

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

МИХИН ВИКТОР СЕРГЕЕВИЧ

**ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ,
ОСЛОЖНЕННЫМ ПАНКРЕАТОГЕННОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ**

3.1.9. – Хирургия

3.1.12. – Анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:
кандидат медицинских наук,
доцент Бурчуладзе Н.Ш.,
доктор медицинских наук,
доцент Попов А.С.

Волгоград – 2022

ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ААПН – алкоголь-ассоциированный панкреонекроз

БДС – большой дуоденальный сосочек

ГЭА – грудная эпидуральная анестезия

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДИ – доверительный интервал

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИПН – инфицированный панкреонекроз

ИФА – иммуноферментный анализ

КишН – кишечная недостаточность

ЛХС – лапароскопическая холецистостомия

ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия

НАПН – неалкогольный панкреонекроз

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОДП – острый деструктивный панкреатит

ОП – острый панкреатит

ОПП – острое почечное повреждение

ОРДС – острый респираторный дистресс синдром

ОСЖ – острые скопления жидкости

ОШ – отношение шансов

ОПечН – острая печеночная недостаточность

ПЖ – поджелудочная железа

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПИТ – палаты интенсивной терапии

ПН – панкреонекроз

ПОН – полиорганная недостаточность
ПЭП – панкреатогенная энцефалопатия
САД – среднее артериальное давление
ССН – сердечно-сосудистая недостаточность
ТВВА – тотальная внутривенная анестезия
ФВД – функция внешнего дыхания
ФП – фибрилляция предсердий
ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ЭОП – электронно-оптический преобразователь
ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия
ЭРПХГ – эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография
ASA – American Society of Anesthesiologist
CAM-ICU – Confusion Assessment Method – Intensive Care Unit
RASS – Richmond Agitation-Sedation Scale
SOFA - The Sepsis-related Organ Failure Assessment

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАНКРЕАТОГЕННОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У БОЛЬНЫХ С ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1. Патогенез панкреонекроза, осложненного панкреатогенной энцефалопатией	14
1.2. Диагностика и прогнозирование панкреатогенной энцефалопатии у пациентов с панкреонекрозом.....	21
1.3. Лечение больных с деструктивным панкреатитом (хирургические и реанимационные аспекты).....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. Характеристика клинических наблюдений.....	37
2.1.1 Дизайн исследования.....	37
2.1.2 Материал исследования.....	39
2.2. Характеристика методов исследования.....	42
2.3. Характеристика методов лечения.....	49
2.4. Статистическая обработка и анализ данных.....	55
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ПАНКРЕОНЕКРОЗА	57
3.1 Частота развития панкреатогенной энцефалопатии в зависимости от демографических переменных.....	57
3.2. Динамика лабораторных показателей у пациентов с панкреонекрозом, осложненным ПЭП.....	65
3.3. Сравнительный анализ частоты развития органной дисфункции у пациентов в группах исследования.....	77

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ МЕТОДОВ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ ПАНКРЕОНЕКРОЗА, ОСЛОЖНЕННОГО ПАНКРЕАТОГЕННОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ.....	88
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ МЕТОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ ПАНКРЕОНЕКРОЗА, ОСЛОЖНЕННОГО ПАНКРЕАТОГЕННОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ.....	97
ГЛАВА 6. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ ПАНКРЕАТОГЕННОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ.....	111
6.1. Предикторы панкреатогенной энцефалопатии.....	111
6.2. Алгоритм профилактики панкреатогенной энцефалопатии.....	117
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	119
ВЫВОДЫ.....	129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130
СПИСОК РАБОТ АВТОРА, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.....	147
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....	149
ПРИЛОЖЕНИЕ 2.....	150
ПРИЛОЖЕНИЕ 3.....	151
ПРИЛОЖЕНИЕ 4.....	152

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. В структуре современной ургентной хирургии, острый панкреатит (ОП) занимает одну из важнейших позиций. Его можно назвать поистине болезнью цивилизации, так как частота заболеваемости ОП неуклонно растёт, а летальность при различных формах данной патологии не имеет тенденции к снижению. Неудовлетворительные результаты лечения – высокая летальность, длительное время пребывания в стационаре, частая инвалидизация, требуют дальнейшего изучения проблем диагностики, лечения деструктивных форм острого панкреатита и его осложнений. Вместе с тем, важную роль среди системных осложнений панкреонекроза занимает панкреатогенная энцефалопатия (ПЭП).

Общая смертность при ОП варьирует от 1,5 до 3%, а при панкреонекрозе (ПН) – от 15 до 45 %, при инфицированных формах смертность возрастает до 70-85% [23, 39, 41, 42, 47, 83, 118, 130, 136]. За последние годы произошло изменение структуры смертности, вследствие улучшения диагностики, усовершенствования методов интенсивной терапии и значительного сокращения показаний для оперативного лечения в первую фазу заболевания. Эти обстоятельства привели к сокращению количества летальных случаев в фазу ферментной токсемии, и увеличению доли умерших в фазе гнойно-септических осложнений [41, 42, 59, 84]. Исследования Дарвина В.В., 2018, Корымасова Е.А., 2020, Хацко А.Е., 2021, Berg FF, 2020, Heckler M, 2021 демонстрируют что инфекция при остром деструктивном панкреатите значительно ухудшает прогноз благоприятного исхода [23, 59, 84, 113, 149]. Совокупность этих факторов даёт повод для проведения дальнейших исследований, которые могли бы улучшить непосредственные результаты лечения панкреонекроза и снизить количество неблагоприятных исходов.

Обращает на себя внимание изменение клинико-демографических показателей среди больных панкреонекрозом. Увеличилось число больных

трудоспособного возраста, произошло смещение частоты возникновения панкреатита по этиологическому фактору (алкогольно-алиментарный, билиарный, дислипидемия, посттравматический, послеоперационный) [2, 6, 12, 37, 58]. Публикации зарубежных авторов по распределению этиологических факторов по этиологии ОДП диссонируют с публикациями российских ученых, что, по-видимому, обусловлено особенностями пищевых привычек, жизненного уклада, расовыми и климатическими особенностями различных регионов мира. В среднем алкоголь становится причиной 35% случаев панкреонекроза (в России выше 50%) [12, 39, 47, 59, 84, 116, 120]. С увеличением возраста чаще встречается развитие ОДП, основным фактором развития которого является патология внепеченочных желчных протоков, и в этой группе чаще заболевают женщины. Патология билиарного тракта является причиной от 30 до 60% случаев панкреатитов [6, 41, 42]. Реже в структуре этиологии ОДП встречаются такие причины как: искусственные повреждения, гиперлипидемия, вирусные гепатиты, СПИД, васкулиты различной этиологии, токсическое действие лекарственных препаратов и т. д. Идиопатический панкреатит развивается более чем в 10% случаев [6, 21]. Вместе с тем, в западных странах и странах Азии преобладают билиарный генез и гипертриглицеридемия [102, 109, 113, 117, 142].

В связи с улучшением результатов лечения больных в фазе токсемии, увеличилось количество пациентов, вступивших во вторую фазу панкреонекроза. Параллельно с этим произошло увеличение случаев развития гнойно-некротических осложнений, что требует более агрессивной тактики хирургического лечения больных.

В настоящее время большинство авторов склоняются к тактике максимального воздержания от оперативных вмешательств в первую фазу заболевания, и к щадящим методам оперативного лечения в фазе гнойно-некротических осложнений панкреонекроза [2, 33, 34, 36, 46, 59, 73, 83, 85, 113, 134]. Обширные хирургические вмешательства в первую фазу болезни повсеместно хирургами воспринимаются как необоснованное расширение

операционной агрессии, которая сопряжена с увеличением числа летальных исходов. Во второй фазе ОДП при формировании гнойных очагов, жизнеугрожающих осложнениях, таких как аррозивное кровотечение, хирургические вмешательства становятся единственным решением сложной клинической ситуации [33, 47, 142].

Лидирующую позицию среди причин летальности при панкреонекрозах как в первую, так и во вторую фазу заболевания, несомненно, занимает полиорганная недостаточность [63, 106, 109, 117, 130]. При тяжелых формах поражаются практически все системы организма. В фазе токсемии, при развитии панкреатогенного шока, ПОН чаще проявляется сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной, церебральной и энтеральной дисфункцией. Степень выраженности токсемии и проявлений мультисистемных расстройств зависит от распространенности патологического процесса в поджелудочной железе (ПЖ) и окружающих тканях [83, 84, 33, 102, 149, 156]. На этом этапе частым осложнением бывает ферментативный перитонит, который является показанием для проведения санационной лапароскопии, иногда дополняемой дренированием билиарной системы посредством наложения холецистостомы [6, 33, 113, 134]. Нередки эндоскопические транспапиллярные вмешательства при вклиненных желчных камнях, либо стенозах большого дуоденального сосочка (БДС), а также явлениях холангита, которые порой завершаются дренированием вирсунгова протока [6, 34, 113, 117]. Также на тяжесть заболевания оказывают влияние этиологические факторы, коморбидный фон и возраст [33, 34, 41, 42].

В патогенезе развития второй фазы ОДП важнейшую роль играет транслокация эндогенной флоры из ЖКТ в некротически измененные ПЖ, парапанкреатическую и забрюшинной клетчатки [6, 109, 143]. Риск инфицирования имеет прямую корреляцию с распространенностью патологического процесса. В среднем частота инфицирования составляет 30-80% [41, 42, 59, 84].

В фазу ферментной токсемии, а также в фазу гнойно-септических осложнений одним из ярких проявлений интоксикации и показателем тяжести состояния пациентов является панкреатогенная энцефалопатия [6, 16, 48, 117]. Данное состояние считается редким осложнением, хотя и развивается в 9-35% случаев. Возникновение этого осложнения ухудшает прогноз благоприятного исхода и увеличивает летальность при панкреонекрозе до 70 % [16, 28, 77, 125, 126]. Развитие ПЭП чаще происходит в первые две недели, хотя бывают и исключения [70, 145]. Начало всегда острое, имеет разнообразную неврологическую симптоматику, и не имеет прямой зависимости от этиологии ПН. При благоприятном исходе панкреонекроза церебральные нарушения, в большинстве случаев, полностью купируются, хотя в старшей возрастной группе возможны резидуальные когнитивные расстройства [48, 78, 79].

Степень научной разработанности темы. Вместе с тем, имеется противоречие между важностью развития панкреатогенной энцефалопатии при ОДП и малым количеством публикаций по этой теме. В связи с последним в нашем исследовании стремились получить новые данные, позволяющие оптимизировать процесс диагностики и лечения ПН, осложненного панкреатогенной энцефалопатией. Тем самым решить проблему прогнозирования этого тяжелого осложнения и изучения возможности предупреждения его развития.

Цель исследования: улучшение результатов лечения больных панкреонекрозом путем оптимизации методов прогнозирования и профилактики панкреатогенной энцефалопатии.

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-эпидемиологические аспекты развития и демографические предикторы панкреатогенной энцефалопатии у больных с алкогольно-алиментарным панкреонекрозом.

2. Определить факторы риска развития панкреатогенной энцефалопатии, связанные с характером интенсивной терапии у больных алкогольно-алиментарным панкреонекрозом.

3. Определить факторы риска развития панкреатогенной энцефалопатии, связанные с характером хирургического лечения у больных алкогольно-алиментарным панкреонекрозом.

4. Разработать прогностическую модель и алгоритм профилактики панкреатогенной энцефалопатии у больных алкогольно-алиментарным панкреонекрозом.

Научная новизна:

1. Впервые выделена и подвергнута целенаправленному, многостороннему исследованию группа больных алкогольно-алиментарным панкреонекрозом, осложненным панкреатогенной энцефалопатией.

2. Впервые детально изучены сравнительные результаты хирургического лечения и интенсивной терапии у этой категории больных, что позволило выявить отличительные особенности диагностики и лечения.

3. Создана и зарегистрирована база данных «Факторы риска развития панкреатогенной энцефалопатии у пациентов с панкреонекрозом» (приложение 1).

4. Впервые предложены прогностические модели, позволяющие на основе предложенных тактических алгоритмов оптимизировать процесс диагностики и лечения в условиях исследуемого варианта течения панкреонекроза.

Практическая значимость. Полученные данные помогают определить вероятность развития панкреатогенной энцефалопатии на ранних сроках госпитализации, чтобы таким образом улучшить дальнейшую тактику ведения данной группы больных.

Полученные при изучении проблемы результаты могут быть применены в клинической практике для раннего прогнозирования развития панкреатогенной энцефалопатии для улучшения результатов лечения.

Связь с планом научно-исследовательских работ университета. Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Волгоградского медицинского университета» Минздрава России: «Панкреонекроз: осложнения и исходы (эпидемиология, диагностика, хирургическое лечение, качество жизни пациентов)», НИОКТР АААА-А20-120122590010-9.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Панкреонекроз, осложненный панкреатогенной энцефалопатией – это особая категория пациентов с тяжелым вариантом течения заболевания, что необходимо учитывать при выборе лечебно-тактического алгоритма.

2. ПЭП является клинически значимым осложнением ПН. Возраст старше 60 лет, алкогольный генез, ишемическая болезнь сердца и оценка по интегральной шкале SOFA более 10,5 баллов увеличивают риск развития панкреатогенной энцефалопатии.

3. Раннее энтеральное питание вкупе с проведением грудной эпидуральной анальгезии снижет риск развития ПЭП, а хирургические вмешательства в первые трое суток от начала заболевания повышает риск развития ПЭП.

4. Прогнозирование степени риска ПЭП является важной частью протокола ведения больных с панкреонекрозом, и предложенная прогностическая модель может быть использована с этой целью.

5. Разработанный алгоритм профилактики ПЭП позволяет снизить риск развития данного осложнения.

Степень личного участия в выполнении научной работы основано на: непосредственном участии в лечении большинства пациентов, вошедших в исследование, внедрении в практику разработанных рекомендаций, проведении медико-статистического анализа результатов исследования, оформлении научных статей, выступлении на съездах и конференциях, написании и оформлении диссертационной работы.

Внедрение в практику. Результаты диссертации внедрены и используются в работе хирургического и анестезиолого-реанимационного отделений ГУЗ «Клиническая больница СМП №7», Клиники №1 ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, ГУЗ «Клиническая больница №4», г. Волгограда, а также в учебном процессе на кафедре факультетской хирургии с курсом эндоскопической хирургии ФУВ и с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФУВ ВолгГМУ (приложения 2, 3, 4).

Апробация работы. Основные аспекты диссертационной работы были представлены и обсуждались на VII съезде хирургов юга России с международным участием (Пятигорск, 21-22 октября 2021 г), III Конференции Хирургического клуба ВолгГМУ с международным участием «Междисциплинарные аспекты лечения острого и хронического панкреатита» (27.01.2022), Международной научной конференции «Университетская наука: взгляд в будущее» (КГМУ – Курск, 04.02.2022), XVII Международной (XXVI Всероссийская) Пироговской научной медицинской конференции студентов и

молодых ученых РНИМУ им. Пирогова (Москва 17.03.2022) – доклад был отмечен наградой: диплом I степени конкурса постерных докладов, XIV съезде хирургов России (Москва 23-25 ноября 2022). Апробация диссертационной работы проведена на расширенном заседании кафедры факультетской хирургии, кафедры общей хирургии с курсом урологии, кафедры госпитальной хирургии, кафедры хирургических болезней №1 ИНМФО, кафедры анестезиологии и реаниматологии, трансфузиологии и скорой медицинской помощи Института ИМФО ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и коллективов сотрудников хирургического и анестезиолого-реанимационного отделений ГУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи №7», протокол № 4.1 от «28» октября 2022 г.

Соответствие диссертации паспорту научных специальностей.

Диссертационная работа соответствует специальностям 3.1.9. – «Хирургия», 3.1.12. – «Анестезиология и реаниматология».

Структура работы. Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики клинических наблюдений и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы, включающего 95 российских и 63 иностранных источников, списка публикаций автора по теме диссертации, приложений. Работа содержит 21 рисунок, 42 таблицы.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 11 работ, из них: 2 статьи в медицинских журналах, рекомендованных ВАК России для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 2 статьи в медицинских журналах,

рекомендованных ВАК России и индексируемом в международной базе цитирования Scopus. Зарегистрирована база данных «Факторы риска развития панкреатогенной энцефалопатии у пациентов с панкреонекрозом» (Свидетельство о регистрации № 2022621374).

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАНКРЕАТОГЕННОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У БОЛЬНЫХ С ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Патогенез панкреонекроза, осложненного панкреатогенной энцефалопатией

Острый панкреатит (ОП) остается актуальной темой современной хирургии. Отсутствие специфической симптоматики и высокая частота встречаемости дает почву для детального изучения данной патологии. Вместе с тем среди тройки «лидеров» ургентной хирургической патологии (включая острый аппендицит и острый холецистит) наибольшее количество тяжелых форм заболевания развивается именно при ОП.

В Российской Федерации и странах СНГ наиболее частой причиной панкреонекроза является алкоголь – более 50% случаев [12, 39, 47, 59, 84, 116, 120]. В западных странах и странах Азии преобладают билиарный генез и гипертриглицеридемия [102, 109, 113, 117, 142]. Панкреонекроз имеет большую социальную значимость, так как большая часть пациентов с алкогольным ОП, в том числе его тяжелых форм – люди трудоспособного возраста [2, 12]. Прием алкоголя в анамнезе, который зачастую имеет форму хронической алкогольной интоксикации (ХАИ), может быть причиной развития не только острого панкреатита, но и алкогольного делирия на фоне синдрома отмены [41, 42, 120]. Помимо того, что люди, имеющие в анамнезе ХАИ, в 4 раза чаще заболевают ОП, длительный алкогольный анамнез, вследствие морфологического

повреждения структур ЦНС, может служить почвой для развития панкреатогенной энцефалопатии (ПЭП), которая совместно с алкогольным делирием может иметь феномен взаимоотношения [120].

Поступление больных с ОП в стационар в первые сутки после приступа происходит лишь в половине случаев. Вместе с тем, поздняя госпитализация способствует росту числа деструктивных форм острого панкреатита, посредством распространения патологического процесса в брюшной полости и забрюшинном пространстве, а также служит почвой для развития различных осложнений [41, 42, 113].

Частота деструктивных форм ОП, по данным отечественных и зарубежных авторов, может превышать 20-25% [34, 47, 106, 116, 149, 122]. Летальность же при ОДП, на фоне развития органных нарушений и сепсиса, по данным многих авторов, может достигать 70-100% [23, 39, 41, 42, 47, 133, 83, 118, 127]. Осложнения панкреонекроза как местные, так и системные в значительной мере влияют на течение и исход заболевания. Местные осложнения развиваются как на ранних этапах болезни (перипанкреатический инфильтрат, перитонит, острые жидкостные и некротические скопления), так и в отдаленном периоде (отграниченные некротические скопления, псевдокисты поджелудочной железы), в том числе инфицированные, флегмона забрюшинной клетчатки) [30]. Органные нарушения возникают и в первой, и во второй фазах ОДП, значительно утяжеляют течение болезни и ухудшают прогноз [33, 59, 72, 83, 127, 134, 142, 147, 149].

Инфекционные осложнения и переход во вторую фазу при ОДП происходит в более чем половине случаев [41, 42, 59, 84]. Летальность в период гнойно-септических осложнений достигает значительных цифр и составляет более 50% [23, 59, 84, 113, 149]. В связи с этим во второй фазе панкреонекроза значительно возрастает оперативная активность хирургов [2, 33, 34, 59, 72, 83, 84, 113, 142].

Учитывая фазовое течение, танатогенез ОДП в различные сроки гетерогенен. Так, в фазу ферментной токсемии превалирующей причиной смертности является фульминантная полиорганная недостаточность [33, 34, 59, 72, 83, 109, 127, 134]. При развитии гнойно-септических осложнений летальность в основном связана с сепсисом и массивными аррозивными кровотечениями [59, 72]. Поэтому, наличие у пациента симптомов органических дисфункций, особенно сочетанных [106, 127], а также массивным вовлечением парапанкреатических тканей и забрюшинной клетчатки в патологический процесс. Многие авторы считают наличие ферментативного перитонита в первой фазе болезни прогностически неблагоприятным фактором при панкреонекрозе [33, 83, 84, 102, 149, 156].

Первичным звеном патологического процесса при ОДП служит массивный выброс из поврежденных ацинусов активированных протеолитических и липолитических ферментов [47, 106, 117, 108, 110, 149]. Активные энзимы ПЖ помимо прямого повреждающего действия на клетки и ткани организма запускают целый ряд патологических реакций, которые проявляются мультиорганными нарушениями и являются триггером вторичного выброса провоспалительных цитокинов. «Цитокиновый каскад», приводит к патологическим изменениям во всех тканях организма. Нарушение целостности сосудистой стенки, как компонента синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), приводит к отеку и гипоксии тканей и в дальнейшем к нарушению функции витальных систем организма и развитию синдрома полиорганной недостаточности (ПОН), тем самым замыкая патологический круг [93, 11, 109, 113, 127, 134, 133, 135].

Вместе с тем, имеются исследования, в которых показано, что все пациенты, умершие в первую фазу ОДП, имели морфологические изменения характерные для синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Авторы предполагают, что основной причиной смерти были именно коагуляционные расстройства [65].

Более 50% больных с ОДП имеют системные органые нарушения. Частота моноорганных нарушений уступает частоте полиорганных дисфункций [11, 23, 83, 122, 127, 133]. Раннее развитие ПОН при ОП является признаком массивного поражения ПЖ и окружающих тканей и предиктором развития гнойных осложнений, длительного лечения и риска смерти [63, 106, 109, 117, 130]. Всем пациентам, у которых ПОН развилась в первые 24 часа заболевания, необходимо лечение в реанимационном отделении [113]. Отмечено, что алкогольный генез ОП является независимым фактором раннего начала органных нарушений [109]. По другим данным сроки развития ПОН не влияют на риск смерти, однако имеет значение длительность органных нарушений и количество пораженных систем органов [127, 140].

Одной из наиболее частых и ранних органных дисфункций, развивающихся при панкреонекрозе, является дыхательная недостаточность, которая проявляется острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) [65, 108, 109, 110, 118, 153]. Гипоксемия на фоне нарушения функции легочной ткани приводит к дополнительному гипоксическому повреждению тканей. Поэтому зачастую пациентам с ОДП требуется проведение искусственного вентилирования легких [8, 65, 83]. При развитии у пациентов с деструктивным панкреатитом респираторных нарушений летальность составляет 40-60% [108, 110, 134], а по некоторым данным, при необходимости проведения ИВЛ – 100% [65].

Панкреатогенный шок на фоне выраженной энзимемии и «цитокинового каскада» в первую фазу болезни требует срочной госпитализации в реанимационное отделение для неотложной коррекции. Нарушение тканевой перфузии, в том числе клеток ЦНС, приводит к острому повреждению и является одной из причин ранней смертности при ОДП [33, 65, 134, 133]. Нарушению микроциркуляции, которое сопровождается артериальную гипотензию, придается большое значение в патогенезе СПОН при ОДП [22, 65, 117, 122, 127, 133].

Вместе с тем, при длительной сердечно-сосудистой недостаточности возрастает риск инфекционных осложнений [109].

Острое почечное повреждение (ОПП) вносит значительный вклад в течение панкреонекроза и наряду с дыхательной и сердечно-сосудистой дисфункциями встречается наиболее часто [89, 109, 133, 137, 153]. Выраженные водно-электролитные сдвиги при массивной воспалительной реакции, характерной для ОДП, на фоне нарушения фильтрационной и выделительной функции почек имеют взаимоотягощающее действие. Частота острого поражения почек при ОДП может достигать 50% [83, 133]. В патогенезе почечного повреждения при панкреонекрозе помимо прямого повреждающего действия провоспалительных медиаторов важное значение имеют нарушение микроциркуляции и вторичный гипоксический компонент [127, 133].

Острая печеночная недостаточность (ОПечН) проявляется развитием желтухи, как паренхиматозного, так и механического генеза, а также коагуляционными нарушениями [65, 127]. Тяжесть ОДП напрямую коррелирует со степенью поражения гепатоцитов [127]. Учитывая необходимость проведения интенсивного лечения, сопровождающегося введением значительного количества лекарственных препаратов, которые в основной массе метаболизируются печенью, а также повышенного риска кровотечения, ОПечН требует максимально ранней коррекции [83, 127].

Значительный вклад в патогенез панкреонекроза вносит парез ЖКТ, регистрация которого, по мнению некоторых авторов, может превышать 90% случаев [11, 13, 68, 71]. Нарушение пассажа по кишечнику определяет тактику ведения пациентов на ранних этапах, учитывая гиперкатаболическое состояние больных ОДП и повышенную необходимость в питательных веществах [127, 143]. Вместе с тем, длительный парез и нарушение барьерной функции эпителиальных клеток кишечника дают предпосылки к транслокации бактериальной флоры в очаги некроза, что в значительной мере ухудшает прогноз [109, 143]. После разрешения длительного пареза ЖКТ возможно

развитие синдрома реперфузии, который является триггером органических нарушений [109]. Существует мнение, что бактериальная транслокация при энтеральной недостаточности напрямую влияет на частоту возникновения ОРДС [151].

□ Панкреатогенная энцефалопатия – тяжелое осложнение панкреонекроза, проявляющееся различной острой симптоматикой поражения центральной нервной системы как в фазу токсемии, так и в более поздние сроки [39, 48, 158]. Некоторые авторы считают, что ПЭП может осложнить течение ОДП у любого пациента вследствие выброса в кровь активированных панкреатических энзимов и вторичным выбросом провоспалительных цитокинов в кровяное русло [28, 79, 88, 97, 117]. На данный момент известно более ста факторов, провоцирующих развитие острого панкреатита, а следовательно, и ПЭП.

