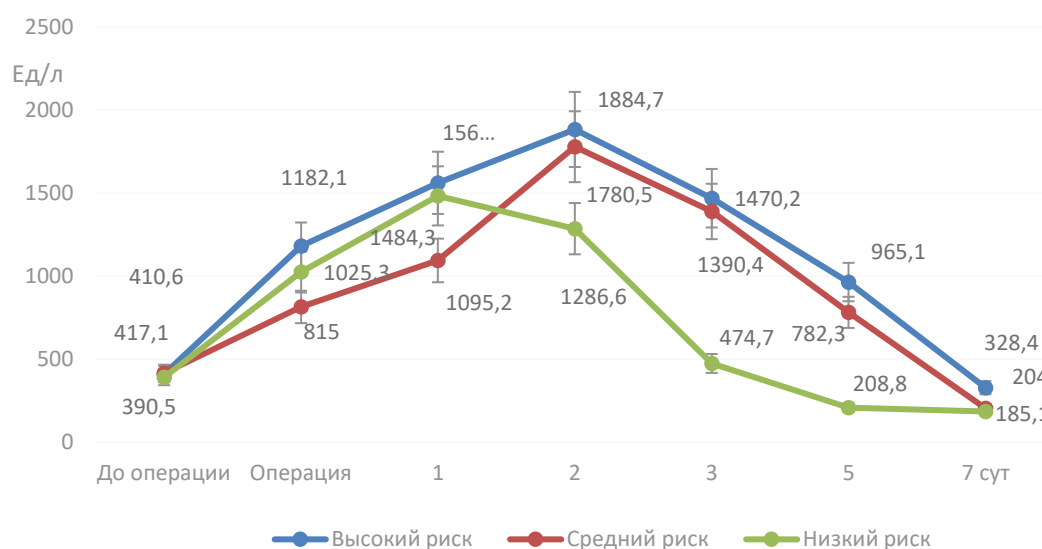


Рисунок 12 – Динамика активности диастазы в моче у пациентов, включенных в исследование (Ед/л), $M \pm m$

На 3-и сутки ПОП активность ДМ начала уменьшаться, и в подгруппах пациентов с высоким и средним риском развития ОПП через 5 дней значения этого показателя составили соответственно $965,1 \pm 78,2$ и $782,3 \pm 53,1$ ед/л. Величина этого параметра в подгруппе 3 была минимальной – $208,8 \pm 44,1$ ед/л, показатель был достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в подгруппах 1 и 2.

Спустя 7 суток после операции значения активности ДМ снизились во всех подгруппах, составив у пациентов с высоким риском ОПП $328,4 \pm 60,7$ ед/л, в подгруппах со средним и низким риском – соответственно $204,0 \pm 34,0$ и $185,1 \pm 28,3$ ед/л, и были достоверно меньше ($p < 0,05$) таковых в подгруппе 1.

3.2.2 Динамика показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы

Оценка динамики показателя выраженности ПОЛ – МДА в плазме крови у пациентов с различным уровнем риска развития ОПП показала, что до хирургического лечения значение данного показателя достоверно не различалось в подгруппах в зависимости от уровня риска возникновения ОПП, составив от 0,97 до 1,25 ммоль/л (рисунок 13).

Увеличение значения данного показателя во время выполнения ОВ произошло во всех подгруппах больных, хотя максимальный рост наблюдался у пациентов высокого риска развития ОПП – до $3,18 \pm 0,42$ ммоль/л, однако в подгруппе 2 его величина составила $2,55 \pm 0,24$ ммоль/л, в то время как у пациентов низкого риска активность амилазы в плазме крови была достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в подгруппе 1 – $2,43 \pm 0,26$ ммоль/л.

На 1-е сутки после ОВ в первой подгруппе значение данного показателя равнялось $6,33 \pm 1,12$ ммоль/л, а в подгруппах 2 и 3 величины этого показателя были достоверно меньше ($p < 0,05$) и составили, соответственно, $2,82 \pm 0,43$ и $2,17 \pm 0,20$ ммоль/л, при этом значение в подгруппе 3 было достоверно меньше ($p < 0,05$), чем в подгруппе 2. Через 2 дня после вмешательства уровень МДА продолжал увеличиваться в подгруппах 1 и 2, тогда как у пациентов с низким риском развития ОПП – уменьшился до $1,69 \pm 0,28$ ммоль/л, что было достоверно ниже, чем в подгруппах 1 и 2, где его величина составила соответственно $12,73 \pm 2,6$ и $3,75 \pm 0,62$ ммоль/л. (Рисунок 13).

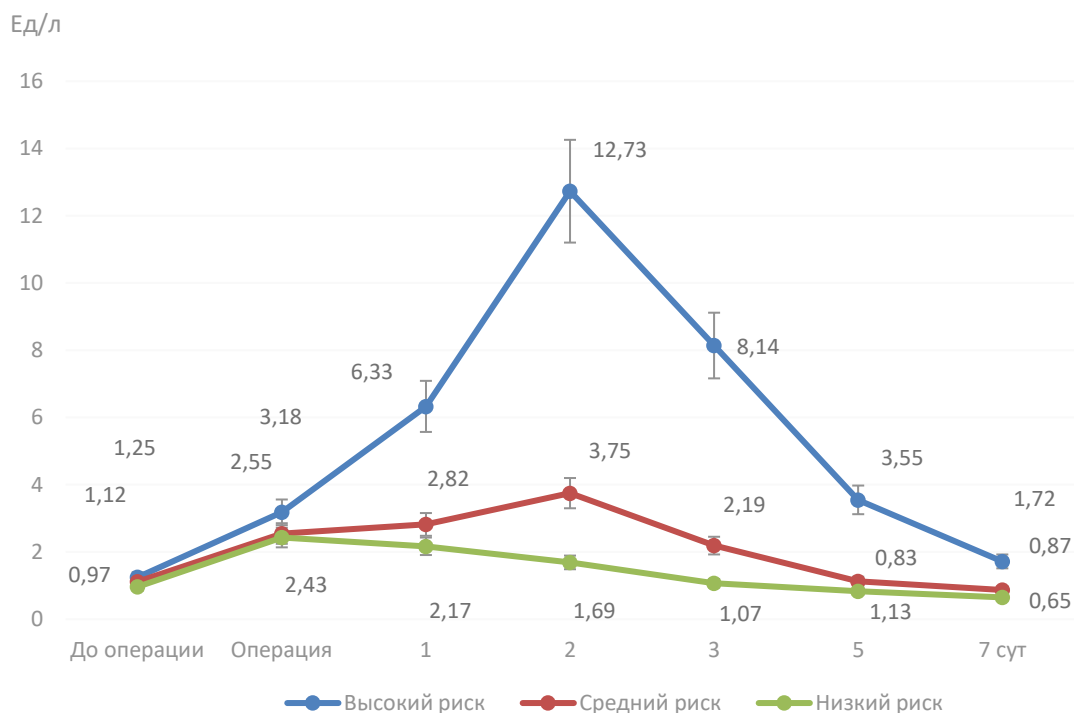


Рисунок 13 – Динамика уровня малонового диальдегида в плазме крови пациентов, включенных в исследование (ммоль/л), $M \pm m$

К 3-м суткам было отмечено снижение уровня МДА во всех подгруппах пациентов: в подгруппе 1 – до $8,14 \pm 1,94$ ммоль/л, во второй подгруппе – до $2,19 \pm 0,45$ ммоль/л и у пациентов подгруппы 3 – до $1,07 \pm 0,34$ ммоль/л. При этом уровни данного параметра в последнем случае были статистически значимо ниже ($p < 0,05$) соответствующих значений у пациентов первой и второй подгрупп. На 5–7-е сутки ПОП величина данного показателя продолжала снижаться во всех подгруппах, при этом ранее наблюдавшиеся соотношения значений концентрации МДА сохранялись: через 7 дней после ОВ значение показателя составило у пациентов с высоким риском ОПП $1,72 \pm 0,37$ ммоль/л, в подгруппах со средним и низким риском – соответственно $0,87 \pm 0,12$ и $0,65 \pm 0,09$ ммоль/л; их уровни были достоверно ниже ($p < 0,05$) такового в подгруппе 1.

Изучение изменений значений уровня ключевого фермента АОС – СОД эритроцитов пациентов с различным уровнем риска развития ОПП показало, что до хирургического лечения его уровни были в пределах референтных значений

– от 1023 до 1141 ед/г Нб, достоверных межгрупповых различий при этом выявлено не было (Рисунок 14).

При анализе уровня данного показателя после операции выявлено, что он снизился во всех подгруппах примерно одинаково и был равен в подгруппе 1 — 912 ± 52 ед/г Нб, в подгруппе 2 — 887 ± 102 ед/г Нб, в третьей подгруппе — 935 ± 46 ед/г Нб (Рисунок 14).

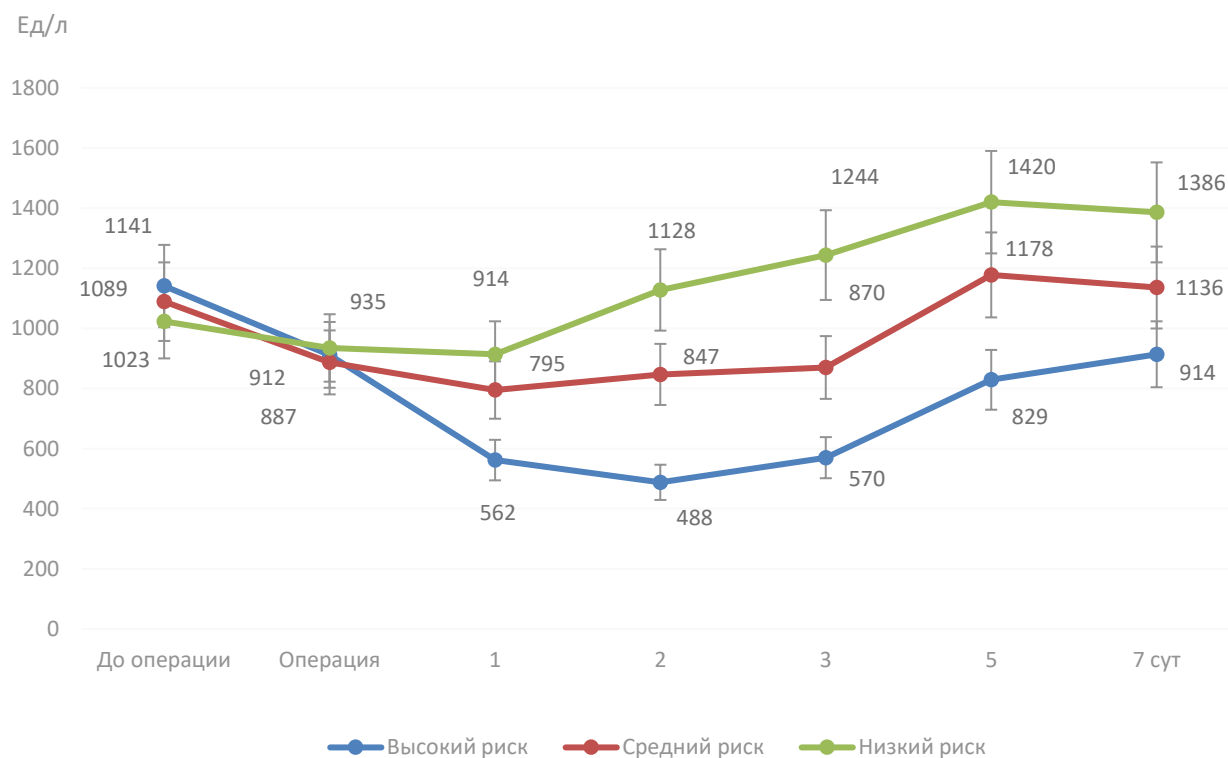


Рисунок 14 – Динамика активности супероксиддисмутазы у пациентов, включенных в исследование (Ед/г Нб), $M \pm m$

На 1-е сутки после операции уменьшение данного показателя продолжилось во всех подгруппах и было наиболее выраженным у пациентов с высоким уровнем риска ОПП (562 ± 43 ед/г Нб), тогда как во второй и третьей подгруппах уровни данного показателя были статистически значимо выше ($p < 0,05$) и составили 795 ± 51 и 914 ± 72 ед/г Нб соответственно, при этом значение в подгруппе 3 было достоверно выше ($p < 0,05$), чем в подгруппе 2.

Через 2–3 суток уровни активности СОД в подгруппах 2 и 3 стали увеличиваться, тогда как в первой подгруппе величина данного параметра по-прежнему была значительно ниже ($p < 0,05$). На 5–7-е сутки после вмешательства сохранялась тенденция к увеличению активности фермента во всех подгруппах пациентов, однако выявленное соотношение значений показателя сохранялось: в первой подгруппе уровень СОД увеличился к 7-му дню до 914 ± 61 ед/г Нб, при этом он был статистически значимо ниже, чем в подгруппах 2 и 3, где его величина составила соответственно 1136 ± 104 и 1386 ± 77 ед/г Нб.

3.3 Динамика лабораторных показателей у пациентов в зависимости от использованного подхода к профилактике острого послеоперационного панкреатита

На этом этапе научно-исследовательской работы была выполнена сравнительная оценка изменений лабораторных показателей – маркеров риска возникновения ОПП у пациентов, которые были включены в данное исследование, относительно конкретного комплекса рекомендованных лечебно-профилактических мероприятий в отношении этого осложнения хирургического лечения.

При этом осуществляли сравнение значений показателей активности ферментов амилазы, липазы и ДМ, СОД и концентрации МДА в биологических жидкостях у пациентов подгруппы 1 (с высоким риском развития ОПП) из группы сравнения (не проводились целенаправленные мероприятия по профилактике ОПП) и основной группы (проводились мероприятия по профилактике ОПП).

Сравнение динамики активности амилазы в плазме крови выявило, что до оперативного лечения значение этого показателя было выше в группе сравнения, но статистически значимых различий установлено не было (Рисунок 15).

Во время выполнения хирургического вмешательства уровни данного показателя увеличились в обеих подгруппах больных, однако в основной группе его значение оказалось меньше, чем в группе сравнения, и составило $168,8 \pm 20,7$ ед/л при $192,5 \pm 28,4$ ед/л, различия были недостоверными. В дальнейшем на 1–3-и сутки в обеих группах было отмечено повышение активности амилазы плазмы

крови, более выраженное в подгруппе пациентов из группы сравнения, которым не проводились целенаправленные мероприятия по профилактике ОПП. Во все эти сроки значения показателя в основной группе пациентов были достоверно меньше, чем в группе сравнения ($p<0,05$).

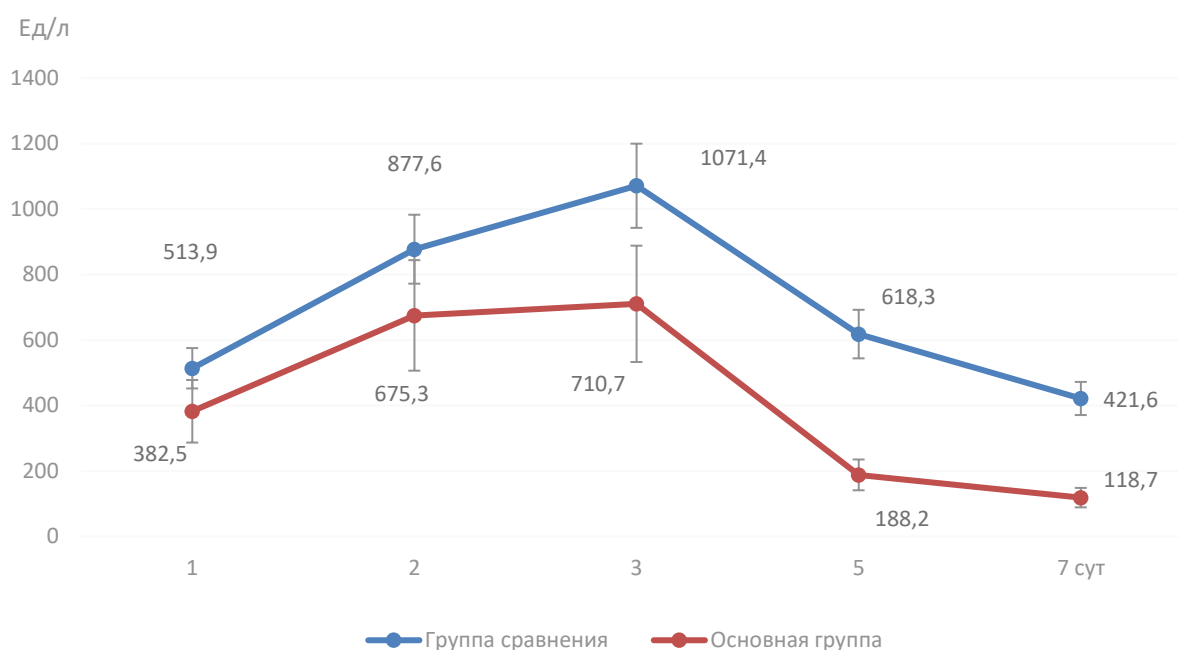


Рисунок 15 – Динамика активности амилазы в плазме крови у пациентов с высоким уровнем риска развития ОПП (Ед/л), $M\pm m$

Спустя 7 дней после выполнения ОВ уровень амилазы у пациентов основной группы резко снизился – до $118,7\pm 19,7$ ед/л и оказался в 3,5 раза ниже ($p<0,05$), чем в группе сравнения – $421,6\pm 31,7$ ед/л (рисунок 15).

Анализ активности амилазы экссудата БП в плазме крови показал, что через сутки после хирургического лечения ее значение было несколько больше в группе сравнения, но достоверных различий не получено (рисунок 16).

Через 2-е сутки ПОП в группе сравнения были получены данные, свидетельствующие о повышении активности амилазы до $1067,2\pm 95,4$ ед/л, в то время как в основной группе данный показатель снизился до $842,1\pm 91,3$ ед/л ($p<0,05$).

В дальнейшем на 3-и сутки у большинства пациентов отмечено снижение активности амилазы экссудата, более выраженное в подгруппе пациентов основ-

ной группы. В дальнейшем, через 5 – 7 дней после хирургического лечения сохранялось снижение активности фермента в обеих группах пациентов (Рисунок 16).

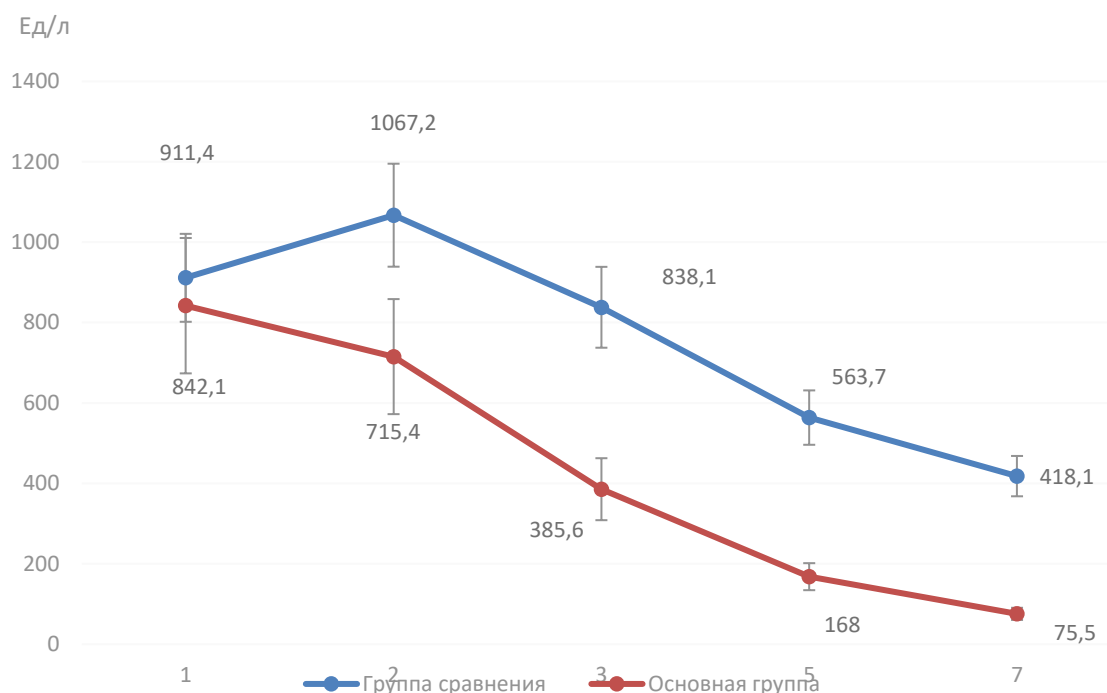


Рисунок 16 – Динамика активности альфа-амилазы в экссудате брюшной полости у пациентов с высоким уровнем риска развития ОПП (ед/л), $M \pm m$

На всех временных этапах уровень этого показателя у пациентов из основной группы был достоверно значимо меньше показателей пациентов группы сравнения ($p < 0,05$).

При анализе активности липазы в плазме крови пациентов с высоким уровнем риска ОПП выявлено, что до вмешательства уровни показателя были близки (рисунок 15). Во время вмешательства активность фермента возросла в обеих подгруппах, в наибольшей степени у пациентов группы сравнения – до $138,7 \pm 11,2$ ед/л, а в основной группе пациентов его величина была достоверно ниже ($p < 0,05$) и составила $104,2 \pm 17,4$ ед/л.

На 1-е сутки значения данного показателя оставались практически на прежнем уровне, а через 2–3 сут в обеих группах было отмечено снижение активности липазы плазмы крови, более выраженное в основной группе пациентов.

Спустя 5 – 7 дней после выполнения вмешательства наблюдалось уменьшение уровня липазы в обеих группах. Следует отметить, что в ПОП во все эти сроки исследования значения показателя в основной группе были достоверно меньше, чем в группе сравнения ($p<0,05$).

Исследование изменений активности ДМ пациентов с высоким уровнем риска развития ОПП показало, что до хирургического лечения значения данного показателя в подгруппах существенно не различались, а во время операции и после ее выполнения значительно увеличились в обеих подгруппах больных, при этом в основной группе пациентов его величина была достоверно ниже ($p<0,05$) и равнялась $1884,7 \pm 122,7$ ед/л, а максимальное увеличение наблюдалось у пациентов группы сравнения – до $2518,4 \pm 105,3$ ед/л на 2-е сутки (Рисунок 17).