□ Частота развития ПЭП при панкреонекрозе по данным зарубежных и отечественных авторов может достигать 35% [39, 80, 98, 105]. Развитие панкреатогенной энцефалопатии увеличивает затраты на лечение, продолжительность пребывания в реанимационном отделении и стационаре в целом и является предиктором плохого прогноза [48, 79, 117]. У пожилых пациентов, у которых течение заболевания осложнилось развитием ПЭП, может существенно ухудшаться качество жизни ввиду развития остаточных когнитивных нарушений [28, 77, 159]. Вместе с тем, летальность у пациентов с ПЭП увеличивается до 70% [16, 79, 121, 125, 126, 129, 131].

Патогенез ПЭП в значительной степени зависит от тяжести деструктивного процесса в ПЖ и окружающих тканях [16, 79, 84]. Выделение в кровотоки активных энзимов ПЖ запускает патологический каскад, который вызывает развитие ПЭП [98, 158]. Помимо прямого воздействия этих веществ на миелиновую оболочку головного мозга, приводящего к нарушению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), активные энзимы вызывают дисбаланс инсулина и водно-электролитные нарушения. Эти патологические звенья вызывают нарушение водных секторов и, как следствие, гиповолемию и ацидоз.

В ответ на метаболический ацидоз развивается компенсаторная гипервентиляция, которая в конечном итоге приводит к развитию респираторного алкалоза и вторичному повреждению ГЭБ [79, 80, 98].

Параллельно с выбросом энзимов поджелудочной железы происходит массивное выделение в кровяное русло провоспалительных медиаторов. Основными цитокинами, играющими важную роль в патогенезе ПЭП, являются ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 [48, 79, 98, 132, 134, 140]. Эти вещества вызывают повреждение сосудистой стенки с повышением ее проницаемости, что в конечном счете приводит к повреждению ГЭБ и развитию отека головного мозга. Вместе с тем, одна из ведущих ролей отводится ФНО- α , который помимо прямого кардио-депрессивного действия дополнительно активирует фосфолипазу А2 (ФЛА-2). Данный фермент участвует в целом каскаде патологических реакций, которые имеют определяющее значение в повреждении головного мозга и развитии ПЭП. Таким образом, патогенез панкреатогенной энцефалопатии является многофакторным и очень сложным процессом [79, 80, 98].

Следует отметить значение коморбидности как независимого фактора смертности при ОДП [41, 42]. По некоторым данным частота встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов с ОДП достигает 79% [33, 34]. Синдром взаимного отягощения, развивающийся у пациентов с панкреонекрозом и имеющих выраженный коморбидный фон, в значительной мере ухудшает прогноз и увеличивает количество летальных исходов [17, 106, 137]. Основными сопутствующими заболеваниями, влияющими на исход панкреонекроза, являются: гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), постинсультные неврологические нарушения, хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ), сахарный диабет (СД) и ожирение [15, 41, 42, 59, 82, 122, 137]. Однако имеются сведения, что при наличии сахарного диабета снижается риск ОРДС из-за нарушения функции нейтрофилов [108].

При переходе ОДП в стадию гнойно-септических осложнений возрастает необходимость в санационных хирургических вмешательствах, во время которых применяются различные анестезиологические пособия. Сам переход в эту фазу является предиктором плохого прогноза, так как помимо увеличения длительности госпитализации и, соответственно, затрат на лечение, значительно возрастает риск наступления летального исхода [23, 39, 47, 49, 142, 149].

Резюмируя, можно отметить, что развитие системных нарушений, в частности панкреатогенной энцефалопатии, на фоне энзимной интоксикации и сопровождающего ее синдрома системного воспалительного ответа, массивное вовлечение в патологический процесс забрюшинной клетчатки, наличие ферментативного перитонита в первую фазу, развитие гнойно-септических осложнений во вторую фазу болезни, а также выраженная коморбидность, значительно ухудшают прогноз при остром деструктивном панкреатите.

1.2. Диагностика и прогнозирование панкреатогенной энцефалопатии у пациентов с панкреонекрозом

Панкреатогенная энцефалопатия может развиваться у любого пациента с деструктивным панкреатитом, независимо от этиологии. Она характеризуется различной неврологической симптоматикой, что свидетельствует не только о выраженной интоксикации, которая всегда сопровождает некроз ПЖ, но и о вовлечении в патологический процесс различных структур центральной и периферической нервных систем [95]. Также, для ПЭП характерно быстрое возникновение деменции [77, 78, 159]. Полиэтиологичность ОДП предполагает различный патогенетический характер развития панкреатической церебральной недостаточности. Это затрудняет диагностику и прогнозирование возникновения церебральных осложнений [6, 28, 95, 100, 155].

Некоторые авторы считают, что любая патология ПЖ, сопровождаемая выбросом в кровь панкреатических ферментов вследствие повреждения ацинусов, и вторичным выбросом провоспалительных цитокинов, может быть

причиной возникновения ПЭП [28, 97, 98, 139]. К примеру, при деструктивном панкреатите, вызванном длительным голоданием или эксикозом, можно предположить развитие панкреатической энцефалопатии, проявляющейся острой деменцией [28, 77]. Травматическое повреждение ПЖ и её протоков, в том числе искусственное, во время оперативных вмешательств, лекарственный, ишемический и другие виды панкреатита могут быть причиной развития ПЭП [78, 95].

Вместе с тем, на данный момент не разработано алгоритма диагностики панкреатогенной энцефалопатии у пациентов с ОДП, а также определенных маркеров наличия этого осложнения. Однако, проведение клинико-лабораторных и инструментальных исследований, которые будут описаны ниже, помогает клиницистам диагностировать ПЭП. На ранних этапах лечения также имеются некоторые симптомы с помощью которых возможно оценить риски развития этого состояния [48, 98].

При поступлении пациента в стационар, в ходе комплексного осмотра, определяется уровень сознания пациента. На фоне типичных абдоминальных симптомов ОП, наличие каких-либо неврологических отклонений позволяет заподозрить у пациента развитие панкреатогенной энцефалопатии [6, 77]. Выраженность церебральной симптоматики имеет прямую корреляцию со степенью интоксикации [6, 16, 84].

При алкогольной этиологии, развитие ОДП происходит на изначально патологической основе: нарушено функционирование всех систем организма, а также практически все нейромедиаторные процессы [74]. Это дает серьёзные предпосылки к развитию панкреатогенной энцефалопатии, порой смешанной с алкогольным делирием, что значительно усугубляет тяжесть течения панкреонекроза [59, 120]. Течение алкогольного панкреатита более тяжёлое, чем течение болезни, вызванное иными причинами [6, 108, 120]. Отмечена прямая корреляционная связь между наличием хронической алкогольной интоксикации и развитием панкреатогенного ферментативного перитонита, а также учащением

развития делириозных состояний. При этом в группе ХАИ панкреато-церебральные нарушения чаще развивались на ранних сроках проведения интенсивной терапии (ИТ) [43, 45, 120, 147]. Наличие у больного галлюцинаций, делириозного состояния заставляет заподозрить алкогольный генез психоза. Однако, представленный симптомокомплекс может встречаться при ПЭП [28, 48, 78, 95].

Есть определённый набор симптомов ПЭП, которые чаще других встречаются при воспалительных заболеваниях ПЖ. К ним относятся неврастенический синдром, дезориентация, беспокойство, бред, бессознательное состояние, замедление реакции, апатия, депрессия, энцефаломиелопатия [39, 77, 98, 144]. Своевременное выявление данной семиотики позволяет корректировать тактику и улучшить прогноз при ОДП. Зависимость от причины, вызвавшей развитие панкреатита, давности первых клинических симптомов, возраста пациента, выраженности тех или иных неврологических проявлений, наличия сопутствующей патологии предопределяет первичную тактику диагностики и лечения [6, 28, 41, 42, 117, 137].

Одним из важнейших диагностическими приёмов при ОДП, является определение активности панкреатогенных энзимов в крови [6, 30, 104, 117, 123, 124, 135]. Гиперферментемия является обязательным лабораторным проявлением панкреонекроза. Основным биохимическим показателем, используемым в клинической практике, являются уровень альфа-амилазы и липазы крови. [6, 117, 102, 113].

Сочетание ферментативной и гормональной дисфункции ПЖ – ведущий механизм в патогенезе развития панкреатогенной энцефалопатии [28]. В связи с этим гиперферментемия сама по себе является предиктором развития психоза. Протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин), кинин, калликреин, липаза, амилаза оказывают патологическое воздействие на миелиновую оболочку белого вещества головного мозга [95, 98, 138]. При наличии длительной гиперферментемии с высокой вероятностью можно предположить

развитие энцефалопатии. Попадание активных ферментов ПЖ и вторичный выброс провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления в кровь приводит к повреждению структур центральной и периферической нервной системы. Также, помимо демиелинизации белого вещества, возможно развитие цитотоксического отека головного мозга [6, 77, 98, 111, 132].

Об обширном поражении ПЖ говорит стойкая гипергликемия более 7 ммоль/л, трудно поддающаяся коррекции в первую фазу болезни, которая в свою очередь является плохим прогностическим признаком [157]. Частота нарушения эндокринной функции ПЖ, по некоторым данным, достигает 65% [2, 98]. К тому же, гипергликемия сама по себе увеличивает риск инфицирования у тяжелых больных и может быть причиной развития церебральных нарушений [79]. Строгий контроль и коррекция гликемии способствует предотвращению развития неврологической симптоматики при ОДП [157]. Сочетание гиперферментемии и дисинсулинемии приводит к нарушениям водно-электролитного баланса и углеводного обмена [77]. При повреждении островкового аппарата ПЖ появляется недостаток инсулина, что может приводить к гипергликемии, лактатацидозу и респираторному алкалозу, посредством компенсаторной гипервентиляции. Это проявляется нарушением гематоэнцефалического барьера и повреждением головного мозга [98, 132, 158].

При билиарном генезе панкреонекроза, а также сдавлении холедоха воспаленной ПЖ, часто появляются изменения, связанные с наличием холестаза: увеличение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы, гамма-глутаминтранспептидазы, общего билирубина, в большей степени за счёт прямой фракции, что в свою очередь является показанием для дренирования желчевыводящей системы [6, 106, 127]. Появление клинических и лабораторно-инструментальных признаков печеночной недостаточности даёт повод ожидать в дальнейшем развития церебральных нарушений. Комплексное вовлечение панкреатогепатобилиарной системы в патологический процесс вызывает развитие как панкреатической, так и печеночной энцефалопатии [6, 7, 14, 28,

127]. Эти два синдрома при схожей клинической картине имеют различный патогенеза и могут, дополняя друг друга, сочетано воздействовать на ЦНС. На фоне развития ОДП цитокины и активные формы кислорода запускают процессы свободнорадикального действия на гепатоциты, что проявляется цитолитическим синдромом [7, 54]. В дополнение к ферментному повреждению миелина головного мозга, на фоне печеночной недостаточности происходит нарушение метаболизма глюкозы, нарушение гликогенной функции печени, что приводит к нарушению клиренса инсулина и последующему дополнительному повреждению головного мозга на фоне гипогликемии [78, 157]. Поэтому при первых проявлениях печеночной недостаточности необходимо принять немедленные меры для купирования этого осложнения.

Важнейшим дифференциально-диагностическим симптомом ПЭП является повышение гематокрита [6, 145]. Гиповолемия и сгущение крови приводит к системной гипоксии посредством нарушения органной перфузии, и, как следствие, развитию энцефалопатии [110, 118, 127, 149,]. Перераспределение и истощение водных секторов может привести к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая тоже играет важную роль в развитии и прогрессировании ПЭП [98]. Сердечно-сосудистая недостаточность, вызванная снижением ОЦК или панкреато-токсическим шоком, за счёт ухудшения циркуляции и вторичной гипоксии тканей, может провоцировать церебральную недостаточность [106, 109].

Изменения в показателях общего анализа крови неспецифичны для острого деструктивного процесса в ПЖ [39]. Однако в пользу панкреонекроза может говорить увеличение гематокрита выше 44-47% [117, 118, 122, 137, 142, 149]. Сгущение крови может быть прогностическим критерием развития панкреатогенной энцефалопатии [77, 78]. Имеются исследования, показывающие, что повышенный уровень лейкоцитов крови ($>12 \times 10^9/\text{л}$) при поступлении, является ранним предиктором тяжелого течения ОП [109].

В прогнозировании церебральной недостаточности при ОДП значимую роль играет определение уровня фосфолипазы А2, которая принимает непосредственное участие в патогенезе как деструктивного панкреатита в целом, так и ряда его осложнений, в том числе ПЭП. Избыточная активация фосфолипазы А2 нарушает высвобождение ацетилхолина из пресинаптических мембран, вследствие повреждения ацетилхолиновой везикулы, что приводит к нарушениям проводимости нервных импульсов. Повышение активации данного фермента может приводить к снижению выработки сурфактанта и респираторным нарушениям, вплоть до ОРДС, что, в свою очередь, вызывает гипоксемию и усугубляет ишемизацию тканей, в том числе ЦНС. Посредством повреждения эндотелия и активизации тромбоцитов и лейкоцитов, фосфолипаза А2 участвует в формировании капилляростаза и тромбозов, таким образом усугубляя гипоксигенацию тканей [98, 132]. Вместе с тем, высокая стоимость и зачастую недоступность проведения этого теста нивелирует его клиническую значимость.

Помимо фосфолипазы А2 важными предикторами развития панкреатогенных психозов являются провоспалительных цитокины, в особенности фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-6 (ИЛ-6), которые участвуют в процессе демиелинизации головного мозга. Поэтому контроль над повышением уровня данных медиаторов воспаления может помочь в прогнозировании развития психоза [11, 98, 132, 158, 108, 109, 137]. Однако, как и лабораторное определение уровня ФЛА-2, исследование содержания цитокинов редко бывает доступно в рутинной клинической практике [122].

Самым точным диагностическим критерием перехода панкреонекроза в фазу гнойно-септических осложнений является результат микробиологического исследования. Основными возбудителями инфекции при панкреонекрозе являются грамм-отрицательные бактерии [2, 6, 28, 44]. Альтернативными показателями наличия инфекции, помимо клинических признаков нарастания

либо возобновления симптомов синдрома системного воспалительного ответа (ССВО): уровень лейкоцитов крови $>12 \times 10^9/\text{л}$ или $<4 \times 10^9/\text{л}$; температура тела $>38^\circ\text{C}$, либо $<36^\circ\text{C}$; ЧСС $>90/\text{мин}$; ЧД $>20/\text{мин}$ или гипервентиляция ($\text{PaCO}_2 \leq 32$ мм.рт.ст.) [106, 109]. Также косвенными показателями перехода болезни во вторую фазу могут быть тромбоцитопения, анемия и наличие метаболического ацидоза [6]. Увеличение интоксикации бактериальными токсинами может спровоцировать манифестацию, либо возобновление развития энцефалопатии. Поэтому, при присоединении инфекции клиницист всегда должен помнить о возможности развития или возобновления церебральных расстройств [53, 67, 86, 138, 158].

Специфических методов диагностики панкреатогенных церебральных нарушений на данный момент не разработано. Однако, для выявления психотических нарушений, в том числе у пациентов с ОДП, в клинической практике используются специальные шкалы САМ, САМ-ICU [107]. Для пациентов с нарушением сознания (оглушение, сопор, кома) наиболее часто применяют шкалу ком Глазго (Glasgow coma scale) [146]. Наличие положительного результата при проведении таких тестов у пациентов с панкреонекрозом вероятно наличие панкреатогенной энцефалопатии. Дополнительными методиками, для подтверждения развития ПЭП являются КТ или МРТ головного мозга. Эти исследования позволяют определить церебральную атрофию и двустороннее поражение белого вещества головного мозга характерное для ПЭП [48, 77, 98].

Развитие инструментальной диагностики при панкреонекрозе происходит перманентно. На данный момент обязательными методиками являются: УЗИ-скрининг, для определения масштаба поражения ПЖ и окружающих тканей; рентгенография ОГК для исключения поражения легочной ткани и наличия реактивной плеврита; ЭГДС с осмотром БДС, с помощью которой могут быть обнаружены папиллостеноз, вклиненные желчные камни, следы транзита конкрементов через папиллу; ЭКГ и ЭхоКГ для дифференциальной диагностики

острого коронарного синдрома [12, 18, 23, 39, 55, 66, 106, 117]. Цветовая и спектральная доплерография, а также эндоскопическая эхография – расширили возможности УЗ диагностики [6, 58].

Дополнительными методиками для определения распространенности патологического процесса в ПЖ и окружающих тканях являются томографические и магнитно-резонансные исследования. КТ и контрастная динамическая КТ с оценкой индекса тяжести ОП, разработанного Balthazar E. J., а также проведение мультиспиральной КТ с контрастом может помочь в диагностике форм ОП и его осложнений [6, 18, 66, 41, 42, 106, 109].

Еще одной дополнительной методикой является МРТ и магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) [6, 37, 41, 42, 69, 92]. Это исследование полезно не только для оценки изменений, происходящих непосредственно в области основного патологического процесса. МРТ используется для нейровизуализации и диагностики наличия церебральных нарушений. Магнитно-резонансная томография в режиме FLAIR может выявить грубое двустороннее поражение белого вещества головного мозга в сочетании с церебральной атрофией, которое происходит при панкреатической церебральной недостаточности [77, 79, 98, 119]. Эти изменения связывают с прямым воздействием ферментов ПЖ и цитокинов на белое вещество, а также с жировой эмболией характерной для некроза ПЖ. Также МРТ позволяет выявить энцефалопатию Вернике-Корсакова, которая развивается вследствие дефицита тиамин, и может сопровождать ПЭП при ОДП независимо от наличия алкогольного генеза патологии, а также синдром задней реверсивной энцефалопатии – PRES-синдром [70, 81, 77, 78, 94, 99, 101, 128, 132, 141].

Как в первую, так и во вторую фазу развития панкреонекроза многим пациентам требуются различные хирургические вмешательства с применением анестезиологических пособий. Учитывая выраженную нейротоксичность всех анестетиков, можно предположить, что у прооперированных пациентов вероятность развития когнитивных нарушений возрастает [10, 26, 56, 57, 91, 98].

Диагностическую лапароскопию в первую фазу заболевания применяют при наличии перитонита и невозможности дифференцирования ОДП с другими urgentными патологиями органов брюшной полости [80, 83, 88, 113, 156]. При наличии ферментативного экссудата забирают материал для определения уровня альфа-амилазы, проведения микробиологического исследования [2, 6, 21, 41, 42]. Существуют данные, что наличие ферментативного перитонита повышает риск развития церебральных расстройств у пациентов с ОДП [88].

Исходя из всего вышесказанного, можно сделать вывод, что практически каждый больной ОДП подвержен риску развития панкреатогенной энцефалопатии, которая утяжеляет течение болезни и ухудшает прогноз.

1.3. Лечение больных с деструктивным панкреатитом (хирургические и реанимационные аспекты)

Правильное питание, отказ от алкоголя, наркотических препаратов, своевременное выявление и лечение (в том числе хирургическое) ЖКБ в большинстве случаев позволяет избежать развития ОП, а следовательно, и панкреатогенной энцефалопатии. Однако в современном мире, ввиду различных социальных и общественных проблем, данная патология встречается все чаще и требует больших экономических затрат и особого медицинского внимания [12, 39, 47, 59, 84, 116, 120].

В настоящее время отсутствуют определенные стандарты профилактики и лечения панкреатогенной энцефалопатии у больных с деструктивным панкреатитом, что в значительной степени затрудняет ведение этой группы пациентов. Вместе с тем, определенные методы интенсивной терапии и оперативного лечения могут прерывать патологическое воздействие на центральную и периферическую нервную систему воспалительных медиаторов провоцирующих развитие ПЭП.

Большинство панкреатологов склоняется к консервативной тактике ведения больных ОДП в первую фазу болезни и проведение операций

происходит только как вынужденный шаг. Воздержание от ранней хирургической активности, когда это возможно, исключает нейротоксическое воздействие анестетиков на головной мозг, что может профилактировать возникновение когнитивных нарушений при панкреонекрозе [2, 26, 59, 72, 83, 84, 118, 142].

Усиленное изучение патогенеза и патоморфологии некротического поражения поджелудочной железы дало толчок к использованию современных методов интенсивной терапии совместно с миниинвазивными методиками хирургии [6, 41, 42, 72, 80, 84, 113, 142]. В современных стационарах больные с деструктивными формами панкреатита, которые сопровождаются различными системными осложнениями, в том числе ПЭП, как правило, проходят лечение в реанимационных отделениях, что даёт возможность непрерывно мониторировать витальные функции всех органов и систем, а также использовать мощные седативные препараты у пациентов с психозами [6, 44, 47, 71, 135, 142].

Интенсивная терапия при ОДП включает коррекцию дисфункций важнейших систем организма. На данный момент есть значительное количество исследований в которых ученые пришли к выводу, что ранняя агрессивная инфузионная терапия в первые сутки после начала приступа является основным компонентом лечения ОДП, а также патогенетически обоснованной для профилактики церебральных расстройств [47, 113, 117, 118, 122, 134, 142]. Для проведения волемической терапии к использованию рекомендуются кристаллоидные растворы (физиологический раствор, раствор Рингера). Во избежание перегрузки жидкостью, которая может привести к серьезным осложнениям (отек легких и головного мозга, абдоминальный компартмент-синдром), рекомендуется динамический контроль следующих клинических и лабораторных показателей: уровня сознания, темпа диуреза, среднего артериального давления (САД), насыщения кислородом крови (SpO_2), частоты

дыхания, внутрибрюшного давления, гематокрита, уровня мочевины и лактата крови [118, 122, 142].

Болевой синдром при ОДП является важным клиническим проявлением и его лечение требует порой немалых усилий. К тому же, выраженная ноцицептивная стимуляция может негативно воздействовать на спровоцированную провоспалительными агентами ЦНС и вызывать патологическую неврологическую симптоматику, что в свою очередь усугубляет течение болезни [48, 98, 158]. В настоящее время широко распространённым методом коррекции боли при панкреонекрозе является продленная грудная эпидуральная анальгезия (ГЭА). Катетер при выполнении этой методике заводится в эпидуральное пространство по стандартной методике на уровне VII-VIII межпозвоночных промежутков. Рациональное обезболивание воздействует на различные звенья патогенеза развития ОДП, улучшает моторику кишечника, ускоряет активизацию, уменьшает время пребывания пациента в реанимации и стационаре в целом [4, 11, 19, 41, 42, 47, 68, 112, 115, 122]. Чаще используется мультимодальный подход к обезболиванию, который помимо проводниковых методик включает назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), а также опиоидных (промедол, фентанил, трамадол) и неопиоидных анальгетиков (анальгин, баралгин, парацетамол) [108, 122, 142].

Важнейшим, по мнению многих авторов, звеном консервативной терапии, как панкреонекроза в целом, так и ПЭП в частности, являются препараты из ряда НПВС, обладающие помимо анальгетического эффекта, антимицитарными свойствами. Их терапевтический эффект рассчитан на подавление гиперактивации иммунной системы, развития ССВР и в дальнейшем синдрома полиорганной недостаточности (ПОН). В исследованиях доказано их ингибирующее действие на Toll-подобные рецепторы (TLR) подавляет выброс цитокинов участвующих в синдроме системного воспалительного ответа, повреждении центральной и периферической нервной системы. Этот элемент терапии по праву можно отнести к патогенетическому лечению [6, 11, 51, 122].

Вместе с тем, до сих пор не достигнут консенсус о пользе применения наркотических анальгетиков для лечения болевого синдрома при панкреонекрозе. Спорным остается вопрос о влиянии этих препаратов на тонус сфинктера Одди, а также о негативном воздействии на дыхательный центр, что может привести к гипоксемии и вторичной гипоксии тканей и структур головного мозга, тем самым провоцируя развитие ПЭП [52, 142]. В дополнение к приведенным выше методикам для подавления ноцицептивной импульсации при ОДП используют спазмолитические, холинолитические и антигистаминные препараты [6].

Ещё одним важным и спорным моментом в лечении ОДП, является антибиотикопрофилактика. Если антибактериальная терапия в фазе гнойно-септических осложнений является неоспоримой, то назначение этой группы препаратов в первую фазу болезни вызывает очень большие разногласия среди ведущих мировых специалистов. И теперь, приоритеты интенсивной терапии в острый период смещаются в сторону профилактики транслокации бактерий из ЖКТ с помощью раннего энтерального питания [6, 9, 62, 72, 113, 117, 134]. Однако, есть исследования, показывающие снижение летальности при профилактическом применении антибактериальных препаратов [47].

При присоединении бактериальной инфекции у пациентов с ОДП применяются антибиотики широкого спектра действия, обладающие выраженной способностью пенетрации в ткань ПЖ [6, 62]. В дальнейшем, при получении результатов микробиологического исследования производится деэскалация антибактериальной терапии. Также, учитывая риск грибковой инфекции на фоне применения мощных антибиотиков и снижения иммунитета, применяют антифунгальные препараты. Имеются исследования, доказывающие повышение риска системных осложнений и смерти при присоединении грибковой инфекции [71, 113]. Рациональность применения пробиотиков и эубиотиков для профилактики транслокации кишечной микробиоты остается недоказанным [151].

В настоящее время раннее энтеральное питание (в первые 48 часов после приступа) специальными питательными смесями, которое проводится через установленный за связку Трейтца назоинтестинальный зонд, является неотъемлемой частью современной терапии ОДП [12, 41, 42, 83, 117, 122, 143, 151, 152]. Польза этого компонента лечения несомненна. Прямое положительное действие на барьерную функцию кишечной стенки, возможность естественного введения необходимых нутриентов на фоне катаболического состояния организма снижает риск развития органных нарушений, необходимости оперативного лечения, частоты гнойных осложнений и смерти [61, 96, 142, 151]. Некоторые авторы описывают отсутствие различий при кормлении перорально или через назоинтестинальный зонд [117].

Полное парентеральное питание для обеспечения необходимого суточного калоража на данный момент рекомендуется лишь при невозможности проведения энтерального питания (стойкий парез ЖКТ, либо технические трудности при постановке назоинтестинального зонда) [151, 152]. Есть данные, что полное парентеральное питание увеличивает риск присоединения инфекции [117]. Однако дополнительное введение сбалансированных питательных сред может быть использовано при начале энтерального питания, чтобы достичь необходимого калоража [122].

Спорным остаётся вопрос использования синтетических аналогов сандостатина [6, 51, 118, 137, 142]. Однако, есть ряд исследований, доказывающих ингибирующие свойства сандостатина на ферментную активность ПЖ, что уменьшает выраженность ферментемии и патологическое воздействие на ткани ЦНС [12, 83], а по некоторым данным может уменьшать количество летальных исходов при ОДП [144]. Также препарат оказывает цитопротективное действие на клетки печени, что может снижать риск присоединения печеночной недостаточности, которая также может влиять на когнитивные функции пациентов с ОДП [6, 127].

Хорошо зарекомендовали себя ингибиторы протонной помпы, H₂-гистаминблокаторы, блокаторы M₁-холинорецепторов, обладающие антисекреторным эффектом [6, 12, 51]. Препараты обладают гастропротективным действием, оберегая слизистую оболочку желудка и ДПК от образования острых эрозивных и язвенных дефектов, которым часто подвергаются пациенты в критических состояниях. Помимо гастропротективного эффекта, антисекреторная активность этих лекарственных средств снижает выработку и активацию энзимов ПЖ, что также является патогенетически обоснованным звеном в терапии ОДП, а также профилактикой возникновения ПЭП [6, 48, 79].

Продолжают использоваться группы препаратов, подавляющих функциональную активность ПЖ, которые включают 5-фторурацил, препараты апротининового ряда (гордокс, контрикал, апротинин) [1, 6]. Антипротеазные препараты блокируют активные энзимы ПЖ в крови, тем самым снижая их патологическое воздействие на ткани ЦНС. В некоторых исследованиях доказана эффективность ингибиторов протеолиза и положительное влияние на уровень летальности при крупноочаговом панкреонекрозе [1].

Иммуномодуляторная терапия является патогенетически обоснованным компонентом лечения при панкреонекрозе, осложненном ПЭП. Используют различные виды препаратов (иммуноглобулины, интерфероны, антиоксиданты), которые при комплексном применении повышают общий иммунный статус больного. Эти лекарственные средства участвуют в регуляции Т-клеточного иммунитета, усиливают экспрессию HLA-DR-антигенов, повышают активность макрофагов, усиливают цитотоксичность NK-клеток, ингибируют циклооксигеназы, таким образом снижая активность провоспалительных цитокинов, тем самым снижая их патологическое воздействие на ткани ЦНС [6, 51, 60].

Улучшение микроциркуляции – важный момент в лечении пациентов с ОДП, и профилактики панкреато-церебрального синдрома. Назначение

нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов, дезагрегантов, повышает перфузию микроциркуляторного русла, в том числе в головном мозге, что оказывает благоприятное воздействие, посредством уменьшения гипоксического повреждения ЦНС [6, 148].

Экстракорпоральные методы детоксикации используются как дополнительный компонент комплексного лечения. Показаниями для них являются выраженная интоксикация, а также острое почечное повреждение [6, 44, 40, 33, 34, 114]. Среди множества разработанных наиболее распространёнными методами остаются плазмаферез и плазмообмен [33, 102]. Снижение циркуляции провоспалительных агентов и активированных энзимов ПЖ на фоне экстракорпоральной детоксикации уменьшает цитотоксическое воздействие на ткани головного мозга. При остром почечном повреждении также используется постоянная вено-венозная гемодиализация [6].

В настоящее время мировое панкреатологическое сообщество практически единогласно рекомендует использовать миниинвазивные хирургические методики в лечении осложнений ОДП [33, 34, 36, 46, 59, 73, 83, 85, 113, 134]. Обширные хирургические вмешательства в первую фазу болезни выполняются как операции отчаяния, с высоким количеством летальных исходов, а во вторую фазу при отсутствии возможности адекватного дренирования септических очагов, либо при массивных аррозивных кровотечениях [33, 47, 142]. По данным многих исследователей именно применение миниинвазивных технологий при лечении ОДП привело к снижению общей летальности при ОП до 5-6%, а при его тяжелых формах до 7,3%-22,6% [6, 40, 44, 58]. Доказано, что миниинвазивная хирургия при ОДП снижает количество системных осложнений (в частности ПЭП) [64, 80].

В фазу токсемии показанием для санационной лапароскопии является ферментативный перитонит [6, 33, 113, 134]. Наличие ферментативного выпота в брюшной полости у пациентов с ОДП является предиктором органических нарушений и повышенного риска смерти [156]. Частота встречаемости этого

осложнения 30-70% [47]. При санации перитонеальной жидкости удаляются панкреатические протеазы, цитокины, тканевые факторы, способствующие нарушению коагуляции, что способствует профилактике развития панкреатогенной энцефалопатии [88]. Лапароскопия как правило заканчивается блокадой круглой связки печени, дренированием брюшной полости силиконовыми дренажами, и, нередко, наложением холецистостомы при наличии признаков билиарной гипертензии для профилактики развития печеночной недостаточности. При выполнении данного оперативного пособия можно оценить характер выпота в брюшной полости, наличие стекловидного отека в области ПЖ и бляшек стеатонекроза, пареза кишечника [84].

В этот период возможно выполнение транспапиллярных эндоскопических вмешательств при наличии показаний (вклиненный камень дуоденального сосочка, гнойный холангит) [6, 27, 34, 76, 113, 117].

В фазу гнойно-септических осложнений активные хирургические действия становятся превалирующими, диапазон показаний для них значительно расширяется. К примеру, показанием для транскутанных манипуляций под контролем УЗИ являются острые жидкостные скопления (ОСЖ) в забрюшинном пространстве или сальниковой сумке, а пункционное дренирование применяют при скоплении больших объемов жидкости или её высокой вязкости [6, 40, 44, 84, 113, 117]. Данные манипуляции также показаны при асептических ОСЖ, которые проводят после стабилизации состояния пациента [40]. Наличие в очагах большого количества секвестрированной ткани является показанием для полужакрытых вмешательств из минидоступа и дренирования очага резино-марлевыми дренажами Пенроуза, либо силиконовыми дренажами больших диаметров [2, 40, 44].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинических наблюдений

2.1.1. Дизайн исследования

В основу работы положены результаты обследования и лечения 507 больных панкреонекрозом алкогольно-алиментарной этиологии. Исследование проведено в клинике факультетской хирургии ВолгГМУ на базе ГУЗ «КБ СМП №7» в период с 2010 по 2020 гг. Для реализации поставленных задач мы использовали одноцентровое ретроспективное нерандомизированное когортное исследование.

С целью решения поставленных задач нами была создана база данных «Факторы риска развития панкреатогенной энцефалопатии у пациентов с панкреонекрозом» (Свидетельство о регистрации № 2022621374).

Критерии включения:

1. Возраст пациента старше 18 лет;
2. Доказанные случаи алкогольно-алиментарного панкреонекроза;
3. Информированное согласие пациента на включение в исследование;

Критерии исключения:

1. Больные с панкреонекрозом иной этиологии (не алкогольно-алиментарной);
2. Пациенты с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ) III степени;
3. Больные с фульминантной формой панкреонекроза;

4. Отказ пациента от участия в исследовании.

В работу не вошли 78 пациентов в соответствии с критериями исключения: у 29 пациентов панкреонекроз развился после оперативных вмешательств, у 19 причиной деструкции поджелудочной железы был холедохолитиаз, у 15 – осложнения эндоскопических транспапиллярных вмешательств, в 2 наблюдениях причиной панкреонекроза стала закрытая травма живота. Исключены 6 пациентов с диагностированной хронической ишемией головного мозга (ХИГМ) III степени и 9 пациентов, которые скончались от явлений полиорганной недостаточности до третьих суток от момента госпитализации. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

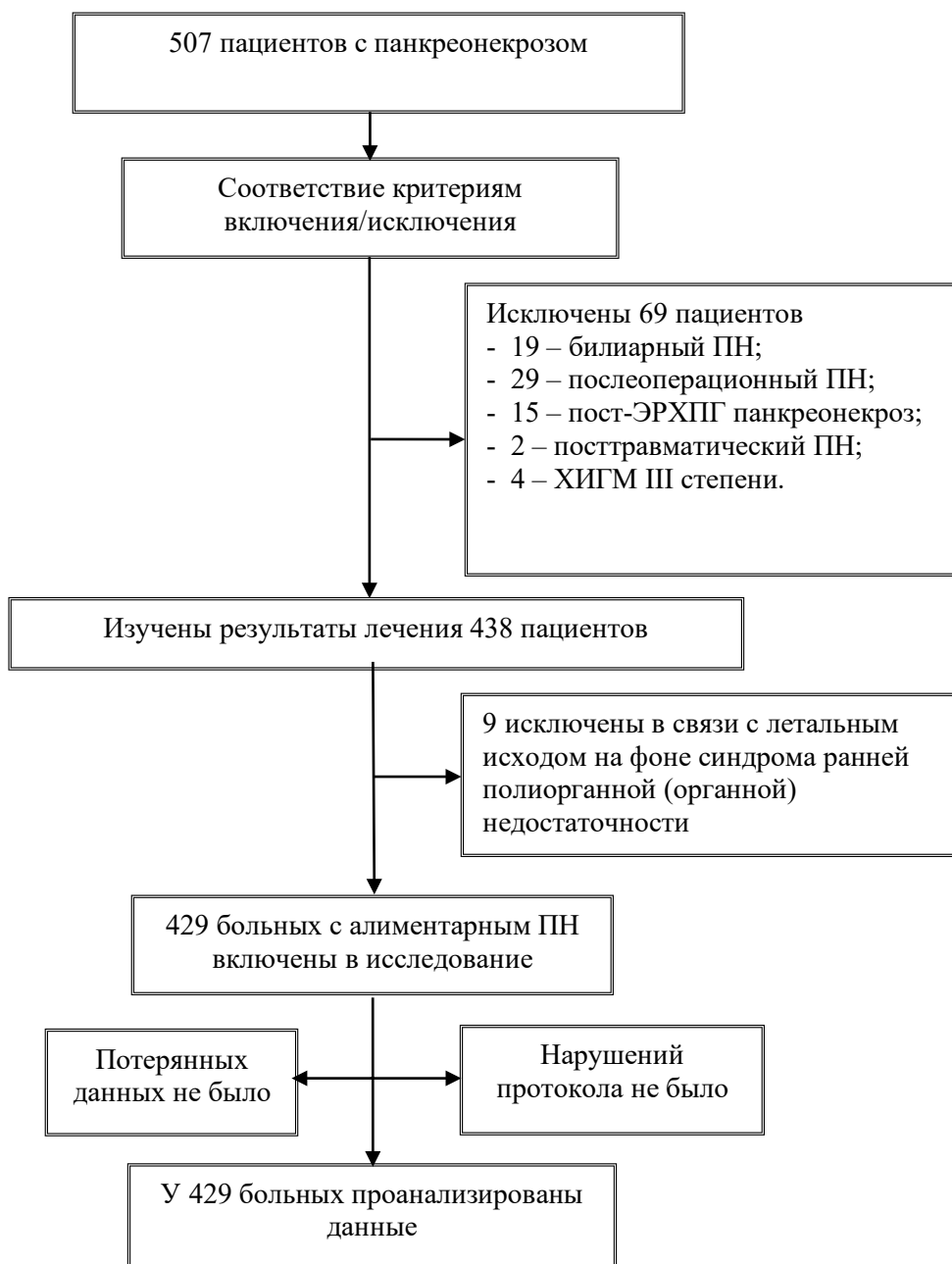


Рис. 2.1 – Диаграмма распределения пациентов

В итоге в работу было включено 429 пациентов с алкоголь-алиментарным панкреонекрозом, которых мы условно разделили на две группы: I составили пациенты с алкоголь-ассоциированным (ААПН) панкреонекрозом (n=170), а II – с неалкогольным (НАПН) панкреонекрозом (n=259).

У всех больных получено информированное согласие на включение их в исследование и публикацию полученных результатов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ВолгГМУ (протокол № 001 – 2019 от 06.12.2019, экспертное заключение № 001/6).

2.1.2. Материал исследования

В нашей работе мы использовали классификацию острого панкреатита, принятую в клинических рекомендациях Российского общества хирургов 2020 года [30]. Классификация острого панкреатита Российского Общества Хирургов (2014г.) разработана с учётом классификации Атланта–92 и её модификаций, предложенных в г. Кочин в 2011г (Международная Ассоциация Панкреатологов, International Association of Pancreatology) и Международной рабочей группой по классификации острого панкреатита (Acute Pancreatitis Classification Working Group) в 2012г.

При поступлении пациентов в стационар учитывали демографические показатели: возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ); сопутствующую патологию (ИБС, ПИКС, перманентную форму фибрилляции предсердий (ФП), гипертоническую болезнь (ГБ), сахарный диабет (СД), ХОБЛ, ожирение, холелитиаз, желтуху). Также, определяли индекс коморбидности Чарльсона [103] (табл. 2.1).

Большинство пациентов, вошедших в исследование, имели возраст до 60 лет – 313 (73±2,5%) человек, лиц старше 60 лет было меньше – 116 (27±4,1%)

больных. В исследуемой популяции было 168 (39,2±3,8%) женщин и 261 (60,8±3%) мужчина.

Таблица 2.1 – Индекс коморбидности Чарльсона

<i>Баллы</i>	<i>Болезни</i>
1	Инфаркт миокарда Застойная сердечная недостаточность Болезнь периферических артерий Цереброваскулярное заболевание Деменция Хроническое заболевание легких Болезнь соединительной ткани Язвенная болезнь Легкое поражение печени Диабет
2	Гемиплегия Умеренная или тяжелая болезнь почек Диабет с поражением органов Злокачественная опухоль без метастазов Лейкемия Лимфомы
3	Умеренное или тяжелое поражение печени
6	Метастазирующие злокачественные опухоли СПИД (болезнь, а не только вирус)
	+ добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40 (40–49 лет – 1 балл, 50–59 – 2 балла и т.д.)
<i>Расшифровка</i>	
<i>Сумма б</i>	<i>10-летняя выживаемость, %</i>
0	99
1	96
2	90
3	77
4	53

5	21
---	----

Наиболее часто встречающимися сопутствующими заболеваниями были: гипертоническая болезнь – у 207 (48,2±3,5%), ишемическая болезнь сердца – у 138 (32,2±3,9%), в том числе постинфарктный кардиосклероз – у 22 (5,1±4,7%). Также коморбидный фон был представлен следующей патологией: хроническая обструктивная болезнь легких – 55 (12,8±4,5%), ожирение – 37 (8,6±4,6%), хронический гепатит – 36 (8,4±4,6%), сахарный диабет – 35 (8,2±4,6%), фибрилляция предсердий – 20 (4,7±4,7%) случаев. Средний балл по индексу коморбидности Чарльсона составил 2,8±2,0. У некоторых пациентов при поступлении была выявлена желтуха различной этиологии (паренхиматозная, механическая) – 75 (17,5±4,4%). Данные представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Демографические показатели пациентов общей выборки

<i>Показатель</i>	<i>Число больных</i>	<i>%±m*</i>
<i>Возраст, лет:</i>		
До 60	313	73,0±2,5
Более 60	116	27,0±4,1
<i>Пол:</i>		
Женщина	168	39,2±3,8
Мужчина	261	60,8±3
ИМТ, кг/м ² M±SD	27,4±1,3	-
<i>Этиология ПН:</i>		
Алкогольная	170	39,6±3,8
Алиментарная	259	60,4±3
<i>Коморбидный фон:</i>		
Индекс коморбидности Чарльсона, у.е. M±SD	2,8±2,0	-
ИБС	138	32,2±3,9
ПИКС	22	5,1±4,7
ФП	20	4,7±4,7
ГБ	207	48,3±3,5
СД	35	8,2±4,6
ХОБЛ	55	12,8±4,5

Хронический гепатит	36	8,4±4,6
Ожирение	37	8,6±4,6
<i>Прочие</i>		
Желтуха	75	17,5±4,4
<i>ВСЕГО</i>	429	100

* – средняя ошибка относительных показателей

2.2. Характеристика методов исследования

Пациенты подвергались комплексному обследованию, который включал физикальные, лабораторные и инструментальные методы диагностики.

При проведении дифференциации формы, стадии и осложнений ПН учитывали:

1. Наличие поражения и объема патологических изменений в паренхиме ПЖ, брюшной полости, парапанкреатической и забрюшинной клетчатке,
2. Выявление системных расстройств и определения степени тяжести состояния пациентов.

К лабораторно-инструментальным диагностическим методам мы относили:

1. Лабораторные показатели: общий анализ крови и мочи, гематокрит, определение уровня амилазы, глюкозы крови, диастазы мочи, креатинина, мочевины, аспаратаминотрансферазы, аланинамиинотрансферазы, белка крови с фракционным разделением, С-реактивного протеина, теста на коагулограмму, электролитного и кислотно-основного состояния. При подозрении на присоединение бактериальной инфекции использовали исследование уровня прокальцитонина в крови.

2. Лучевые способы: УЗИ (двумерное серошкальное сканирование (В-режим), эхокардиография), рентгенография (обзорные исследования органов грудной клетки, брюшной полости, а также рентгенконтрастные методики: фистулография свищевых ходов и желчных путей (холефистулография)). Ультразвуковое исследование брюшной полости и забрюшинного пространства проводили аппаратами Aloka-SSD 500, Aloka-SSD 1700, Aloka-SSD 2000, Siemens G 40 и Esaote с датчиками 3,5 и 5 МГц. Рентгенологические методики обследования проводили с помощью аппаратов с электронно-оптическими преобразователями (ЭОП) фирм Siemens Axiom R100 и РЕНЕКС Т20/Т2000.

3. Эндоскопические методики: ЭГДС, ЭРПХГ, лапароскопия. Все лапароскопические исследования проводили, используя аппаратуру фирм «Эндомедиум», «Karl Storz», «Dufner», «Auto Suture». Для эндоскопических исследований использовали гастроскопы и дуоденоскопы фирм «Olympus», «Pentax» и «Karl Storz».

4. Для динамического контроля за показателями артериального давления, пульса и насыщения крови кислородом (пульсоксиметрия), среднего АД (САД), частоты сердечных сокращений, электрокардиографии, центрального венозного давления и температуры тела пациентов использовались специальные прикроватные реанимационные мониторы фирм «Philips», «Тритон», «Mediana», «Митар-01-«Р-Д».

5. Для диагностики и динамического контроля клинического течения ПЭП использовали метод оценки спутанности сознания САМ-ICU (Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit) (табл. 2.3). Это алгоритм диагностики делирия, который применяется только в тех случаях, если RASS больше или равен -3. (RASS – шкала возбуждения-седации Ричмонда, Richmond Agitation-Sedation Scale). Метод САМ-ICU является надежным и достоверным инструментом выявления делирия у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии. Наличие положительного результата тестирования САМ-ICU у пациентов с панкреонекрозом расценивали как ПЭП, отрицательного как

отсутствие панкреатогенных церебральных нарушений или их ликвидацию (у пациентов с ПЭП). Тестирование проводили ежедневно всем пациентам, вошедшим в исследование.

Таблица 2.3 – Шкала CAM-ICU

<p><i>Метод оценки спутанности сознания CAM-ICU</i></p>
<p><i>Алгоритм оценки сознания и диагностики делирия</i></p> <p>Острота или волнообразность изменений психического статуса</p> <ul style="list-style-type: none"> • Имеются ли изменения психического статуса относительно исходного уровня? ИЛИ • Отмечались ли волнообразные изменения психического статуса в течение последних 24 часов? <p><i>Результаты тестирования:</i></p> <p>Если на вопросы ответ НЕТ, то CAM-ICU отрицательный, т.е. нет делирия. Если ответ ДА, перейдите к следующему шагу.</p>
<p style="text-align: center;"><u>ЕСЛИ ДА</u></p> <p><i>2. Нарушения внимания</i></p> <p>Буквенный тест: «Сжимайте мою руку каждый раз, когда я скажу букву А».</p> <p>Прочитайте буквы из следующего списка: АБРАКАДАБРА (буквы произносить отдельно с паузой 3 сек). Ошибкой считается, если пациент не сжимает руку на букву «А» или сжимает руку на любую другую букву, кроме «А».</p> <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> • Выполнить визуальный тест с картинками <p><i>Результаты тестирования:</i></p> <p>Если при тестировании 0–2 ошибки, значит CAM-ICU отрицательный, т.е. делирия нет. Если более 2 ошибок — перейдите к следующему шагу.</p>
<p style="text-align: center;"><u>ЕСЛИ БОЛЕЕ 2 ОШИБОК</u></p> <p>Изменённый уровень сознания</p> <ul style="list-style-type: none"> • Определить уровень сознания по шкале RASS в данный момент. <p><i>Результаты тестирования:</i></p> <p>Если RASS отличный от 0, значит CAM-ICU положительный, т.е. делирий. Если RASS равен 0, перейдите к следующему шагу.</p>

RASS равен 0

Дезорганизация мышления

Вопросы ДА / НЕТ

Камень будет держаться на воде?

Рыба живёт в море?

Один килограмм весит больше двух?

Молотком можно забить гвоздь?

Команды: скажите пациенту:

«Покажите это количество пальцев» (держите 2 пальца перед пациентом).

«Теперь сделайте тоже другой рукой» (не повторяйте количество пальцев).

Если пациент не может двигать обеими руками, для второй части команды попросите пациента:

«Добавьте еще один палец.

Результаты тестирования:

Если 0–1 ошибка, значит САМ-ICU отрицательный, т.е. нет делирия. Если более 1 ошибки, значит САМ-ICU положительный, т.е. делирий.

6. Для определения физического статуса пациентов перед выполнением оперативных вмешательств использовали шкалу ASA (American Society of Anesthesiologists) (табл. 2.4)

Таблица 2.4 – Шкала ASA

<i>Класс ASA</i>	<i>Оценка</i>
I	Системные расстройства отсутствуют
II	Легкие системные заболевания без нарушения функций
III	Среднетяжелые и тяжелые системные заболевания с нарушением функций
IV	Тяжелое системное заболевание, представляющее угрозу для жизни и приводящее к несостоятельности функций
V	Терминальное состояние, высок риск летального исхода в течение суток (24 часа) вне зависимости от операции
VI	Смерть головного мозга, донорство органов для трансплантации
E	Если вмешательство проводится в экстренном порядке, дополняется буквой «E» (например «2E»)

Использованные в работе сутки отсечения, соответствующие стадийности течения панкреонекроза, были 1-е, 7-и, 14-е и 21-е. Также мы дополнительно проводили оценку состояния пациентов на 3-и сутки, так как ПЭП у пациентов в нашем исследовании в среднем манифестировала именно в эти сроки. Динамический контроль лабораторных показателей проводили согласно требованиям стандартов и НКР. Во время лечения пациентов в отделении интенсивной терапии лабораторно-инструментальное исследование при необходимости повторяли несколько раз в сутки.

Всем 429 (100%) пациентам при поступлении и в динамике проводилась обзорная рентгенография грудной клетки для выявления инфильтративных поражений паренхимы легких и наличия экссудата в плевральных полостях. С целью дифференциальной диагностики с другой ургентной патологией органов брюшной полости, при схожести клинических проявлений проводили обзорную рентгенографию органов брюшной полости.

Рентгенконтрастные исследования использовали во второй фазе течения ОДП. Фистулография была выполнена 29 (6,8%), а холецистурография – 43 (10%) пациентам. Кроме этих исследований выполняли рентгенографию желудка и кишечника с бариевой взвесью с целью оценки пассажа по ЖКТ.

Всего было проведено 2138 ультразвуковых исследований при поступлении и в динамике. Было охвачено 429 (100%) пациентов, повторные исследования были проведены 351 (81,8%) больным. В среднем на пациента приходилось $4,71 \pm 3,472$ исследования (от 1 до 25). При двумерном серошкальном сканировании определяли наличие и динамику изменений в ПЖ, окружающих ее тканей, забрюшинном пространстве, выпота в брюшной полости и плевральных полостях, а также наличие острых жидкостных скоплений в брюшной полости и забрюшинном пространстве.

Диагностические и санационные лапароскопии выполняли под общей анестезией (комбинированная анестезия – 288 (95,7%), тотальная внутривенная – 13 (4,3%) случаев) 301 (70,1%) пациенту. Наличие ферментативного перитонита

выявлено у 292 (97%) больных – местный у 10(3,4%), диффузный у 53(18,2), разлитой у 229(78,4%), желчной гипертензии (напряженный желчный пузырь) у 63(20,9%) пациентов. Наличие бляшек стеатонекроза на висцеральной и париетальной брюшине определили в 108 (35,9%), парез кишечника в 106 (35,2%) случаях. Оценивали характер выпота визуально (геморрагический – 147 (50,3%), светло-желтый – 134 (45,9%)) и лабораторно по содержанию амилазы в нем (табл. 2.5).