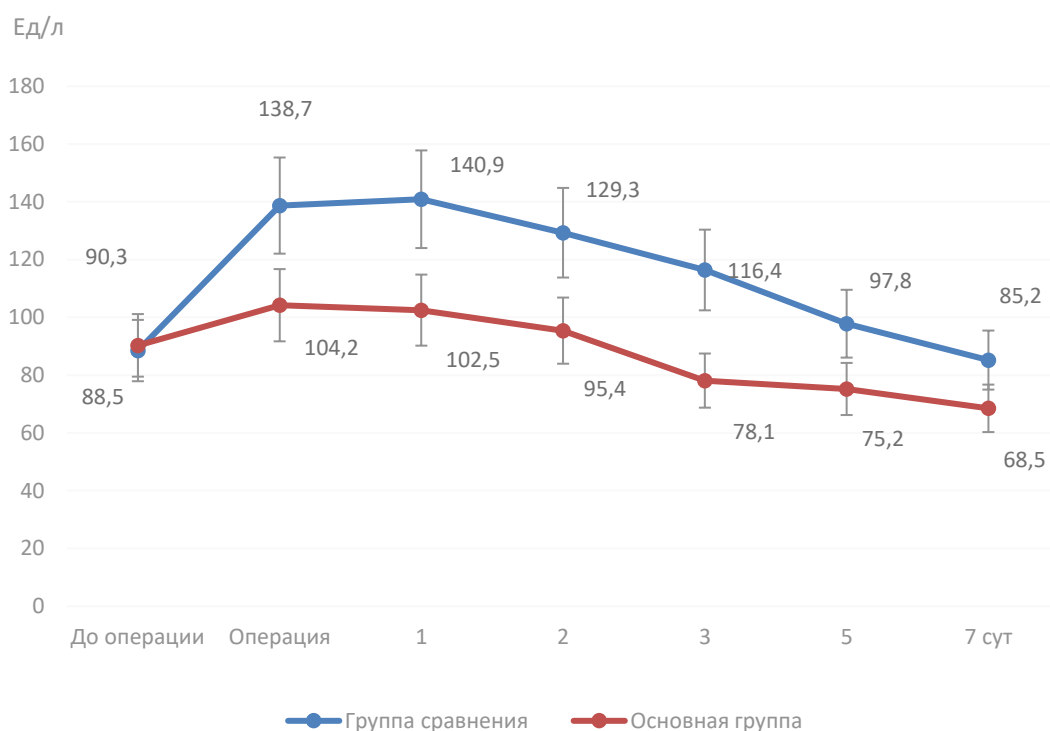


Рисунок 17 – Динамика активности диастазы мочи у пациентов с высоким уровнем риска развития ОПП (ед/л), $M \pm m$

Спустя 3–7 суток было выявлено уменьшение активности ДМ пациентов обеих групп, более интенсивное в подгруппе пациентов из основной группы. На 7-е сутки наблюдения значение данного показателя у пациентов из основной группы исследования снизилось до $328,4 \pm 60,7$ ед/л и стало более чем в 2 раза

ниже ($p<0,05$), чем в группе сравнения – $692,3\pm46,3$ ед/л. В ПОП на всех этапах наблюдения пациентов активность ДМ в основной группе пациентов была достоверно меньше, чем в группе сравнения ($p<0,05$) (Таблица 13).

Таблица 13 – Активность диастазы в моче у пациентов с высоким уровнем риска развития ОПП (ед/л), $M\pm m$

Срок исследования	Группа сравнения (подгруппа 1) (Высокий риск) (n=21)	Основная группа (подгруппа 1) (Высокий риск) (n=19)
До лечения	$446,2\pm51,0$	$410,6\pm56,3$
Во время операции	$1214,3\pm125,4$	$1182,1\pm150,6$
1 сут	$1785,1\pm89,8$	$1562,9\pm114,8^*$
2 сут	$2518,4\pm105,3$	$1884,7\pm122,7^*$
3 сут	$1882,8\pm138,6$	$1470,2\pm180,9^*$
5 сут	$1396,1\pm57,4$	$965,1\pm78,2^*$
7 сут	$692,3\pm46,3$	$328,4\pm60,7^*$

Примечание: * – $p<0,05$ (кр. Манна-Уитни) относительно гр. сравнения.

Сопоставление динамики концентраций МДА в плазме крови пациентов с высоким уровнем риска развития ОПП показало, что до хирургического лечения значение данного параметра было несколько выше в группе сравнения, но достоверных различий не получено ($p>0,05$) (таблица 29).

Через 1–3 сутки после операции в обеих группах было отмечено повышение концентрации МДА, более выраженное в подгруппе пациентов из группы сравнения. Спустя 5–7 дней наблюдалось снижение концентрации МДА в обеих группах.

Во все эти сроки исследования значения показателя в основной группе пациентов были достоверно ниже показателей группы сравнения ($p<0,05$).

Оценка показателя, характеризующего состояние АОС организма, — активности СОД эритроцитов у пациентов с высоким риском ОПП, показала, что до проведенного хирургического вмешательства значения данного показателя находились в референсных пределах; и хотя величина данного показателя была

немного выше у пациентов в группе сравнения, достоверных межгрупповых различий не получено (Таблица 14).

Таблица 14 – Динамика уровня малонового диальдегида в плазме крови пациен-тов с высоким уровнем риска развития ОПП (ммоль/л), $M \pm m$

Срок исследования	Группа сравнения (подгруппа 1) (Высокий риск) (n=21)	Основная группа (подгруппа 1) (Высокий риск) (n=19)
До лечения	1,37±0,18	1,25±0,14
Во время операции	4,87±0,72	3,18±0,42*
1 сут	9,29±0,89	6,33±1,12*
2 сут	16,72±1,71	12,73±2,6*
3 сут	18,64±2,43	10,14±1,94*
5 сут	13,16±3,28	3,55±0,62*
7 сут	7,54±0,42	1,72±0,37*

Примечание: * – $p < 0,05$ (кр. Манна-Уитни) относительно гр. сравнения.

При выполнении оперативного лечения уровень активности СОД снизился в обеих наблюдаемых группах, однако максимально это произошло у пациентов из группы сравнения – до 863 ± 47 ед/г Нв, хотя в основной группе его значение было незначительно меньше и составляло 912 ± 52 ед/г Нв ($p > 0,05$).

В дальнейшем на 1–3-и сутки было отмечено снижение активности этого фермента, более выраженное в подгруппе пациентов из группы сравнения, которым не проводились целенаправленные мероприятия по профилактике ОПП.

Затем наблюдалась обратная динамика – повышение уровня СОД в обеих группах; на 7-е сутки значение данного показателя у пациентов из основной группы исследования было достоверно выше ($p < 0,05$), чем у пациентов в группе сравнения. Активность СОД у пациентов с высоким риском представлена в Таблице 15.

Таблица 15 – Динамика активности супероксиддисмутазы у пациентов с высоким уровнем риска развития ОПП (Ед/г Hb), $M \pm m$

Срок исследования	Группа сравнения (подгруппа 1) (Высокий риск) (n=21)	Основная группа (подгруппа 1) (Высокий риск) (n=19)
До лечения	1210 $\pm$ 113	1141 $\pm$ 86
Во время операции	863 $\pm$ 47	912 $\pm$ 52
1 сут	421 $\pm$ 61	562 $\pm$ 43*
2 сут	357 $\pm$ 58	488 $\pm$ 29*
3 сут	392 $\pm$ 43	570 $\pm$ 31*
5 сут	528 $\pm$ 72	829 $\pm$ 68*
7 сут	605 $\pm$ 45	914 $\pm$ 61*

Примечание: * – $p < 0,05$ (кр. Манна-Уитни) относительно гр. сравнения.

Таким образом, проведенное исследование показало, что ПОП протекал тяжелее у больных контрольной группы по сравнению с группой больных, получавших антиоксиданты. Таким образом, комплексное применение ЛС – антиоксидантов и НИЭС для профилактики ОПП при выполнении ОВ на органах БП способствует улучшению состояния пациентов и снижает продолжительность ПОП.

3.4 Результаты инструментального исследования

В рекомендациях WSES выполнение УЗИ при ОПП предусмотрено в первые 2 суток. При проведении анализа результатов у 332 прооперированных пациентов УЗИ-признаки ОПП были обнаружены у 34 (10,2%) больных, что свидетельствует о том, что ультразвуковое исследование является высокоинформативным диагностическим методом начиная со 2-4 суток после операции. У 25 (7,2%) из 332 пациентов при ультразвуковом исследовании ПЖ не удалось визуализировать.

Более значимые поражения при УЗИ-исследовании зарегистрированы со стороны органа поражения – поджелудочной железы. Подчеркнем, что существенных различий в степени и выраженности поражения органа в 1 и 2 группах

пациентов не отмечено ($\chi^2=0,008\div0,134$, $p=0,221\div0,330$). Результаты исследования показали, что чувствительность, специфичность и диагностическая ценность УЗИ составляют 82,1%, 79,6% и 89,9% соответственно.

Для полноты характеристики пациентов с острым панкреатитом приводим данные фиброгастродуоденоскопии и рентгенологические сведения. Их анализ показывает, что у больных исследованных групп существенных различий по показателям таких исследований не выявлено ($\chi^2=0,014\div0,135$, $p=0,714\div0,907$). В Таблице 16 отражены показатели Balthazar ПОП у пациентов основной группы.

Таблица 16 – Показатели Balthazar ПОП у пациентов основной группы

Стадия Balthazar	Легкая степень		Средняя степень		Тяжелая степень		p
	Число больных (n=93)	%	Число больных (n=53)	%	Число больных (n=13)	%	
A	90	96,77	50	94,34	10	76,92	<0,001
B	1	1,07	2	3,77	2	15,38	0,411
C	2	2,15	1	1,88	1	7,69	0,325
D	0	0	0	0	0	0	0
E	0	0	0	0	0	0	0

Примечание: – по критерию χ^2 (хи-квадрат) различия статистически значимы (при $p<0,05$) при сравнении соответствующих значений между группами.

Изменения, характерные для стадии E по шкале Balthazar, не были выявлены в группе пациентов с легким течением ОПП. Изменения в группе пациентов с легким течением ОПП, характерные для стадии D по шкале Balthazar (n=2; 2,15 %), имели вид равномерной жидкостной полосы толщиной до 6 мм без зоны инфильтрации и тенденции к отграничению. Данная категория пациентов также не имела признаков органной недостаточности. Отсутствие визуализации поджелудочной железы при диагностике наблюдалось у 30 (18,9 %) пациентов,

среди которых у 15 (9,4 %) больных при динамическом наблюдении были выявлены признаки, соответствующие стадиям D и E (Таблица 17).

Таблица 17 – Показатели Balthazar ОПП пациентов контрольной группы

Стадия Balthazar	Легкая степень		Средняя степень		Тяжелая степень		p
	Число больных (n=99)	%	Число больных (n=57)	%	Число больных (n=17)	%	
A	93	93,9	44	77,19	12	70,58	<0,001
B	3	3	6	10,52	1	5,88	0,011
C	2	2	4	7,01	2	11,76	0,325
D	1	1	1	1,75,	2	11,76	1,0
E	0	0	2	3,50	0	0	0

Примечание: – по критерию χ^2 (хи-квадрат) различия статистически значимы (при $p < 0,05$) при сравнении соответствующих значений между группами.

Изменения, характерные для стадии E по шкале Balthazar, были выявлены в группе пациентов с легким течением ОПП у 11,7% больных. Изменения в группе пациентов с легким течением ОПП, характерные для стадии D по шкале Balthazar (n=2; 2,02%), имели характер равномерной жидкостной полосы толщиной 6–8 мм без зоны инфильтрации и тенденции к отграничению. Данная категория пациентов также не имела признаков органной недостаточности. Отсутствие визуализации поджелудочной железы при диагностике наблюдалось у 30 (16,8%) пациентов, среди которых у 8 (26,7%) больных при динамическом наблюдении были выявлены признаки, соответствующие стадиям D и E. Отсутствие визуализации ПЖ при диагностике наблюдалось у 45 (13,6%) пациентов, среди которых у 20 больных при наблюдении были признаки D и E. В Таблице 18 представлены результаты диагностики ОПП по классификации Balthazar.

Таблица 18 – УЗИ и КТ для прогнозирования острого послеоперационного панкреатита

Методы	Чувствительность	Специфичность	Диагностическая точность	AUC
УЗИ	0,654	0,823	0,758	0,753
КТ	0,862	0,798	0,869	0,849

На Рисунке 18 показана ROC-кривая ультразвуковой прогностической модели по классификации Balthazar.

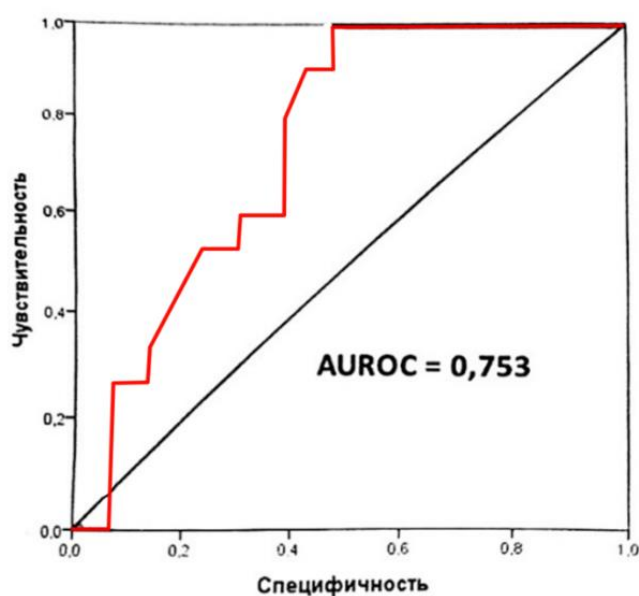


Рисунок 18 – ROC-кривая ультразвуковой прогностической ОПП

В Таблице 19 и на Рисунке 19 представлены показатели прогнозирования острого послеоперационного панкреатита.

Таблица 19 – Показатели КТ-индекса прогнозирования ОПП

Метод	Чувствительность	Специфичность	Диагностическая точность	AUC
КТ-индекс тяжести	0,708	0.896	0,786	0,849

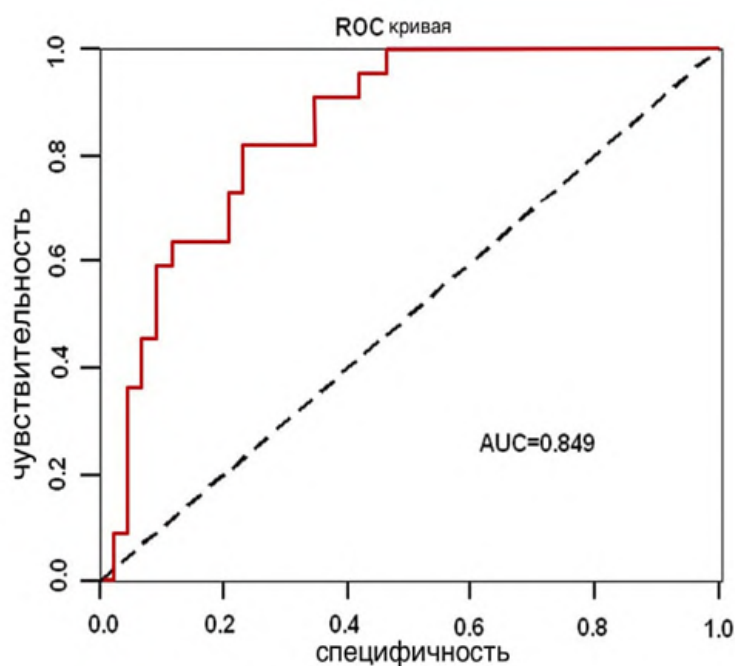


Рисунок 19 – ROC-кривая прогностической модели

Таким образом, проанализировали взаимосвязь между результатами прогностических систем УЗИ, КТ и частотой развития послеоперационных осложнений у оперированных пациентов. Выявлена умеренная и хорошая корреляционная связь по классификации Balthazar для диагностики ОПП.

Резюме. Данные 332 послеоперационных пациентов, перенесших оперативное вмешательство в верхнем отделе брюшной полости, были получены из ретроспективной и проспективной баз данных. Уровни амилазы и липазы в сыворотке крови измерялись в послеоперационные дни 0-2. Был проведен анализ характеристик получателя, и пороговые значения были проверены с помощью логистической регрессии. Площадь под кривой (AUC) для сывороточной амилазы на 1-й день (AUC – 0,89, $p < 0,001$) была больше, чем для сывороточной липазы после панкреатодуоденальной резекции. Для сывороточной амилазы на 1-й день пороговое значение – 70 Ед/л показало чувствительность и специфичность 100% и 70% для диагностики ОПП у 15,7% обследованных пациентов. Уровень сывороточной амилазы $1 > 70$ Ед/л (ОШ – 9,815, 95% ДИ – 3,683-26,152; $p < 0,001$), уровень дренажной амилазы $1 > 300$ Ед/л (ОШ – 2,771, 95% ДИ –

1,073-7,198, $p = 0,046$) и небольшой (≤ 3 мм) диаметр протока поджелудочной железы (ОШ – 3,714, 95% ДИ – 1,436-9,677, $p = 0,008$) были значимыми предикторами для ОПП в многофакторном анализе. Пациенты были разделены на 3 группы риска в зависимости от уровней сывороточной амилазы, липазы и ТГ2. Эта модель хорошо справлялась с выявлением ОПП (AUC – 0,846, 95% ДИ – 0,793-0,898). Чувствительность, специфичность и прогностическая ценность отрицательного результата для комбинации уровней сывороточной амилазы, липазы и ТГ2 составили 85%, 70% и 98% у пациентов с клиническими признаками ОПП. Сывороточная амилаза превосходила сывороточную липазу в прогнозировании ОПП после операций с неосложненным течением операционного периода.

3.4.1 Хирургическое лечение клинических проявлений острого послеоперационного панкреатита

Распределение частоты развития ОПП у пациентов 1-й контрольной и 2-й основной группы в подгруппах в зависимости от уровня риска его возникновения представлено в Таблице 20.

Как видно из таблицы, осложнения развились у 2 пациентов (33,3%), которым выполнялась ПДР, и у 2 больных после атипичной резекции ПЖ (33,3%) в 1-й группе. В одном случае ОПП возник у пациента, которому была произведена цистопанкреатоеюностомия (16,6%).

У пациентов 2-й группы с высоким риском после операции ПДР у одного пациента развился ОПП (20%), после атипичной резекции — у 25% и после цистопанкреатоеюностомии — у 25% пациентов (Таблица 20).

Таблица 20 – Частота ОПП при различных объемах ОВ у пациентов
высокого риска I и II группы

Объем ОВ	I группа (n = 17)		II группа (n = 13)	
	абс.	%	абс.	%
Панкреатодуоденальная резекция	6 (35,3)	2 (33,3)	5 (38,5)	1 (20,0)
Атипичная резекция ПЖ	5 (29,4)	2 (33,3)	4 (30,8)	1 (25,0)
Цистопанкреатоеюностомия	6 (35,3)	1 (16,6)	4 (30,8)	1 (25,0)
Всего	17 (100)	5 (29,4)	13 (100)	3 (23,1)

У пациентов высокого риска развития в послеоперационном периоде (ПОП) фиксировались следующие осложнения: несостоятельность панкреатовирсунго-еюноанастомоза, эрозивное кровотечение, несостоятельность холедохоеюноанастомоза. У одного пациента был выявлен наружный свищ ПЖ, а также отмечено по одному случаю развития желчного свища и панкреонекроза.

Частота осложнений при высоком риске представлена на Рисунке 20.

У пациентов, у которых после атипичной резекции поджелудочной железы развился послеоперационный острый панкреатит, частота составила 33,3% против 20,0% ($P = 0,0227$), в том числе послеоперационный панкреатический свищ (16,6% против 0%; $P = 0,324$), что привело к более длительному пребыванию в стационаре (21 день против 17 дней; $P = 0,0008$).

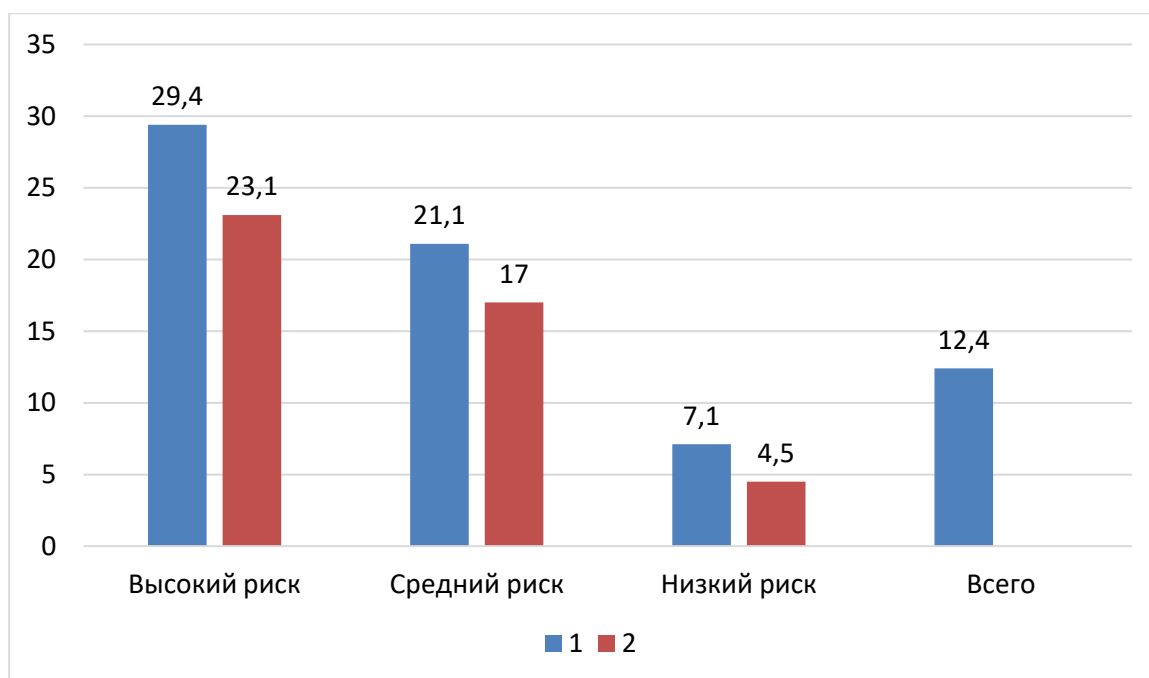


Рисунок 20 – Частота развития осложнения в зависимости от риска его возникновения

Послеоперационный острый панкреатит в сочетании с повышенным уровнем С-реактивного белка в сыворотке крови $>18,0$ мг/дл (который мы определили как клинически значимый послеоперационный острый панкреатит) с большей вероятностью указывал на возникновение тяжелых осложнений ($P = 0,0032$) и был независимым прогностическим фактором послеоперационного панкреатического свища после панкреатодуоденэктомии (отношение шансов 3,03; $P = 0,0448$). У пациентов, у которых развился послеоперационный острый панкреатит после атипичной резекции поджелудочной железы, послеоперационный период протекал одинаково в отношении заболеваемости и продолжительности пребывания в стационаре.

Больному 55 лет проведена панкреатэктомия с дуоденоэктимией. Пациент жаловался на рвоту и боль в животе. На компьютерной томографии брюшной полости было обнаружено замедление опорожнения желудка. В окологепаточном и селезеночном пространствах обнаружено небольшое количество выпота (Рисунок 21).

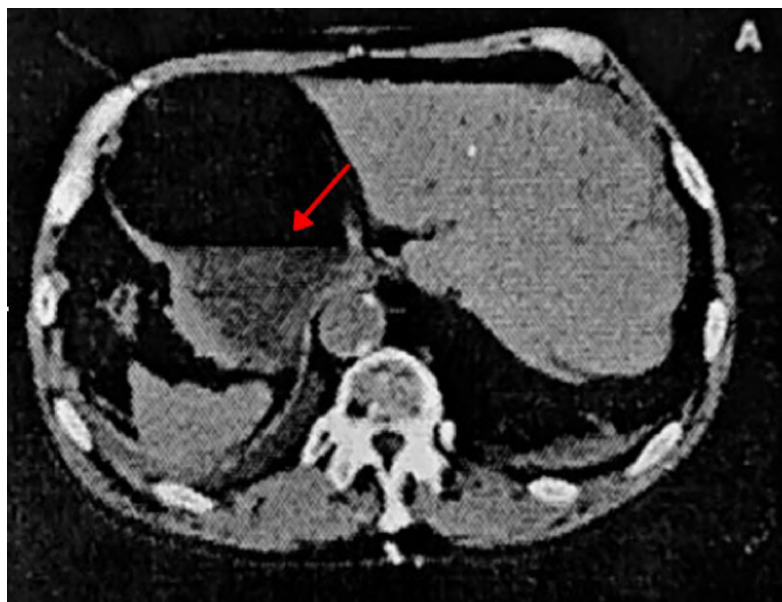


Рисунок 21 – КТ у пациента после панкреатодуоденальной резекции

У пациентов со средним уровнем риска первой группы отмечено 13 случаев (22,8%) возникновения ОПП, а второй группы – 6 (11,3%) ($P < 0,05$; таблица 20). У пациентов со средним уровнем риска ОПП развивался после таких вмешательств, как холедохоеюностомия, гастрэктомия, удаление забрюшинной опухоли, резекция желудка по Бильрот I-II.

На Рисунке 22 представлены послеоперационные осложнения высокого риска.

Послеоперационный острый панкреатит развивался у пациентов со средним риском у 2 (16,7%) из 12 пациентов, перенесших гастрэктомию 1-й группы, и у 1 (8,3%) из 12 пациентов 2-й группы. У пациентов, у которых после резекции желудка по Бильрот I и II развивался послеоперационный острый панкреатит, показатели составили 20,0% против 13,3% ($P = 0,0131$), в том числе послеоперационный панкреатит после холедохоеюностомии – 23,1% против 10% ($P = 0,524$), в том числе желчный свищ в одном случае в первой группе пациентов, что привело к более длительному пребыванию в стационаре (18 дней против 10 дней, $P = 0,0015$). Послеоперационный панкреатит после спленэктомии наблюдался у 20% 1-й группы и 10% 2-й группы. После удаления забрюшинной опухоли – у пациентов 1-й группы (28,6%) и соответственно 2-й группы (16,6%) (Таблица 21).

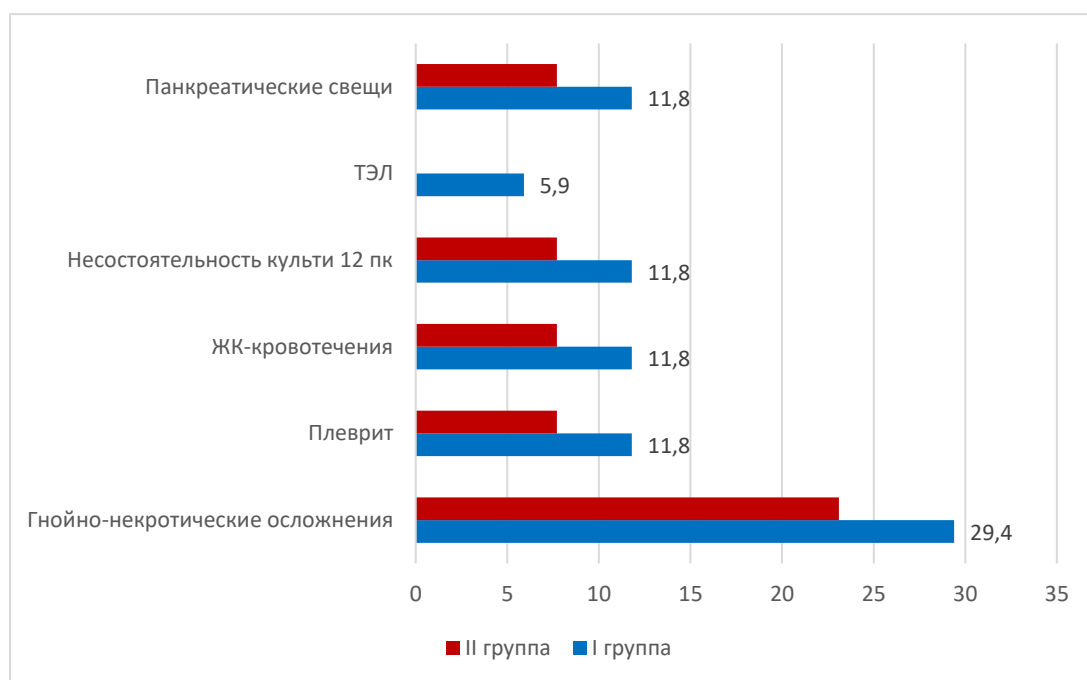


Рисунок 22 – Характер послеоперационных осложнений у пациентов с высоким риском

Таблица 21– Частота ОПП при различных объемах ОВ у пациентов со средним уровнем риска

Объем хирургического вмешательства	Группа первая		Группа вторая	
	n = 57	%	n = 53	%
Гастрэктомия	12 (21,1) %	2 (16,7)	12 (22,6) %	1 (8,3)
Резекция желудка по Бильрот1-2	15 (26,3) %	3 (20,0)	15 (28,3) %	2 (13,3)
Холедохоеюностомия	13 (22,8) %	3 (23,1)	10 (18,9) %	1 (10,0)
Спленэктомия	10 (17,5) %	2 (20,0)	10 (18,9) %	1 (10,0)
Удаление забрюшинной опухоли	7 (12,3) %	2 (28,6)	6 (11,3) %	1 (16,6)
Всего	57 (100) %	13 (22,8)	53 (100) %	6 (11,3)

Послеоперационный острый панкреатит в сочетании с повышенным уровнем С-реактивного белка в сыворотке крови $>18,0$ мг/дл (который мы определили как клинически значимый послеоперационный острый панкреатит) с большей вероятностью указывал на возникновение осложнений ($P = 0,0032$) и был независимым прогностическим фактором послеоперационного панкреатического свища после панкреатодуоденэктомии (отношение шансов 3,03; $P = 0,0448$).

Трипсиноген-2 в моче обладает высокой специфичностью и чувствительностью к панкреатиту. Уровни ТГ2 и сывороточной амилазы измеряли на 1-и и 3-и сутки после операции у пациентов первой группы со средней степенью риска. У 12 (23,1%) из 52 пациентов развился ОПП, у 18 были признаки гиперамилаземии (повышение более чем в 3 раза выше верхней границы нормы) по сравнению с 9 (17%) у пациентов второй группы ($p = 0,0125$). На Рисунке 23 представлены показатели амилазы, липазы и ТГ2.

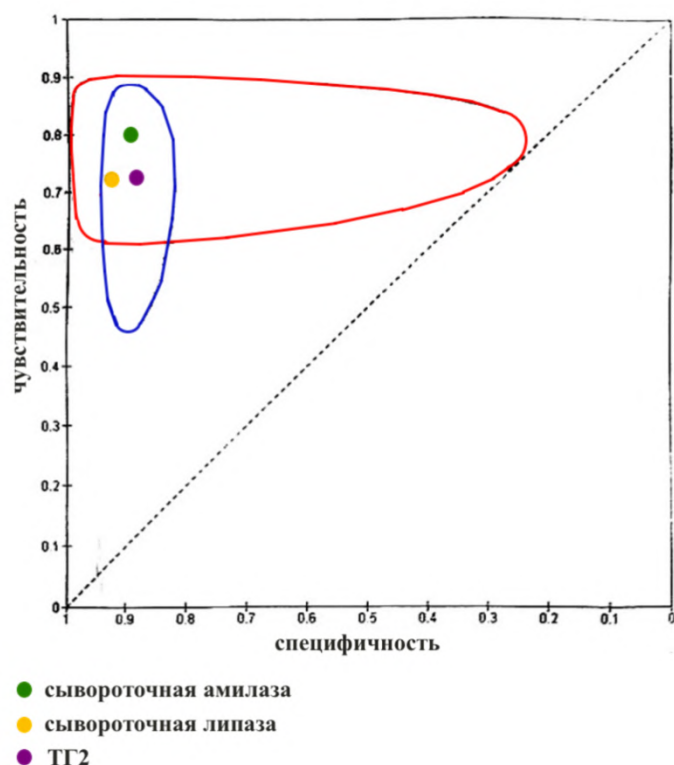


Рисунок 23 – ROC-кривая для прогнозирования ОПП

Стоит отметить, что ТГ2 также коррелировал с повышенным уровнем амилазы в сыворотке крови в первые сутки ($p = 0,009$), повышенным уровнем амилазы в дренажной жидкости ($p < 0,001$), повышенным уровнем С-реактивного белка в 3-и сутки ($p < 0,001$) и 7-и сутки ($p = 0,002$). Показатель ТГ2 является независимым прогностическим фактором развития острого панкреатита в ранние сроки.

Очень важным является раннее определение уровня ферментов поджелудочной железы (амилазы и трипсинагена) в сыворотке крови, моче и перитонеальных дренажах с учетом зависимости от времени. ОПП был диагностирован на основании изменений, выявленных при компьютерной томографии, включая очаговое или диффузное увеличение, неровность контуров, неоднородную плотность и усиление сигнала от остатков поджелудочной железы, а также воспалительные изменения в левом переднем параренальном пространстве.

У 18 пациентов были выявлены признаки ОПП при компьютерной томографии, из которых у 12 они проявились на 3-и сутки после операции (у пациентов первой группы), а у 9 признаки острого панкреатита были выявлены только на 4–5-и сутки. У 7 пациентов 1-й группы был положительный результат лабораторного теста на 2-и сутки после операции, у 2 – на 2-и сутки и у 3 – на 3–4-и сутки. У всех 9 пациентов второй группы результат теста был положительным на 3–4-и сутки.

Кроме того, положительный результат теста ТГ2 был связан с более высоким уровнем С-реактивного белка и амилазы в сыворотке крови на 4-е сутки.

На Рисунке 24 представлена КТ после резекции желудка с развитием интерстициального ОПП.

Аксиальная КТ с внутривенным контрастированием показывает умеренное диффузное увеличение всей поджелудочной железы с плохо очерченными контурами; паренхима поджелудочной железы контрастируется нормально, очагов некроза нет (Рисунок 24).

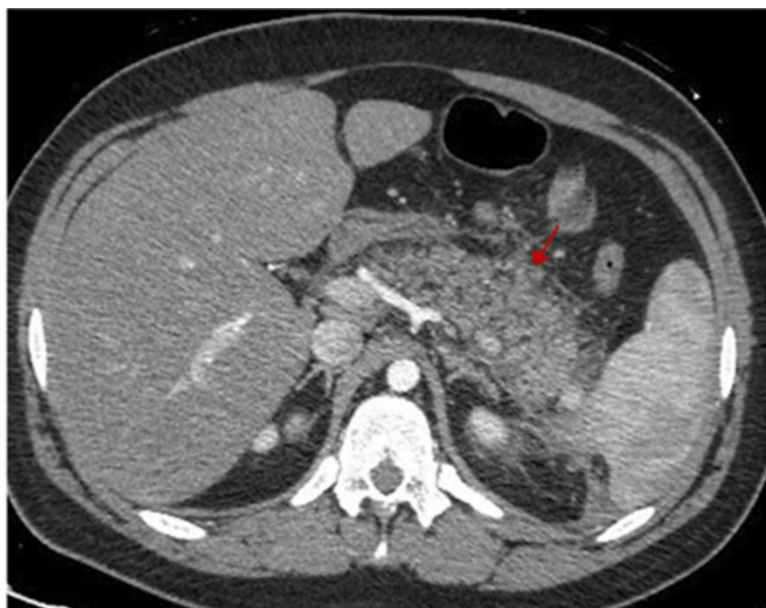


Рисунок 24 – Интерстициальный острый послеоперационный панкреатит

На УЗИ на 3-и сутки после операции видны очаговые гипоэхогенные участки в поджелудочной железе из-за интерстициального отека. Имеется небольшое количество жидкости в забрюшинном пространстве (Рисунок 25).

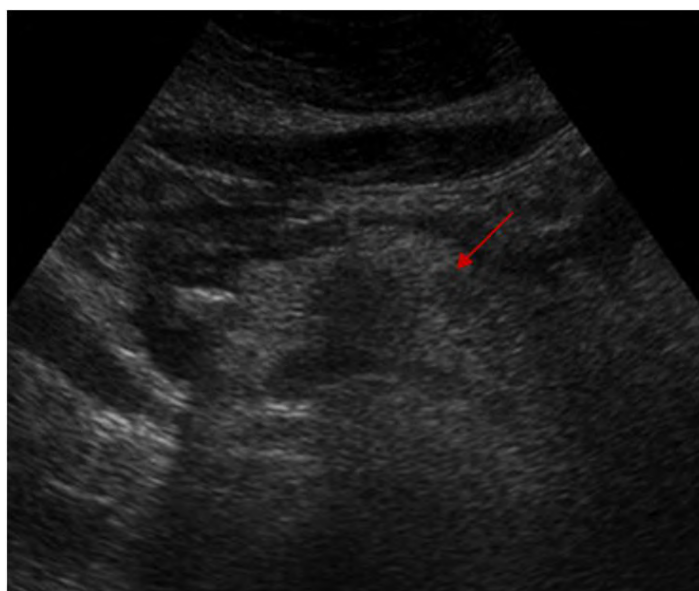


Рисунок 25 – Интерстициальный отечный панкреатит у 59-летней женщины после удаления забрюшинной опухоли

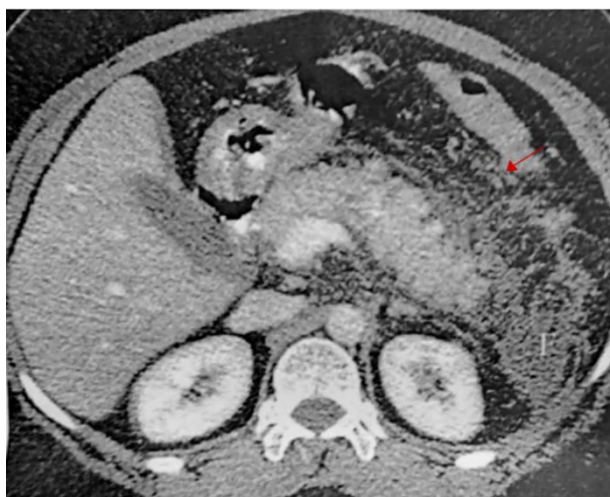


Рисунок 26 – КТ поджелудочной железы после спленэктомии, интерстициальный отек у 58-летней женщины

Компьютерная томография с контрастным усилением, выполненная через 5 суток после начала операции, показывает обширное скопление перипанкреатической жировой ткани, острое скопление перипанкреатической жидкости, распространяющееся в левое переднее параренальное пространство, и утолщение левой фасции Герота (Рисунок 26).

На Рисунке 27 отражено послеоперационные осложнения I и II группы.

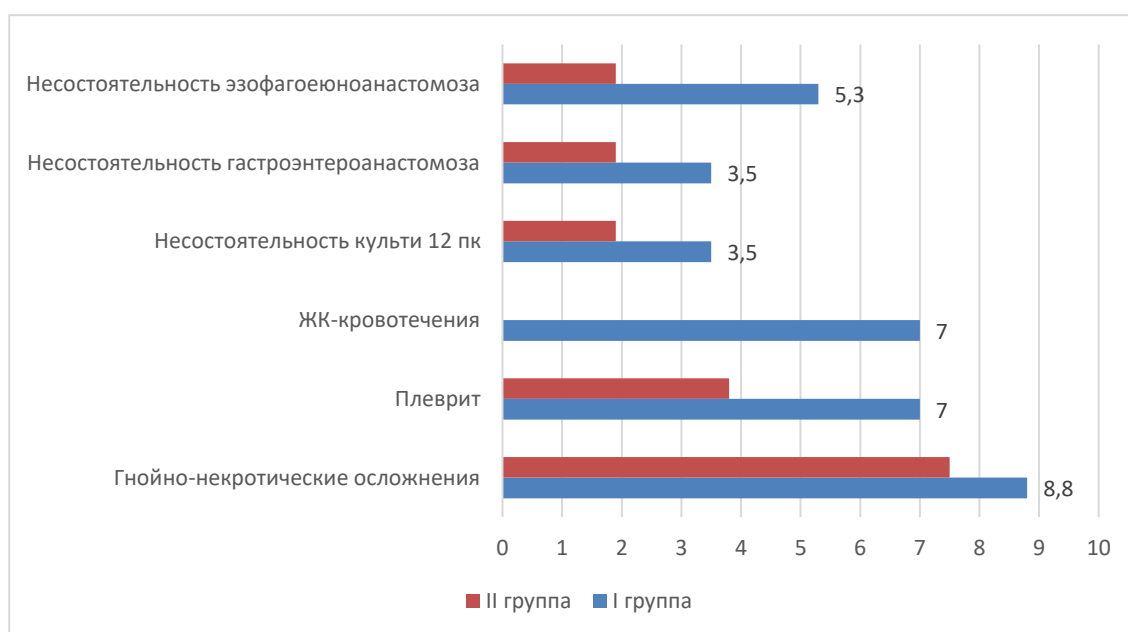


Рисунок 27 – Характер послеоперационных осложнений у пациентов со средним риском

Таким образом, анализируя в целом клинико-лабораторно-инструментальные признаки пациентов с острым панкреатитом, отметим, что их характеристика свидетельствует о наличии у них выраженного острого процесса, с одной стороны, и во многом об однородности проявлений поражения в группах – с другой. Указанное в целом дает основание для проведения исследований по корректному сравнению течения болезни в динамике в группах.

Одинаковой была частота выполнения «открытой» холецистэктомии (9,2%) – у 9 пациентов из основной группы и 10 больных из группы сравнения. Холецистэктомия из «мини»-доступа выполнялась в 12 случаях (11,1%) в группе 1 и у 10 больных (10,2%) в группе 2. Также у 8 пациентов из обеих групп были обнаружены показания и выполнены операции, поводом для проведения которых стали перфорации и кровотечения из язвенных образований ДПК и желудка (Таблица 22).

Таблица 22 – Распределение по видам выполненных вмешательств – пациентов с низким риском с развитием ОПП, %

Объем хирургического вмешательства	Первая группа (n = 99)		Вторая группа (n = 93)	
	Абс.	%	Абс.	%
Лапароскопическая холецистэктомия	61 (61,6)	1 (3,8)	58 (62,4)	–
Резекция поперечно ободочной кишки	4 (4,0%)	1 (25)	5 (5,4)	1 (20,0)
«Открытая» холецистэктомия	10 (10)	–	9 (9,7)	–
Холецистэктомия из «мини» – доступа	12 (12,1)	–	10 (10,8)	–
Операции по поводу кист печени	4 (4,0)	2 (50,0)	3 (3,2)	1 (33,3)
Операции по поводу перфорации и язвы желудка и ДПК	8 (8,1)	2 (25,0)	8 (8,6)	1 (12,5)
Всего	99 (100)	6 (6,1)	93 (100)	3 (3,2)

Послеоперационный острый панкреатит развился у 1 (25%) из 4 пациентов с низким риском, перенесших резекцию поперечной ободочной кишки (I группа), и у 1 (20%) из 5 пациентов II группы. У пациентов, у которых после операции по поводу перфоративной язвы желудка развился послеоперационный острый панкреатит, частота составила 25,0% против 12,5% ($P = 0,0231$), в том числе после операций по поводу кист печени (50,0% против 12,5%; $P = 0,451$).

Послеоперационный острый панкреатит в сочетании с повышенным уровнем С-реактивного белка в сыворотке крови $>10,0$ мг/дл, который мы определили как клинически значимый, с большей вероятностью указывал на возникновение тяжелых осложнений после операции ($P = 0,0021$) и был независимым прогностическим фактором послеоперационных осложнений (отношение шансов 2,13; $P = 0,0018$). У пациентов, получавших профилактику развития ОПП, послеоперационный период протекал более гладко. Уровень ТГ2 и сывороточной амилазы измеряли после операции у пациентов первой группы низкого риска на 1-е и 3-и сутки: у 6 (6,1%) из 99 пациентов были признаки гиперамилаземии (верхняя граница нормы превышена в 4,6 раза) по сравнению с 3 (3,2%) у пациентов второй группы ($p = 0,0325$). Важно отметить, что ТГ2 также коррелировал с повышенным уровнем амилазы в сыворотке крови в первые сутки ($p = 0,029$), повышенным уровнем амилазы в дренажной жидкости ($p < 0,001$), повышенным уровнем С-реактивного белка в 3-и сутки ($p < 0,001$) и на 7-е сутки ($p = 0,002$). После анализа было показано, что ТГ2 является независимым прогностическим фактором развития острого послеоперационного панкреатита. ОПП у пациентов группы низкого риска был диагностирован на основании лабораторных изменений и данных компьютерной томографии, включая очаговое или диффузное увеличение, неровность контуров, неоднородную плотность и усиление сигнала от поджелудочной железы. На 3-и сутки у 9 пациентов были выявлены признаки ОПП при компьютерной томографии, у 15 они проявились на 4–5-е сутки после операции, а у 3 пациентов (первой и второй групп) признаки острого панкреатита были выявлены только на 6-е сутки. После операции ушивания перфоративной

язвы 12-перстной кишки проведена осевая компьютерная томография с контрастным усилением через 3 суток после операции: артериальная фаза показывает отёчную поджелудочную железу (стрелки) с неоднородным и ослабленным контрастированием без некротических участков. Также заметно лёгкое перипанкреатическое отложение жира. КТ-исследование через девять дней после начала заболевания показало неоднородное контрастное усиление паренхимы поджелудочной железы с очаговыми гиповаскулярными участками из-за некроза (Рисунок 28).

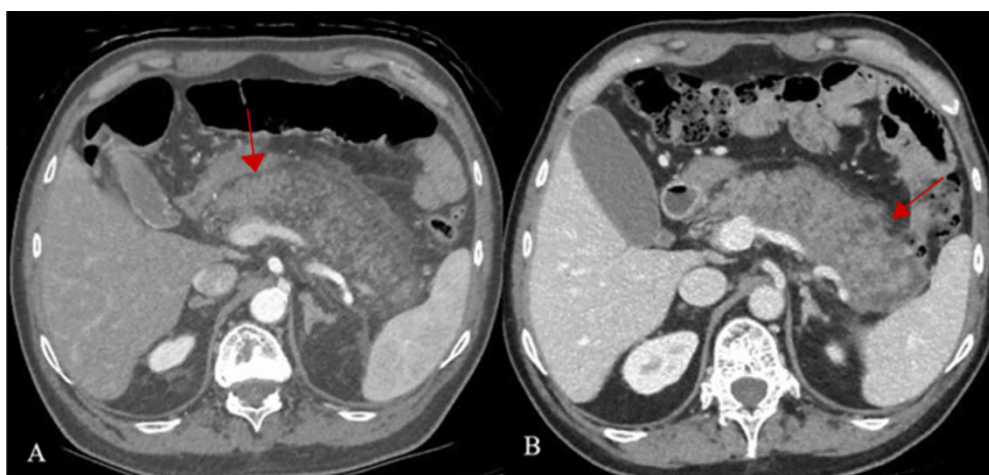


Рисунок 28 – Острый послеоперационный панкреатит у мужчины 61 год.
Операция ушивания перфоративной язвы 12-й кишки
Послеоперационные осложнения отражены на Рисунке 29.