ЭГДС выполнили 244 (56,9%) больным ОДП. Оценивали состояние слизистых оболочек пищевода, желудка и ДПК, проводили осмотр большого дуоденального сосочка.

Таблица 2.5 – Семиотика ПН и его осложнений при диагностической лапароскопии

<i>Данные полученные при проведении лапароскопии</i>	<i>Количество пациентов n, (%)</i>
Перитонит	292 (97)
Желчная гипертензия	63 (20,9)
Стеатонекроз	108 (35,9)
Парез кишечника	106 (35,2)
Всего	301 (100)

Для динамического контроля состояния жизненно важных функций систем организма использовали интегральную шкалу SOFA [150]. Физический статус пациентов перед оперативными вмешательствами оценивали с помощью шкалы American Society of Anesthesiologist (ASA).

Диагноз ишемической болезни сердца определяли как поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям. В понятие ИБС входят острые преходящие и хронические состояния [75]. Для подтверждения наличия этого состояния применяли электрокардиографию, эхокардиографию, при необходимости исследовали уровни тропонинов крови и МВ-фракции креатинфосфокиназы.

Гипертоническую болезнь диагностировали как хроническое заболевание, основным симптомом которого является повышение артериального давления, не связанное с выявлением явных причин, которые приводят к развитию вторичных форм (симптоматические артериальные гипертензии) [5]. Диагноз устанавливали на основании анамнеза, имеющейся на руках медицинской документации, скрининга артериального давления во время стационарного лечения (на основании пороговых значений).

Постоянную форму фибрилляции предсердий диагностировали, когда считали возможным сохранение аритмии, или когда предшествующие попытки кардиоверсии или кардиохирургического лечения были безуспешными [87].

Сахарный диабет выставляли пациентам с нарушением углеводного обмена, вызванным преимущественно инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее [3].

Диагноз ожирения (морбидного) имели пациенты с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² при наличии серьезных осложнений, связанных с ожирением, а у пациентов с ИМТ ≥ 40 кг/м² вне зависимости от осложнений [20].

Хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) определяли как состояние с персистирующим ограничением воздушного потока, которое в основном прогрессирует и является следствием хронического воспаления в структуре легких ассоциирующееся с воздействием различных раздражителей [31]. Для диагностики этого состояния выполняли рентгенографию грудной клетки, исследовали функцию внешнего дыхания (ФВД), определяли насыщение крови кислородом, при необходимости исследовали газовый состав крови пациентов.

Диагноз хронического вирусного гепатита (В, С) выставляли при длительном воспалительном поражении печени, которое может трансформироваться в цирроз, гепатоцеллюлярный рак печени, либо оставаться без изменений. Основной критерий – наличие диффузного воспаления более 6

месяцев [29, 32]. Для подтверждения диагноза проводили исследования (ИФА) для определения HBsAg и HCV.

Диагностику сопутствующих заболеваний совместно с профильными специалистами (кардиолог или терапевт) проводили согласно российским и международным клиническим рекомендациям. Анализировали данные анамнеза, предоставленной пациентами медицинской документации, объективного обследования, ЭКГ, уровня АД, лабораторно-инструментальных исследований. При необходимости выполняли дополнительные исследования (ЭхоКГ, КТ и т.д.). Для определения общей оценки коморбидного фона использовали индекс коморбидности Чарльсона.

2.3. Характеристика методов лечения

Методы интенсивной терапии панкреонекроза, применявшиеся в исследовании, соответствовали общепринятым клиническим рекомендациям Российского общества хирургов.

Основными направлениями консервативного лечения были:

1. Борьба с болевым синдромом: применение нестероидных противовоспалительных препаратов (кеторол, диклофенак), парацетамола, грудная эпидуральная блокада (Гарвардская смесь, либо монотерапия 0,2% ропивакаином со скоростью 6-12 мл/час), при противопоказаниях для постановки катетера в эпидуральное пространство при выраженном болевом синдроме применяли наркотические анальгетики (промедол, трамадол).

2. Для подавления секреции поджелудочной железы и желудка применяли препараты аналогов соматостатина (октрид, октреотид) и гастропротекторы (H₂-гистаминблокаторы, ингибиторы протонной помпы).

3. При выраженной амилаземии применяли антипротеазные препараты: препараты апротининового ряда (гордокс, апротинин, контрикал), а также транексамовую и аминокaproновую кислоту.

4. С целью улучшения микроциркуляции в ткани поджелудочной железы, а также для профилактики вторичного тромбообразования использовали нефракционированный и низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, дальтепарин) в лечебных дозировках. С целью подавления агрегации тромбоцитарного звена применяли ксантины, в частности пентоксифиллин.

5. Спазмолитические и холинолитические препараты (дротаверин, платифиллин, атропин) использовали для подавления спазма гладкой мускулатуры органов билиодигестивной зоны.

6. Инфузионную терапию проводили с целью восполнения водных секторов, а также для поддержания суточного баланса жидкости, коррекции электролитных нарушений. При необходимости применяли парентеральное (внутривенное) введение специализированных питательных смесей (см. пункт 9).

7. Для борьбы с парезом желудочно-кишечного тракта, помимо грудной эпидуральной анальгезии, применяли препараты, усиливающие моторику желудка и кишечника (метоклопрамид, домперидон, прозерин).

8. Для подавления образования активных форм кислорода в пораженных тканях организма применяли антиоксидантные и антигипоксантные препараты (цитофлавин, мексидол, реамберин).

9. Для профилактики в первую фазу болезни и для лечения гнойно-некротических осложнений во вторую фазу применяли антибактериальные и противогрибковые препараты.

10. Питание пациентов проводили как энтерально (специальными сбалансированными смесями – «Нутрикомп», «Нутридринк», «Пептамен», «Фрезубин»), так и парентерально внутривенно (сбалансированные растворы 3 в 1, либо официальные растворы аминокислот, концентрированной глюкозы и липидов). В зависимости от клинической ситуации осуществляли как полное парентеральное питание пациентов, так и дополнительное при невозможности освоить необходимый суточный калораж энтеральным путем. Помимо этого, в лечении использовали комплекс необходимых витаминов.

11. Пациентам, течение заболевания у которых осложнялось развитием панкреатогенной энцефалопатии, применяли различные седативные препараты (нейролептики, бензодиазепины, пропофол).

12. Помимо приведенных выше базовых методов терапии в лечении пациентов при наличии показаний использовали гепатопротекторы, ноотропы.

13. В первую фазу заболевания для снижения интоксикации и элиминации активных форм панкреатических энзимов из кровяного русла применяли лечебный плазмаферез (центрифужный, мембранный). Замещение эксфузированной плазмы производили сбалансированными кристаллоидными растворами, коллоидными растворами, а также свежесзамороженной плазмой. Кратность процедур определялась динамикой клинико-лабораторных показателей.

Характер и частота применения лекарственных средств представлены в таблице 2.6.

Таблица 2.6 – Основные компоненты интенсивной терапии

<i>Компонент интенсивной терапии</i>	<i>Число больных, n (%) (N=429)</i>
Ингибиторы протеаз	428 (99,8)
Октреотид	328 (76,5)
Фторурацил	63 (14,7)
Спазмолитики и холинолитики	392 (91,4)
Антиоксиданты	171 (39,9)
Гепатопротекторы	120 (28,0)
Ингибиторы протонной помпы	415 (96,7)
Транексам/АКК	269 (62,7)
Иммуномодуляторы	428 (99,8)
Антибиотикотерапия	429 (100,0)
Седативные препараты	77 (17,9)
Наркотические анальгетики	127 (29,6)
НПВП	416 (97,0)

Парацетамол/анальгин	392 (91,4)
Энтеральное питание	407 (94,9)
Антикоагулянты	400 (93,2)

Большинству пациентов (334 (77,8%)) выполнялись различные хирургические вмешательства. Всего выполнено 634 операции. Среднее количество операций составило $1,5 \pm 0,08$ на одного пациента. Пациентам выполнялись следующие операции:

1. Санационная лапароскопия – выполняли осмотр брюшной полости, визуальную оценку состояния внутренних органов, распространенности перитонита (при наличии), эвакуации перитонеального выпота (с анализом уровня амилазы и бактериальной обсемененности), блокады круглой связки печени (при отсутствии противопоказаний), дренирования брюшной полости.

2. Лапароскопическая холецистостомия (ЛХС) – при наличии признаков желчной гипертензии во время выполнения санационной лапароскопии (см. пункт 1).

3. Лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) – в «холодном» периоде, после купирования явлений панкреонекроза.

4. Санационная лапаротомия – выполнялась как в первую, так и во вторую фазы течения заболевания. В первую фазу с целью санации и дренирования брюшной полости при наличии противопоказаний для проведения лапароскопических операций (наличие выраженного спаечного процесса в брюшной полости в сочетании с перитонитом, выраженная сердечно-сосудистая недостаточность). Во вторую фазу с целью адекватной санации гнойных очагов в брюшной полости и забрюшинном пространстве при неэффективности малоинвазивных методов лечения.

5. Минилапаротомия, секвестрэктомия из сальниковой сумки – при наличии секвестров в сальниковой сумке.

6. Минилюмботомия, секвестрэктомия из забрюшинного пространства – при наличии секвестров в забрюшинной клетчатке (как унилатерально, так и билатерально).

Таблица 2.7 – Характер оперативных вмешательств у пациентов общей выборки

<i>Оперативное вмешательство</i>	<i>Количество, n (%)</i>
Санационная лапароскопия, n (%)	301 (47,4)
ЛХС, n (%)	65 (10,3)
ЛХЭ	19 (3,0)
Лапаротомия, санация, дренирование брюшной полости	51 (8,0)
Минилапаротомия, секвестрэктомия из сальниковой сумки	72 (11,4)
Минилюмботомия, секвестрэктомия из забрюшинного пространства	126 (19,9)
Итого операций	634 (100)
Среднее количество операций у одного пациента	1,5±0,08

В таблице 2.7 представлен характер оперативных вмешательств у пациентов общей выборки. Подавляющее число операций носили миниинвазивный характер – 583 (92%) вмешательства. Самой частой миниинвазивной операцией была санационная лапароскопия – 301 (47,4%) случай. Показанием к проведению служило наличие у больного клиники ферментативного перитонита. В большинстве случаев 252 (83,7%) лапароскопию выполняли в первые 24 часа после поступления. В 52 (20,6%) случаях наложена лапароскопическая холецистостома.

Минидоступные методики были выполнены в 198 (31,3%) случаях. Они включали секвестрэктомиию из сальниковой сумки посредством минидоступа (72 (11,4%) пособия) и секвестрэктомиию из забрюшинного пространства через минилюмботомиию – 126 (19,9%) операций. Показанием для таких вмешательств было наличие секвестров в парапанкреатической клетчатке либо забрюшинном пространстве. Стандартная лапаротомия, с целью санации и дренирования брюшной полости, была выполнена 51(8%) пациенту.

При проведении хирургических вмешательств применяли различные анестезиологические пособия. Использовали комбинированную методику (комбинация ингаляционных и неингаляционных анестетиков) – 339 (53,5%), тотальную внутривенную анестезию (ТВВА) – 153 (24,1%), сочетанную

(комбинация общей и эпидуральной анестезии) – 6 (0,9%) случаев. С целью интраоперационной и послеоперационной ноцицептивной блокады, улучшения спланхического кровотока, а также лечения пареза ЖКТ у 142 (22,4%) пациентов использовали методику грудной эпидуральной анальгезии (рис. 2.2).

Катетер в эпидуральное пространство устанавливали на уровне VI-VII грудных позвонков, после чего интраоперационно вводили 0,5-0,75% раствор ропивакаина от 7 до 15 мл дробно в зависимости от длительности операции. Для послеоперационного обезболивания использовали 0,2% раствор ропивакаина, который вводили инфузоматом со скоростью 6-12 мл в час, в течение нескольких суток (от 3 до 7).

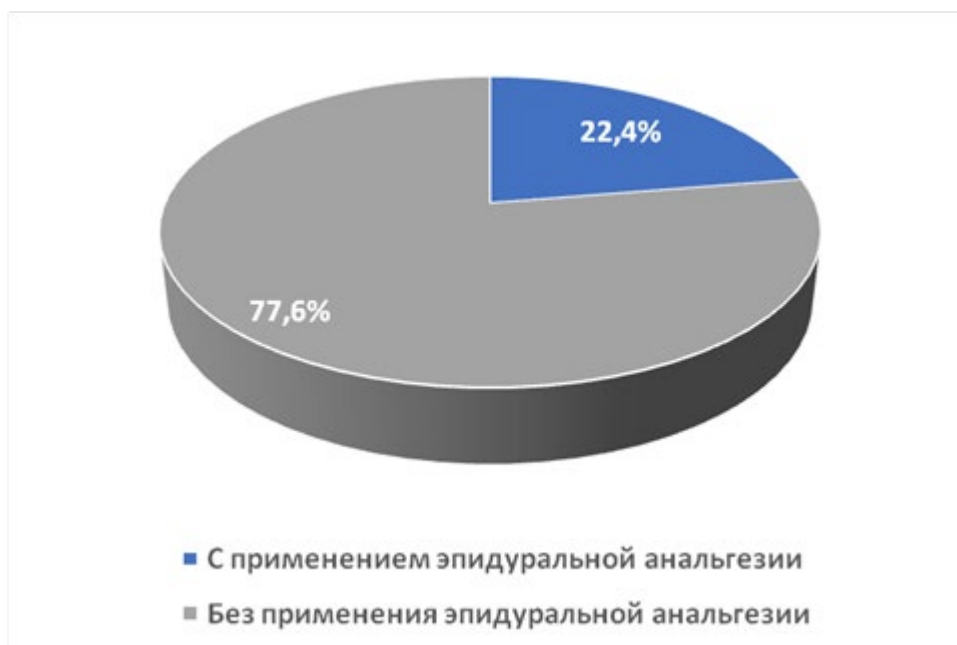


Рисунок 2.2 – Частота применения грудной эпидуральной анальгезии

Изолированную эпидуральную анестезию для выполнения операций использовали в 136 (21,5%) случаях. В среднем одному пациенту выполнили $1,5 \pm 0,08$ анестезиологических пособий (от 1 до 6). Характер анестезиологических пособий представлен в таблице 2.8.

Таблица 2.8 – Характер анестезиологических пособий у пациентов общей выборки

<i>Анестезиологическое пособие</i>	<i>Количество, n (%)</i>
Комбинированная анестезия	339 (53,5)

ТВВА	153 (24,1)
Сочетанная анестезия	6 (0,9)
Грудная эпидуральная анальгезия	136 (21,5)
ИТОГО	634 (100)

Лечебные мероприятия, проводимые во время лапароскопических операций, включали: санацию с последующим дренированием брюшной полости (проводилась всем пациентам при наличии ферментативного выпота в брюшной полости), блокаду круглой связки печени 0,25% раствором новокаина 20-40 мл (была выполнена 241 (80,1%) пациенту), наложение лапароскопической холецистостомы (выполняли всем пациентам с признаками желчной гипертензии – 65 (21,6%) больным) (табл. 2.9).

Таблица 2.9 – Лечебные мероприятия, проводимые во время лапароскопических вмешательств

<i>Манипуляции</i>	<i>Количество пациентов n, (%)</i>
Санация, дренирование брюшной полости	292(97)
Блокада круглой связки печени	241(80,1)
ЛХС	65(21,6)
Всего	301(100)

2.4. Статистическая обработка и анализ данных

Статистический анализ проводили с использованием параметрических и непараметрических критериев с помощью пакета статистических программ Statistica 10 (StatSoft Inc., USA) и IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corporation, USA).

При определении нормальности распределения переменных применяли критерий Шапиро-Уилка. Для описательной и сравнительной статистики переменных, отвечающих закону нормального распределения, применяли среднее значение со стандартным отклонением ($M \pm SD$). При сравнении несвязанных групп использовали t-критерий Стьюдента (для количественных данных) или χ^2 Пирсона (для номинальных и категориальных переменных), для

определения уровня взаимосвязи – коэффициент корреляции Пирсона. Для прогностического моделирования использовали линейный многофакторный регрессионный анализ.

Для анализа переменных, отличающихся от Гаусса-распределения вероятностей, вычисляли показатели медианы (Me) и межквартильный интервал (IQR). При сравнении несвязанных групп использовали U-критерий Манна-Уитни (для количественных значений) и точный критерий Фишера (для качественных переменных), для анализа связанных групп – тест Вилкоксона. Степень взаимосвязи между количественными данными определяли по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена (r). Для обнаружения вероятности возникновения какого-то события на фоне сочетания нескольких неблагоприятных факторов применяли логистический корреляционный анализ. Для определения чувствительности (Se) и специфичности (Sp) тестов применяли ROC-анализ.

Статистически достоверное различие между сравниваемыми группами определяли при значении показателя статистической значимости различий (p) менее 0,05 или при условии, что 95% доверительный интервал (95% ДИ) не включал в себя 1,0.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ПАНКРЕОНЕКРОЗА

3.1. Частота развития панкреатогенной энцефалопатии в зависимости от демографических переменных

Панкреатогенная энцефалопатия – острое состояние, осложняющее течение панкреонекроза, которое имеет разнообразную неврологическую семиотику и может проявляться сильной головной болью в области затылка и общим беспокойством, тошнотой с рвотой, проблемами зрения, головокружениями, онемением пальцев рук и ног, лица, языка. По мере прогрессирования происходит угнетение сознания, вялость, судороги, парезы. Как правило, это состояние полностью обратимо, но у пожилых пациентов могут появляться резидуальные когнитивные нарушения. Манифестацией ПЭП мы считали наличие положительного результата тестирования по шкале САМ-ICU, окончанием – отрицательный тест САМ-ICU у пациентов с панкреонекрозом.

Панкреатогенная энцефалопатия в исследуемой популяции развилась у 102 (23,8%) пациентов. ПЭП манифестировала на 3-4 сутки ($3,4 \pm 4,1$) заболевания и продолжалась около 8 суток ($8,1 \pm 14,4$) (табл. 3.1).

Таблица 3.1 – Показатели панкреатогенной энцефалопатии в общей когорте пациентов

<i>Показатель</i>	<i>Панкреатогенная энцефалопатия</i>
Частота развития, n/N (%)	102/429 (23,8)
Дебют ПЭП, сутки, M±SD	3,4±4,1
Длительность ПЭП, сутки, M±SD	8,1±14,4

Не было выявлено достоверных различий в частоте развития церебральных нарушений между мужчинами и женщинами ($p > 0,05$). Однако определено, что у пациентов в возрасте до 60 лет ПЭП развивалась значительно реже (ОШ=0,63 с 95% ДИ 0,387-0,986, $p=0,04$) (рис. 3.1).

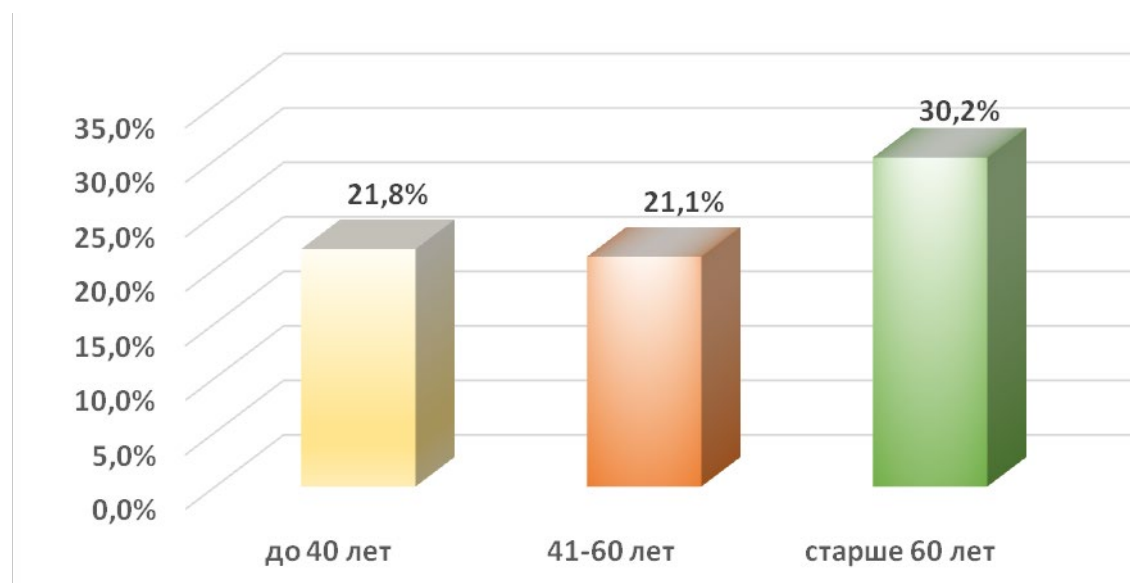


Рисунок 3.1 – Зависимость частоты развития ПЭП от возраста пациентов

Вместе с тем вероятность развития панкреатогенных когнитивных нарушений была напрямую связана со временем поступления больного в стационар после появления первых признаков панкреатита.

Таблица 3.2 – Зависимость частоты развития ПЭП от пола, возраста и сроков поступления в стационар

<i>Частота развития ПЭП, n (%)</i>		<i>p*</i>
<i>Пол</i>		
Женщина, n = 168	Мужчина, n = 261	
41 (24,4)	61 (23,3)	0,409
<i>Возраст</i>		
До 60 лет, n = 313	Старше 60 лет n = 116	
67 (21,4)	35 (30,2)	0,040

<i>Поступление в стационар от начала заболевания</i>			
I. До 24 часов, n = 288	II. 24-48 часов, n = 77	III. После 48 часов, n =	
51/288 (17,7)	23/77 (29,9)	28/64 (43,8)	I против II: 0,004 I против III: <0,001

*Примечание: * - точный критерий Фишера; ПЭП – панкреатогенная энцефалопатия*

Энцефалопатия значительно реже развивалась у пациентов, которые поступали в первые сутки от начала заболевания по сравнению с теми, кто госпитализирован через 24-48 часов (ОШ=0,51 с 95% ДИ 0,282-0,902, $p=0,004$). У тех, кто поступал после вторых суток от манифестации, вероятность возникновения ПЭП была еще выше (ОШ=0,28 с 95% ДИ 0,153-0,196, $p<0,001$) (табл. 3.2).

Был проведен логистический регрессионный анализ для определения влияния сроков госпитализации на вероятность развития панкреатогенной энцефалопатии (табл. 3.3).

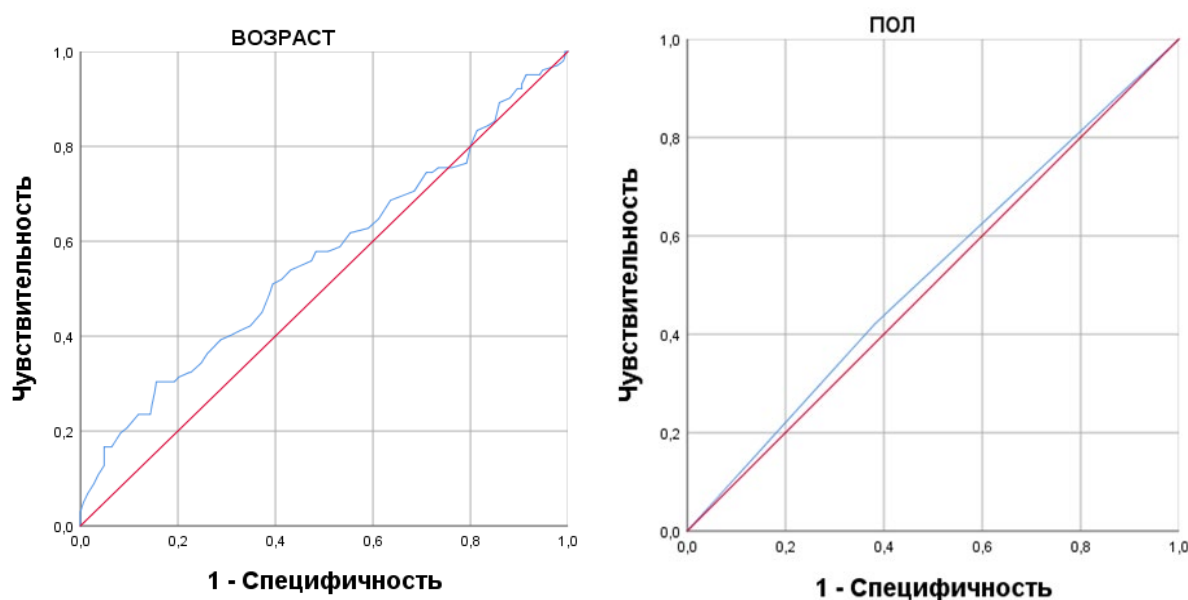
Таблица 3.3 – Зависимость частоты развития ПЭП от сроков госпитализации

<i>Модель</i>	<i>Переменные в уравнении</i>							
	B	SD	Вальд	df	p	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)	
							Нижняя	Верхняя
<i>Сутки до поступления</i>	0,647	0,144	20,316	1	0,000	1,910	1,442	2,531
<i>Константа</i>	-1,531	0,149	106,127	1	0,000	0,216		

По результатам логистического регрессионного анализа доказано, что время госпитализации от дебюта заболевания достоверно влияло на риск развития ПЭП. Полученные данные можно описать уравнением $(p=1/(1+e^{-z}))*100\%$, где $z = -1,531+0,647 \times X$ (p – вероятность развития ПЭП (%), X – время госпитализации (до 24 часов = 1; 25-48 часов = 2; 72 часа и более = 3)).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель определяет 25,3% дисперсии вероятности развития ПЭП. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, отсрочка госпитализации на 1 сутки повышало риск развития ПЭП в 1,9 раз. Специфичность и чувствительность модели составили 72,2% и 71,8%, соответственно.