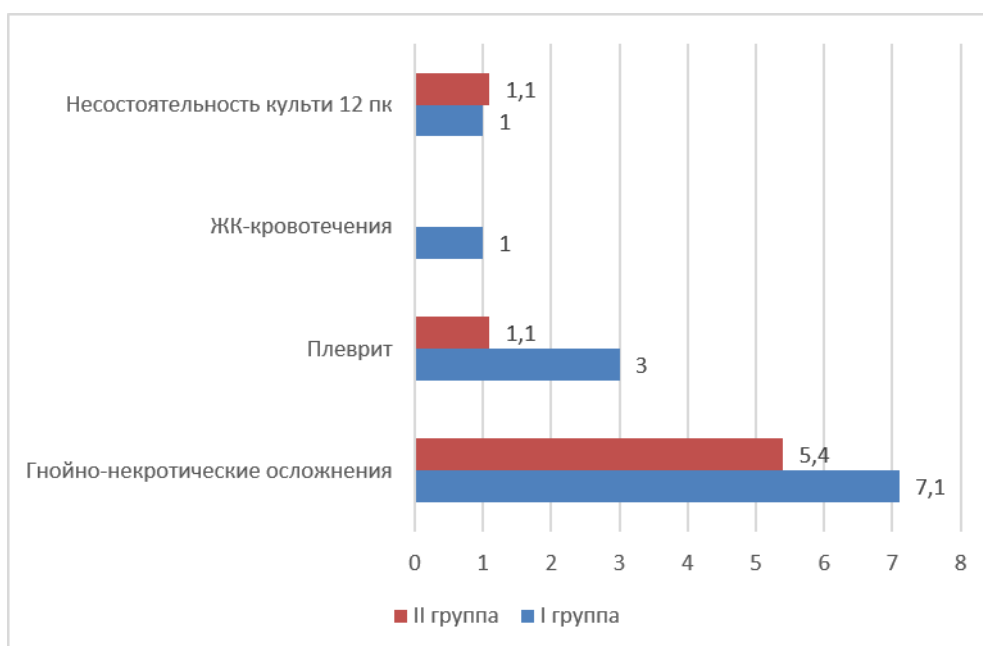


Рисунок 29 – Характер осложнений при различных объемах ОВ у пациентов с низким риском развития ОПП

Резюме. Оценка тяжести острого послеоперационного панкреатита является важным начальным этапом в его диагностике, поскольку тяжесть ОПП определяет прогноз. Для оценки тяжести состояния при ОПП доступен ряд вариантов, включая клиническую оценку, стандартизированные прогностические критерии, компьютерную томографию, УЗИ и биохимические маркеры. Клиническая оценка имеет ограниченную точность для прогнозирования тяжести состояния на ранних этапах ОПП. Поэтому для определения тяжести состояния и прогноза при ОПП целесообразно проводить дополнительную оценку с использованием биохимических и радиологических критериев в сочетании со стандартизированными критериями; следует использовать стратегию, предусматривающую ежедневную оценку тяжести состояния. Компьютерная томография для оценки степени тяжести ОПП и разработка индекса тяжести по данным КТ позволяют повысить точность прогнозирования тяжести заболевания. С-реактивный белок является стандартом для оценки тяжести и прогноза ОПП по сывороточным маркерам; другие маркеры, в том числе пептид активации трипсиногена, также перспективны. После операции из 159 пациентов основной группы острый послеоперационный панкреатит развился у 12 (7,54%), а из контрольной группы из 173 пациентов – у 24 (13,87%). Всего из 332 оперированных пациентов ОПП развился в 33 случаях (10,84%).

ГЛАВА IV

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПАНКРЕАТИТА

4.1 Сравнительная оценка частоты развития осложнений и летальных исходов в группах пациентов с различным уровнем риска

На следующем этапе данного исследования была произведена оценка клинической эффективности предложенных мероприятий по профилактике развития ОПП у 332 пациентов, которым выполнялись ОВ на органах брюшной полости. Анализ частоты развития ОПП показал, что из 332 оперированных ОПП развилось у 36 (10,84%) пациентов, из них с летальным исходом – 2,10%.

Сравнение частоты летальных исходов показало, что во II группе количество случаев летального исхода вследствие ОПП составило 2 случая (1,25%), в группе сравнения таких случаев было несколько больше – 5 случаев (2,89%), хотя и без достоверных различий между группами пациентов ($p=0,472$) (таблица 21).

В то же время сравнение частоты развития ОПП показало, что если в группе I этот показатель равнялся 24 (13,87%) случаям из 173, то во II группе его значение было достоверно ниже – (7,54%) из 159 пациентов ($p=0,039$). Летальный исход в 1-й и 2-й группах у 9 пациентов составил высокий риск (33,3%) (Таблица 22).

Таблица 23 – Частота случаев ОПП и летальность пациентов, включенных в исследование $n=332$ (абс, %)

Осложнения	Группа I (Контрольная) ($n=173$)		Группа II (Основная) ($n=159$)	
	Абс.	%	Абс.	%
ОПП	24	13,8	12	7,5*
Летальный исход	5	2,89	3	1,88

Примечание: * – по критерию χ^2 (хи-квадрат) различия статистически значимы (при $p<0,05$) при сравнении соответствующих значений между группами.

Анализ частоты летальных исходов в подгруппах пациентов с различными уровнями риска развития ОПП показал, что при высоком уровне риска (подгруппы I из групп I и II) составил 33,3% (3 из 6 случаев) и 33,3% (1 из 3 случаев) ОПП соответственно. При анализе количества случаев ОПП с высоким риском выявлено, что в I группе из 17 пациентов – 6 (35,29%), а во II группе из 13 – 3 случая (23,1%), однако различия между показателями не были достоверными ($p=0,098$) (Таблица 24).

Таблица 24 – Частота осложнений и летальных исходов в подгруппах с высоким риском развития ОПП (абс, %)

Осложнения	Группа сравнения (подгруппа 1) (Высокий риск) (n=17)		Основная группа (подгруппа 1) (Высокий риск) (n=13)	
	Абс.	%	Абс.	%
ОПП	5	29,4	3	23,1
Летальный исход	2	11,8	1	7,7

Сравнение частоты возникновения летальных исходов: средний риск в контрольной группе составил 2, а в основной группе – 1. В обеих группах частота ОПП составила 17,27% (19 пациентов) (Таблица 25).

Таблица 25 – Частота осложнений и летальных исходов в подгруппах со средним риском развития ОПП (абс, %)

Осложнения	Группа сравнения (подгруппа 1) (Средний риск) (n=57)		Основная группа (подгруппа 1) (Средний риск) (n=53)	
	Абс.	%	Абс.	%
ОПП	13	22,8	6	11,32
Летальный исход	2	3,50	1	1,88

Сравнение частоты возникновения летальных исходов при среднем риске: в контрольной группе было 2, а в основной группе – 1. В обеих группах частота ОПП составила 18,8% (3 из 16 пациентов) (Таблица 26).

Таблица 26 – Частота летальных исходов в подгруппах с низким риском (абс, %)

Осложнения	Группа сравнения (подгруппа 1) (Низкий риск) (n=99)		Основная группа (подгруппа 1) (Низкий риск) (n=93)	
	Абс.	%	Абс.	%
ОПП	6	6,1	3	3,2; p=0,284
Летальный исход	1	1,01	1	1,07

Сравнение частоты возникновения ОПП показало, что в подгруппе низкого риска основной и контрольной групп только по одному пациенту был летальный исход. Частота летальных исходов в обеих группах составила 1,04% (таблица 26). Послеоперационные осложнения отражены в Таблицах 27, 28, 29, 30.

Таблица 27 – Сравнительный анализ острого послеоперационного панкреатита после операции в основной и контрольной группах

Группы больных	Частота ОПП		Группы острого послеоперационного панкреатита								
			Легкая форма			Средняя форма			Тяжелая форма		
Основная(n=159) %	12	7,5	3	93	3,2	6	53	11,3	3	13	23
Контрольная (n=173) %	24	13,9	6	99	6,1	13	57	22,8	5	17	29,4

Примечание: частота различных форм ОПП в группах* – статистически значимые ($p < 0,05$) различия между группами пациентов (критерий χ^2).

Таблица 28 – Анализ результатов летальности острого послеоперационного панкреатита после операций в основной и контрольной группах пациентов

Группы больных	Общая частота осложнений	Летальность	К/Д
Основная (n=159)	7,5%	1,3%	12,4±0,6*
Контрольная (n=173)	12,13	2,8%	17,8±0,7**

Примечание: * – значимые ($p < 0,05$) различия между группами больных (соответственно критерий χ^2 и U-критерий Манна-Уитни).

Таблица 29 – Распределение послеоперационных осложнений по их тяжести в основной и контрольной группах больных

Группы больных	Градация послеоперационных осложнений						V
	I	II	III		IV		
			IIIa	IIIb	IVa	IVb	
Основная (n=159)	5 (3,1%)	3 (1,9%)	0	0	0	0	2 (1,25%)
Контроль- ная (n=173)	15* (8,7%)	5 (2,9%)	2 (1,2%)	1* (6,4%)	3 (1,74%)	1 (1,6%)	5 (2,9%)

Примечание: в скобках приведено относительное количество осложнения соответствующей градации; * – значимые ($p < 0,05$) различия между группами больных (критерий χ^2).

Таблица 30 – Осложнения острого послеоперационного панкреатита

Показатель	Первая группа (n=173)	Вторая группа (n=159)
	На 7-8 сутки	
Инфильтрат (парапанкреатическая)	5 (2,9%)	2 (1,6%)
Жидкостные образования (интра- и парапанкреатические)	5 (2,9%)	3 (1,9%)
Признаки механической желтухи	1 (0,6%)	–
Наличие жидкости в животе	4 (2,3%)	1 (0,6%)

4.2 Факторы, способствующие развитию острого послеоперационного панкреатита при хирургических вмешательствах

Оперативное вмешательство в верхнем этаже брюшной полости в большинстве случаев относится к высокотравматичным оперативным вмешательствам. Для решения вопроса о влиянии каждого фактора риска (характер хирургического вмешательства и возможность его осложнения, возраст пациента, коморбидность, ИМТ) на частоту развития ОПП был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ. Он показал, что к значимым факторам прогноза развития ОПП у пациентов, которым выполняются абдоминальные вмешательства, могут быть отнесены наличие сопутствующей патологии ЖКТ (ОШ=2,19; ДИ 1,08-3,88; $p=0,023$), выполнение вмешательств на ПЖ (ОШ=3,56; ДИ 1,34-5,01; $p=0,007$), повышение активности амилазы плазмы крови до операции (ОШ=4,14; ДИ 1,59-6,55; $p<0,001$), повышение активности ДМ (ОШ=2,85; ДИ 1,24-4,37; $p=0,020$), повышение амилалитической активности сыворотки крови во время выполнения вмешательства (ОШ=5,19; ДИ 1,98-7,15; $p<0,001$), увеличение уровня МДА (ОШ= 2,21; ДИ 1,33-3,92; $p=0,016$) и снижение активности СОД (ОШ=3,78; ДИ 1,43-4,84; $p=0,003$) (Таблица 30).

В то же время менее значимыми факторами являются возраст пациента (ОШ=1,24; ДИ 1,01-2,12; $p=0,172$) и уровень активности липазы до выполнения операции (ОШ=1,40; ДИ 0,54-2,16; $p=0,129$). Большинство смертей были вызваны причинами, не связанными с повреждением поджелудочной железы. Пять переменных: возраст, шок, среднее количество перелитых единиц крови и наличие сопутствующих осложнений — были значимыми факторами, связанными со смертностью. Эти данные свидетельствуют о том, что величина кровопотери и геморрагический шок являются основными факторами, определяющими выживаемость, и что срочное устранение шока и контроль кровотечения необходимы для снижения смертности у пациентов. Результаты многомерного регрессионного анализа в Таблице 31.

Таблица 31 – Результаты многомерного регрессионного анализа (факторы риска развития острого послеоперационного панкреатита)

Показатель	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	1,24 (1,01-2,12)	0,172
Наличие сопутствующей патологии ЖКТ	2,19 (1,08-3,88)	0,023
Выполнение вмешательств на поджелудочной железе	3,56 (1,34-5,01)	0,007
Повышение активности амилазы плазмы крови до операции	4,14 (1,59-6,55)	<0,001
Повышение активности диастазы мочи	2,85 (1,24-4,37)	0,020
Повышение активности липазы до операции	1,40 (0,54-2,16)	0,129
Повышение амилалитической активности сыворотки крови во время выполнения вмешательства	5,19 (1,98-7,15)	<0,001
Повышение уровня МДА	2,21 (1,33-3,92)	0,016
Снижение активности СОД	3,78 (1,43-4,84)	0,003

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Также проанализировали взаимосвязь между результатами прогностических лучевых систем и частотой развития осложнений, количеством оперативных вмешательств, необходимостью нахождения в условиях ОРИТ, длительностью госпитализации и летальным исходом. Оценили корреляционную связь между цифровым значением шкалы Balthazar при УЗИ и вторичными конечными точками исследования и получили статистически значимые результаты в отношении всех вторичных конечных точек, за исключением летального исхода. Умеренная сила корреляционной связи выявлена между количеством баллов по классификации Balthazar при УЗИ и длительностью госпитализации. Слабая статистически значимая корреляционная связь была обнаружена между степенью тяжести по Balthazar по ультразвуковым данным и развитием осложнений, необходимостью в оперативном лечении, нахождении в ОРИТ. Далее также проанализировали корреляцию между КТ-индексом тяжести и вторичными конечными точками исследования. Умеренная сила корреляционной связи выявлена между

КТ-индексом тяжести, необходимостью в оперативном лечении и длительностью госпитализации пациента (Таблица 32).

Таблица 32 – Корреляционный анализ по данным ультразвукового и КТ исследования ОПП

Параметр	УЗИ		КТ	
	Rho	p	Rho	p
Осложнения	0,258	<0,001	0,248	0,085
Оперативное лечение	0,296	<0,001	0,462	<0,001
Нахождение в ОРИТ	0,376	<0,001	0,391	0,006
Длительность госпитализации	0,419	<0,001	0,592	<0,001
Летальный исход	0,157	0,005	0,084	0,568

Самым частым и опасным осложнением после резекционных вмешательств на ПЖ является послеоперационный панкреатит и его проявления.

В связи с этим анализ факторов прогноза развития послеоперационного панкреатита будет касаться его осложнений. С целью предупреждения ПОП и снижения его проявлений после резекционных вмешательств на ПЖ проанализированы факторы риска: мужской пол, возраст старше 61 года, открытые операции в анамнезе, индекс массы тела более 27 кг/м², эндоскопические операции в анамнезе, общее состояние перед операцией ($\geq$ ASA III), наличие сопутствующих заболеваний, характер заболевания, механическая желтуха перед операцией, стентирование протоков в анамнезе, дренирование протоков. Разработана прогностическая модель для каждого фактора на основе мультивариантного логистического анализа с присвоением баллов в зависимости от выраженности каждого признака (Таблица 33). Сумма баллов в данной модели составляла от 0 до 16 баллов.

Таблица 33 – Анализ факторов риска развития ОПП присвоением баллов
в зависимости от выраженности каждого признака

Фактор риска	ОШ	95% ДИ	p	Баллы
Плотность паренхимы ПЖ, по данным КТ:	1,0	–	0,003	0
– плотная ($> +30$ HU)	3,78	1,7-13,8	–	3
– мягкая ($\leq +30$ HU)				
– мужской пол	1,0	1,6	–	–
– возраст > 61 г.	1,7	1,1-2,5	$< 0,001$	1
– ИМТ 27 кг/м^2	12	1,2	–	1
– Эндоскопическое исследование в анамнезе	5,6	1,9-15,6	–	2
– ASA $> \text{III}$	8,8	2,0-26,1	–	3
– наличие сопутствующих заболеваний	1,0	1,3	–	1
– операция ПЖ	1,5	1,1-2,2	0,001	1
– травма ПЖ по ходу операции	4,3	1,6-10,7	–	3
– интраоперационная кровопотеря	6,7	1,8-21,2	–	1

4.3 Лабораторные факторы прогноза развития послеоперационных осложнений

Раннее выявление, точная постановка диагноза и своевременное лечение послеоперационных осложнений имеют решающее значение для снижения заболеваемости и смертности. Существующие исследования показали, что раннее прогнозирование тяжести послеоперационных осложнений позволяет эффективно вмешаться в процесс, тем самым улучшая результаты лечения пациентов.

Показатели: соотношение процента нейтрофилов к альбумину (НА), соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (НЛ) и соотношение тромбоцитов к лимфоцитам (ТЛ) при прогнозировании осложнений после операции считаются более надёжными показателями, чем количество нейтрофилов или лимфоцитов, для прогнозирования прогноза послеоперационных осложнений. Как правило, НЛ увеличивается при системных воспалительных заболеваниях и при тяжёлом

течении воспаления, что соответствует развитию послеоперационных осложнений. Кроме того, измерение НЛ, НА и ТЛ является простым, быстрым и экономичным методом, не причиняющим дискомфорта пациентам, поскольку для этого требуется только образец периферической крови. Кривые операционных характеристик соотношения процента нейтрофилов к альбумину (НА), соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (НЛ) и соотношения тромбоцитов к лимфоцитам при прогнозировании осложнений после операции (Рисунок 30.)

Значения площади под кривой (AUC): НА – 0,908 (95% ДИ – 0,867–0,944); НЛ – 0,810 (95% ДИ – 0,765–0,865); ТЛ – 0,615 (95% ДИ – 0,554–0,678). Оптимальные пороговые значения были определены с помощью индекса Юдена. Для каждого маркера были определены оптимальные пороговые значения с соответствующей диагностической эффективностью: НА – 21,5 (чувствительность 88,8%, специфичность 84,8%), НЛ – 8,3 (чувствительность 84,1%, специфичность 72,0%), ТЛ – 179,9 (чувствительность 63,6%, специфичность 52,5%).

Что касается маркеров воспаления, все маркеры воспаления показали значительное повышение в группе осложнений: НА ($23,63 \pm 2,64$ против $19,65 \pm 2,06$; $P < 0,001$), НЛ ($14,43 \pm 7,59$ против $7,98 \pm 5,44$; $P < 0,001$) и ТЛ ($24,147 \pm 12,66$ против $20,36 \pm 18,43$; $P = 0,002$). ROC-анализ продемонстрировал более высокую прогностическую эффективность НА (AUC 0,906 [95% ДИ, 0,867–0,944]) по сравнению с НЛ (0,810 [0,765–0,855]) и ТЛ (0,614 [0,554–0,673]) (рисунок 30). Через 90 дней после операции у 36% пациентов развился хронический панкреатит. Послеоперационная динамика уровня амилазы и С-реактивного белка в сыворотке крови является полезным ранним биохимическим маркером после операции. Наши результаты показывают, что эти лабораторные тесты следует включить в клиническую практику для облегчения ухода за послеоперационными пациентами и дренажными трубками. Разработанные способы прогнозирования осложнений в послеоперационном периоде с использованием ROC-кривой (AUC) обладают диагностической чувствительностью, что позволяет повысить точность прогноза (Рисунок 30).

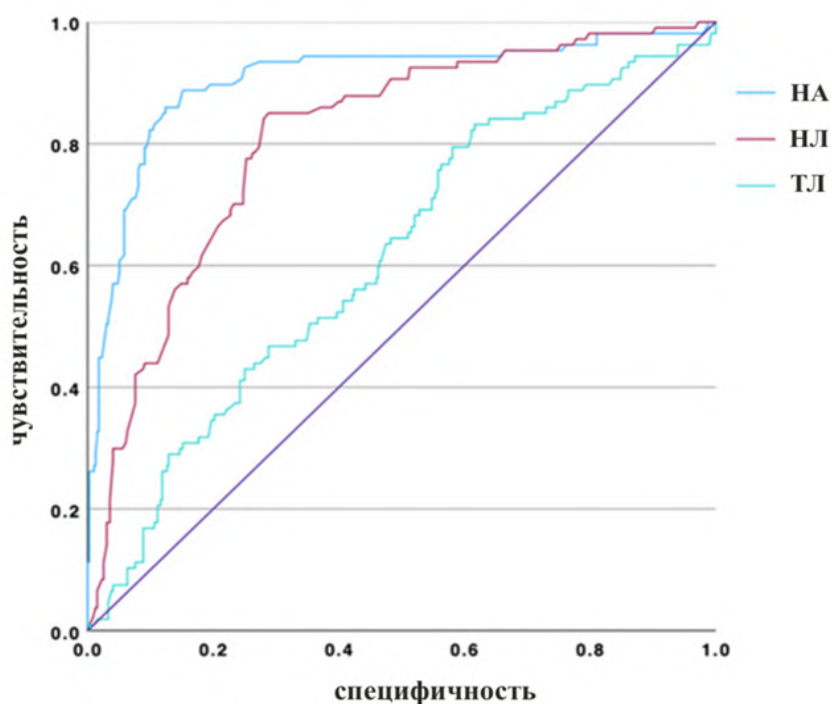


Рисунок 30 – ROC-кривые для прогнозирования факторов развития послеоперационных осложнений

Площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,812 \pm 0,016$ (95% ДИ: 0,728–0,899). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). При сумме баллов, равной данной величине или превышающей её, прогнозировалось развитие осложнения ОПП; показатели модели составили 80,6%, 85,1% и 83,8% соответственно.

Таким образом, большинство послеоперационных осложнений и летальных исходов были связаны с развитием ОПП. Пять переменных: возраст, шок, среднее количество перелитых единиц крови и наличие коморбидности были значимыми факторами, связанными со смертностью у пациентов с ОПП. Эти данные свидетельствуют о том, что величина кровопотери, геморрагический шок и статус ургентного пациента являются основными факторами, определяющими выживаемость, и что срочное устранение шока, контроль кровотечения и качественная подготовка ургентных пациентов необходимы для снижения летальности от послеоперационных осложнений.

Клинические примеры

Клинический пример 1

Больная А.Р. 1961 г.р. поступила в хирургическое отделение ГKB СОГМА 15.05.2023 г. с диагнозом «опухоль ободочной кишки».

Жалобы, анамнез заболевания: жалуется на боли и вздутие живота, тошноту, сухость во рту. Считает себя больной в течение 5 месяцев, когда впервые стала отмечать примесь крови в кале, периодические запоры, общую слабость. Осмотрена хирургом и онкологом, показана госпитализация на оперативное лечение.

Объективный статус: Состояние пациентки относительно удовлетворительное. Кожные покровы и слизистые обычной окраски. При пальпации во всех отделах живот мягкий, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отсутствуют. При перкуссии притупления перкуторного звука нет. Стул с запорами. Диурез адекватный объему выпиваемой жидкости, моча светлая.

Колоноскопия: опухоль поперечно-ободочной кишки (Рисунок 31). Гистологическое исследование: аденокарцинома. При КТ-исследовании метастазов не обнаружено.

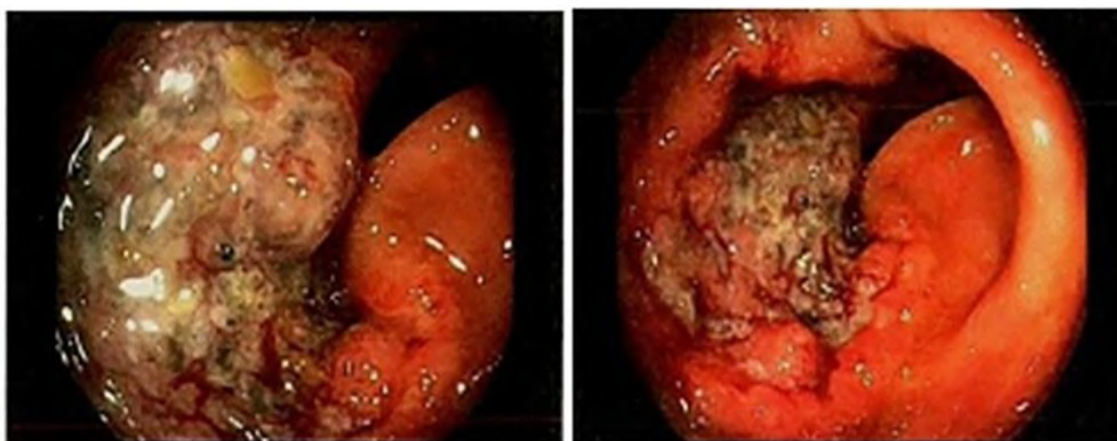


Рисунок 31 – Колоноскопия, опухоль ободочной кишки

Профилактических мероприятий ОПП не проведено.

Операция: гемиколэктомия и лимфодиссекция. Дренирование подкожно-жировой клетчатки по Редону от 19.05.2023 г.

В течение 2-х суток после ОВ больную беспокоили тошнота, выраженный болевой синдром, вздутие живота, общая слабость. В лабораторных показателях: АСТ – 160, АЛТ – 175, амилаза крови – 865 мкмоль/л, билирубин – 35,8 мкмоль/л. Выполнен экспресс-тест «Актим-Панкреатитис». Установлен диагноз – ОПП. Ультразвуковое исследование поджелудочной железы (Рисунок 32).



Рисунок 32 – Ультразвуковое изображение скопления жидкости в проекции головки и сальниковой сумки поджелудочной железе

На УЗИ на 4-е сутки после операции гемиколэктомии поджелудочная железа визуализируется фрагментарно. Контуры ПЖ неровные, нечеткие, эхогенность значительно повышена, структура диффузно неоднородная. Вирсунгов проток не расширен. В проекции головки и сальниковой сумки определяется выпот размерами 71x49x77 мм (объем 110 мл) (Рисунок 32).

В качестве лечения ОПП назначался прием сандостатина, НИЭС ПЖ за 2 часа до хирургического лечения в дозировке 100 мкг 1 раз в сутки подкожно и в течение 3-х суток после операции в дозировке 100 мкг 2 раза в сутки подкожно, этилметилгидроксипиридина сукцинат внутривенно капельно 200 мг 3 раза в день в течение 3 суток. Инфузионная терапия с введением раствора Рингера-лактата 2,5 мл/кг.

С 7-х суток наблюдалась регрессия заболевания: показатели ферментов к 12-м суткам нормализовались. Больная была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

Лабораторные анализы при выписке:

ОАК: эритроциты – $3,1 \times 10^{12}/л$; Hb – 95 г/л; лейкоциты – $3,6 \times 10^9/л$; тромбоциты – $121 \times 10^9/л$;

Биохимический анализ крови: билирубин – 9,3 мкмоль/л; глюкоза – 7,9 ммоль/л; А-амилаза – 18 Е/л; АЛТ – 35 Е/л; АСТ – 48 Е/л; общий белок – 77 г/л; мочевины – 3,5 ммоль/л; креатинин – 119 мкмоль/л; ПТИ – 84%; фибриноген – 2,4 г/л; МНО – 1,22.

ОАМ: цвет – желтый, реакция (рН) – 5,5, уд. вес – 1025, прозрачность – полная, белок – отр., эпителиальные клетки – 6-4-3 в п/зр; лейкоциты – 4-5-6 в п/зр.

Клинический пример 2

Больная Г.А., 48 лет, поступила в отделение хирургии с жалобами на боль в эпигастрии после приема пищи, изжогу и рвоту с неприятным запахом. Из анамнеза известно, что жалобы появились около 6 месяцев назад, пациентка принимала симптоматическую терапию (антациды, спазмолитики) без эффекта. При ФГДС год назад была обнаружена язва пилорического отдела желудка.

В связи с нарастанием жалоб заподозрили обострение язвы, и пациентка была госпитализирована в хирургическое отделение для дообследования. При ФГДС обнаружена язва антрального отдела желудка и субкомпенсированный пилоростеноз. При гистологическом исследовании выявлена острая язва желудка.

Объективный статус: вес 54 кг, ИМТ 20,5 кг/м². При осмотре видимые слизистые и кожные покровы нормальной окраски. При аускультации в легких выслушивается везикулярное дыхание, частота дыхательных движений 18 в минуту, хрипы не выслушиваются. При аускультации сердца выслушиваются приглушенные тоны, ритм правильный, пульс 77 уд. в мин. Артериальное давление 110/90 мм рт. ст. Язык при осмотре сухой, умеренно обложен белым налетом.

Живот при осмотре не увеличен, но вздут, равномерно участвует в акте дыхания. Перистальтика обычной силы. При пальпации живот мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье. Диурез адекватный, моча светлая.

В качестве мер профилактики ОПП назначалась терапия НИЭС ПЖ в дозировке 100 мкг 1 раз в сутки подкожно за 2 часа до хирургического лечения.

Операция: субтотальная резекция желудка по Бильрот-1.

В течение 2-х суток пациентку беспокоили тошнота, общая слабость, выраженный болевой синдром, вздутие живота. В лабораторных исследованиях: амилаза крови – 442 мкмоль/л, АСТ – 170 Е/л, АЛТ – 175 Е/л, билирубин – 45,8 мкмоль/л. Выполнен экспресс-тест «Актим-Панкреатитис». Установлен диагноз – ОПП.

Компьютерная томография с контрастным усилением через 3 дня после операции в артериальной фазе показывает отёчную поджелудочную железу с неоднородным и ослабленным контрастированием, без некротических участков (Рисунок 33).

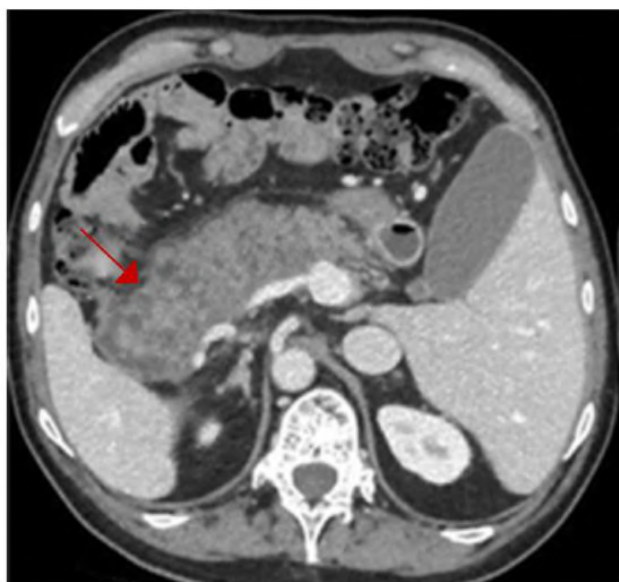


Рисунок 33 – КТ с неоднородным и ослабленным контрастированием, без некротических участков

В течение 5 суток она получала октреотид (НИЭС) в дозировке 100 мкг подкожно 3 раза в сутки, этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозировке 300 мг 3 раза в день внутривенно капельно. Адекватное обезболивание с назначением опиатов.

В послеоперационном периоде назначалось: раствор Рингера 800,0 мл в/в; Реамберин 400,0 мл в/в; Дротаверин 2,0 мл х 2 р в/в; Ремаксол 400,0 мл в/в; Реамберин 400,0 мл в/в.

Лабораторные анализы при выписке:

ОАК: Нб – 100 г/л; эритроциты – $3,12 \times 10^{12}/л$; лейкоциты – $9,7 \times 10^9/л$; тромбоциты – $311,12 \times 10^9/л$.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 6,05 ммоль/л; амилаза – 157,6 Ед/л; о. билирубин – 17,70 мкмоль/л; АЛТ – 147,16 Ед/л; АСТ – 125,24 Ед/л; мочевины – 6,25 ммоль/л; креатинин – 115,8 мкмоль/л; о. белок – 61,8 г/л, ПТИ – 99%; фибриноген – 2,2 г/л; МНО – 1,01.

ОАМ: Цвет – желтый; прозрачность – полная; реакция – 5,0; уд. вес – 1025; белок – отр.; лейкоциты – 1-2-1 в п/зр; эпителиальные клетки – ед. в п/зр; эритроциты – отр.

Больная после консервативного лечения выписана на 14-е сутки после операции.

Клинический пример 3

Больной Р. А. 1950 г. р. поступил в хирургическое отделение ГКБ СОГМА 07.02.2023 г. с диагнозом: опухоль головки поджелудочной железы, механическая желтуха. Беспокоили периодические боли в области правого подреберья, желтушность склер.

Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь II ст., риск III (высокий).

Поступил в клинику с жалобами на периодические боли в эпигастрии ноющего характера, похудание. Больным считает себя с 2019 года, когда впервые отметил у себя появление болей в эпигастрии. В 2020 году получал лечение по

поводу острого панкреатита. Был выписан в удовлетворительном состоянии. При обследовании была обнаружена киста в головке поджелудочной железы.

Осмотрен хирургом поликлиники, направлен на госпитализацию для оперативного лечения в хирургическое отделение.

УЗИ брюшной полости: объёмное образование поджелудочной железы. Неспецифические изменения структуры печени. Незначительное количество свободной жидкости в брюшной полости.

МСКТ органов брюшной полости: поджелудочная железа: контуры чёткие, дольчатого строения, определяется овальное гиподенсное образование в области головки размерами 49х71х58 мм с тонкой капсулой 2 мм. Имеется билиарная гипертензия без явных признаков холедохолитиаза.

Объективный статус: состояние относительно удовлетворительное. Питание нормальное. При осмотре кожные покровы обычной окраски, склеры иктеричны. При аускультации легких дыхание везикулярное, ЧДД – 18 в минуту, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Пульс 76 ударов в минуту. АД – 130/80 мм рт. ст. Язык сухой, налетом не обложен. При осмотре живот несколько увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, не вздут, участвует в акте дыхания равномерно. Притупления перкуторного звука в отлогах местах нет. Симптомы раздражения брюшины отсутствуют. При пальпации живот умеренно болезненный в правом подреберье. Стул регулярный, оформленный, без особенностей. Диурез адекватный, моча концентрированная.

Операция: На операции обнаружено, что головка ПЖ значительно увеличена, плотной консистенции. Хвостовой отдел ПЖ уплотнен. В проекции гепатодуоденальной связки рубцовый перипроцесс плотной консистенции.

Резекция головки ПЖ по Фрею, панкреатоэнтероанастомоз с выключенной по Ру кишечной петлей, холецистостомия.

В течение первых суток после операции появились жалобы на выраженные боли, вздутие, тошноту, сухость во рту. АСТ – 175 Ед/л, АЛТ – 190 Ед/л, амилаза крови – 800 мкмоль/л, билирубин – 95 мкмоль/л, мочевины – 10 ммоль/л, креатинин – 176 мкмоль/л. Выполнен экспресс-тест «Актив-Панкреатит», установлен

диагноз: ОПП. Проведена КТ на 3-и сутки после операции. Паренхима поджелудочной железы неоднородной структуры, показатели денситометрии диффузно снижены до 26 НУ. Не расширен проток поджелудочной железы. В проекции сальниковой сумки, парапанкреатической клетчатке определяется скопление выпота (Рисунок 34).

В качестве метода лечения ОПП была выбрана терапия: сандостатин (НИЭС ПЖ) за 2 часа до хирургического лечения в дозировке 100 мкг 1 раз в сутки (введение подкожно), далее в дозировке 100 мкг 3 раза в сутки подкожно в течение 3-х суток после операции; этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозировке 500 мг 3 раза в день внутривенно капельно в течение 3-х суток.

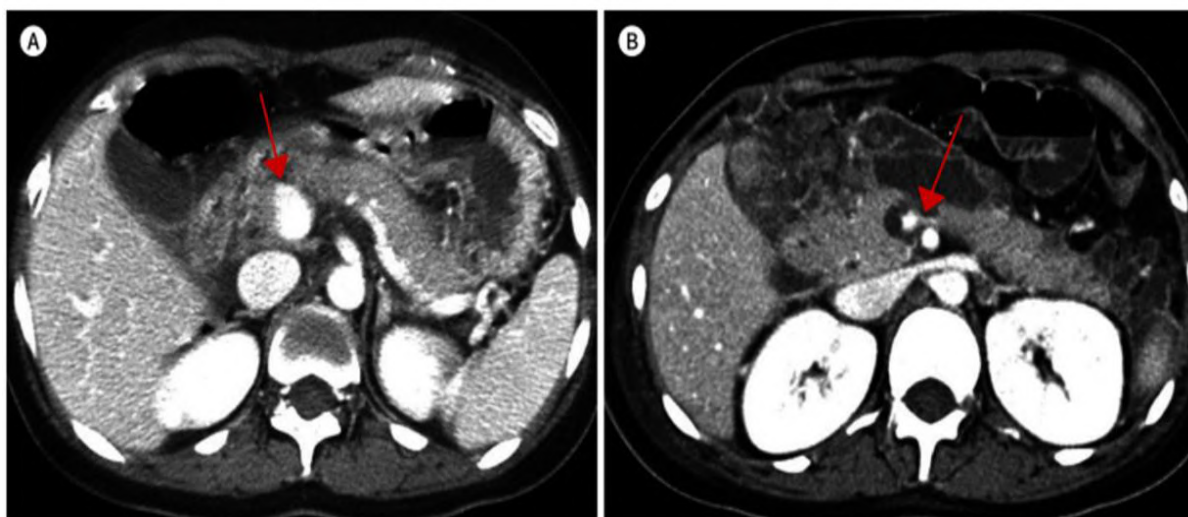


Рисунок 34 – КТ с контрастным усилением показывает неоднородную плотность паренхимы поджелудочной железы и небольшое количество однородной перипанкреатической жидкости вокруг сальниковой сумки, что указывает на острый послеоперационный панкреатит

Лабораторные анализы при выписке:

ОАК: Нб – 125 г/л; эритроциты – $4,4 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты – $4,7 \times 10^9$ /л; тромбоциты – 370×10^9 /л.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 5,0 ммоль/л; α -амилаза – 74,9 Ед/л; билирубин – 13,8 мкмоль/л; АЛТ – 127 Ед/л; АСТ – 120 Ед/л; мочевины –

4,3 ммоль/л; креатинин – 69 мкмоль/л; о. белок – 71 г/л; ПТИ – 87%; фибриноген – 2,4 г/л; МНО – 1,19.

ОАМ: цвет – св.-желтый, уд. вес – 1020, реакция – 5,0, прозрачность – полная, белок – отр., лейкоциты – ед., эпителий – незначительное кол-во, эритроциты – отр. На 12-е сутки больной выписан под наблюдение врача по месту жительства.

Пациент осмотрен через 2 года после операции. Жалоб не предъявляет, работает, прогрессирование процесса не наблюдается.

Вышеописанные клинические примеры демонстрируют, что определение активности панкреатических ферментов в плазме крови необходимо в случае наличия такого симптомокомплекса, как болевой синдром, не купирующийся препаратами, вздутие живота, диспепсия, выраженная общая слабость, жажда, которые не могут быть обусловлены в данном случае некомпенсированной кровопотерей или водно-электролитным дефицитом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый послеоперационный панкреатит (ОПП) охватывает широкий спектр заболеваний по степени тяжести: от кратковременного самоограничивающегося состояния до тяжелого прогрессирования с летальным исходом [22, 69]. В настоящее время для постановки клинического диагноза острого панкреатита необходимо соответствие двум из следующих трёх критериев: (1) боль в животе, характерная для острого панкреатита; (2) уровень амилазы, ТАР, липазы в сыворотке крови, превышающий верхнюю границу нормы в три раза; (3) результаты поперечной визуализации брюшной полости, характерные для ОПП [22, 69]. Важно отметить, что два этих критерия сами по себе могут не выявить четверть пациентов с острым панкреатитом и ошибочно диагностировать его у десятой части пациентов [45, 69].

В последние годы популярность концепции ОПП в научной литературе, посвященной хирургии ПЖ, растет [22, 43, 78, 107]. ОПП описывают как локальный воспалительно-ишемический процесс с вовлечением паренхимы ПЖ, характеризующийся повышением активности амилазы в сыворотке крови [69, 172].

Диагноз ОПП основывается на сохранении повышенного уровня амилазы в сыворотке крови не менее чем через 48 часов после оперативного лечения с сопутствующими изменениями клинической картины и радиологическими изменениями (признаки отека паренхимы или наличие перипанкреатического выпота) [128, 172].

Среди специалистов в области хирургии ПЖ послеоперационный острый панкреатит после ПДР в последнее время является предметом активной дискуссии. ОПП определяется как повышение активности амилазы в сыворотке крови и считается проявлением острого воспалительного процесса в остаточной ткани ПЖ после ее резекции [13, 29, 102, 108, 128]. Возможными механизмами, лежащими в основе ОПП, считаются локальная гипоперфузия и/или микротравма ПЖ во время ОВ [22, 69]. Предполагается, что ОПП нарушает процесс заживления

анастомоза и может приводить к развитию более тяжелых осложнений, в т.ч. к формированию в послеоперационном периоде панкреатического свища [83, 97, 151].

ОПП имеет важное значение при прогнозировании периоперационных исходов, поскольку является одним из наиболее ранних послеоперационных осложнений, а адекватное и своевременное его лечение снижает послеоперационную летальность [8, 15, 22, 18, 69]. В то же время отсутствие универсального определения ОПП и отсутствие подтверждения того, что эта патология представляет собой единую нозологическую категорию, ограничивает проведение исследований в данном направлении, необходимых для более детального понимания этого осложнения [13, 69, 151].

В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования явилось патогенетическое обоснование методов повышения эффективности профилактики ОПП. Результаты компьютерной томографии при остром послеоперационном панкреатите зависят от тяжести и распространённости воспалительного процесса. Компьютерная томография, проведённая в течение первых 48 часов после появления симптомов, может показать изменения в поджелудочной железе [42, 115]. Компьютерная томография при остром панкреатите выявляет увеличение поджелудочной железы (локальное или диффузное), плохо очерченные контуры паренхимы, снижение плотности и неоднородность паренхимы поджелудочной железы, а также скопление жидкости в околоподжелудочной области, которое наблюдали у 46 (13,9%) пациентов. У 39 пациентов с воспалительной реакцией наблюдалось повышение плотности жировой ткани вокруг поджелудочной железы, которую обычно называют очаговой. Однако у 18% пациентов воспаление было локализовано только в головке железы. Нормальная паренхима поджелудочной железы имеет плотность 40–50 единиц Хаунсфилда (HU) при КТ без контрастного усиления. Некроз паренхимы, проявляющийся в виде гиподенсивных участков без усиления или с минимальным усилением (< 30 HU) на КТ с контрастным усилением, был выявлен у 11 пациентов. КТ с контрастным усилением, выполненная через 48–72 часа после начала острого приступа, с точностью 90%

определила участки некроза у 8 пациентов. При жировой инфильтрации и отеке поджелудочной железы или интерстициальном панкреатите часто наблюдается снижение контрастности поджелудочной железы у 48 пациентов (14,5%). Послеоперационный панкреатит подтверждает его значимость как осложнения неотложной желудочно-кишечной патологии, требующей срочного внимания и вмешательства [3, 14, 31, 38, 162]. Несмотря на значительные успехи в клиническом лечении и лабораторной диагностике острого панкреатита, достигнутые в последние годы, сложное анатомическое расположение поджелудочной железы в сочетании с малозаметными проявлениями этого типа панкреатита создаёт значительные трудности в области ранней диагностики [8, 10, 13]. Запоздавшая диагностика ОПП имеет серьёзные последствия, в том числе повышенную восприимчивость к осложнениям и высокий уровень смертности [8, 31, 151]. Следовательно, выявление диагностических биомаркеров этого заболевания остаётся актуальной проблемой. Всё больше данных указывает на очевидную связь между высоким ИМТ и возникновением и прогрессированием ОПП, как отмечается в литературе [22, 151], что позволило по-новому взглянуть на их взаимозависимость [7, 12, 22, 23]. Надлежащая стратификация рисков с использованием совокупности клинических суждений и прогностических показателей для правильного распределения ресурсов и оказания медицинской помощи является неотъемлемой частью любой системы здравоохранения для достижения хороших результатов [23, 69].

Проведено ретроспективное исследование, в рамках которого были проанализированы истории болезни 332 пациентов, из них 245 женщин (73,8%) и 87 мужчин (26,2%). 173 пациентам (группа 1 – сравнения) не проводилась какая-либо целенаправленная профилактика развития ОПП, а 159 больных составили группу 2 (основную); им проводились мероприятия, направленные на профилактику и лечение ОПП, включавшие назначение НИЭС ПЖ и антиоксидантов.

Пациенты основной группы были распределены в подгруппы в зависимости от уровня риска развития ОПП. Назначение терапии НИЭС ПЖ в исследовании играло роль метода профилактики и лечения ОПП.

Риск развития ОПП у пациентов, включенных в исследование, показал сходное распределение в обеих группах. Так, высокий риск был установлен у 17 (9,8%) больных первой группы и в 13 (8,2%) случаях второй группы. Средний риск был диагностирован у 39 (22,8%) пациентов первой группы и 9 (5,7%) больных второй группы, низкий – в 6 случаях (6,1%) в группе 1 и у 3,2% пациентов группы 2. Достоверных различий между группами пациентов по уровням риска возникновения ОПП получено не было ($p > 0,05$). У пациентов с пониженным уровнем амилазы в сыворотке крови ($n = 9$) на 2-е сутки в первой и второй группах с высоким риском клинически значимых ОПП не наблюдалось. У пациентов с нормальным уровнем амилазы в сыворотке крови клинически значимый послеоперационный панкреатит наблюдался в 6,7 % случаев, в то время как у 20,0 % пациентов с более чем трехкратным повышением уровня амилазы наблюдался клинически значимый послеоперационный панкреатит ($p < 0,001$). Системная гиперاميлаземия, выявленная на 1-2 сутки после операции, была хорошим предиктором развития ОПП. Эти показатели во второй группе были значительно меньше по сравнению с первой группой.