Был проведен ROC-анализ зависимости частоты развития ПЭП от возраста и пола пациентов, а также от тяжести состояния при поступлении с использованием интегральной оценочной шкалы SOFA. Результаты представлены на рисунках 3.2 и 3.3.



Ковариата	Площадь под кривой				
	Область	SD	p	95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Возраст	0,561	0,034	0,061	0,494	0,629
Пол	0,520	0,033	0,549	0,455	0,584

Рисунок 3.2 – ROC-анализ зависимости частоты развития ПЭП от возраста и пола

Площади под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи степени риска развития ПЭП от возраста и пола, составили $0,561 \pm 0,03$ с 95% ДИ: 0,494-0,629 ($p=0,061$) и $0,520 \pm 0,03$ с 95% ДИ: 0,455-0,584 ($p=0,549$), соответственно.

Полученные модели статистически незначимы ($p > 0,05$). Таким образом, возраст и гендерные различия пациентов не влияли на частоту развития ПЭП.

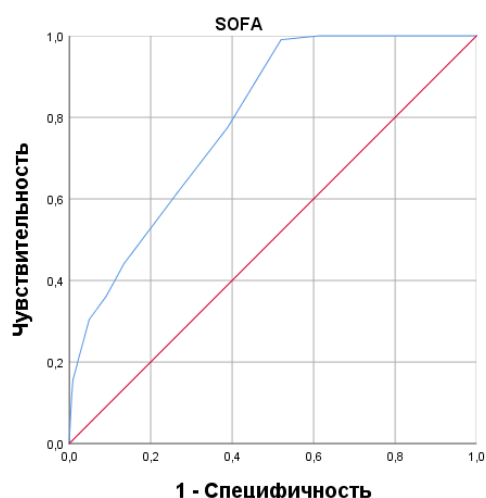


Рисунок 3.3 – ROC-анализ зависимости частоты развития ПЭП от тяжести при поступлении (SOFA)

Площадь под кривой				
Область	SD	p	95% ДИ	
			Нижняя	Верхняя
0,792	0,022	0,000	0,748	0,836

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза риска развития ПЭП от тяжести состояния пациентов при поступлении по шкале SOFA (табл. 3.4), составила $0,792 \pm 0,02$ с 95% ДИ: 0,748-0,836 ($p < 0,001$). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение тяжести состояния пациентов при поступлении в точке «отсечения» (cut-off) было равно 10,5 баллам. При превышении порогового значения прогнозировали высокий риск развития ПЭП. Чувствительность и специфичность метода составили 77,5% и 71,2%, соответственно.

Таблица 3.4 – Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Шкала SOFA	0	1	2	3	4
Дыхание PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	Более 400	Менее 400	Менее 300	Менее 200 с респираторной поддержкой	Менее 100 с респираторной поддержкой
Коагуляция Тромбоциты, x 10 ³ /мм ³	Более 150	Менее 150	Менее 100	Менее 50	Менее 20
Печень Билирубин, мкмоль/л	20	20 - 30	33 - 101	102 - 204	> 204
Сердечно-	АДср более	АДср. мене	Допамин	Допамин 5 - 15,	Допамин > 15,

сосудистая Гипотензия	мм рт.ст.	мм рт. ст.	менее 5, или добутамина (любая доза)	или адреналин < 0,1, или норадреналин < 0,1	или адреналин > 0,1, или норадреналин > 0,1
ЦНС Шкала комы	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Почки Креатинин, ммоль/л	Менее 1,2	1,2 - 1,9 (110 - 170)	2,0 - 3,4 (171 - 299)	3,5 - 4,9 (300 - 440)	Более 4,9 (440)
Диурез				< 500 мл/сут	< 200 мл/сут

Таблица 3.5 – Зависимость частоты развития ПЭП от причины панкреонекроза и коморбидного фона больных

<i>Коморбидный фон</i>	<i>Частота развития ПЭП, n (%)</i>	<i>p*</i>
<i>Причина панкреонекроза</i>		
ААПН, n = 170	54 (31,8)	<0,001
НАПН, n = 259	48 (18,5)	
<i>Коморбидный фон</i>		
<i>ИБС:</i>		
Да, n = 138	46 (33,3)	0,001
Нет, n = 291	56 (19,2)	
<i>ПИКС:</i>		
Да, n = 22	6 (27,3)	0,429
Нет, n = 407	96 (23,6)	
<i>Аритмия:</i>		
Да, n = 20	7 (35,0)	0,172
Нет, n = 409	95 (23,3)	
<i>Гипертоническая болезнь:</i>		
Да, n = 207	47 (22,7)	0,349
Нет, n = 222	55 (24,8)	
<i>Сахарный диабет:</i>		
Да, n = 35	11 (31,4)	0,182
Нет, n = 394	91 (23,1)	
<i>Хронический гепатит:</i>		

Да, n = 36	12 (33,3)	0,116
Нет, n = 393	90 (22,9)	
Ожирение:		
Да, n = 37	9 (24,3)	0,536
Нет, n = 392	93 (23,7)	
ХОБЛ:		
Да, n = 55	16 (29,1)	0,204
Нет, n = 374	86 (23,0)	

* - точный критерий Фишера; ААПН – алкоголь-ассоциированный панкреонекроз; НАПН – неалкогольный панкреонекроз

В таблице 3.5 приведены данные по вероятности развития панкреатогенной энцефалопатии в зависимости от причины возникновения панкреонекроза и коморбидного фона пациентов.

У больных с неалкогольным панкреонекрозом ПЭП развивалась достоверно реже, нежели у пациентов с алкогольной этиологией болезни (ОШ=0,488 с 95% ДИ 0,309-0,769, $p < 0,001$) (рис. 3.4).

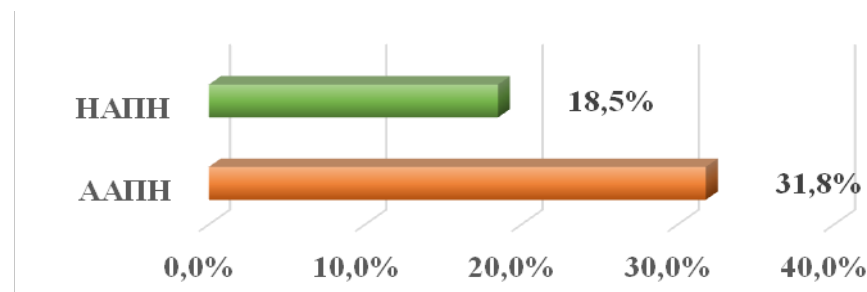


Рисунок 3.4 – Частота развития ПЭП в зависимости от причины ПН (ААПН – алкоголь-ассоциированный панкреонекроз; НАПН – неалкогольный панкреонекроз)

На основании полученных данных был проведен ROC-анализ для определения зависимости вероятности развития ПЭП от этиологии (рис. 3.5).

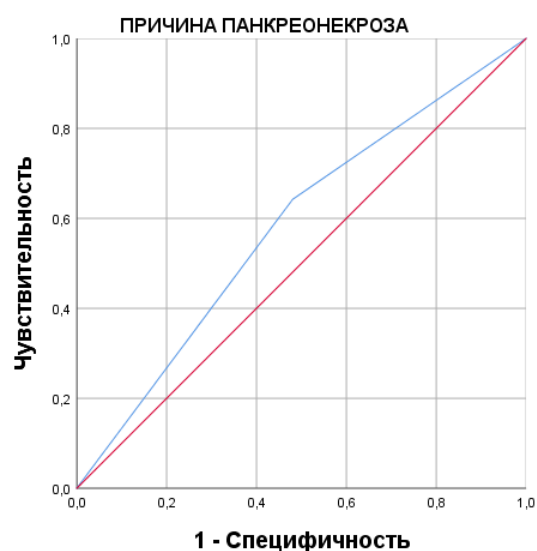


Рисунок 3.5 – ROC-анализ зависимости частоты развития ПЭП от причины развития панкреонекроза (ААПН или НАПН)

Площадь под кривой			
Область	SD	p	95% ДИ

			Нижняя граница	Верхняя граница
0,581	0,033	0,014	0,517	0,645

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза развития ПЭП от причины развития ПН, составила $0,581 \pm 0,03$ с 95% ДИ: 0,517-0,645 ($p=0,014$). Полученная модель статистически значима ($p < 0,05$) и что риск развития ПЭП достоверно повышался при алкоголь-ассоциированном ПН.

Из представленных в таблице 3.5 данных видно, что среди всех сопутствующих заболеваний значимое влияние на вероятность возникновения панкреатогенных церебральных расстройств имела только ишемическая болезнь сердца (ОШ=0,47 с 95% ДИ 0,299-0,757, $p < 0,001$). Частота развития панкреатогенной энцефалопатии при различных коморбидных патологиях представлена на рисунке 3.6.

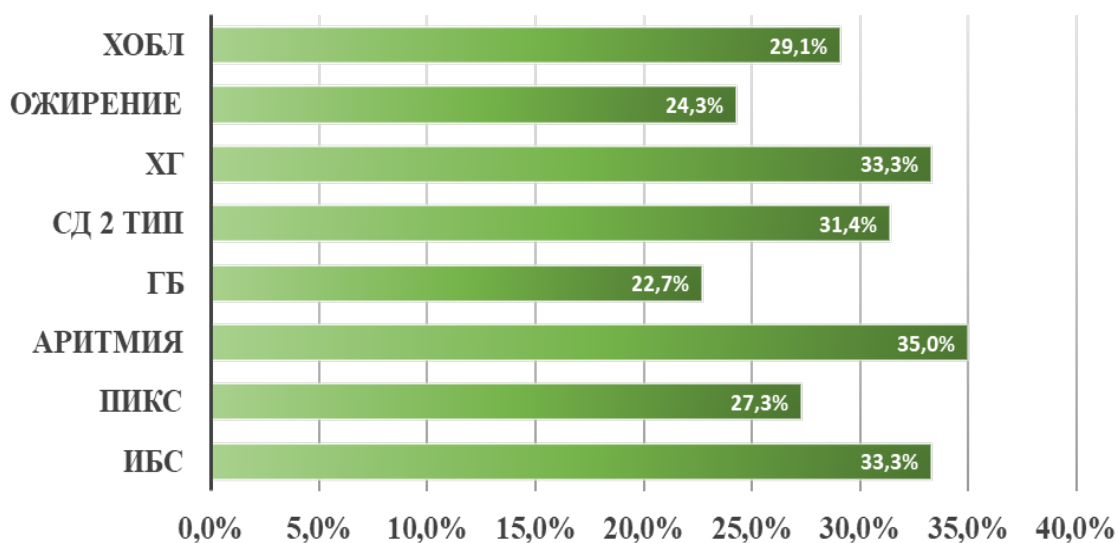


Рисунок 3.6 – Частота развития ПЭП в зависимости от сопутствующей патологии

По результатам логистического регрессионного анализа доказано, что риск развития ПЭП значимо зависел от коморбидного фона пациентов, который можно описать уравнением $(p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$, где $z = -1,23 + 0,75 \times X_{ИБС} - 0,43 \times X_{ГБ}$ (p – вероятность развития ПЭП (%), $X_{ИБС}$ – ишемическая болезнь сердца (да=1, нет=0), $X_{ГБ}$ – гипертоническая болезнь (да=1, нет=0)).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель определяет 31,2% дисперсии вероятности развития ПЭП. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, наличие ИБС повышало риск развития ПЭП в 2,11 раз, а при диагностике у больных гипертонической болезни наблюдалось понижение этого риска на 43,4% случаев. Специфичность и чувствительность модели составили 71,4% и 70,6%, соответственно. Достоверной зависимости риска ПЭП от наличия у пациентов ПИКС, постоянной формы фибрилляции предсердий, сахарного диабета, хронического вирусного гепатита, ХОБЛ и ожирения не выявлено (табл. 3.6).

Таблица 3.6 – Регрессионная модель зависимости частоты развития ПЭП от наличия у пациентов сердечно-сосудистой патологии (ИБС и ГБ)

Модель	Переменные в уравнении							
	B	SD	Вальд	df	p	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)	
							Нижняя	Верхняя
ИБС	0,747	0,257	8,465	1	0,004	2,111	1,276	3,493
ГБ	-0,434	0,251	2,999	1	0,083	0,648	0,396	1,059
Константа	-1,225	0,165	55,352	1	0,000	0,294		

По результатам приведенных данных можно выделить ряд факторов, которые увеличивают риск развития панкреатогенной энцефалопатии. К ним отнесли возраст старше 60 лет ($p=0,04$), алкогольный генез панкреонекроза ($p < 0,001$), ишемическую болезнь сердца ($p < 0,001$), оценку по интегральной шкале SOFA более 10,5 баллов ($p < 0,001$). Вместе с тем, каждые сутки задержки госпитализации пациента в стационар увеличивали риск развития ПЭП в 1,9 раза ($p < 0,001$).

3.2. Динамика лабораторных показателей у пациентов с панкреонекрозом, осложненным ПЭП

Динамика лабораторных показателей до развития панкреатогенной энцефалопатии

Всем пациентам с панкреонекрозом выполняли ежедневный мониторинг лабораторных анализов. Проводили динамический контроль биохимических показателей крови (амилаза, аланинаминотрансфераза, аспарагинаминотрансфераза, общий билирубин, мочеви́на, креатинин), общего анализа крови (гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, лейкоциты, палочко-ядерный сдвиг), данных коагулограммы (АЧТВ, ПТИ, уровень фибриногена крови). В таблице 3.7 представлена динамика основных лабораторных показателей в первые 72 часа после госпитализации у пациентов общей выборки.

Таблица 3.7 – Динамика лабораторных показателей в первые 72 часа после госпитализации

<i>Показатель</i>	<i>1-е сутки, Me (IQR)</i>	<i>3-е сутки, Me (IQR)</i>	<i>p*</i>
Нв, г/л	140 (124;150,8)	128 (116;140,5)	<0,001
Нт, %	41 (37;45)	38,5 (33;42)	<0,001
Лейкоциты, 10 ⁹	10,5 (8,4;14,6)	9,6 (7;12,3)	<0,001
Палочкоядерный сдвиг, %	8 (4;15)	9 (5;15)	0,383
Тромбоцитемия, 10 ⁹	197 (145;258)	184 (129;237)	0,028
ПТИ, %	84 (75;94)	83 (74,5;91)	0,686
АЧТВ, сек	32 (27;38)	34 (29,3;39)	0,031
Фибриноген, г/л	3,5 (3;4,5)	4,0 (3,5;4,5)	0,132
Амилаза, ЕД/л	131 (100;663)	150 (66,5;248)	<0,001
Мочевина, ммоль/л	5,0 (4;7)	5,0 (4;8)	0,959
Креатинин, мкмоль/л	90,0 (73;109)	90,5 (73;109,8)	0,819
Общий билирубин, мкмоль/л	17,0 (12;30)	15,0 (10;25,5)	<0,001
АЛТ, ЕД/л	44 (22;123,3)	36 (21;87,5)	<0,001
АСТ, ЕД/л	50 (28;144)	45 (29;79)	<0,001
Индекс Де Ритиса, у.е.	1,1 (0,7;1,9)	1,3 (0,6;2)	0,004
Общий белок, г/л	68 (61;75)	60 (54;66)	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	6,4 (4,8;8,5)	5,7 (4;7)	<0,001

K ⁺ , ммоль/л	4,4 (3,6;4,9)	4,1 (3,5;4,7)	0,573
Na ⁺ , ммоль/л	138 (133;142)	139 (136;142)	0,664

*Примечание: * - критерий Вилкоксона*

Выявлено достоверное снижение основных показателей общеклинического анализа крови: гемоглобина (Me (IQR) со 140 г/л (124;150,8) до 128 г/л (116;140,5), $p < 0,001$), гематокрита (Me (IQR) с 41% (37;45) до 38,5% (33;42), $p < 0,001$), уровня лейкоцитов (Me (IQR) с $10,5 \times 10^9$ (8,4;14,6) до $9,6 \times 10^9$ (7;12,3), $p < 0,001$) и тромбоцитов (Me (IQR) со 197×10^9 (145;258) до 184×10^9 (129;237), $p < 0,001$). При изучении показателей коагулограммы обнаружено увеличение АЧТВ (Me (IQR) с 32 секунд (27;38) до 34 секунд (29,3;39), $p = 0,031$). Среди биохимических показателей крови также выявлена определенная динамика. Зафиксировано увеличение уровня амилазы крови к третьим суткам (Me (IQR) со 131 ЕД/л (100;663) до 150 ЕД/л (66,5;248), $p < 0,001$). Вместе с тем, другие биохимические величины имели тенденцию к снижению или оставались неизменны. Было отмечено снижение функциональных показателей печени: общего билирубина (Me (IQR) с 17,0 мкмоль/л (12;30) до 15,0 мкмоль/л (10;25,5), $p < 0,001$), аланинаминотрансферазы (Me (IQR) с 44 ЕД/л (22;123,3) до 36 (21;87,5), $p < 0,001$), аспартатаминотрансферазы (Me (IQR) с 50 ЕД/л (28;144) до 45 (29;79), $p < 0,001$). Значимо уменьшались уровни общего протеина крови (Me (IQR) с 68 г/л (61;75) до 60 г/л (54;66), $p < 0,001$) и гликемии (Me (IQR) с 6,4 ммоль/л (4,8;8,5) до 5,7 ммоль/л (4;7), $p < 0,001$). Для визуальной оценки эти данные представлены на рисунке 3.7.

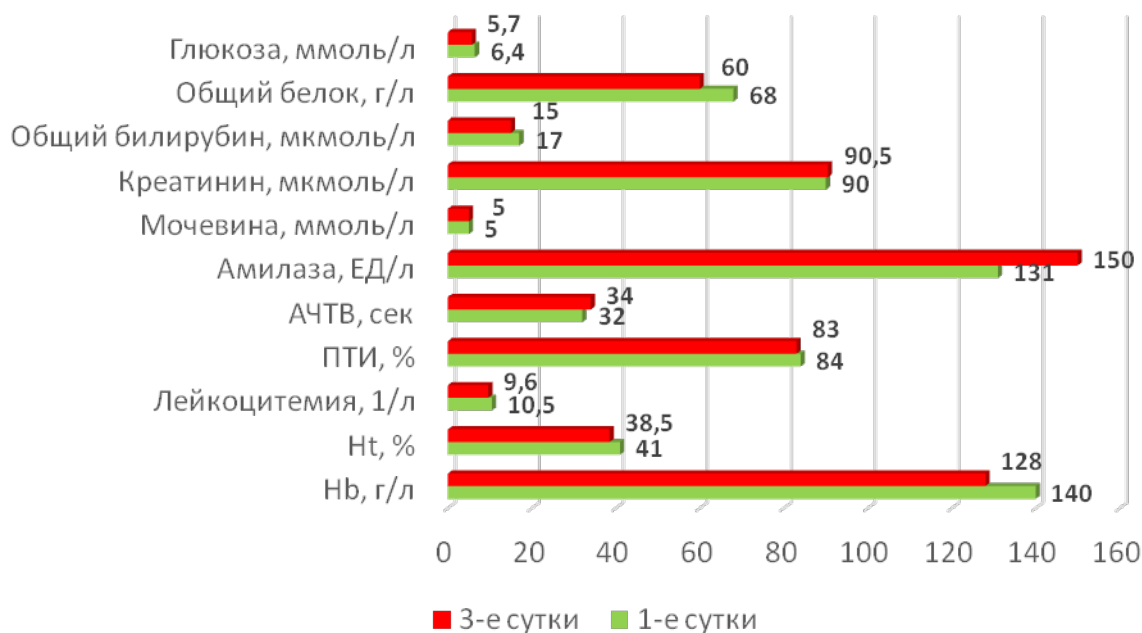


Рисунок 3.7 – Медианы лабораторных показателей на 1-е и 3-е сутки госпитализации пациентов

Проведен сравнительный анализ динамики лабораторных маркеров между пациентами, течение заболевания которых осложнилось панкреатогенной энцефалопатией и больными без этого осложнения (табл. 3.8).

Таблица 3.8 – Сравнительный анализ динамики лабораторных показателей у пациентов с ПЭП и без нее в первые 72 часа от поступления

Показатель	Нет ПЭП			Есть ПЭП		
	1-е сутки, Me (IQR)	3-е сутки, Me (IQR)	<i>p</i> *	1-е сутки, Me (IQR)	3-е сутки, Me (IQR)	<i>p</i> *
Hb, г/л	140 (125;152)	128 (116;140)	<0,001	140 (120;150)	127,5 (116;144)	<0,001
Ht, %	41 (37;45)	38 (34;42)	<0,001	42 (36;44,5)	39 (32;43)	<0,001
Лейкоциты, 10 ⁹	10,4 (8,2;14,3)	9,6 (6,8;12,5)	<0,001	10,9 (8,5;16,2)	9,4 (7,4;11,8)	0,003
Палочкоядерный сдвиг, %	7 (3;12)	7 (4;14)	0,303	12 (5;24)	12 (9;25)	0,788
Тромбоцитемия, 10 ⁹	197 (148;250)	187 (132;247)	0,260	189 (130;287)	170 (121;213)	0,042
ПТИ, %	83 (75;94)	85 (75;89)	0,593	88 (80;100)	82 (65;94)	0,655
АЧТВ, сек	32 (27;36,8)	34 (29;40)	0,068	32 (26,5;42)	35 (31;38)	0,242
Фибриноген, г/л	4 (5;7)	4 (3;5)	0,322	3,5 (3;4,3)	4 (3,5;4,5)	0,219
Амилаза, ЕД/л	124 (100;655)	146 (72;241)	<0,001	168 (100;699)	155 (60;285)	<0,001
Мочевина,	5 (4;7)	5 (3,7;7)	0,454	6,5 (5;10,3)	7 (4,6;11)	0,335

ммоль/л						
Креатинин, мкмоль/л	87 (70;102)	89 (74;107)	0,176	105 (82;146)	92 (73;131)	0,026
Общий билирубин, мкмоль/л	17 (12;33,5)	15 (10;27,3)	<0,001	17,5 (11,3;21)	14,5 (10;21,3)	0,112
АЛТ, ЕД/л	42,5 (22;132)	40 (20;88,5)	<0,001	46 (22;110)	35 (25;68)	<0,001
АСТ, ЕД/л	49 (26;149)	44 (29;79)	<0,001	60,5 (33;115)	45 (28;87)	0,004
Индекс Де Ритиса, у.е.	1,0 (0,7;1,8)	1,1 (0,6;1,8)	0,005	1,4 (0,7;2)	1,6 (0,7;2,5)	0,408
Общий белок, г/л	69 (61;76)	60 (55;67)	<0,001	62 (57;74)	58,5 (52;65)	0,008
Глюкоза, ммоль/л	6,2 (4,6;8,2)	5,6 (4;6,8)	<0,001	7,1 (5,1;10)	5,8 (3,9;7,8)	0,214
K ⁺ , ммоль/л	4,4 (3,7;5)	4,1 (3,6;4,7)	0,479	3,6 (3,5;4,7)	3,9 (3,5;4,5)	0,983
Na ⁺ , ммоль/л	139 (134;142)	139 (136;142)	0,711	133 (131;142)	138 (135;141)	0,177

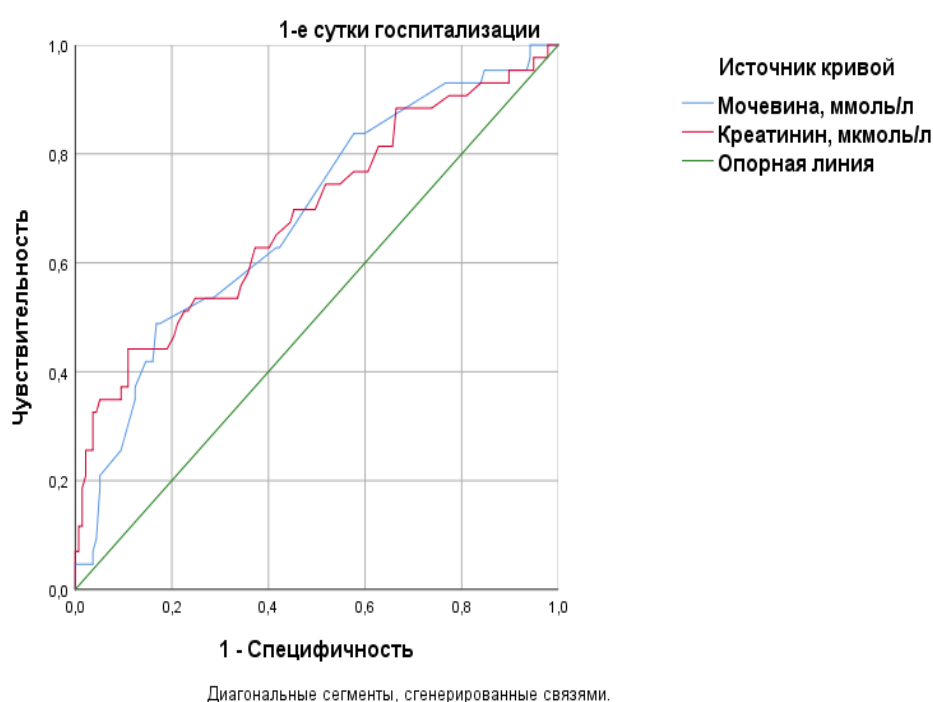
*Примечание: * - критерий Вилкоксона*

При анализе динамики общеклинических показателей в первые трое суток госпитализации выявлено, что у пациентов с ПЭП достоверно чаще развивалась тромбоцитопения (Me (IQR) со 189×10^9 (130;287) до 170×10^9 (121;213), $p=0,042$), по сравнению с группой без церебральных нарушений (Me (IQR) со 197×10^9 (148;250) до 187×10^9 (132;247), $p=0,260$).