Анализ распределения пациентов с высоким риском развития ОПП по вариантам выполненных вмешательств показал, что в большинстве случаев выполнялись операции на поджелудочной железе – 17 пациентам (9,8%) группы 1 и 13 (8,2%) больным второй группы. ПДР была произведена 6 пациентам (35,3%) группы сравнения и 5 больным (38,5%) основной группы, атипичная резекция ПЖ – 6 пациентам (35,3%) группы 1 и 4 больным (30,8%) группы второй. Осложнения в виде развития ОПП в первой группе были у 5 (29,4%) пациентов, а во второй группе – в 3 (23,1%) случаях.

Оценка распределения по видам выполненных вмешательств пациентов со средним риском развития ОПП показала, что абсолютному большинству из них в обеих группах была произведена гастрэктомия и резекция желудка – из 52 пациентов (15,7%) первой группы их было 25 (14,5%), а во второй группе – 27 (17%).

Спленэктомия была в обеих группах в 10 (6%) случаях. Удаление забрюшинной опухоли в первой группе было у 7 пациентов (12,3%), во второй группе — у 6 (11,6%). В средней группе развитие ОПП в первой группе было у 12 (21,1%), а во второй группе — у 6 (11,3%) случаев. Оценка распределения по видам выполненных вмешательств пациентов с низким риском развития ОПП показала, что в первой группе их было 99 (57,2%), а во второй группе — 93 (58,5%). Статистически значимой разницы не было.

Одинаковой была частота выполнения «открытой» холецистэктомии — 10,0%: у 10 пациентов первой группы и 9 (9,7%) больных второй группы. Холецистэктомия из «мини»-доступа выполнялась в 12 случаях (12,1%) в группе 1 и в 10 случаях (10,8%) в группе 2. В обеих группах 8 пациентам были произведены операции, показанием к которым явились перфорации язвы желудка и ДПК.

Также 4 больным группы 1 (4,0%) и 3 пациентам группы 2 (3,8%) были выполнены вмешательства по поводу кист печени.

Достоверных различий по частоте выполнения различных операций в подгруппах пациентов с низким уровнем риска развития ОПП получено не было.

С одинаковой частотой в обеих группах выполнялись такие вмешательства, как резекция поперечной ободочной кишки: у 4 больных (4,0%) группы 1 и 5 (5,8%) пациентов второй группы.

Анализ частоты развития ОПП у пациентов группы 1 в подгруппах с различными уровнями риска его возникновения показал, что в подгруппе 1 ее величина была закономерно максимальной — это осложнение развилось у 5 из 17 (29,4%) пациентов, в подгруппе 2 — у 12 из 57 (23,1%), в подгруппе 3 — у 6 из 99 (6,1%). Общая частота возникновения ОПП в этой группе составила 23 (13,3%).

Оценивали также частоту ОПП при различных объемах ОВ у пациентов с высоким риском. У 1 пациента (20,0%), как видно, это осложнение развилось после проведения ПДР, у 1 больного после атипичной резекции ПЖ (25%), у 1 пациента ОПП возник после проведения цистопанкреатоеюностомии (20,0%). Общая частота возникновения ОПП в этой группе составила 12 (7,5%).

Как видно, у пациентов с высоким риском развития ОПП чаще всего выявлялись следующие осложнения: несостоятельность панкреатодуоденальной анастомоза и холедохоеюноанастомоза, аррозивное кровотечение (по одному случаю на осложнение – 20,0%).

У одного пациента был выявлен наружный свищ ПЖ, также отмечено по одному случаю развития желчного свища и панкреонекроза.

У пациентов с низким уровнем риска отмечен 1 случай (1,2%) возникновения ОПП после выполнения холецистэктомии, у 2 пациентов ОПП развился после спленэктомии (30,0%). В остальных случаях у пациентов этой подгруппы ОПП развился после таких вмешательств, как гастрэктомия, резекция желудка, холедохоеюностомия, хирургическое лечение язвенных кровотечений и перфораций и удаление забрюшинной опухоли.

Анализ осложнений, возникших у пациентов со средним риском развития ОПП, показал, что наиболее часто в этой подгруппе был диагностирован плеврит – в 3 случаях (30,0%), отмечено также по 2 случая (20,0%) несостоятельности культи 12-перстной кишки и гнойно-некротических осложнений, в том числе у одного больного был диагностирован панкреонекроз.

Кроме того, в этой подгруппе у пациентов с развившимся ОПП были выявлены такие осложнения, как несостоятельность эзофагоюноанастомоза, несостоятельность гастроэнтероанастомоза, желудочно-кишечные кровотечения (по 1 случаю – 10,0%).

Оценка частоты развития ОПП при различных объемах ОВ у пациентов с низким риском показала, что это осложнение возникло у 2 пациентов (50,0%), которым выполнялась правосторонняя гемиколэктомия.

В одном случае пациенту была произведена левосторонняя гемиколэктомия, в другом – резекция поперечной ободочной кишки.

Оценка осложнений у пациентов с низким риском развития ОПП показала, что в 2 случаях (50,0%) ОПП возник при несостоятельности толстокишечного анастомоза, также было диагностировано 2 гнойно-некротических осложнения

(50,0%). Оценка рисков выявила более высокую долю пациентов с повышенными факторами риска, в том числе с индексом коморбидности ≥ 6 (32,7% против 22,9%; $P = 0,008$) и III-IV класса по шкале ASA-PS (12,3% против 8,2%; $P = 0,002$). Клинические параметры также значительно различались между группами: у пациентов первой группы была отмечена более высокая температура тела ($37,92 \pm 0,67$ °C против $37,1 \pm 0,82$ °C; $P < 0,001$) и повышенное количество лейкоцитов ($12,444 \pm 2,091$ против $9,631 \pm 0,471$ клеток/мм³; $P < 0,001$). Средние уровни альбумина были ниже во второй группе ($3,69 \pm 0,27$ по сравнению с $4,06 \pm 0,20$ г/л; $P < 0,001$).

Сравнение частоты летальных исходов выявило, что в группе сравнения их было 5 случаев (2,9%), в то время как в основной группе этот показатель из-за ОПП был немного ниже и составлял 1,3% (2 случая), притом что достоверные межгрупповые различия не были получены. В то же время анализ частоты развития ОПП показал, что в группе 1 этот показатель составил 13,9% (24 случая), а в группе 2 его величина оказалась статистически значимо ниже – 5,7% (9 случаев, $p=0,036$).

Анализ частоты летальных исходов в подгруппах пациентов с различными уровнями риска развития ОПП показал, что при высоком риске (подгруппы 1 из групп 1 и 2) было отмечено по одному летальному исходу в каждой подгруппе (соответственно 11,8% и 7,7%).

В целом было установлено, что ПОП протекал тяжелее у больных контрольной группы по сравнению с группой больных, получавших антиоксиданты. Таким образом, можно заключить, что применение предложенного комплекса профилактики ОПП при ОВ на органах БП достоверно способствует уменьшению тяжести состояния больных и продолжительности ПОП.

В последние годы ОПП после обширных резекций ПЖ стал предметом активного исследования, поскольку этот процесс, протекающий с явлениями ишемии и воспаления в культе ПЖ, способен стать субстратом для дополнительных осложнений, в т.ч. ПОПС [42, 151].

Известно, что ОПП может быть самостоятельным осложнением, а не просто признаком механического повреждения ткани ПЖ во время операции или серологическим признаком несостоятельности анастомоза.

ОПП является ранним послеоперационным осложнением и может быть выявлен уже во время или непосредственно после окончания операции. ОПП может нарушать процесс заживления культи ПЖ и снижать ее механическую стабильность.

Результаты проведенного в рамках нашего исследования многофакторного логистического регрессионного анализа позволили констатировать, что к значимым факторам прогноза ОПП при выполнении абдоминальных вмешательств можно отнести: наличие сопутствующей патологии ЖКТ (ОШ=2,19; ДИ 1,08–3,88; $p=0,023$), выполнение вмешательств на ПЖ (ОШ=3,56; ДИ 1,34–5,01; $p=0,007$), повышение активности амилазы плазмы крови до операции (ОШ=4,14; ДИ 1,59–6,55; $p<0,001$), повышение активности ДМ (ОШ=2,85; ДИ 1,24–4,37; $p=0,020$), повышение амилалитической активности сыворотки крови во время выполнения вмешательства (ОШ=5,19; ДИ 1,98–7,15; $p<0,001$), увеличение уровня МДА (ОШ=2,21; ДИ 1,33–3,92; $p=0,016$) и снижение активности СОД (ОШ=3,78; ДИ 1,43–4,84; $p=0,003$). В то же время менее значимыми факторами были возраст пациента (ОШ=1,24; ДИ 1,01–2,12; $p=0,172$) и уровень активности липазы до выполнения операции (ОШ=1,40; ДИ 0,54–2,16; $p=0,129$). С биологической точки зрения, у пациентов с тяжёлой формой ОПП количество лейкоцитов и уровень С-реактивного белка были значительно выше. Средний уровень лейкоцитов составил $14 \cdot 10^9/\text{л}$ при тяжёлой форме ОПП по сравнению с $9,8 \cdot 10^9/\text{л}$ при лёгкой и умеренной формах ОПП ($p = 0,037$), а средний уровень С-реактивного белка составил 4,48 мг/дл (тяжёлая форма ОПП) по сравнению с 3,8 мг/дл (лёгкая и умеренная формы ОПП, $p = 0,002$), корреляционный анализ подтвердил эти связи. С-реактивный белок продемонстрировал умеренную положительную корреляцию с тяжестью заболевания ($r = 0,233$, $p = 0,002$), а лейкоциты – более слабую, но значимую корреляцию ($r = 0,159$, $p = 0,037$).

Следует отметить, что интраоперационное ишемическое повреждение ткани, которое рассматривается как фактор развития ОПП, может быть обусловлено анатомическими и гемодинамическими причинами. Возможными механизмами повреждения паренхимы ПЖ могут быть, в частности, ее мобилизация или преходящее нарушение перфузии культи [28, 151].

Потенциальное влияние границ резекции ПЖ на жизнеспособность оставшейся паренхимы оценивалось в нескольких исследованиях. В отличие от головки ПЖ, в теле и хвосте имеется разветвленная сеть артериальных анастомозов при ограниченном венозном оттоке. В исследовании Andrianello S. et al. (2021) выявлено, что «паренхима-сберегающая» резекция («parenchymal-sparing» resection) ассоциирована с более высокой частотой развития ОПП [65].

Предполагается, что иссечение ПЖ на уровне тела/хвоста может быть ассоциировано с более высокой частотой ОПП в связи с более высокой предрасположенностью паренхимы как к артериальной, так и к венозной ишемии [42, 65, 141, 151]. Данный факт дополнительно подчеркивает чрезвычайно высокую чувствительность нормальной ткани ПЖ даже к временным изменениям кровоснабжения и интраоперационному механическому повреждению. Целью исследования Andrianello et al. (2020) было описание острого панкреатита после ДП. Был проведен ретроспективный анализ результатов лечения 368 пациентов, которым была выполнена дистальная резекция ПЖ в период с января 2016 г. по декабрь 2019 г. [65]. Критерием наличия острого панкреатита было выявление сывороточного уровня амилазы, превышающего верхний порог референсного диапазона, в период с нулевого по 2-й день после операции. Была проведена оценка частоты развития острого панкреатита после ДП, оценка потенциальных предикторов этого осложнения и ассоциации между ОПП и формированием панкреатического свища [65]. Было установлено, что частота развития острого панкреатита и формирования панкреатического свища после дистальной резекции ПЖ составила 67,9% и 28,8% соответственно. Развитие острого панкреатита сопровождалось повышением морбидности (18,4 против 9,3%, $p=0,030$). Независимыми предикторами ОПП были неоадьювантная терапия (ОШ=0,28, ДИ 0,09-0,85;

$p=0,025$), возраст ≥ 65 лет (ОШ=0,34, ДИ 0,13-0,85; $p=0,020$), диаметр протока (ОШ=0,02, ДИ 0,002-0,47; $p=0,013$), объем ткани ПЖ (ОШ=3,4, ДИ 1,29-8,9; $p=0,013$), резекция на уровне тела или хвоста ПЖ (ОШ=4,3, ДИ 1,15-23,19; $p=0,041$) и нейроэндокринный тип опухоли, выявленный при патогистологическом исследовании (ОШ=1,14, ДИ 1,06-3,90; $p=0,013$) [42, 65, 151]. Прогностическим признаком подтвержденного по данным КТ панкреатита считали повышение С-реактивного белка ≥ 135 мг/л на 2-4-е сутки после операции в сочетании с превышением верхнего порога сывороточной активности амилазы и ТГ2 как минимум в 3 раза на 1-2-е сутки после операции.

Partelli S. et al. (2020) использовали критерии Connor, и было показано, что клинически значимый ОПП, определяемый как уровень сывороточной амилазы >100 Ед/л и уровень С-реактивного белка ≥ 180 мг/л, связан с подтвержденным фактором риска для клинически значимого послеоперационного панкреатита с развитием свища [115].

Несмотря на значительный объем доступных данных, ОПП после дистальной панкреатэктомии остается плохо исследованным осложнением, что предполагает возможность существования дополнительных (на сегодняшний день неизвестных) факторов, влияющих на вероятность развития и тяжесть этого состояния.

За последние несколько лет было исследовано множество новых серологических маркеров. Их основное применение заключается в прогнозировании тяжести ОПП. В настоящее время уровень С-реактивного белка в сыворотке крови через 48 ч является наилучшим доступным лабораторным маркером тяжести заболевания. Пептиды, активирующие трипсиноген в моче в течение 12-24 ч после начала ОПП, способны предсказать тяжесть.

Таким образом, в результате проведенной диссертационной работы на собственном клиническом материале нами достигнута цель исследования и выполнены поставленные задачи. На основе полученных в ходе исследования результатов сформулированы следующие выводы.

ВЫВОДЫ

1. Частота развития острого послеоперационного панкреатита при выполнении операций на органах брюшной полости составляет 10,8% с летальным исходом 21,2%. Представлены данные об особенностях клинических проявлений и осложнениях, наблюдающихся в ранние сроки при развитии острого послеоперационного панкреатита.

2. На основе ряда клинико-лабораторно-инструментальных показателей разработаны критерии установления уровней риска развития острого послеоперационного панкреатита у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах брюшной полости, в частности на скрининговых данных УЗИ (чувствительность 0,654; специфичность 0,862; площадь под ROC-кривой 0,786) и КТ (чувствительность 0,858; специфичность 0,895; площадь под ROC-кривой 0,853).

3. Комплексная терапия с включением ингибиторов экзокринной секреции поджелудочной железы и антиоксидантов, проведенная до операции на органах брюшной полости и в ранние сроки после нее, у больных с высоким риском приводит к уменьшению частоты развития острого послеоперационного панкреатита на 8,2% ($p < 0,05$), к сокращению длительности пребывания в стационаре на 5,4 койко-дня, снижению уровня летальности в 1,6 раза.

4. Значимыми факторами прогноза развития острого послеоперационного панкреатита у пациентов, которым выполняются абдоминальные вмешательства, являются: наличие сопутствующей патологии органов желудочно-кишечного тракта, выполнение вмешательств на поджелудочной железе, увеличение активности амилазы плазмы крови выше 70 Ед/л и диастазы мочи 410 Ед/л до операции, усиление амилолитической активности сыворотки крови во время выполнения вмешательства в 3-4 раза, повышение концентрации малонового диальдегида в 2.5-3 раза, снижение активности супероксиддисмутазы на 20-28%.

5. Информативная ценность показателей прогноза развития острого послеоперационного панкреатита у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах брюшной полости и забрюшинного пространства, существенно повышается при использовании данных качественного теста трипсиногена-2 в моче.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании хирургических вмешательств на органах брюшной полости рекомендуется стратификация пациентов по уровням риска развития острого послеоперационного панкреатита.

2. Профилактические мероприятия с целью предотвращения острого послеоперационного панкреатита у больных, которым проводится хирургическое лечение заболеваний органов брюшной полости, следует проводить путем применения ингибиторов экзокринной секреции ПЖ и этилметилгидроксипиридина сукцината в течение трех суток; при этом дозы необходимо подбирать индивидуально согласно уровню риска развития этого осложнения.

3. С целью мониторинга риска развития острого послеоперационного панкреатита в раннем послеоперационном периоде пациентам, которым планируется выполнение хирургических вмешательств на органах брюшной полости, рекомендуется использовать тест-полоски для определения трипсиногена-2 в моче («Actim Pancreatitis»).

4. Разработанный метод прогнозирования развития ОПП является скрининговым и основан на эффективности УЗИ (чувствительность 0,654, специфичность 0,862, площадь под кривой ROC 0,786) по сравнению с КТ (чувствительность 85,4 %, специфичность 89,5 %, площадь под кривой ROC 0,853) и имеет более высокие показатели по сравнению с клинико-лабораторными системами (чувствительность от 27,1 % до 48,6 %, специфичность от 80,3 % до 100 %, площадь под кривой ROC от 0,538 до 0,645).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшего исследования сводятся к использованию сформулированной оригинальной методологии профилактики возникновения ОПП с целью уменьшения частоты и выраженности проявлений не только ранних осложнений в послеоперационном периоде.

Целесообразно проведение исследований, направленных на применение данной методологии на более широкой выборке пациентов. Также необходимо дальнейшее изучение применения качественного теста определения ТГ-2 в моче («Actim Pancreatitis»), что даст возможность внедрения его как скринингового метода диагностики ОПП в клинической практике.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОС	– антиоксидантная система
БП	– брюшная полость
ДИ	– доверительный интервал
ДМ	– диастаза в моче
ДП	– дистальная панкреатэктомия
ДПК	– двенадцатиперстная кишка
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИЛ	– интерлейкин
КТ	– компьютерная томография
ЛС	– лекарственные средства
МДА	– малоновый диальдегид
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МРХПГ	– магнитно-резонансная холангиопанкреатография
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
НИЭС	– непролонгированные ингибиторы экзокринной секреции
НМ	– нафамостатмезилат
НПВП	– нестероидные противовоспалительные препараты
ОВ	– оперативное вмешательство
ОПП	– острый послеоперационный панкреатит
ОШ	– отношение шансов
ПДР	– панкреатодуоденальная резекция
ПЖ	– поджелудочная железа
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
ПОП	– послеоперационный период
ПОПС	– послеоперационный панкреатический свищ
ПОФПЖ	– послеоперационная фистула поджелудочной железы
ПС	– панкреатический стент
РКИ	– рандомизированное клиническое исследование
СИН	– сфинктеротомия с помощью игольчатого ножа
СОД	– супероксиддисмутаза
ТГ2	– трипсиноген
ТБК	– определение содержания реактивных продуктов в крови

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авазов А.А., Хурсанов Е.Э., Мухаммадиев М. Х. Возможность применения интегральной шкалы Bisag для прогнозирования развития тяжелого панкреатита // Research Focus. – 2022. – Т. 1, №. 2. – С. 158-164.
2. Алтыев Б.К., Рахимов О.У., Асамов Х.Х. Диагностика и лечение внутрибрюшных осложнений в хирургии желчных путей // Вестник экстренной медицины. – 2012. – № 4. – С.73-78.
3. Аташова, Д.М. Профилактика острого послеоперационного панкреатита / Д.М. Аташова, А.А.Шаймердинова //Студенческий. – 2019. – № 26-2(70). – С.30-31.
4. Афанасьев С.Г., Авдеев С.Г., Августович А.В. Возможности медикаментозной профилактики послеоперационногопанкреатита при хирургическом лечении рака желудка // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – №5. – С. 24-28.
5. Бабаев Ф.А. Диагностика, лечение и профилактика осложнений после операций на желчных путях и поджелудочной железе // Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. – М., 2007. – С. 35.
6. Бебуришвили, А. Г. Профилактика послеоперационного панкреатита при эндоскопических транспапиллярных вмешательствах : учебное пособие / Бебуришвили А. Г., Попов А.С., Туровец М.И., Мандриков В.В., Экстрем А.В. – Волгоград : ВолгГМУ., 2019. – С. 68.
7. Белорусец, В.Н. Лапароскопическое дренирование забрюшинной клетчатки в комплексном лечении острого некротизирующего панкреатита / В.Н. Белорусец, А.С. Карпицкий // Хирургия. Восточная Европа. – 2019. – Т. 8. – № 3. – С. 354-367.
8. Брехов, Е.И. Прогнозирование острого послеоперационного панкреатита / Е.И. Брехов, В.В. Калинин, А.В. Сычев // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т. 16. – № 1-2. – С. 44-45.
9. Болезни поджелудочной железы у детей. Второе издание, дополненное и переработанное. Под редакцией С.В. Бельмера, А.Ю. Разумовского, А.И. Хавкина, Е.А. Корниенко, В.Ф. Приворотского. Медпрактика. – М., 2019. – С. 332-351.

10. Волков, В.Е. Диагностика и лечебная тактика при остром послеоперационном панкреатите /В.Е. Волков С.В. Волков // Acta Medica Eurasica–2019 – № 2 – С. 9-15.
11. Вопросы классификации острого панкреатита: точка зрения практического хирурга / С.Н. Богданов, А.С. Мухин, В.Н. Волошин [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2020. – Т. 37. – № 1. – С. 102-110.
12. Вычужанин Д.В., Егоров А.В., Левкин В.В., Харлов Н.С., Степанов С.Н. Диагностика и профилактика послеоперационного панкреатита // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – №4. –С. 63-69.
13. Горин Д.С., Кригер А.Г., Галкин Г.В., Раевская М.Б. Послеоперационный панкреатит как осложнение панкреатодуоденальной резекции // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. –№ 2. –С. 11–16.
14. Двухжилов М.В., Марков П.В., Горин Д.С., Широков В.С., Кригер А.Г., Стручков В.Ю. Специфические осложнения после панкреатодуоденальной резекции в зависимости от уровня пересечения поджелудочной железы и места отхождения дорсальной панкреатической артерии // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2024. – Т. 17, № 3. – С. 84-92.
15. Ермолов А.С., Филимонов М.И., Благовестнов Д.А. Острый панкреатит / Национальное руководство по абдоминальной хирургии под ред. И.И. Затевахиной, А.И. Кириенко, В.А. Кубышкина М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – С. 716-734.
16. Ёров, Е.Б. Дифференцированная хирургическая тактика при остром холецистопанкреатите / Е.Б. Ёров, Х.С. Рабиев // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2021. – № 4. – С. 5-13.
17. Забродин, О.Н. Нейродистрофический компонент патогенеза острого послеоперационного панкреатита и его предупреждение с помощью эпидуральной анестезии / О.Н. Забродин, В.И. Страшнов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16, № 4. – С. 61-66.
18. Ибадильдин, А. С. Современные принципы диагностики и лечения послеоперационного панкреатита / А. С. Ибадильдин, Ж. А. Джакашева, Олжас Нурланулы Апырбаев // Молодой ученый. – 2015. – № 11 (91). – С. 655-658.