Отмечены различия в динамике некоторых биохимических маркеров. Уровень креатинина крови у пациентов с ПЭП достоверно снижался (Me (IQR) со 105 мкмоль/л (82;146) до 92 мкмоль/л (73;131), $p=0,026$), по сравнению с пациентами без ПЭП, у которых он оставался практически неизменным (Me (IQR) с 87 мкмоль/л (70;102) до 89 (74;107), $p=0,176$). Отмечена тенденция к снижению общего билирубина у пациентов без церебральной недостаточности (Me (IQR) с 17 мкмоль/л (12;33,5) до 15 мкмоль/л (10;27,3), $p<0,001$) по сравнению с больными с панкреатогенной энцефалопатией (Me (IQR) с 17,5 мкмоль/л (11,3;21) до 14,5 мкмоль/л (10;21,3), $p=0,112$). У пациентов без панкреатогенных церебральных расстройств нормализация гликемии происходила достоверно чаще (Me (IQR) с 6,2 ммоль/л (4,6;8,2) до 5,6 ммоль/л (4;6,8), $p<0,001$), чем у больных с ПЭП (Me (IQR) с 7,1 моль/л (5,1;10) до 5,8 (3,9;7,8), $p=0,214$). Коэффициент Де Ритиса у пациентов без ПЭП оставался в

диапазоне референтных значений (Me (IQR) с 1,0 у.е. (0,7;1,8) до 1,1 у.е. (0,6;1,8), $p=,005$), тогда как у пациентов с церебральной недостаточностью он мел тенденцию к увеличению (Me (IQR) с 1,4 у.е. (0,7;2) до 1,6 у.е. (0,7;2,5), $p=0,408$).

Для оценки зависимости корреляции частоты развития панкреатогенной энцефалопатии и уровня биохимических показателей функции почек (креатинин, мочевины) в первые сутки заболевания проведен ROC-анализ (рис. 3.8).



Ковариата	Площадь под кривой				
	Область	SD	p	95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Мочевина	0,684	0,047	0,000	0,592	0,776
Креатинин	0,687	0,050	0,000	0,589	0,784

Рисунок 3.8 – ROC-анализ корреляции частоты развития ПЭП и уровней мочевины и креатинина в первые сутки госпитализации

Площади под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза развития ПЭП и уровней мочевины и креатинина в 1-е сутки госпитализации,

составили $0,684 \pm 0,05$ с 95% ДИ: $0,592-0,776$ ($p = 0,000$) и $0,687 \pm 0,05$ с 95% ДИ: $0,589-0,784$ ($p < 0,001$), соответственно. Полученные модели были статистически значимыми ($p < 0,001$). Пороговые значения уровней мочевины и креатинина в точке cut-off составили: для мочевины – 5,2 ммоль/л, для креатинина – 93,5 мкмоль/л. При превышении пороговых значений прогнозировали высокий риск развития ПЭП. Чувствительность и специфичность метода для мочевины составили 74,0% и 73,3%, для креатинина – 75,0% и 71,7%, соответственно.

Выполнен ROC-анализ корреляции уровня мочевины крови к третьим суткам госпитализации и вероятности развития ПЭП (рис. 3.9).

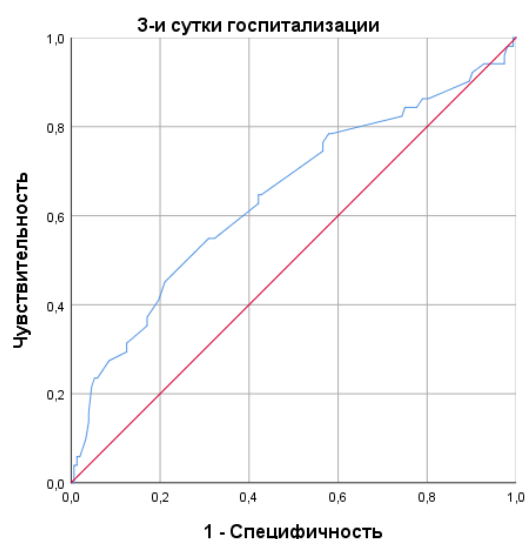


Рисунок 3.9 – ROC-анализ корреляции частоты развития ПЭП и уровня мочевины на 3-и сутки госпитализации

Площадь под кривой				
Область	SD	p	95% ДИ	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,645	0,047	0,002	0,552	0,737

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза развития ПЭП от причины развития ПН, составила $0,645 \pm 0,05$ с 95% ДИ: $0,552-0,737$ ($p = 0,002$). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,01$). Пороговое значение уровня мочевины плазмы крови пациентов на 3-и сутки стационарного лечения в точке «отсечения» (cut-off) равно 5,6 ммоль/л. При превышении порогового значения прогнозировали высокий риск развития ПЭП. Чувствительность и специфичность метода составили 70,2% и 71,3%, соответственно.

Таблица 3.9 – Логистический анализ зависимости риска развития ПЭП от уровня креатинина и мочевины плазмы крови

<i>Сроки госпитализации</i>	<i>Переменные в уравнении</i>					
	<i>Модель</i>	<i>B</i>	<i>SD</i>	<i>Вальд</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i>
<i>1-е сутки</i>	Креатинин	0,016	0,005	12,617	0,000	1,016
	Билирубин	-0,027	0,014	3,526	0,060	0,974
	Константа	-2,334	0,552	17,886	0,000	0,097
<i>3-е сутки</i>	Мочевина	0,097	0,039	6,270	0,012	1,102
	Константа	-1,641	,331	24,580	0,000	0,194

На основании приведенных данных провели логистический регрессионный анализ зависимости риска развития панкреатогенных церебральных нарушений и динамики уровня креатинина и мочевины крови пациентов с панкреонекрозом в первые 72 часа после госпитализации (табл. 3.9).

Исходя из полученных результатов, риск развития ПЭП может быть описан уравнениями: $p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$, z (1-е сутки) = $-2,33 - 0,03 * X_{\text{Билирубин}} + 0,02 * X_{\text{Креатинин}}$ или z (3-е сутки) = $-1,64 + 0,10 * X_{\text{Мочевина}}$, где p – вероятность развития ПЭП.

Полученные логистические регрессионные модели статистически достоверны ($p < 0,001$). Исходя из показателей регрессионных коэффициентов, уровни креатинина, билирубина и мочевины плазмы крови имели значимую связь с развитием ПЭП. Увеличение креатинина и снижение билирубина на 1 мкмоль/л в первые 24 часа госпитализации повышали шанс развития ПЭП на 1,6% и 2,7%, соответственно. При увеличении уровня мочевины на 3-и сутки госпитализации на 1 ммоль/л прогнозировали повышение риска ПЭП на 9,7% случаев. Специфичность и чувствительность моделей для 1-х суток госпитализации составили 70,1% и 73,4%, для 3-х суток – 72,4% и 76,1% соответственно. Значимость показателей общеклинического анализа крови (гемоглобин, гематокрит, лейкоцитоз) и коагулограммы (ПТИ, АЧТВ, фибриноген) для риска развития ПЭП не выявлена.

Динамика лабораторных показателей в период панкреатогенной энцефалопатии

При изучении динамики лабораторных показателей в период панкреатогенной энцефалопатии, которая манифестировала в среднем с третьих суток, были отмечены некоторые достоверные различия между больными с ПЭП и без этого осложнения.

У пациентов, течение заболевания которых не осложнилось ПЭП, уровень лейкоцитов крови к седьмым суткам нормализовался (Me (IQR) с $9,6 \times 10^9$ (6,8;12,5) до $7,7 \times 10^9$ (5,8;10,6), $p < 0,001$), тогда как у пациентов с ПЭП сохранялся лейкоцитоз (Me (IQR) с $9,4 \times 10^9$ (7,4;11,8) до $9,4 \times 10^9$ (7,5;12,7), $p = 0,583$). Уровень общего белка крови у пациентов без церебральных расстройств имел тенденцию к росту (Me (IQR) с 60 г/л (55;67) до 62,5 г/л (55;71), $p = 0,044$), а у пациентов с ПЭП напротив несколько снижался (Me (IQR) с 58,5 г/л (52;65) до 57 (52;68), $p = 0,369$). В остальных лабораторных показателях достоверных различий выявлено не было (табл. 3.10).

Таблица 3.10 – Сравнительный анализ динамики лабораторных показателей у пациентов с ПЭП и без нее с 3-х по 7-е сутки госпитализации

Показатель	Нет ПЭП			Есть ПЭП		
	3-е сутки, Me (IQR)	7-е сутки, Me (IQR)	p^*	3-е сутки, Me (IQR)	7-е сутки, Me (IQR)	p^*
Нб, г/л	128 (116;140)	124 (110;135)	<0,001	127,5 (116;144)	116 (105;126)	<0,001
Нт, %	38 (34;42)	36 (32;39,5)	0,008	39 (32;43)	33 (30;38)	0,001
Лейкоциты, 10^9	9,6 (6,8;12,5)	7,7 (5,8;10,6)	<0,001	9,4 (7,4;11,8)	9,4 (7,5;12,7)	0,583
Тромбоцитемия, 10^9	187 (132;247)	237 (185;331)	<0,001	170 (121;213)	208 (162;262)	0,014
ПТИ, %	85 (75;89)	86 (78;95)	1,000	82 (65;94)	79 (70;80)	0,655
АЧТВ, сек	34 (29;40)	34 (28;41)	0,828	35 (31;38)	37 (33;44)	0,115
Фибриноген, г/л	4 (3;5)	4 (3,4;4,5)	0,360	4 (3,5;4,5)	4 (3,9;4,5)	0,595
Амилаза, ЕД/л	146 (72;241)	87 (65;98)	<0,001	155 (60;285)	96 (73;111)	<0,001
Мочевина, ммоль/л	5 (3,7;7)	4 (3;5)	<0,001	7 (4,6;11)	5 (3,3;8)	0,005
Креатинин,	89 (74;107)	84 (73;101)	0,019	92 (73;131)	86 (71;112)	0,030

МКМОЛЬ/Л						
Общий билирубин, МКМОЛЬ/Л	15 (10;27,3)	10 (8;15)	<0,001	14,5 (10;21,3)	11 (9;17)	0,004
Общий белок, Г/Л	60 (55;67)	62,5 (55;71)	0,044	58,5 (52;65)	57 (52;68)	0,369
Глюкоза, ММОЛЬ/Л	5,6 (4;6,8)	5,1 (4;6,8)	0,955	5,8 (3,9;7,8)	6,8 (5,2;11)	0,060

Примечание: * - критерий Вилкоксона

Показатели динамического мониторинга лабораторных данных второй недели госпитализации приведены в таблице 3.11. Отмечено, что у пациентов без панкреатогенной энцефалопатии медиана уровня лейкоцитов крови оставалась в пределах референтных значений (Me (IQR) с $7,7 \times 10^9$ (5,8;10,6) до $7,2 \times 10^9$ (5,7;9,4), $p=0,003$), тогда как у пациентов с ПЭП она достигала нормы лишь к концу второй недели (Me (IQR) с $9,4 \times 10^9$ (7,5;12,7) до $7,8 \times 10^9$ (6,5;10,9), $p=0,066$). Также выявлена разница в динамике АЧТВ у пациентов с ПЭП (Me (IQR) с 37 секунд (33;44) до 34 секунд (27;42), $p=0,747$) и без этого осложнения (Me (IQR) с 34 секунд (28;41) до 30 секунд (26;35), $p=0,033$).

Таблица 3.11 – Сравнительный анализ динамики лабораторных показателей у пациентов с ПЭП и без нее с 7-х по 14-е сутки госпитализации

Показатель	Нет ПЭП			Есть ПЭП		
	7-е сутки, Me (IQR)	14-е сутки, Me (IQR)	p^*	7-е сутки, Me (IQR)	14-е сутки, Me (IQR)	p^*
Нв, г/л	124 (110;135)	119 (102;131)	0,115	116 (105;126)	116 (105;120)	0,071
Нт, %	36 (32;39,5)	34,5 (30;40)	0,683	33 (30;38)	32,5 (30;35)	0,191
Лейкоциты, 10^9	7,7 (5,8;10,6)	7,2 (5,7;9,4)	0,003	9,4 (7,5;12,7)	7,8 (6,5;10,9)	0,066
Тромбоцитемия, 10^9	237 (9185;331)	313 (242;392)	0,007	208 (162;262)	331 (255;452)	0,001
АЧТВ, сек	34 (28;41)	30 (26;35)	0,033	37 (33;44)	34 (27;42)	0,747
Фибриноген, г/л	4 (3,4;4,5)	3,5 (3,3;4,5)	0,159	4 (3,9;4,5)	4 (3,5;4)	0,466
Мочевина, ММОЛЬ/Л	4 (3;5)	4 (3;6)	0,694	5 (3,3;8)	4,7 (2,7;6)	0,399

Креатинин, мкмоль/л	84 (73;101)	86 (70;104)	0,427	86 (71;112)	89 (75,5;104)	0,647
Общий билирубин, мкмоль/л	10 (8;15)	9 (7;14)	<0,001	11 (9;17)	9,5 (7;11,8)	0,001
Общий белок, г/л	62,5 (55;71)	67 (62;73)	<0,001	57 (52;68)	64 (60;71)	0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,1 (4;6,8)	5 (4,3;6,6)	0,113	6,8 (5,2;11)	6 (4,3;8,4)	0,186

Примечание: * - критерий Вилкоксона

Динамика лабораторных показателей пациентов в период ПЭП представлена на рисунке 3.10.

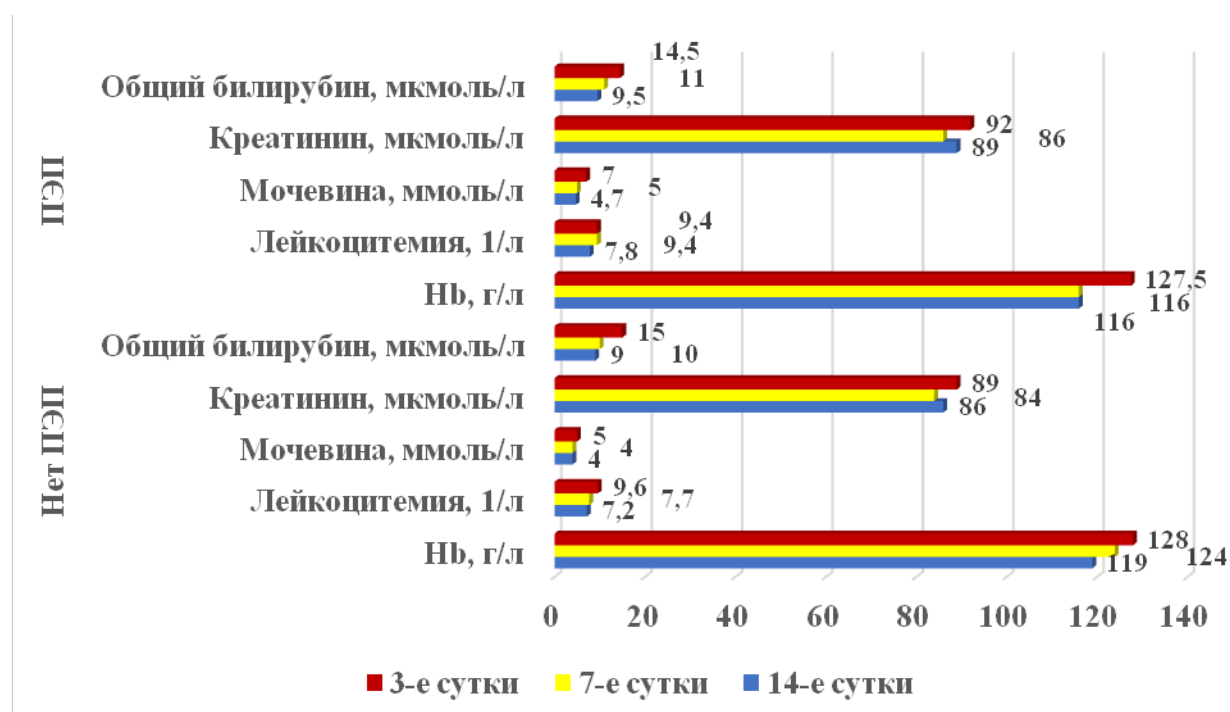


Рисунок 3.10 – Динамика лабораторных показателей с 3-х по 14-е сутки у пациентов с панкреатогенной энцефалопатией и без нее

Динамика лабораторных показателей в период после панкреатогенной энцефалопатии

При сравнительном анализе лабораторных данных пациентов в период третьей недели госпитализации значительных отличий между группами с ПЭП и без этого осложнения было меньше (табл. 3.12).

Была выявлена корреляция «почечных» маркеров и вероятности развития панкреатогенной энцефалопатии. При превышении уровня мочевины крови более 5,2 ммоль/л в первые сутки или более 5,6 ммоль/л к третьим суткам госпитализации вероятность развития ПЭП значительно возросла (чувствительность и специфичность метода составили 70,2% и 71,3%, соответственно).

Таблица 3.12 – Сравнительный анализ динамики лабораторных показателей у пациентов с ПЭП и без нее с 14-х по 21-е сутки госпитализации

Показатель	Нет ПЭП			Есть ПЭП		
	14-е сутки, Me (IQR)	21-е сутки, Me (IQR)	<i>p</i> *	14-е сутки, Me (IQR)	21-е сутки, Me (IQR)	<i>p</i> *
Нб, г/л	119 (102;131)	112 (90;125)	0,525	116 (105;120)	112 (95,5;126)	0,374
Нт, %	34,5 (30;40)	31 (27,5;36)	0,136	32,5 (30;35)	33,5 (24;37)	0,758
Лейкоциты, 10 ⁹	7,2 (5,7;9,4)	7,4 (5,6;9,5)	0,006	7,8 (6,5;10,9)	6,8 (5,7;8,6)	0,114
Тромбоцитемия, 10 ⁹	313 (242;392)	266 (233,5;409,5)	0,550	331 (255;452)	326,5 (193,5;353)	0,463
АЧТВ, сек	30 (26;35)	32 (27;37)	0,573	34 (27;42)	33 (27;39,5)	0,859
Фибриноген, г/л	3,5 (3,3;4,5)	4 (3,4;4,1)	0,828	4 (3,5;4)	3,8 (3;4,5)	0,892
Мочевина, ммоль/л	4 (3;6)	4 (3;6)	0,148	4,7 (2,7;6)	4 (3;6,3)	0,507
Креатинин, мкмоль/л	86 (70;104)	89 (69;101)	0,575	89 (75,5;104)	88,5 (72;111)	0,513
Общий билирубин, мкмоль/л	9 (7;14)	9,8 (7;12)	0,983	9,5 (7;11,8)	8,5 (6,8;11)	0,021
Общий белок, г/л	67 (62;73)	69 (62,5;75,5)	0,018	64 (60;71)	69,5 (59;73,5)	0,706
Глюкоза, ммоль/л	5 (4,3;6,6)	4,9 (4,4;6)	0,131	6 (4,3;8,4)	5,8 (4;7)	0,691

Примечание: * - критерий Вилкоксона

Такое же влияние оказывал высокий уровень креатинина крови (более 93,5 мкмоль/л) в первые 24 часа. Динамическое нарастание этих показателей к третьим суткам имело прямое отношение к вероятности развития церебральных нарушений: при увеличении креатинина на 1 мкмоль/л повышался риск ПЭП на 1,6%, а мочевины на 1 ммоль/л - на 9,7%. Отметим обратную связь уровня общего билирубина на вероятность развития церебральных расстройств: при снижении на 1 мкмоль/л, вероятность ПЭП увеличивалась на 2,7%.

3.3. Сравнительный анализ частоты развития органной дисфункции у пациентов в группах исследования

Частота и характер развития органных дисфункций представлены в таблице 3.13. Манифестация органных нарушений в среднем происходила в первые 24 часа после поступления. Длительность варьировала от двух до пяти суток. Чаще других в исследуемых группах встречалась кишечная и сердечно-сосудистая недостаточность – 336 (78,3%) и 242 (56,4%) случая. Дыхательная, почечная и печеночная дисфункции встречались несколько реже – у 191 (44,5%), 181 (42,2%) и 122 (28,4%) пациентов соответственно. Представленные системные нарушения являются как выборкой из полиорганных поражений (383 (89,3%) случая), так и моновариантами органных дисфункций (46 (10,7%) случаев).

Таблица 3.13 – Характеристика отдельных органных дисфункций у пациентов групп исследования

<i>Тип дисфункции</i>	<i>Частота развития n (%)</i>	<i>Сроки дебюта, сутки Me (IQR)</i>	<i>Длительность, сутки Me (IQR)</i>
Сердечно-сосудистая	242 (56,4)	1 (1;1,25)	3 (1;3)
Дыхательная	191 (44,5)	1 (1;3)	3 (2;4)
Печеночная	122 (28,4)	1 (1;3)	5 (3;14)
Почечная	181 (42,2)	1 (1;3)	3 (2;11)

Кишечная	336 (78,3)	1 (1;3)	2 (1;3)
----------	------------	---------	---------

В таблице 3.14 приведена зависимость развития органных нарушений от триггера панкреонекроза. Алкогольный генез достоверно чаще влиял на развитие кишечной дисфункции (144 (84,7%) против 192 (74,1%), ОШ =1,93, ДИ 1,164-3,210, $p=0,012$) и на вероятность дисфункции нескольких систем организма (159 (93,5%) против 224 (86,5%), ОШ=1,18, ДИ 0,659-2,122, $p=0,025$). Нарушение дыхательной, печеночной, почечной и сердечно-сосудистой систем достоверно не зависело от этиологии заболевания.

Таблица 3.14 – Частота развития органной/полиорганной недостаточности у пациентов с алкоголь-ассоциированным и неалкогольным панкреонекрозом

Тип дисфункции	Частота развития, n (%)		p*
	ААПН, n = 170	НАПН, n = 259	
Сердечно-сосудистая	104 (61,2)	138 (53,3)	0,112
Дыхательная	85 (50,0)	106 (40,9)	0,074
Печеночная	121 (71,2)	186 (71,8)	0,913
Почечная	70 (41,2)	111 (42,9)	0,765
Кишечная	144 (84,7)	192 (74,1)	0,012
Полиорганная	159 (93,5)	224 (86,5)	0,025

Примечание: * - точный критерий Фишера (двусторонний)

У пациентов, течение заболевания которых осложнилось панкреатогенной энцефалопатией, системные дисфункции развивались достоверно чаще (табл. 3.15).

Таблица 3.15 – Частота развития органной/полиорганной недостаточности у пациентов с ПЭП и без нее

Тип дисфункции	Частота развития, n (%)		p*
	Есть ПЭП, n = 102 (23,8)	Нет ПЭП, n = 327 (76,2)	
Сердечно-сосудистая	68 (66,7)	174 (53,2)	0,022
Дыхательная	80 (78,4)	111 (33,9)	<0,001

Печеночная	85 (83,3)	222 (67,9)	0,003
Почечная	53 (52,0)	128 (39,1)	0,029
Кишечная	93 (91,2)	243 (74,3)	<0,001
Полиорганная	100 (98,0)	283 (86,5)	<0,001

Примечание: * - точный критерий Фишера (двусторонний)

Кишечная недостаточность развилась у 93 (91,2%) пациентов с ПЭП и 283 (86,5%) без когнитивных расстройств (ОШ=3,57, ДИ 1,712-7,460, $p<0,001$). Печеночная у 85 (83,3%) и 222 (67,9%) больных (ОШ=2,36, ДИ 1,329-4,210, $p<0,001$) и дыхательная в 80 (78,4%) и 111 (33,9%) случаях соответственно (ОШ=7,07, ДИ 4,169-12,038, $p<0,001$). Сердечно-сосудистая дисфункция была у 68 (66,7%) больных с ПЭП и у 174 (53,2%) без ПЭП (ОШ=1,75, ДИ 1,098-2,816, $p=0,022$). Почечная недостаточность у 53 (52%) и 128 (39,1%) соответственно (ОШ=1,68, ДИ 1,070-2,644, $p=0,029$).

Мультиорганные нарушения развились у 98% (n=100) пациентов с панкреатогенной энцефалопатией и у 86,5% (n=283) больных, течение заболевания которых не осложнилось ПЭП (ОШ=7,77, ДИ 1,824-33,212, $p<0,001$) (рис. 3.11).