19. Каджаева С.З., Беслеков У.С., Перисаева Э.Ф. Метод профилактики острого послеоперационного панкреатита. – 2014. – № 1. – С.92-95.
20. Калиев А.А. Применение сандостатина и малых доз постоянного электрического тока для профилактики и лечения посттравматического панкреатита // Медицинский вестник Башкортостана. –2012. –Т.7, № 6. –С. 95-97.
21. Курбонов К.М., Назирбоев К.Р. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, осложнённая хроническим индуративным панкреатитом / К.М. Курбонов, К.Р.Назирбоев // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2017. – № 4. – С. 41-45.
22. Кригер А.Г. Хирургическая панкреатология. М.: РИА “Внешторгиздат”, 2021. – 332 С.
23. Клиндухова М.О. Каде А.Х. Острый панкреатит как медицинская так и социальная проблема //Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 3.
24. Корольков А.Ю., Смирнов А.А., Попов Д.Н., Саадулаева М.М., Никитина Т.О., Багненко С.Ф. Хирургическое лечение острого билиарного панкреатита // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2021. – Т. 180, № 1 – С. 40-44.
25. Котенко К.В., Восканян С. Э., Корсаков И.Н., Найденов Е.В., Тимашков Д.А.,Гаврилюченко Р.Б., Жангазинов А.Л., Саяпин Д.А., Воронина И.В. Клинические результаты комплексной профилактики острого послеоперационного панкреатита в хирургической гастроэнтерологии // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 4. – С. 962–968.
26. Клинические рекомендации – Острый панкреатит – 2024-2025-2026 – Утверждены Минздравом РФ. – 2025. – С.30.
27. Кригер А.Г., Ржебаев К.Э., Воскресенский П.К. и др. Ошибки, опасности, осложнения при лапароскопических операциях на желчных путях // Анналы хир. гепатол. – 2000. –Т. 5, № 1. – С. 90-97.
28. КТ-предикторы послеоперационных специфических осложнений при резекциях поджелудочной железы / Ю.С. Гальчина, Е.В. Кондратьев, Г.Г. Кармазановский [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 102-115.

29. Лапароскопическая резекция поджелудочной железы / Р.Е. Израилов, В.В. Цвиркун, Р.Б. Алиханов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 2. – С. 45-51.
30. Лечение острого панкреатита минимально инвазивными методами / Э.Э. Топузов, Б.Г. Цатинян, Э.Г. Топузов [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 75-80.
31. Лубянский В. Г., Насонов С.В. Острый панкреатит после резекции желудка по поводу язвенной болезни нижней части двенадцатиперстной кишки // Хирургия. – 2001. – № 3. – С. 8-11.
32. Лукьянова, Л.Д. Биоэнергетические механизмы антигипоксического действия сукцинатсодержащего производного 3-оксипиридина / Л.Д. Лукьянова, Р.Е. Атабаева, С.Ю. Шепелева // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1993. – № 3. – С. 259-260.
33. Лукьянова, Л.Д. Гипоксия при патологиях. Молекулярные механизмы и принципы коррекции / Л.Д. Лукьянова // Сб. науч. тр. Перфторорганические соединения в биологии и медицине. СПб.: 2001. – С. 56-69.
34. Лукьянчук, В.Д. Антигипоксанты: состояние и перспективы / В.Д. Лукьянчук, Л.В. Савченкова // Эксперим. и клин. фармакол. – 1998. – № 4. – С. 72-79.
35. Мазуров, В.И. Роль и место Мексидола в лечении метаболического синдрома / В.И. Мазуров, М.Е. Болотова // РМЖ. – 2008. – Т. 6, № 15. – С. 1024-1027.
36. Мексидол. Отечественный препарат нового поколения. Рекомендации по применению. – М.: 2004. – С. 26.
37. Мексикор – новый подход к терапии сердечно-сосудистых заболеваний / В.Ю. Полумисков, А.П. Голиков, С.А. Бойцов и др. // Агрокурорт (Научно-практический журнал). – 2006. – Т. 2, № 24. – С. 20-32.
38. Морозов С.В., Лобаков А.И., Щербюк А.Н., Морохотов В.А., Шаламова С.В., Флегонтов П.Б. Технические решения в хирургическом лечении язв двенадцатиперстной кишки околосопочковой локализации // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – № 8. – С. 28-33.
39. МСКТ-предикторы послеоперационного панкреатита при резекциях поджелудочной железы / Ю.С. Гальчина, Е.В. Кондратьев, Г.Г. Кармазановский [и

др.] // В книге: Конгресс российского общества рентгенологов и радиологов. – М.: 2019. – С. 44-45.

40. Никитина Т.О., Корольков А.Ю., Смирнов А.А., Попов Д.Н., Саадулаева М.М., Багненко С.Ф. Одноэтапный и двухэтапный подходы в лечении острого билиарного панкреатита: показания и противопоказания // Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. – 2021. – Т. 28, № 3. – С. 30-38.

41. Орловский Ю.Н., Глыздов А.П., Салмин И.М., Щастный А.Т. Хирургическая тактика и прогнозирование ранних послеоперационных осложнений после проксимальной резекции поджелудочной железы при хроническом панкреатите / Гепатология и гастроэнтерология. – 2023. – Т. 7, № 1. – С. 81-88.

42. Предикторы возникновения наружных панкреатических свищей после резекции поджелудочной железы. Дроздов Е.С., Кошель А.П., Родионова О.В., Дибина Т.В., Клоков С.С Хирургия.Журнал им.Н.И. Пирогова. –2020. № 11.С.107–114.

43. Панченков Д.Н., Иванов Ю.В., Сазонов Д.В., Шабловский О.Р., Истомин Н.П. Новые подходы к профилактике острого постманипуляционного панкреатита при эндоскопических вмешательствах на общем желчном протоке // Эндоскопическая хирургия. – 2016. – Т. 22, № 6. – С.32-40.

44. Перисаева, Э.А. Новые подходы в медикаментозной профилактике острого послеоперационного панкреатита / Э.А. Перисаева // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 53-54.

45. Полушин Ю.С., Суховицкий А.В., Сурков М. В. Послеоперационный панкреатит, . СПб; Фолиант. – 2018. – С.160.

46. Полуэктов В.Л., Долгих В.Т., Морозов С. В., Добровольский А.И. Возможности профилактики острого панкреатита при резекции желудка по поводу «трудных» осложненных язв двенадцатиперстной кишки // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2009. – № 5. – С. 20–23.

47. Послеоперационный панкреатит как осложнение панкреатодуоденальной резекции / Д.С. Горин, А.Г. Кригер, Г.В. Галкин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 2. – С. 11-16.

48. Ревитшвили А.Ш., Оловянный В.Е., Сажин В.П., Кузнецов А.В., Шелина Н.В., Овечкин А.И. Хирургическая помощь в Российской Федерации. М., 2022. – С. 200.
49. Ревитшвили А.Ш., Кригер А.Г., Вишневский В.А., Смирнов А.В., Берелавичус С.В., Горин Д.С., Ахтанин Е.А., Калдаров А.Р., Раевская М.Б., Захарова М.А. Актуальные вопросы хирургии поджелудочной железы // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 9. С. 4-13.
50. Савин, Д.В. Острый тяжелый панкреатит как хирургическая проблема на современном этапе / Д.В. Савин, Д.Б. Демин, Л.М. Железнов // Медицинская наука и образование Урала. – 2022. – Т. 23, № 1 (109). – С. 132-135.
51. Саганов В.П., Цыбиков Е.Н., Хитрихийев В.Г., Садиев Ч.Н. Профилактика острого послеоперационного панкреатита после операций у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. – 2010. – № 2. – С. 96-97.
52. Салимов Д.С., Достиев А.Р., Али-Заде С.Г., Умари А.Р., Каримов А.М. Методы хирургического лечения и послеоперационные осложнения при остром тяжёлом панкреатите // Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 314-20.
53. Стяжкина, С.Н. Послеоперационный острый панкреатит / С.Н. Стяжкина, М.А. Булатова, Д.А. Гырдымова // Вестник науки – 2018. – Т. 3, № 9 (9). – С. 179-181.
54. Стяжкина, С.Н. Современные методы диагностики острого панкреатита / С.Н. Стяжкина, А.И. Галяутдинова, Д.Р. Маннанова // Modern Science. – 2020. – № 9-2. – С. – 208-215.
55. Тяжелый острый панкреатит: факторы риска неблагоприятного исхода и возможности их устранения / В.В. Дарвин, С.В. Онищенко, Е.В. Логинов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – Т. 23, № 2. – С. 76-83.
56. Фаизова Л.П., Федоров С.В., Сатаев В.У., Хидиятов И.И., Федорова А.С. Клинико-функциональное состояние поджелудочной железы, печени, кишечной микробиоты после холецистэктомии у больных хроническим билиарнозависимым панкреатитом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – Т. 1, № 1. – С. 66-72.

57. Хацко В.В., Шаталов В.Н., Войтюк В.Н. Профилактика острого панкреатита при операциях на органах верхнего этажа брюшной полости // Украинский журнал хирургии. – 2019. – № 1. – С 3-6.
58. Чавга А.И., Мидленко О.В., Мидленко В.И., Белоногов Н.И., Хасанова А.Ш., Жданова М.О. Современные подходы к оперативному лечению острого панкреатита (обзор литературы) // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2023. – Т. 13, № 5. – С. 43–50.
59. Черкасов М.Ф., Дегтярев О.Л., Лагеза А.Б., Демин К.А. Метод прогнозирования острого травматического панкреатита при сочетанной шокогенной травме // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2019. – Т. 178, № 5. – С. 52-56.
60. Шабанов В.В. Профилактика острого послеоперационного панкреатита при лапароскопической холецистэктомии // Эндоскопическая хирургия. – 2016. – № 1. – С. 9-11.
61. A comparative study of risk factors for pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy or distal pancreatectomy / J.M. Halle-Smith, E.Vinuela, R. Brown [et al.] // HPB. – 2017. – Vol. 19. – P. 727-734.
62. Acute ileus with postoperative pancreatitis / H. Rupprecht, A.H. Marx, K. Gaab [et al.] // MMW Fortschr. Med. – 2022. – Vol. 164 (5). – P. 50-51.
63. A dual-institution randomized controlled trial of remnant closure after distal pancreatectomy: Does the addition of a falciform patch and fibrin glue improve outcomes? / T.I. Carter, Z.V. Fong, T. Hyslop [et al.] // J Gastrointest Surg. – 2013. – Vol. 17. – P. 102-109.
64. Alternative fistula risk score for pancreatoduodenectomy (a-FRS): design and international external validation / T.H. Mungruop, L.B. Van Rijssen, D. Van Klaveren [et al.] // Ann. Surg. – 2019. – Vol. 269. – P. 937-943.
65. Andrianello S., Bannone E., Marchegiani G., Malleo G., Paiella S., Esposito A., Salvia R, Bassi C. Characterization of postoperative acute pancreatitis (POAP) after distal pancreatectomy // Surgery. – 2021. – Vol. 169(4). – P. 724-731.
66. Analysis of risk factors and prevention strategies of post-ERCP pancreatitis / Y. Lin, X. Liu, D.Q. Cao [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2017. – Vol. 21. – P. 5185-5190.

67. A preoperative predictive score of pancreatic fistulae following pancreatoduodenectomy / K.J. Roberts, J. Hodson, H. Mehrzad [et al.] // HPB. – 2014. – Vol. 16. – P. 620-628.
68. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy / M.P. Callery, W.B. Pratt, T.S. Kent [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 2013. – Vol. 216. – P. 1-14.
69. A randomized controlled trial of valdecoxib and glyceryl trinitrate for the prevention of post-ERCP pancreatitis / V. Bhatia, V. Ahuja, S.K. Acharya [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 45. – P. 170-176.
70. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis / B.J. Elmunzer, J.M. Scheiman, G.A. Lehman [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 366. – P. 1414-1422.
71. Behrns K.E., Wexner S.D., Sarr M.G. Postoperative acute pancreatitis after a pancreatic resection: A new entity? // Surgery. – 2024. – Vol. 169(4). – P. 723.
72. Bellotti R., Pably D., Morell-Hofert D., Cardini B., Oberhuber R., Braunwarth E., Margreiter C., Resch T., Öfner D., Schneeberger S., Maglione M. Post-pancreatectomy acute pancreatitis after pancreatoduodenectomy: Analysis of a clinically-relevant complication in a single-center retrospective study // Pancreatology. – 2024. – Vol. 24(1). – S. 137-145.
73. Birgin E., Reeg A., Téoule P., Rahbari N.N., Post S., Reissfelder C., Rückert F. Early postoperative pancreatitis following pancreaticoduodenectomy: what is clinically relevant postoperative pancreatitis? // HPB (Oxford). – 2019. – Vol. 21(8). – P. 972-980.
74. Brizi M.G., Perillo F., Cannone F., Tuzza L., Manfredi R. The role of imaging in acute pancreatitis // Radiol Med. – 2021. – Vol. 126. – P. 1017–1029.
75. Buxbaum J., Freeman M.L., Amateau S.K., et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on post-ERCP pancreatitis prevention strategies: summary and recommendations // Gastrointest Endosc. – 2023. – Vol. 97. – P. 153–162.
76. Büyükkasap A.Ç., Dikmen K., Yavuz A., Altın S., Göbüt H., Emral A.C., Bostancı H., Kerem M. Predictive value of drain fluid amylase level on postoperative day one after pancreatic resection for predicting postoperative pancreatic fistula // Turk J Surg. – 2024. – Vol. 40(1). – P. 19-27.

77. Bonsdorff, A. Prediction of postoperative pancreatic fistula and pancreatitis after pancreatoduodenectomy or distal pancreatectomy: A review / A. Bonsdorff, V. Salminen // *Scand J Surg.* – 2023. – Vol. 112(2). – P. 126-134.
78. Chan K.S., Shelat V.G. Diagnosis, severity stratification and management of adult acute pancreatitis-current evidence and controversies // *World J Gastrointest Surg.* – 2022. – Vol. 14. – P. 1179–1197.
79. Characterization of postoperative acute pancreatitis (POAP) after distal pancreatectomy / S. Andrianello, E. Bannone, G. Marchegiani [et al.] // *Surgery.* – 2021. – Vol. 169(4). – P. 724-731.
80. Chatila A.T., Bilal M., Guturu P. Evaluation and management of acute pancreatitis // *World J Clin Cases.* – 2019. – Vol. 7. – P. 1006–1020.
81. Chi X.X., Zhang X.M., Chen T.W., Huang X.H., Yang L., Tang W., Xiao B. The normal transverse mesocolon and involvement of the mesocolon in acute pancreatitis: an MRI study // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(4). – P. e93687.
82. Choron, R.L. Isolated and Combined Duodenal and Pancreatic Injuries: A Review and Update / R.L. Choron, D.T. Efron // *Curr. Surg. ReP.* – 2018. – Vol. 6. – P. 20.
83. Chui J.N., Sahni S., Samra J.S., Mittal A. Postoperative pancreatitis and pancreatic fistulae: a review of current evidence // *HPB (Oxford).* – 2023. – Vol. 25(9). – P. 1011-1021.
84. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P.A. Banks, T.L. Bollen, C. Dervenis [et al.] // *Gut. Jnl.* – 2013. – Vol. 62 (1). – P. 102-111.
85. Clinical practice guideline for post-ERCP pancreatitis / T. Mine, T. Morizane, Y. Kawaguchi [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 52. – P. 1013-1022.
86. Clinical significance of postoperative acute pancreatitis after pancreatoduodenectomy and distal pancreatectomy / N. Ikenaga, T. Ohtsuka, K. Nakata [et al.] // *Surgery.* – 2021. – Vol. 169. – P. 732-737.
87. Comparison between ulinastatin and nafamostat for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications: a prospective, randomized trial / J.Y. Park, T.J. Jeon, M.W. Hwang [et al.] // *Pancreatology.* – 2014. – Vol. 14. – P. 263-267.

88. Complications related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a comprehensive clinical review / M.L. Silveira, M.J. Seamon, B. Porshinsky [et al.] // *J. Gastrointest. Liver Dis.* – 2009. – Vol. 18. – P. 73-82.

89. Connor, S. Defining post-operative pancreatitis as a new pancreatic specific complication following pancreatic resection / S. Connor // *HPB.* – 2016. – Vol. 18(8). – P. 642-651.

90. Connor, S. Postoperative acute pancreatitis after pancreatoduodenectomy: The importance of considering modifiers when validating a definition / S. Connor // *BJS Open.* – 2022. – Vol. 6(2). – P. 3-4.

91. Crockett S.D, Wani S., Gardner T.B., et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on initial management of acute pancreatitis // *Gastroenterology.* – 2018. – Vol. 154. – P. 1096–1101.

92. Current Definition of and Controversial Issues Regarding Postoperative Pancreatic Fistulas / G. Marchegiani, S. Andrianello, R. Salvia [et al.] // *Gut Liver.* – 2019. – Vol. 13 (2). – P. 149-153.

93. Current status of laparoscopic pancreaticoduodenectomy and pancreatectomy / A. Umemura, H. Nitta, T. Takahara [et al.] // *Asian J. Surg.* – 2018. – Vol. 41 (2). – P. 106-114.

94. Distal Pancreatectomy for Pancreatitis in the Modern Era / J.B. Siegel, R. Mukherjee, W.P. Lancaster [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2022. – Vol. 275. – P. 29-34.

95. Dual-phase computed tomography for assessment of pancreatic fbrosis and anastomotic failure risk following pancreatoduodenectomy / Y. Hashimoto, G.M. Sclabas, N. Takahashi [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2011. – Vol. 15 (12). – P. 2193-2204.

96. Dusch N., Lietzmann A., Barthels F., Niedergethmann M., Rückert F., Wilhelm T.J. International Study Group of Pancreatic Surgery Definitions for Postpancreatectomy Complications: Applicability at a High-Volume Center // *Scand J Surg.* – 2017. – Vol. 106(3). – P. 216-223.

97. Early post-operative pancreatitis and systemic inflammatory response assessed by serum lipase and IL-6 predict pancreatic fistula / S. Gasteiger, F. Primavesi, G. Göbel [et al.] // *World J Surg.* – 2020. – Vol. 44. – P. 4236-4244.

98. Elmunzer, B.J. Prevention of ERCP-induced Pancreatitis / B.J. Elmunzer // The Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base. – 2015. – Vol. 5 (1). – P. 1-10.
99. Elmunzer, B.J. Reducing the risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis / B.J. Elmunzer // Dig. Endosc. – 2017. – Vol. 29. – P. 749-757.
100. Failure-to-rescue in patients undergoing pancreatectomy: Is hospital volume a standard for quality improvement programs? Nationwide analysis of 12,333 patients / M. El Amrani, G. Clement, X. Lenne [et al.] // Ann Surg. – 2018. – Vol. 268(5). – P. 799-807.
101. Freund M.R., Kent I., Horesh N., Smith T., Emile S.H., Wexner S.D. Pancreatic injuries following laparoscopic splenic flexure mobilization // Int J Colorectal Dis. – 2022. – Vol. 37(4). – P. 967-971.
102. Gajda M., Grudzińska E., Szmigiel P., Czopek P., Rusinowski C., Putowski Z., Mrowiec S. Risk Factors of Postoperative Acute Pancreatitis and Its Impact on the Postoperative Course after Pancreaticoduodenectomy-10 Years of Single-Center Experience // Life (Basel). – 2023. – Vol.13(12). – P. 2344.
103. Gasteiger S., Primavesi F., Göbel G., Braunwarth E., Cardini B., Maglione M., Sopper S., Öfner D., Stättner S. Early Post-Operative Pancreatitis and Systemic Inflammatory Response Assessed by Serum Lipase and IL-6 Predict Pancreatic Fistula // World J Surg. – 2020. – Vol. 44(12). – P. 4236-4244.
104. Guerra F., Giuliani G., Iacobone M., Bianchi P.P., Coratti A. Pancreas-related complications following gastrectomy: systematic review and meta-analysis of open versus minimally invasive surgery // Surg Endosc. – 2017. – Vol. 31(11). – P. 4346-4356.
105. Guerra F., Giuliani G., Formisano G., Bianchi P.P., Patriti A., Coratti A. Pancreatic Complications After Conventional Laparoscopic Radical Gastrectomy Versus Robotic Radical Gastrectomy: Systematic Review and Meta-Analysis // J Laparoendosc Adv Surg Tech A. – 2018. – Vol. 28(10). – P. 1207-1215.
106. Grudzińska E, Gajda M. Postoperative Acute Pancreatitis After Pancreatic Resections-A Narrative Review and a Diagnostic Algorithm. Cancers (Basel). – 2025.– Vol.-P.2773.

107. Harshit Kumar A., Singh Griwan M. A comparison of APACHE II, BISAP, Ranson's score and modified CTSI in predicting the severity of acute pancreatitis based on the 2012 revised Atlanta Classification // *Gastroenterol Rep (Oxf)*. – 2018. – Vol. 6. – P. 127–131.
108. Hyperamylasemia and acute pancreatitis afterpancreatoduodenectomy: two different entities / M. Loos, O. Strobel, M. Dietrich [et al.] // *Surgery*. – 2021. – Vol. 169. – P. 369-376.
109. Ikenaga N., Ohtsuka T., Nakata K., Watanabe Y., Mori Y., Nakamura M. Clinical significance of postoperative acute pancreatitis after pancreatoduodenectomy and distal pancreatectomy // *Surgery*. – 2021. – Vol. 169(4). – P. 732-737.
110. Imaging of post-operative pancreas and complications after pancreatic adenocarcinoma resection / N. Hafezi-Nejad, E.K. Fishman, A. Zaheer [et al.] // *Abdom Radiol (NY)*. – 2018. – Vol. 43(2). – P. 476-488.
111. Imaging of endoscopic cystogastrostomy in pancreatic walled-off necrosis: what the radiologist needs to know / A. Abou Karam, A. Bagherpour, J. Calleros [et al.] // *Abdom Radiol (NY)*. – 2018. – Vol. 43(11). – P.3043-3053.
112. Impact of Hospital Volume and the Experience of the Endoscopist on Adverse Events Related to Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Prospective Observational Study / H. Lee, C.M. Cho, J. Heo [et al.] // *Gut Liver*. – 2020. – Vol. 14 (2). – P. 257-264.
113. Impact of intraduodenal acetic acid infusion on pancreatic duct cannulation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A double-blind, randomized controlled trial / J. Fang, S.L. Wang, S.B. Zhao [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol*. – 2018. – Vol. 33. – P. 1804-1810.
114. Impact of nitroglycerin and glucagon administration on selective common bile duct cannulation and prevention of post-ERCP pancreatitis / P. Katsinelos, G. Lazaraki, G. Chatzimavroudis [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol*. – 2017. – Vol. 52. – P. 50-55.
115. Implications of increased serum amylase after pancreaticoduodenectomy: toward a better definition of clinically relevant postoperative acute pancreatitis / S. Partelli, D. Tamburrino, V. Andreasi [et al.] // *HPB*. – 2020. – Vol. 22. – P. 1645-1653.

116. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials / B. Kochar, V.S. Akshintala, E. Afghani [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2015. – Vol. 81. – P. 143-149.