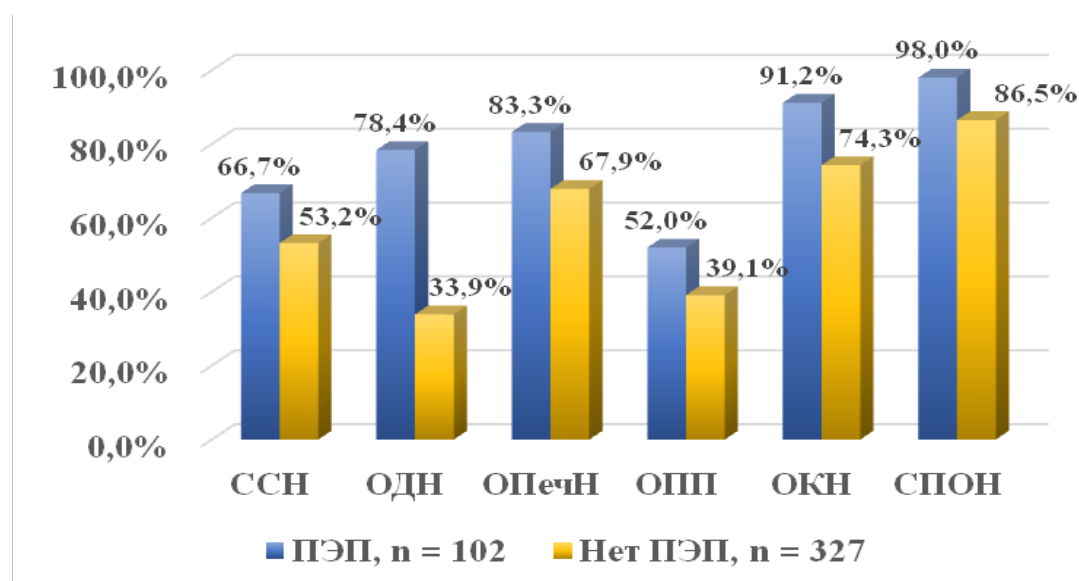


Рисунок 3.11 – Частота развития органной/полиорганной недостаточности у пациентов группы сравнения (с ПЭП и без ПЭП)

Клинический пример.

Пациент О., 38 лет, история болезни №19769, доставлен в ГУЗ КБ СМП №7 в срочном порядке 21.08.2014 г в 17 ч. 20 мин. Направительный диагноз: Язвенная болезнь желудка, болевой синдром. При поступлении жалобы на постоянные ноющие боли в верхней половине живота, тошноту, рвоту. Заболел накануне, после приема алкоголя появились вышеописанные симптомы. Из анамнеза известно, что в течение нескольких лет болеет вирусным гепатитом В.

При первичном осмотре состояние средней степени тяжести, пациент в сознании, ориентирован, активен. Нормостеник, удовлетворительного питания. Кожа и видимые слизистые обычной окраски. Патологии со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем органов не выявлено. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот симметричный, не вздут, пальпаторно: мягкий, болезненный в верхних отделах, симптомы Керте, Мейо-Робсона положительные, перитонеальных симптомов нет.

При поступлении выполнено ЭГДС (эрозивный гастродуоденит), УЗИ органов брюшной полости (диффузные изменения в структуре печени и ПЖ, небольшое количество жидкости в проекции малого таза), рентгенография органов брюшной полости (частичный пневматоз петель толстой кишки), лабораторные анализы крови (лейкоциты $11,5 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 163 г/л, эритроциты $4,7 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрит 48%, глюкоза 7,6 ммоль/л) и мочи (диастаза 2610 ЕД/л). На основании полученных данных установлен диагноз: Острый панкреатит. Пациент был госпитализирован в хирургическое отделение, где было назначено лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по лечению острого панкреатита.

На фоне проводимого лечения утром 22.08.2014 г. отрицательная динамика в виде нарастания болевого синдрома, появления симптомов раздражения брюшины. На контрольном УЗИ органов брюшной полости: ПЖ четко не визуализируется, увеличенный желчный пузырь (147×56 мм), расширение гепатикохоледоха до 8 мм, небольшое количество жидкости в

брюшной и плевральных полостях. Лабораторно: лейкоцитоз $10,7 \cdot 10^9/\text{л}$, эритроциты $3,9 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 136 г/л, гематокрит 40%, амилаза крови 418,9 ЕД/л, общий билирубин 72 мкмоль/л (прямая фракция 57 мкмоль/л).

Принято решение о проведении санационной лапароскопии. По данным лапароскопии, выполненной 22.08.2014 в 11:00, в брюшной полости до 150 мл бурого выпота (аспирация, определение концентрации амилазы – 3500 ЕД/л). Желчный пузырь напряжен. В проекции ПЖ инструментально определяется плотный инфильтрат. Бляшек стеатонекроза не выявлено. Учитывая признаки желчной гипертензии при дооперационном УЗИ, механической желтухи, интраоперационно напряженный желчный пузырь с целью декомпрессии желчевыводящих путей выполнена холецистостомия. Установлены улавливающие дренажи в правое и левое поддиафрагмальные пространства и малый таз. Блокада круглой связки печени 0,25% раствором новокаина в объеме 60 мл. Швы на рану. Эндоскопически установлен назоинтестинальный зонд. На основании результатов лапароскопии установлен диагноз: Геморрагический панкреонекроз. Разлитой ферментативный перитонит.

После выполнения оперативного вмешательства в 12:20 пациент был переведен в реанимационное отделение для проведения интенсивной терапии. При поступлении пациент в сознании, адекватен, ориентирован. Оценка по шкале SOFA 3 балла. Тест САМ-ICU отрицательный. Назначено лечение: инфузионная терапия (до 5 литров в первые сутки, с дальнейшей коррекцией), анальгетики (НПВС), антибактериальная профилактика (цефтриаксон 2 г/сут, метрогил 1,5 г/сут), гастропротектор (омепразол 80 мг/сут), ингибитор секреции ПЖ (октрид 0,3 мг/сут), антипротеазная терапия (Гордокс 1 млн. ед/сут, 5-фторурацил 250 мг/сут, аминокaproновая кислота 10 г/сут, до нормализации уровня амилазы), антиоксидантная терапия (цитофлавин 10 мл/сут, мексидол 400 мг/сут), антикоагулянт (эноксапарин 80 мг/сут).

Через 10 часов после поступления в реанимационное отделение у пациента появились клинические симптомы панкреатогенной энцефалопатии (бред,

беспокойство, дезориентация), которые потребовали применения седативной терапии (диазепам 20 мг, тиопентал натрия 300 мг). Тест САМ-ICU положительный. В дальнейшем, с третьих суток госпитализации, течение заболевания осложнилось развитием полиорганной дисфункции с превалированием почечной (повышение уровня мочевины и креатинина крови до 16 ммоль/л и 136 мкмоль/л соответственно, снижение диуреза менее 50 мл/час), печеночной (повышение уровня общего билирубина до 43 мкмоль/л в основном за счет непрямой фракции, а также уровня трансаминаз: АЛАТ – 67 ЕД/л, АСАТ – 91 ЕД-л) и дыхательной недостаточности (снижение индекса PaO_2/FiO_2 менее 400), что потребовало расширения интенсивной терапии, направленной на коррекцию возникших осложнений. Учитывая клинику динамической кишечной непроходимости, дополнительно назначены ингибитор холинэстеразы (прозерин 500 мкг 3 раза в сутки) и центральный антагонист дофаминовых рецепторов (метоклопрамид 30 мг в сутки) с целью стимуляции моторики ЖКТ.



Рисунок 3.12 – Холефистулография на вторые сутки после постановки ЛХС (желчный пузырь 10×4 см, однородный. Внутривеночные протоки расширены до 0,8 см. Эвакуация в двенадцатиперстную кишку неполная).

В течение всей госпитализации в отделении интенсивной терапии проводился динамический лабораторно-инструментальный контроль. По улавливающим дренажам из брюшной полости выделялось до 10-15 мл серозно-геморрагического отделяемого в сутки. По холецистостоме дебет до 300 мл желчи в сутки

На фоне проведения интенсивной терапии к третьим суткам купированы явления дыхательной недостаточности (индекс PaO_2/FiO_2 более 400). К третьим суткам нормализовался уровень амилаземии и маркеров почечного повреждения (мочевина крови – 6 ммоль/л, креатинин – 104 мкмоль/л). Учитывая разрешившийся парез ЖКТ к третьим суткам начато энтеральное питание через назоюнальный зонд специальными сбалансированными смесями. На пятые сутки проведения интенсивной терапии нивелированы симптомы печеночной недостаточности (нормализовались уровни билирубина и трансаминаз). Ежедневно проводилась оценка ментального статуса пациента с помощью шкалы САМ-ICU. Отрицательная оценка теста была достигнута 28.09.2014 г., что соответствовало шестым суткам лечения в отделении реанимации. Таким образом, длительность симптомов ПЭП составила шесть суток.

Во время лечения в реанимационном отделении пациенту неоднократно выполнялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости с целью динамического контроля парапанкреатического инфильтрата и определения показаний для дополнительного оперативного лечения. Таких показаний выявлено не было, лабораторные признаки гнойно-септического процесса в парапанкреатической клетчатке также отсутствовали (отрицательный прокальцитониновый тест, нормальные показатели лейкоцитов и палочко-ядерных нейтрофилов).

В дальнейшем, на восьмые сутки госпитализации, 29.08.2014 г. пациент был переведен в хирургическое отделение для продолжения лечения. На 14 сутки, после выполнения контрольной фистулографии, была удалена

холецистостома (дренаж в области устья желчного пузыря, желчный пузырь 8×3 см, желчные протоки не расширены, эвакуация в двенадцатиперстную кишку удовлетворительная). К 19 суткам стационарного лечения 08.09.2014 г. были выявлены симптомы присоединения бактериального компонента: лейкоцитоз $19,3 \times 10^9/\text{л}$, 8% палочко-ядерных нейтрофилов, скорость оседания эритроцитов 61 мм. На контрольном УЗИ органов брюшной полости: над проекцией тела и хвоста ПЖ анэхогенное образование $98 \times 20 \times 32$ мм. В проекции ворот селезенки два гипоэхогенных участка $68 \times 23 \times 25$ мм и $34 \times 23 \times 30$ мм, свободной жидкости в брюшной полости нет. Выполнено вскрытие, дренирование сальниковой сумки из минидоступа, получено 80 мл густого гноя, эвакуированы мелкие секвестры (бакпосев – *e. coli* 10^6 КОЕ/мл).

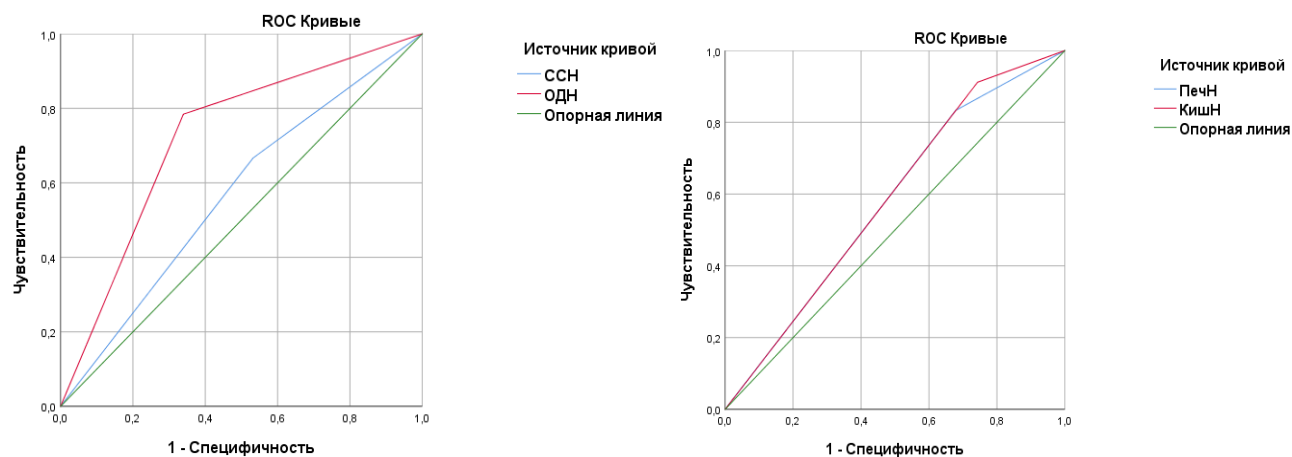
После выполнения оперативного вмешательства пациент проходил лечение в хирургическом отделении. В процессе лечения симптомов панкреатогенной энцефалопатии, а также других органных дисфункций зафиксировано не было. Признаков гнойно-септических осложнений также не было.

На 57 сутки пациент был выписан из стационара с соответствующими рекомендациями. Заключительный диагноз: Геморрагический панкреонекроз. Диффузный ферментативный перитонит. Двусторонний гидроторакс. Абсцесс сальниковой сумки. Полиорганная недостаточность. Вирусный гепатит В.

Был проведен ROC-анализ для определения влияния тех или иных органных нарушений на вероятность развития панкреатогенной энцефалопатии (рис. 3.13).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза развития ПЭП в случае диагностирования сердечно-сосудистой, острой дыхательной, печеночной и кишечной дисфункций составили $0,567 \pm 0,03$ с 95% ДИ: 0,505-0,630 ($p = 0,040$), $0,722 \pm 0,03$ с 95% ДИ: 0,667-0,778 ($p < 0,001$), $0,577 \pm 0,03$ с 95% ДИ: 0,516-0,638 ($p = 0,018$) и $0,584 \pm 0,03$ с 95% ДИ: 0,525-0,644 ($p = 0,030$), соответственно. Полученные модели были статистически значимыми

($p < 0,05$), доказывали, что риск развития ПЭП достоверно повышался при развитии каждой из этих видов дисфункций.



Ковариата	Площадь под кривой				
	Область	SD	p	95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
ССН	0,567	0,032	0,040	0,505	0,630
ОДН	0,722	0,028	0,000	0,667	0,778
ПечН	0,577	0,031	0,018	0,516	0,638
КишН	0,584	0,030	0,010	0,525	0,644

ССН – сердечно-сосудистая недостаточность, *ОДН* – острая дыхательная недостаточность, *ПечН* – печеночная недостаточность, *КишН* – кишечная недостаточность.

Рисунок 3.13 – ROC-анализ зависимости риска ПЭП от развития органной дисфункции

Проведен логистический регрессионный анализ влияния коморбидной патологии на риск развития полиорганной недостаточности (табл. 3.16).

Таблица 3.16 – Зависимость риска развития синдрома полиорганной недостаточности от индекса коморбидности Чарльсона у пациентов с ОДП

Переменные в уравнении						
Модель	<i>B</i>	<i>SD</i>	Вальд	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i>	95% ДИ
Индекс коморбидности	0,137	0,081	2,815	0,033	1,146	1,02-1,35

Чарльсона						
Константа	1,766	0,249	50,228	0,000	5,848	

Риск развития полиорганной недостаточности (ПОН) может быть описан уравнениями: $p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$, $z = 1,77 + 0,14 * X_{ИКЧ}$, где p – вероятность развития ПОН, $X_{ИКЧ}$ – значения индекса коморбидности Чарльсона.

Полученная логистическая регрессионная модель явилась статистически достоверной ($p < 0,001$). Исходя из показателя регрессионного коэффициента, значения индекса коморбидности Чарльсона имеют прямую связь с вероятностью развития синдрома полиорганной недостаточности. Увеличение индекса на 1 у.е. повышало шанс развития ПОН на 13,7% случаев. Специфичность и чувствительность модели составили 72,8% и 71,3%, соответственно. Такой зависимости для шкалы ASA не выявлено.

Была определена зависимость возникновения полиорганных нарушений от триггера панкреонекроза (табл. 3.17).

Таблица 3.17 – Зависимость риска развития синдрома полиорганной недостаточности от причины заболевания

<i>Переменные в уравнении</i>						
<i>Модель</i>	<i>B</i>	<i>SD</i>	<i>Вальд</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i>	<i>95% ДИ</i>
ААПН	0,375	0,313	1,436	0,023	1,456	1,03-2,69
Константа	1,906	0,228	69,592	0,000	6,727	

Риск развития полиорганной недостаточности может быть описан уравнениями: $p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$, $z = 1,77 + 0,14 * X_{ААПН}$, где p – вероятность развития ПЭП, $X_{ААПН}$ – алкоголь-ассоциированный ПН (1 – да, 0 – нет).

Полученная логистическая регрессионная модель явилась статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из показателей регрессионного коэффициента, алкоголь-ассоциированный ПН повышает риск развития ПОН у пациентов на 37,5% случаев, по сравнению с больными неалкогольным ПН. Специфичность и чувствительность модели составили 75,3% и 70,0%, соответственно.

Резюмируя, можно отметить, что манифестация системных нарушений происходила в I фазу панкреонекроза, в среднем в первые 24 часа. Риск развития кишечной дисфункции возрастал при алкогольном генезе панкреонекроза. На вероятность развития других системных нарушений этиология заболевания не влияла. При ААПН повышался риск развития множественной органной дисфункции. Помимо этого, риск развития полиорганной недостаточности возрастал параллельно увеличению индекса коморбидности Чарльсона, а также значительно повышался при алкоголь-ассоциированном панкреонекрозе.

У пациентов с ПЭП вероятность развития сердечно-сосудистой ($p=0,022$), дыхательной ($p<0,001$), печеночной ($p=0,003$), почечной ($p=0,029$), кишечной ($p<0,001$) дисфункции, а также сочетанных органных нарушений ($p<0,001$), была значительно выше, чем у пациентов без церебральных расстройств. Вместе с тем риск развития панкреатогенной энцефалопатии достоверно повышался при развитии любой органной дисфункции (сердечно-сосудистой – $p=0,04$, дыхательной – $p<0,001$, печеночной – $p=0,018$, кишечной – $p=0,03$) за исключением почечной ($p>0,05$).

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ МЕТОДОВ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ ПАНКРЕОНЕКРОЗА, ОСЛОЖНЕННОГО ПАНКРЕАТОГЕННОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Пациентам, течение панкреонекроза которых осложнилось ПЭП, достоверно чаще требовалось применение седативных препаратов (ОШ=7,27, 95 % ДИ 4,244-12,510, $p<0,001$). Вместе с тем, пациентам с проявлениями панкреатогенной энцефалопатии чаще требовалось лечение антиоксидантными препаратами (ОШ=1,64, ДИ 1,041-2,577, $p=0,037$) и гепатопротекторами (ОШ=1,77, 95% ДИ 1,100-2,862, $p=0,023$).

Таблица 4.1 – Распределение пациентов с ПН по характеру интенсивной терапии

Компонент интенсивной терапии	Группы сравнения n (%) (N=429)		p
	Нет ПЭП, n=327 (76,2)	ПЭП, n=102 (23,8)	
Ингибиторы протеаз	214 (65,4)	67 (65,7)	1,000
Сандостатин	251 (76,8)	77 (75,5)	1,000
Фторурацил	51 (15,6)	12 (11,8)	0,423
Спазмолитики	301 (92,0)	91 (89,2)	0,419
Антиоксиданты	121 (37,0)	50 (49,0)	0,037
Гепатопротекторы	82 (25,1)	38 (37,3)	0,023
Ингибиторы протонной помпы	317 (96,9)	98 (96,1)	1,000
Транексам/АКК	207 (63,3)	62 (60,8)	0,641
Иммуномодуляторы	56 (17,1)	14 (13,7)	0,448
Седативные препараты	32 (9,8)	45 (44,1)	<0,001
Наркотические анальгетики	90 (27,5)	37 (36,3)	0,106
НПВС	315 (96,3)	101 (99,0)	0,317
Парацетамол	124 (37,9)	39 (38,2)	1,000
Антибиотикотерапия	327 (100,0)	102 (100,0)	1,000
Энтеральное питание	327 (100,0)	80 (78,4)	-
Раннее начало (в первые 3 суток) энтерального питания	192 (58,7)	19 (18,6)	<0,001

Различий в медикаментозной терапии другими группами препаратов между пациентами с ПЭП и без этого осложнения не выявили. В группе без панкреатогенных церебральных нарушений раннее (до 3-х суток) начало энтерального питания осуществляли чаще (ОШ=6,21, 95% ДИ 3,586-10,789, $p<0,001$). Распределение пациентов с ПН по характеру интенсивной терапии представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.2 – Частота применения лекарственных средств у пациентов гнойным и стерильным панкреонекрозом

Компонент интенсивной терапии	Группа сравнения n (%) (N=429)		p
	Нет ИПН, n=354	ИПН, n=75	
Ингибиторы протеаз	233 (65,8)	48 (64,0)	0,790
Октреотид	276 (78,0)	52 (69,3)	0,133
Фторурацил	57 (16,1)	6 (8,0)	0,075
Спазмолитики	327 (92,4)	65 (86,7)	0,117
Антиоксиданты	132 (37,3)	39 (52,0)	0,020
Гепатопротекторы	89 (25,1)	31 (41,3)	0,007
Ингибиторы протонной помпы	342 (96,6)	73 (97,3)	1,000
Транексамовая/аминокапроновая кислота	219 (61,9)	50 (66,7)	0,511
Иммуномодуляторы	45 (12,7)	25 (33,3)	<0,001
Седативные препараты	59 (16,7)	18 (24,0)	0,138
Наркотические анальгетики	96 (27,1)	31 (41,3)	0,018
НПВП	344 (97,2)	72 (96,0)	1,000
Парацетамол	126 (35,6)	37 (49,3)	0,036
Энтеральное питание	334 (94,4)	73 (97,3)	0,395
Раннее (начало в первые трое суток) энтеральное питание	177 (50,0)	34 (45,3)	0,525

Также были отмечены различия в медикаментозной терапии между пациентами, течение заболевания у которых осложнилось гнойно-септическими осложнениями и пациентами со стерильным панкреонекрозом. У пациентов,

которым для купирования болевого синдрома требовалось применение наркотических анальгетиков, инфекционные осложнения встречались более часто (ОШ=1,89, 95% ДИ 1,124-3,191, $p=0,018$). Пациентам с инфицированным панкреонекрозом достоверно чаще требовалось назначение антиоксидантов (ОШ=1,82, 95% ДИ 1,097-3,026, $p=0,02$), гепатопротекторов (ОШ=2,09, 95% ДИ 1,242-3,544, $p=0,007$) и парацетамола с целью антипирексии (ОШ=1,76, 95% ДИ 1,061-2,928, $p=0,036$). Достоверных различий по остальным основным направлениям медикаментозной терапии не получили (табл. 4.2).

Инфекционные осложнения у пациентов с ПЭП развивались чаще, по сравнению с группой больных без церебральных расстройств (20,6% vs 16,5%), однако достоверных различий выявлено не было (рис. 4.1)

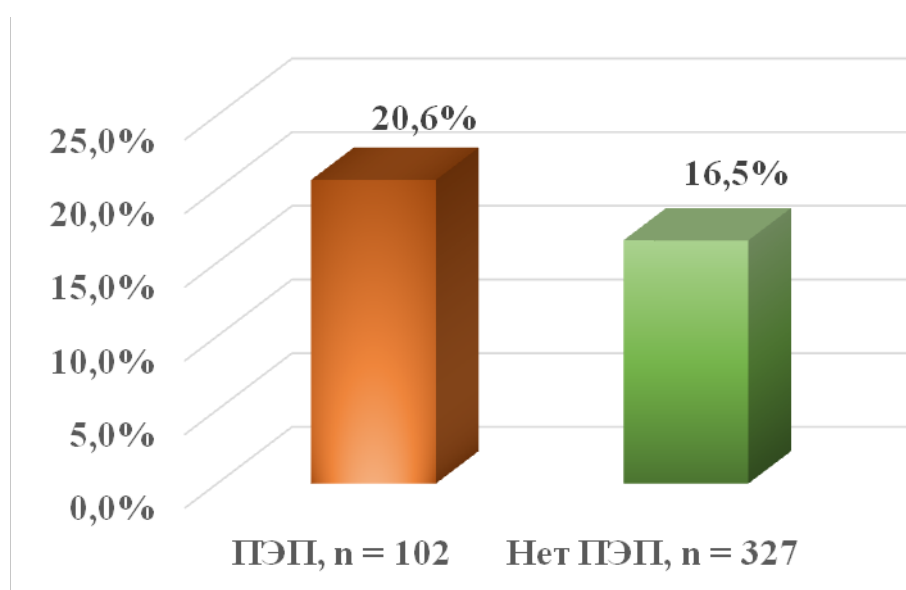


Рисунок 4.1 – Частота развития инфицированного панкреонекроза у пациентов с и без ПЭП ($p = 0,371$)

Клинический пример.

Пациент К., 31 года, история болезни № 21820, доставлен в ГУЗ КБ СМП №7 в срочном порядке 08.10.2015 г. в 10:00. Направительный диагноз: Острый панкреатит. При поступлении предъявляет жалобы на сильные боли в верхних отделах живота с иррадиацией в спину, тошноту, неоднократную рвоту, сухость во рту. Заболел накануне, когда после длительного употребления

алкоголя (более 5 суток), приема жирной, жареной пищи появились вышеуказанные жалобы.

При первичном осмотре состояние средней степени тяжести. В сознании, ориентирован. Гиперстеник, степень питания – ожирение II степени. Кожные покровы обычной окраски. Патологии со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем органов не выявлено. Язык чистый, сухой. Живот симметричный, вздут, пальпаторно напряженный, болезненный в верхних отделах. Пульсация а. *abdominis* не определяется. Симптомы раздражения брюшины положительные. Желчный пузырь не пальпируется.