117. Ishida J., Toyama H., Asari S., Goto T., Nanno Y., Yoshida T., So S., Urade T., Fukushima K., Gon H., Tsugawa D., Komatsu S., Yanagimoto H., Kido M., Fukumoto T. Optimal cutoff values of drain amylase for predicting pancreatic fistula are different between open and laparoscopic distal pancreatectomy // *Surg Endosc.* – 2024. – Vol. 38(5). – P. 2699-2708.

118. International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after / C. Bassi, G. Marchegiani, C. Dervenis [et al.] // *Surgery.* – 2017. – Vol. 261. – P. 584-591.

119. Intramuscular diclofenac for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized trial / S.W. Park, M.J. Chung, T.G. Oh [et al.] // *Endoscopy.* – 2015. – Vol. 47. – P. 33-39.

120. Is the remnant pancreas still working over a year after surgery in patients undergoing pancreaticoduodenectomy with reconstruction by pancreaticogastrostomy? / M. Narita, H. Hata, R. Matsusue [et al.] // *Pancreatology.* – 2020. – Vol. 20(2). – P. 217-222.

121. Ji., W.C. Risk factors for biochemical leak progressing to grade B pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy early / W.C. Ji, H. Liu // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* – 2019. – Vol. 57(9). – P. 654-659.

122. Joechle, K. Cost-effectiveness of minimally invasive pancreatic resection / K. Joechle, C. Conrad // *J. Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2018. – Vol. 25 (6). – P. 291-298.

123. Juza, R.M. Endoscopic Management of Acute Biliopancreatic Disorders / R.M. Juza, E.M. Pauli // *J. Gastrointest. Surg.* – 2019. – Vol. 23. – P. 1055.

124. Kamal A.K., A.P., Kumar K., Kumar K., Gaurav K., N.V., P.R. A Descriptive Study of the Demographic and Clinicopathological Characteristics of Individuals With Gallstone-Induced Pancreatitis in a Tertiary-Level Hospital in Ranchi, Jharkhand // *Cureus.* – 2024. – Vol. 16(4). – P.:e57906.

125. Lactated Ringer's solution in combination with rectal indomethacin for prevention of post-ERCP pancreatitis and readmission: a prospective randomized, double-

blinded, placebo-controlled trial / S.R.S. Mok, H.C. Ho, P. Shah [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2017. – Vol. 85. – P. 1005-1013.

126. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis / B.U. Wu, J.Q. Hwang, T.H. Gardner [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 9. – P. 710-717.

127. Lee P.J., Papachristou G.I. Management of Severe Acute Pancreatitis // *Curr Treat Options Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 18. – P. 670–681.

128. Lv Z.H., Kou D.Q, Guo S.B. Three-hour post-ERCP amylase level: a useful indicator for early prediction of post-ERCP pancreatitis // *BMC Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 20(1). – P.118.

129. Madankan A., Jaliliyan A., Khalili P., Eghdami S., Mosavari H., Ahmadi SAY., Izadi A., Hosseininassab A., Eghbali F. Association of preoperative CT-scan features and clinically relevant postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis // *ANZ J Surg.* –2024.– Vol. 94(6). –P. 1030-1038.

130. Machicado, J.D. Pharmacologic management and prevention of acute pancreatitis / J.D. Machicado, G.I. Papachristou // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 35 (5). – P. 460-467.

131. Management of adult pancreatic injuries: a practice management guideline from the eastern Association for the Surgery of trauma / V.P. Ho, N.J. Patel, F. Bokhari [et al.] // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2017. – Vol. 82. – P. 185-199.

132. Management of the pancreatic transection planeafter left (distal) pancreatectomy: Expert consensus guidelines by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) / Y. Miao, Z. Lu, C.J. Yeo [et al.] // *Surgery.* – 2020. – Vol. 168. – P. 72-84.

133. Maeda K., Kuriyama N., Yuge T., Ito T., Gyoten K., Hayasaki A., Fujii T., Iizawa Y., Murata Y., Tanemura A., Kishiwada M., Sakurai H., Mizuno S. Risk factor analysis of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy, with a focus on pancreas-visceral fat CT value ratio and serrated pancreatic contour // *BMC Surg.* – 2022. – Vol. 22. – P. 240-247.

134. McDermott J., Kao L.S., Keeley J.A., Nahmias J., de Virgilio C. Management of Gallstone Pancreatitis: A Review // *JAMA Surg.* – 2024. Vol. 159(7). – P. 818-825.

135. Minakari M., Sebgatollahi V., Sattari M., Fahami E. Serum amylase and lipase levels for prediction of postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis // J Res Med Sci. – 2018. – Vol. 23. – P. 54.
136. Neoptolemos J.P., Kemppainen E.A., Mayer J.M., Fitzpatrick J.M., Raraty M.G., Slavin J., Beger H.G., Hietaranta A.J., Puolakkainen P.A. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study // Lancet. – 2000. – Vol. 355(9219). – P. 1955-60.
137. O'Malley, R.B. Imaging of Abdominal Postoperative Complications / R.B. O'Malley, J.W. Revels // Radiol. Clin. North Am. – 2020. – Vol. 58 (1). – P. 73-91.
138. Park T.Y., Kang H., Choi G.J., Oh H.C. Rectal NSAIDs-based combination modalities are superior to single modalities for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a network meta-analysis // Korean J Intern Med. – 2022. – Vol. 37(2). – P. 322-339.
139. Pancreatic duct stenting for the duration of ERCP only does not prevent pancreatitis after accidental pancreatic duct cannulation: a prospective randomized trial / R. Conigliaro, R. Manta, H. Bertani [et al.] // Surg. Endosc. – 2013. – Vol. 27. – P. 569-574.
140. Pancreatic reconstruction techniques after pancreaticoduodenectomy: a review of the literature / Y. Xiang, J. Wu, C. Lin [et al.] // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2019. – Vol. 13 (8). – P. 797-806.
141. Pecorelli N., Guarneri G., Palucci M., Gozzini L., Vallorani A., Crippa S., Partelli S., Falconi M. Early biochemical predictors of clinically relevant pancreatic fistula after distal pancreatectomy: a role for serum amylase and C-reactive protein // Surg Endosc. – 2022. – Vol. 36(7). – P. 5431-5441
142. Pancreatitis after pancreatoduodenectomy predicts clinically relevant postoperative pancreatic fistula / C.M. Köhlbrei, N. Samiei, O. Sick [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 2017. – Vol. 21. – P. 330-338.
143. Park T.Y., Kang H., Choi G.J., Oh H.C. Aggressive hydration for preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: trial sequential analysis // Surg Endosc. – 2023. – Vol.37(2). – P. 1366-1375.

144. Patterns of mortality after pancreatoduodenectomy: A root cause, day-to-day analysis / T. Giuliani, G. Marchegiani, A. Di Gioia [et al.] // *Surgery*. – 2022. – Vol. 172(1). – P. 329-335.

145. Percutaneous catheter drainage of pancreatic associated pathologies: A systematic review and meta-analysis / P. Keshavarz, T. Azrumelashvili, F. Yazdanpanah [et al.] // *Eur. J. Radiol.* – 2021. – Vol. 144. – P. e109978.

146. Pecorelli N., Palumbo D., Guarneri G., Gritti C., Prato F., Schiavo Lena M., Vallorani A., Partelli S., Crippa S., Doglioni C., De Cobelli F., Falconi M. Preoperative CT image analysis to improve risk stratification for clinically relevant pancreatic fistula after distal pancreatectomy // *Br J Surg*. – 2023. – Vol. 17. – P.:891-895.

147. Pharmacological prevention of post-operative pancreatitis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on animal studies / J. Cecire, K. Adams, H. Pham [et al.] // *ANZ J. Surg.* – 2022. – Vol. 92 (6). – P. 1338-1346.

148. Pian, G. Clinical Significance of Inflammation Markers in Predicting the Severity of Acute Pancreatitis / G. Pian, H. Li, Y. Piao // *Pancreas*. – 2021. – Vol. 50(2). – P. 201-205.

149. Piele S.M., Preda S.D., Pătrașcu Ș., Laskou S., Sapalidis K., Dumitrescu D., Șurlin V. Indication and Timing of Cholecystectomy in Acute Biliary Pancreatitis – Systematic Review // *Curr Health Sci J*. – 2024. – Vol. 50(1). – P. 125-132.

150. Postoperative acute necrotizingpancreatitis of the pancreatic remnant (POANP): A new definition of severe pancreatitis following pancreaticoduodenectomy / B. Globke, L. Timmermann, F. Klein [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2020. – Vol. 22. – P. 445-451.

151. Postoperative acute pancreatitis followingpancreaticoduodenectomy: a determinant of fistula potentiallydriven by the intraoperative fluid management / E. Bannone, S. Andrianello, G. Marchegiani [et al.] // *Ann. Surg.* – 2018. – Vol. 268. – P. 815-822.

152. Postoperative hyperamylasemia (POH) and acute pancreatitis after pancreatoduodenectomy (POAP): state of theart and systematic review / E. Bannone, S. Andrianello, G. Marchegiani [et al.] // *Surgery*. – 2021. – Vol. 169. – P. 377-387.

153. Postoperative morbidity and mortality after pancreatoduodenectomy with pancreatic duct occlusion compared to pancreatic anastomosis: a systematic review and

meta-analysis / A. Chierici, A. Frontali, S. Granieri [et al.] // HPB (Oxford). – 2022. – Apr 4.

154. Postoperative Pain Relief after Pancreatic Resection: Systematic Review and Meta-Analysis of Analgesic Modalities / N. Akter, B. Ratnayake, D.B. Joh [et al.] // World J. Surg. – 2021. – Vol. 45 (10). – P. 3165-3173.

155. Postoperative pancreatic fistula after gastrectomy for gastric cancer / M. Washio, K. Yamashita, M. Niihara [et al.] // Ann. Gastroenterol. Surg. – 2020. – Vol. 4 (6). – P. 618-627.

156. Postpancreatectomy Acute Pancreatitis (PPAP): Definition and grading from the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS) / G. Marchegiani, S.G. Barreto, E. Bannone [et al.] // Ann Surg. – 2022. – Vol. 275(4). – P. 663-672.

157. Predict pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: ratio body thickness/main duct / L. Barbier, J.R. Delpero, J.A. Ewald [et al.] // ANZ J. Surg. – 2018. – Vol. 88 (5). – P. 451-455.

158. Predicting pseudocyst formation following pancreatic trauma in pediatric patients / B. Aydogdu, S. Arslan, H. Zeytun [et al.] // Pediatr. Surg. Int. – 2016. – Vol. 32 (6). – P. 559-563.

159. Prediction and consequences of postoperative pancreatitis after pancreaticoduodenectomy / A. Bonsdorff, I. Helanterä, T. Tarvainen [et al.] // BJS Open. – 2022. – Vol. 6(2). P. – zrac012.

160. Predictive factors for postoperative pancreatitis after pancreaticoduodenectomy: a single-center retrospective analysis of 1465 patients: predictors of postoperative pancreatitis / H. Chen, W. Wang, X. Ying [et al.] // Pancreatology. – 2020. – Vol. 20. – P. 211-216.

161. Predictors of successful nonoperative management of grade III & IV blunt pancreatic trauma / S.B. Koganti, R. Kongara, S. Boddepalli [et al.] // Ann. Med. Surg. – 2016. – Vol. 10. – P.103-109.

162. Pregnancy is a Risk Factor for Pancreatitis After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in a National Cohort Study / S. Inamdar, T.M. Berzin, D.V. Sejjal [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2016. – Vol. 14 (1). – P. 107-114.

163. Prevention of postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis by epinephrine sprayed on the papilla / L.H. Xu, J.B. Qian, L.G. Gu [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 26. – P. 1139-1144.

164. Prognostic factors, morbidity and mortality in pancreatic trauma: A critical appraisal of 432 consecutive patients treated at a Level 1 Trauma Centre / J.E.J. Krige, U.K. Kotze, M. Setshedi [et al.] // Injury. – 2015. – Vol. 46 (5). – P. 830-836.

165. Prognostic Impact of Bacterobilia on Morbidity and Postoperative Management After Pancreatoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-analysis / B. Müssle, S. Hempel, C. Kahlert [et al.] // World J. Surg. – 2018. – Vol. 42 (9). – P. 2951-2962.

166. Purschke B., Bolm L., Meyer M.N., Sato H. Interventional strategies in infected necrotizing pancreatitis: Indications, timing, and outcomes // World J Gastroenterol. – 2022. – Vol. 28. – P. 3383–3397.

167. Radulova-Mauersberger O., von Bechtolsheim F., Teske C., Hempel S., Kroesen L., Pecqueux M., Kahlert C., Weitz J., Distler M., Oehme F. Preoperative anaemia in distal pancreatectomy: a propensity-score matched analysis // Langenbecks Arch Surg. – 2024. – Vol. 409(1). – P. 119-123.

168. Rectal indomethacin is protective against post-ERCP pancreatitis in high-risk patients but not average-risk patients: a systematic review and metaanalysis / S. Inamdar, D. Han, M. Passi [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2017. – Vol. 85. – P. 67-75.

169. Recurrent Acute Pancreatitis: International State-of-the-Science Conference With Recommendations / N.M. Guda, V. Muddana, D.C. Whitcomb [et al.] // Pancreas. – 2018. – Vol. 47(6). – P. 653-666.

170. Reinforced stapler versus ultrasonic dissector for pancreatic transection and stump closure for distal pancreatectomy: A propensity matched analysis / A. Pulvirenti, L. Landoni, A. Borin [et al.] // Surgery. – 2019. – Vol. 166. – P. 271-276.

171. Retroperitoneal versus open intraperitoneal necrosectomy in step-up therapy for infected necrotizing pancreatitis: A meta-analysis / Y.B. Wang, X.L. Yang, L. Chen [et al.] // Int. J. Surg. – 2018. – Vol. 56. – P. 83-93.

172. Risk factors and mitigation strategies for pancreatic fistula after distal pancreatectomy: Analysis of 2026 resections from the International, Multi-institutional Distal Pancreatectomy Study Group / B.L. Ecker, M.T. McMillan, V. Allegrini [et al.] // *Ann Surg.* – 2019. – Vol. 269. – P.143-149.

173. Risk factors for bleeding in patients with acute necrotizing pancreatitis undergoing endoscopic necrosectomy / X. Zheng, L. Li, J. Li [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2021. – Vol. 23(12). – P. 1856-1864.

174. Seppänen, H. Classification, Severity Assessment, and Prevention of Recurrences in Acute Pancreatitis / H. Seppänen, P. Puolakkainen // *Scand. J. Surg.* – 2020. – Vol. 109 (1). – P. 53-58.

175. Serum amylase and C-reactive protein in risk stratification of pancreas-specific complications after pancreaticoduodenectomy / L.K. Palani Velu, C.J. McKay, C.R. Carter [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2020. – Vol. 103. – P. 553-563.

176. Serum amylase on the night of surgery predicts clinically significant pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / L.K. Palani Velu, V.V. Chandrabalan, S. Jabbar [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2014. – Vol. 16. – P. 61.

177. Sharbidre, K.G. Traumatic pancreatitis / K.G. Sharbidre, S.J. Galgano, D.E. Morgan // *Abdom. Radiol. (NY)*. – 2020. – Vol. 45 (5). – P. 1265-1276.

178. Shibasaki S., Suda K., Nakauchi M., Nakamura K., Kikuchi K., Inaba K., Uyama I. Non-robotic minimally invasive gastrectomy as an independent risk factor for postoperative intra-abdominal infectious complications: A single-center, retrospective and propensity score-matched analysis // *World J Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 26(11). – P. 1172-1184.

179. Simon, R. Complications After Pancreaticoduodenectomy / R. Simon // *Surg. Clin. North Am.* – 2021. – Vol. 101 (5). – P. 865-874.

180. Sok C., Sandhu S., Shah H., Ajay P.S., Russell M.C., Cardona K., Maegawa F., Maithel S.K., Sarmiento J., Goyal S., Kooby D.A., Shah M.M. Simple Preoperative Imaging Measurements Predict Postoperative Pancreatic Fistula After Pancreatoduodenectomy // *Ann Surg Oncol.* – 2024. – Vol. 31(3). – P. 1898-1905.

181. Somatostatin for prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind trial / M. Concepción-Martín, C. Gómez-Oliva, A. Juanes [et al.] // *Endoscopy*. – 2024. – Vol. 46. – P. 851-856.
182. State of the art of robotic pancreatoduodenectomy / N. Napoli, E.F. Kauffmann, F. Vistoli [et al.] // *Updates Surg.* – 2021. – Vol. 73 (3). – P. 873-880.
183. Stevens K.J., Lisanti C. Pancreas Imaging // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2023.
184. Strategic approach to minimally invasive necrosectomy for necrotizing pancreatitis: technique, complications and predictors of outcome / N. Mohapatra, S.V. Sasturkar, S. Falari [et al.] // *ANZ J Surg.* – 2021. – Vol. 91 (3). – P. 104-111.
185. Sun W., An L.Y., Bao X.D., Qi Y.X., Yang T., Li R., Zheng S.Y., Sun D.L. Consensus and controversy among severe pancreatitis surgery guidelines: a guideline evaluation based on the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II (AGREE II) tool // *Gland Surg.* – 2020. – Vol. 9(5). – P. 1551-1563.
186. Surgical management of solid organ injuries / N.V. Johnsen, R.D. Betzold, O.D. Guillaumondegui [et al.] // *Surg. Clin. N. Am.* – 2017. – Vol. 97. – P. 1077-1105.
187. Surgical techniques and postoperative management to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery / H. Kawaida, H. Kono, N. Hosomura [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 25 (28). – P. 3722-3737.
188. Systematic review of the incidence and risk factors for chyle leak after pancreatic surgery / C. Varghese, C.I. Wells, S. Lee [et al.] // *Surgery*. – 2022. – Vol. 171 (2). – P. 490-497.
189. Systematic review with network meta-analysis: pharmacological prophylaxis against post-ERCP pancreatitis / V.S. Akshintala, S.M. Hutfless, E. Colantuoni [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2023. – Vol. 38 (11-12). – P. 1325-1337.
190. Szatmary P., Grammatikopoulos T., Cai W., Huang W., Mukherjee R., Halloran C., Beyer G., Sutton R. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment // *Drugs*. – 2022. – Vol. 82. – P. 1251–1276.

191. Tang X., Li W., Zhang X., Liao W., Lin J., Wang J., Ao L., Xie J., Li H., Yi X., Lu X., Feng X., Diao D. Innovative pancreas-guided technique for splenic flexure mobilization in laparoscopic left hemicolectomy // *Surg Endosc.* – 2024. – Vol. 38(10). – P. 5547-5556.
192. Thapa R., Iqbal Z., Garikipati A., Siefkas A., Hoffman J., Mao Q., Das R. Early prediction of severe acute pancreatitis using machine learning // *Pancreatology.* – 2022. – Vol. 22. – P. 43–50.
193. The attenuation value of preoperative computed tomography as a novel predictor for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / M. Amisaki, Y. Fujiwara, T. Hanaki [et al.] // *Surg. Today.* – 2018. – Vol. 48 (6). – P. 598-608.
194. The combination of pancreas texture and postoperative serum amylase in predicting pancreatic fistula risk / C.B. Chen, N.S. McCall, M.J. Pucci [et al.] // *Am. Surg.* – 2018. – Vol. 84. – P. 889-896.
195. The gastric/pancreatic amylase ratio predicts postoperative pancreatic fistula with high sensitivity and specificity / S. Jin, X.-J. Shi, X.-D. Sun [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94. – P. e339.
196. Thiruvengadam N.R., Saumoy M., Schneider Y., et al. A cost-effectiveness analysis for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis prophylaxis in the United States // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2022. – Vol. 20. – P. 216–226.e42.
197. Updated alternative fistula risk score (ua-FRS) to include minimally invasive pancreatoduodenectomy: pan-European validation / T.H. Mungroop, S. Klomp-maker, U.F. Wellner [et al.] // *Ann. Surg.* – 2021. – Vol. 273. – P. 334-340.
198. Utility of serum pancreatic enzyme levels in diagnosing blunt trauma to the pancreas: a prospective study with systematic review / A. Mahajan, R. Kadavigere, S. Sripathi [et al.] // *Injury.* – 2014. – Vol. 45 (9). – P. 1384-1393.
199. Vacca G., Reginelli A., Urraro F., Sangiovanni A., Bruno F., Di Cesare E., Cappabianca S., Vanzulli A. Magnetic resonance severity index assessed by T1-weighted imaging for acute pancreatitis: correlation with clinical outcomes and grading

of the revised Atlanta classification-a narrative review // *Gland Surg.* – 2020. – Vol. 9(6). – P. 2312-2320.

200. Voronina S., Chvanov M., De Faveri F., Mayer U., Wileman T., Criddle D., Tepikin A. Autophagy, Acute Pancreatitis and the Metamorphoses of a Trypsinogen-Activating Organelle // *Cells.* – 2022. – Vol. 11(16). – P. 2514.

201. Walkowska J., Zielinska N., Karauda P., Tubbs R.S., Kurtys K., Olewnik Ł. The Pancreas and Known Factors of Acute Pancreatitis // *J Clin Med.* – 2022. – Vol. 11. – P. 5565.

202. Walkowska J., Zielinska N., Tubbs R.S., Podgórski M., Dłubek-Ruxer J., Olewnik Ł. Diagnosis and treatment of acute pancreatitis // *Diagnostics (Basel).* – 2022. – Vol. 12(8). – P. 1974.

203. Wu M., Jiang S., Lu X., Zhong Y., Song Y., Fan Z., Kang X. Aggressive hydration with lactated ringer solution in prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* – 2021. – Vol 23. – P. 100-15.

204. Xiao B., Xu H.B., Jiang Z.Q., Zhang J., Zhang X.M. Current concepts for the diagnosis of acute pancreatitis by multiparametric magnetic resonance imaging // *Quant Imaging Med Surg.* – 2019. – Vol. 9. – P. 1973–1985.

205. Zaman S., Gorelick F. Acute pancreatitis: pathogenesis and emerging therapies // *J Pancreatol.* – 2024. – Vol. 7(1). – P.10-20.

206. Zerem E., Kurtcehajic A., Kunosić S., Zerem Malkočević D., Zerem O. Current trends in acute pancreatitis: Diagnostic and therapeutic challenges // *World J. Gastroenterol.* – 2023. – Vol. 14. – P.2747-2763.

207. Zhang, H. Update on the Prevention of Post-ERCP Pancreatitis / H. Zhang, J. Cho, J. Buxbaum // *Curr. Treat Options Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 16. – P. 428-440.

208. Zheng Z., Ding Y.X., Qu Y.X., Cao F., Li F. A narrative review of acute pancreatitis and its diagnosis, pathogenetic mechanism, and management // *Ann Transl Med.* – 2021. – Vol. 9(1). – P. 69.

209. Zhou Y., Hao N., Duan Z., Kong M., Xu M., Zhang D., Xu X., Yuan Q., Li C. Assessment of Acute Pancreatitis Severity and Prognosis with CMeasured Body Composition // Int J Gen Med. – 2021. – Vol. 14. – P. 3971-3980.