Лабораторные показатели крови: лейкоциты $16,5 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $5,2 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 170 г/л, гематокрит 50%, амилаза крови 362 ЕД/л, билирубин крови 131 мкмоль/л (прямая фракция 99 мкмоль/л). УЗИ органов брюшной полости: печень 189×80 мм, контуры ровные, эхогенность повышена, структура однородная; желчный пузырь 152×58 мм, толщина стенок 2 мм; желчные протоки не визуализируются; ПЖ $51 \times 19 \times 30$ мм с нечеткими контурами, сниженной эхогенностью; в воротах селезенки визуализируется анэхогенный участок 70×18 мм; определяется свободная жидкость в небольшом количестве (до 100 мл), выраженный пневматоз кишечника; заключение: острый панкреатит, панкреонекроз?, ферментативный перитонит.

На основании полученных данных установлен диагноз: Острый панкреатит. Панкреонекроз. Ферментативный перитонит. Пациент госпитализирован в хирургическое отделение. Учитывая клиническую картину острого деструктивного панкреатита, ферментативного перитонита, наличия жидкости в брюшной полости при УЗИ больному в 13:00 выполнена санационная лапароскопия. Во время хирургического вмешательства выявлено: в брюшной полости около 100 мл геморрагического выпота (аспирирован, анализ на амилазу – 3077 ЕД/л), видимые петли кишечника дилатированы, желчный пузырь напряжен, сероза не изменена, бляшек стеатонекроза нет, в проекции

ПЖ инструментально определяется плотный инфильтрат. Учитывая признаки желчной гипертензии, механической желтухи и наличие напряженного желчного пузыря с целью декомпрессии желчевыводящих путей выполнена холецистостомия. Установлены дренажи в поддиафрагмальные пространства и малый таз, выполнена блокада круглой связки печени 40 мл 0,5% раствором новокаина. Диагноз: Геморрагический панкреонекроз. Диффузный ферментативный перитонит.

Для проведения интенсивной терапии пациент переведен в реанимационное отделение. При поступлении состояние тяжелое (SOFA 5 баллов), в сознании, адекватен, ориентирован. Тест САМ-ICU отрицательный. Лабораторно отмечается повышение уровня лейкоцитов - $13,7 \times 10^9$, палочко-ядерные нейтрофилы 19%, гемоглобин 180 г/л, гематокрит 54%, мочевины крови 12,1 ммоль/л креатинин 230 мкмоль/л, АСАТ 77,5 ЕД/л, АЛАТ 50 ЕД/л, коагулограмма и уровень электролитов крови в пределах референтных значений. Назначена стандартная терапия направленная на коррекцию водно-электролитных нарушений, купирование болевого синдрома, профилактику бактериальных осложнений, подавление секреторной активности желудка и ПЖ, снижение патологического действия активированных протеаз ПЖ выброшенных в кровяное русло, профилактику тромбоэмболических осложнений, подавление активных форм кислорода.

На фоне проводимой терапии утром 10.10.2015 г. у пациента появились симптомы панкреатогенной энцефалопатии (дезориентирован, возбужден, неадекватно реагирует на окружающую обстановку). Тест САМ-ICU положительный. Дополнительно назначены седативные препараты (бензодиазепины, нейролептики). В последующие сутки у пациента развилась развернутая клиника мультиорганной недостаточности: острое почечное повреждение (снижение диуреза менее 30 мл в час, повышением мочевины и креатинина крови до 21 ммоль/л и 154 мкмоль/л соответственно), ОРДС (снижение индекса PaO_2/FiO_2 менее 350), сердечно-сосудистая

недостаточность, потребовавшая коррекции инотропными препаратами, динамическая кишечная непроходимость (дополнительно назначены ингибитор холинэстеразы (прозерин) и центральный антагонист дофаминовых рецепторов (метоклопрамид). Также отмечалось изменение лабораторных показателей коагуляционной активности крови в сторону гипокоагуляции (ПТВ 25 сек, АЧТВ 76 сек, фибриноген 1,5 г/л) и снижение уровня тромбоцитов крови до $80 \times 10^9/\text{л}$). Потребовалось расширение комплекса проводимой интенсивной терапии с целью купирования возникших осложнений, а также коррекция назначенной ранее терапии.

На контрольном УЗИ органов брюшной полости от 15.10.2015 г. отмечается отрицательная динамика в виде увеличения размеров ПЖ с крайне нечеткими контурами, наличие больших анэхогенных образований в забрюшинной клетчатке с обеих сторон. Лабораторные показатели: лейкоцитоз $17,8 \times 10^9/\text{л}$, с выраженным палочко-ядерным сдвигом – 48%. Клинически отмечается подъем температуры до $38,5^\circ\text{C}$ с ознобами, сохраняются симптомы ПЭП (положительный тест САМ-ICU), а также других органных нарушений (почечной, дыхательной, сердечно-сосудистой). Принято решение выполнить минидоступное билатеральное вскрытие и дренирование забрюшинной флегмоны, а также вскрытие, дренирование сальниковой сумки. При выполнении операции из сальниковой сумки получено около 70 мл гноя с детритом (бакпосев), при вскрытии забрюшинного пространства справа и слева, также удалено значительное количество гнойного отделяемого (бакпосев).

После операции пациент продолжил лечение в реанимационном отделении. В течение последующих 7 суток состояние пациента оставалось тяжелым, сохранялись явления органных нарушений (включая ПЭП), высокая лихорадка (до 38°C) с ознобами, несмотря на коррекцию антибактериальной терапии на основании результатов бактериального посева. По улавливающим дренажам до 10 мл мутного отделяемого в сутки, по холецистостоме 200-250 мл желчи с

сутки. На контрольном УЗИ органов брюшной полости от 22.10.2022 г. повторно обнаружены жидкостные образования со взвесью в области сальниковой сумки и забрюшинной клетчатки с обеих сторон.

Пациенту выполнена лапаротомия, санация и дренирование сальниковой сумки, брюшной полости и забрюшинного пространства. После операции продолжено проведение лечения в отделении реанимации. За все во время госпитализации в реанимации пациенту было выполнено 4 оперативных вмешательства, направленных на санацию гнойно-септических очагов. На фоне проведения комплекса интенсивной терапии отмечалась постепенная положительная динамика. К 21 суткам стационарного лечения купированы явления почечной, дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. Панкреатогенная энцефалопатия сохранялась до 25 суток (отрицательный тест САМ-ICU). На 23 сутки после выполнения холецистулографии (дренаж в области дна желчного пузыря, желчный пузырь $9 \times 3,5$ см, желчные протоки не расширены, эвакуация в двенадцатиперстную кишку удовлетворительная) удалена холецистостома.

На 31 сутки (09.11.2015 г.) для продолжения лечения пациент переведен в хирургическое отделение (оценка по шкале SOFA 0 баллов), где ему неоднократно выполнялись расширенные перевязки и миниинвазивные санационные вмешательства, а также проводился динамический лабораторно-инструментальный контроль. В дальнейшем во время лечения не отмечались симптомы панкреатогенной энцефалопатии и других системных нарушений.

На 104 сутки 20.01.2016 г. пациент выписан из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить амбулаторное лечение по месту жительства.

Развитие панкреатогенной энцефалопатии достоверно увеличивало длительность лечения в реанимационном отделении ($5,2 \pm 2,8$ vs $3,4 \pm 1,9$, $p < 0,001$) и общую длительность госпитализации ($36,6 \pm 15,9$ vs $28,7 \pm 12,0$, $p = 0,027$). Среди пациентов с ПЭП количество летальных исходов было значительно выше, чем у

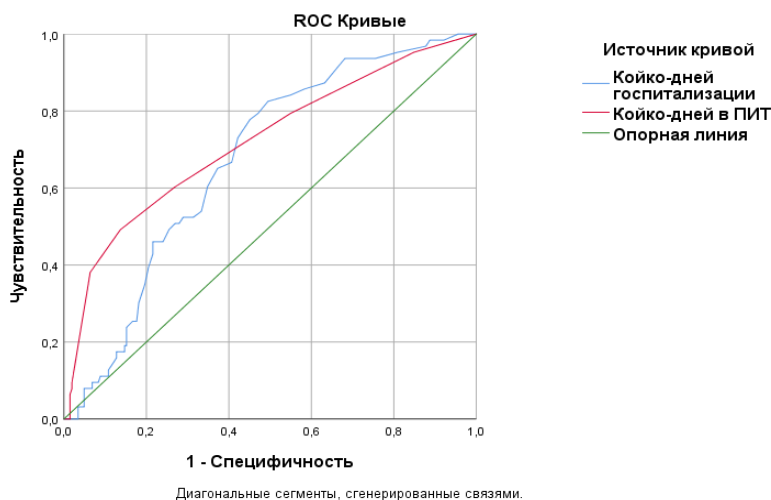
пациентов без этого осложнения (31 (30,4%) vs 14 (3,3%), $p < 0,001$). Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Сравнительный анализ длительности госпитализации, в стационаре и палатах интенсивной терапии (ПИТ), и летальности у пациентов с ПЭП и без этого осложнения

Переменная	Группа сравнения n/N (%)		p
	Нет ПЭП	ПЭП	
Длительность госпитализации общая, n=384*	28,7±12,0	36,6±15,9	0,027
Длительность лечения в ПИТ, n=384*	3,4±1,9	5,2±2,8	<0,001
Летальный исход	14/327 (4,3)	31/102 (30,4)	<0,001

Примечание: * - исключены пациенты с летальным исходом

Провели ROC-анализ с целью определения зависимости длительности госпитализации в реанимационном отделении и в стационаре в целом от наличия у пациентов панкреатогенной энцефалопатии (рис. 4.2).



Ковариата	Площадь под кривой				
	Область	SD	p	95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
К/день госпитализации	0,674	0,035	0,000	0,605	0,744
К/день в ПИТ	0,720	0,039	0,000	0,643	0,797

Рисунок 4.2 – ROC-анализ зависимости длительности госпитализации в стационаре и палатах интенсивной терапии от развития ПЭП

Площади под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза увеличения длительности госпитализации и времени пребывания в палатах интенсивной терапии при развитии ПЭП, составили $0,674 \pm 0,04$ с 95% ДИ: $0,605-0,744$ ($p < 0,001$) и $0,720 \pm 0,04$ с 95% ДИ: $0,643-0,797$ ($p < 0,001$), соответственно. Полученные модели были статистически значимыми ($p < 0,001$). Они доказали, что при развитии ПЭП у больных с панкреонекрозом достоверно повышался риск увеличения длительности госпитализации и времени пребывания в палатах интенсивной терапии, что повышало материальные затраты лечебного учреждения.

Обобщая приведенные выше результаты, следует отметить, что в комплексной медикаментозной терапии пациентов с панкреатогенной энцефалопатией чаще требовалось использование седативных препаратов, антиоксидантов и гепатопротекторов. Раннее начало (в первые 48 часов) энтерального питания снижало риск развития ПЭП ($p < 0,001$).

При развитии гнойно-септических осложнений достоверно чаще требовалась терапия антиоксидантами ($p = 0,02$) и гепатопротекторами ($p = 0,007$). Вместе с тем следует отметить, что у больных, которым для купирования болевого синдрома требовалось применение наркотических анальгетиков (31 (41,3%) случай), инфекционные осложнения встречались достоверно чаще ($p = 0,018$). Раннее энтеральное питание не влияло на вероятность развития ИПН. У пациентов с ПЭП гнойно-септические осложнения развивались более часто, однако достоверности получено не было (20,6% vs 16,5%, $p = 0,371$).

Пациентам с панкреатогенными церебральными нарушениями требовалось более длительное лечение в реанимационном отделении (в среднем на 1,8 суток, $p < 0,001$) и в стационаре в целом (в среднем на 7,9 суток, $p = 0,027$). Общая летальность при развитии ПЭП возрастала на 26,1% ($p < 0,001$).

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ МЕТОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ ПАНКРЕОНЕКРОЗА, ОСЛОЖНЕННОГО ПАНКРЕАТОГЕННОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

334 больным (268 – в первые 3 суток) было проведено 634 различных оперативных вмешательства. Выполняли от 1 до 6 хирургических пособий, в среднем $1,5 \pm 0,08$ операций на пациента, как в асептическую фазу болезни, так и в фазу гнойно-септических осложнений. Количество и характер оперативных вмешательств приведены в таблице 2.2 (Глава II стр. 40).

Таблица 5.1 – Сравнительный анализ вмешательств в зависимости от триггера панкреонекроза (алкоголь-ассоциированный или неалкогольный)

<i>Характер операции</i>	<i>Количество операций, n=634</i>		<i>p*</i>
	<i>ААПН-группа, n (%) (n=272)</i>	<i>НАПН-группа, n (%) (N=362)</i>	
Санационная лапароскопия с дренированием брюшной полости	128 (47,1)	173 (47,8)	0,855
ЛХС	23 (8,5)	42 (11,6)	0,196
ЛХЭ	6 (2,2)	13 (3,6)	0,311
Лапаротомия, санация, дренирование брюшной полости	27 (9,9)	24 (6,6)	0,131
Минилапаротомия, секвестрэктомия из сальниковой сумки	28 (10,3)	44 (12,2)	0,465
Минилюмботомия, секвестрэктомия из забрюшинного пространства	60 (22,0)	66 (18,2)	0,232

*Примечание: * - точный критерий Фишера*

По характеру и количеству оперативных вмешательств группы алкоголь-ассоциированного панкреонекроза и неалкогольного панкреонекроза были сопоставимы (табл. 5.1).

В первые трое суток после госпитализации подавляющее большинство (n=258 (96,3%)) инвазивных хирургических манипуляций носили миниинвазивный характер. Санационная лапароскопия выполнена 200 (46,6%) пациентам. Из них в дальнейшем ПЭП развилась у 49 (24,5%). В 52 (12,2%) случаях эту методику сочетали с наложением холецистостомы. После данной операции церебральные расстройства регистрировали у 14 (26,9%) больных. Минилапаротомии, секвестрэктомии из сальниковой сумки были выполнены 6 (1,4%) пациентам, ПЭП диагностировали у 2 (33,3%). Все результаты представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Частота развития ПЭП в зависимости от характера оперативных вмешательств в первые трое суток госпитализации

<i>Характер операции</i>	<i>Число больных, n (%) (N=429)</i>	<i>Частота ПЭП, n (%)</i>
Санационная лапароскопия	200 (46,6)	49 (24,5)
Санационная лапароскопия + ЛХС	52 (12,2)	14 (26,9)
Лапаротомия, санация, дренирование брюшной полости	10 (2,3)	4 (40,0)
Минилапаротомия, секвестрэктомия из сальниковой сумки	6 (1,4)	2 (33,3)
Всего	268 (62,5)	69 (25,7)
Не было операций	161 (37,5)	33 (20,5)
Итого	429 (100,0)	102 (23,8)

Примечание: ЛХС – лапароскопическая холецистостомия; ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия

Обширные лапаротомии, санация, дренирование брюшной полости в первые трое суток с момента госпитализации было выполнено 10 (2,3%) больным. Частота энцефалопатии после этих операций составила 4 (40%) случая. Поводом для лапаротомии служила невозможность дифференцировки

деструктивного панкреатита от других urgentных заболеваний органов брюшной полости. Выявленный в ходе диагностической лапароскопии хилезный выпот зачастую был расценен как гнойный перитонит, источник которого не всегда был ясен. Наличие примеси желчи в экссудате брюшной полости был причиной конверсии у 2 пациентов. Минилюмботомии в первые трое суток госпитализации не проводились. Оперативное лечение в первые трое суток после поступления в стационар не потребовалось 161 (37,5%) пациенту, частота развития церебральных нарушений в этой группе составила 33 (20,5%) случая.

На основании полученных данных была построена логистическая регрессионная модель для определения взаимосвязи риска развития панкреатогенных церебральных расстройств от варианта операции в первые три дня после начала стационарного лечения (табл. 5.3).

Таблица 5.3 – Зависимость риска развития ПЭП от характера выполненных оперативных вмешательств в первые трое суток госпитализации

<i>Переменные в уравнении</i>						
<i>Модель</i>	<i>B</i>	<i>SD</i>	<i>Вальд</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i>	<i>95% ДИ</i>
ОВ-3	0,296	0,240	1,524	0,017	1,296	1,06-1,49
Константа	-1,059	0,140	57,481	0,000	0,347	

Риск развития ПЭП может быть описан уравнениями: $p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$, $z = -1,06 + 0,30 * X_{ОВ-3}$, где p – вероятность развития ПЭП, $X_{ОВ-3}$ – оперативные вмешательства в первые трое суток госпитализации (1 – да, 0 – нет).

Полученная логистическая регрессионная модель явилась статистически достоверной ($p < 0,001$). Исходя из значения регрессионного коэффициента, проведение срочных операций (при наличии неотложных показаний) в первые трое суток госпитализации повышает риск развития ПЭП на 29,6%.

Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель определяет 39,1% дисперсии вероятности развития ПЭП. Специфичность и чувствительность составили 70,2% и 71,4%, соответственно.

Оперативные вмешательства в этот временной промежуток проводились, как правило, у пациентов с осложненным течением панкреонекроза (перитонит, острые жидкостные скопления), когда отказ от выполнения операции мог привести к прогрессивному ухудшению состояния. Мы исходили из того, что отказ от операции должен быть обоснован только междисциплинарно-коллегиально при главенствующем мнении хирурга. Иногда нам не удавалось избежать оперативного вмешательства, в связи с наличием убедительных данных о жизнеугрожающих осложнениях деструктивного панкреатита. Эти данные были получены не только в ходе клинического наблюдения пациентов, но и основаны на результатах инструментальных методов исследования (УЗИ, КТ). Основным поводом для хирургического вмешательства в первую фазу болезни служило наличие ферментативного перитонита. В остальных случаях мы стремились к консервативной терапии панкреонекроза.

Клинический пример.

Пациентка Б., 47 лет, история болезни № 13249, поступила в приемное отделение ГУЗ КБ СМП №7 13.05.2016 г. в 02:15. Была доставлена в срочном порядке, направительный диагноз: Острый холецистопанкреатит. При поступлении жалобы на выраженные боли в верхних отделах живота, тошноту, рвоту. Из анамнеза известно, что накануне после приема жирной пищи возникла тяжесть в верхних отделах живота. Позже вечером возникли боли в верхних отделах живота, рвота. В дальнейшем боли усиливались, была вызвана СМП, доставлена в стационар. Известно, что у пациентки имеется сопутствующая хроническая патология в виде ишемической болезни сердца и гипертонии.

При физикальном осмотре: в сознании, адекватна, ориентирована, неврологический статус в норме. Кожные покровы обычной окраски. Телосложение нормостеническое, степень питания – норма. Сердечно-сосудистая и дыхательная системы без особенностей. Язык сухой, чистый.

Живот симметричный, подвздут, при пальпации болезненный в эпигастрии, правом подреберье, симптомов раздражения брюшины нет.

В лабораторных показателях крови: лейкоциты $11,6 \times 10^9$ /л, эритроциты $4,8 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 155 г/л, гематокрит 48%, гликемия 9,5 ммоль/л. Уровень диастазы мочи 6356,8 ЕД/л. По данным УЗИ органов брюшной полости: печень без особенностей, гепатикохоледох 12 мм, терминальный отдел визуализируется нечетко, желчный пузырь 112×42 мм, контуры ровные, определяется солитарная гиперэхоструктура 25×15 мм свободно перемещаемая; ПЖ $43 \times 18 \times 33$ мм, эхогенность средняя, контуры неровные; следы жидкости над головкой ПЖ; заключение: острый панкреатит (панкреонекроз), холециститиаз, признаки желчной гипертензии.

На основании полученных данных установлен диагноз: Острый панкреатит. Панкреонекроз. Пациентка госпитализирована в хирургическое отделение, назначено лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по лечению острого панкреатита. На фоне проводимого лечения 13.05.2016 г. в 11:00 отрицательная динамика в виде усиления болевого синдрома, появления симптомов раздражения брюшины. Лабораторно: амилаза крови 2084 ЕД/л, общий билирубин 75,5 мкмоль/л (прямая фракция 37,6 мкмоль/л), АСАТ 278 ЕД/л, АЛАТ 366 ЕД/л, щелочная фосфатаза 486 ЕД/л, лейкоциты $12,4 \times 10^9$ /л, палочко-ядерные нейтрофилы 8%, остальные показатели крови в пределах референтных значений. В 14:00 пациентка транспортирована в операционную для проведения лапароскопического вмешательства.

По данным лапароскопии во всех отделах брюшной полости до 200 мл серозно-геморрагического выпота (аспирация, анализ на уровень амилазы – 7658 ЕД/л). В проекции ПЖ инструментально определяется плотный инфильтрат. Желчный пузырь увеличен, напряжен, сероза не изменена, что было расценено как проявление желчной гипертензии. С целью декомпрессии желчевыводящих путей выполнена холецистостомия. Блокада круглой связки печени 60 мл 0,25% раствора новокаина, установлены улавливающие дренажи в

поддиафрагмальные пространства и малый таз. По результатам лапароскопии диагноз: Панкреонекроз. Разлитой ферментативный перитонит.

После операции пациентка госпитализирована в реанимационное отделение. Состояние тяжелое (SOFA 4 балла), в сознании, адекватна, ориентирована. Тест САМ-ICU отрицательный. Назначена терапия, направленная на коррекцию водно-электролитных нарушений, купирование болевого синдрома, профилактику бактериальных осложнений, подавление секреторной активности желудка и ПЖ, снижение патологического действия активированных протеаз ПЖ выброшенных в кровяное русло, профилактику тромбоэмболических осложнений, подавление активных форм кислорода. При поступлении установлен катетер в эпидуральное пространство на уровне Th_{VII}-Th_{VIII} для пролонгированного введения 0,2% раствора ропивакаина для адекватного обезболивания и стимуляции моторики ЖКТ.

Утром 14.05.2016 г. начато проведение энтерального питания специальными сбалансированными смесями через установленный назоинтестинальный зонд. В дальнейшем на фоне проведения интенсивной терапии к третьим суткам госпитализации нормализовался уровень амилаземии, билирубинемии и трансаминаз. По улавливающим дренажам выделялось до 10-15 мл серозного отделяемого в сутки, по холецистостоме 200-300 мл желчи в сутки. Признаков органических дисфункций за все время лечения в реанимационном отделении не зафиксировано. Положительного результата теста САМ-ICU также не было.

На четвертые сутки лечения (16.05.2016 г.) пациентка переведена в хирургическое лечение для проведения дальнейшей терапии и подготовки к проведению лапароскопической холецистэктомии. На контрольном УЗИ органов брюшной полости от 19.05.2016 г.: УЗ картина с положительной динамикой, ПЖ 38×16×29 мм, контуры четкие, эхогенность средняя, структура крупнозернистая, гипозоногенных зон в брюшной полости и забрюшинном пространстве не обнаружено, холедох 8 мм, желчный пузырь не

визуализируется. Выполнена контрольная холецистулография: дренаж в области устья желчного пузыря, желчный пузырь 10×4 см, в области дна определяется солидная структура 3×3 см, желчные протоки не расширены, эвакуация в двенадцатиперстную кишку удовлетворительная. 8.06.2016 г. на 26 сутки госпитализации была выполнена лапароскопическая холецистэктомия. 15.06.2016 г. пациентка выписана из стационара, даны рекомендации.

Заключительный диагноз: Панкреонекроз. Разлитой ферментативный перитонит. Хронический калькулезный холецистит. ИБС. Кардиосклероз. ГБ II стадии, АГ 2 степени, риск 3.

Частота гнойно-септических осложнений у прооперированных до третьих суток представлена в таблице 5.4. Наиболее часто инфицирование происходило после обширных лапаротомий – 5 случаев. После миниинвазивных вмешательств количество развития гнойных осложнений было меньше – 2 случая.

Таблица 5.4 – Частота развития инфицированного панкреонекроза в зависимости от характера оперативных вмешательств в первые трое суток госпитализации

<i>Характер операции</i>	<i>Число больных, n (%) (N=429)</i>	<i>Частота ИПН, n (%)</i>
Санационная лапароскопия	200 (46,6)	45 (22,5)
Санационная лапароскопия + ЛХС	52 (12,2)	12 (23,1)
Лапаротомия	10 (2,3)	5 (50,0)
Лапаротомия из мини-доступа	6 (1,4)	2 (33,3)
<i>Всего</i>	<i>268 (62,5)</i>	<i>64 (23,9)</i>
Не было операций	161 (37,5)	11 (6,8)
<i>Итого</i>	<i>429 (100,0)</i>	<i>75 (17,5)</i>

Примечание: ИПН – инфицированный панкреонекроз; ЛХС – лапароскопическая холецистостомия; ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия

Результаты анализа, проведенного с целью определения зависимости риска инфицирования очагов некроза от сроков проведенного оперативного лечения представлены в таблице 5.5.

Таблица 5.5 – Зависимость риска развития инфицированного панкреонекроза (ИПН) от сроков выполнения оперативных вмешательств

<i>Переменные в уравнении</i>						
<i>Модель</i>	<i>B</i>	<i>SD</i>	<i>Вальд</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i>	<i>95% ДИ</i>
Предоперационный койко-день	-0,145	0,020	51,666	0,000	0,856	0,41-0,92
Константа	1,953	0,179	118,519	0,000	5,858	

Риск развития ИПН может быть описан уравнениями: $p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$, $z = 1,95 - 0,15 * X_{\text{ПОКД}}$, где p – вероятность развития ИПН, $X_{\text{ПОКД}}$ – предоперационный койко-день (сутки).

Полученная логистическая регрессионная модель явилась статистически достоверной ($p < 0,001$). Исходя из значений регрессионного коэффициента, отсрочка проведения хирургического этапа лечения на 1 сутки снижает риск развития ИПН на 14,5%. Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель определяет 67,9% дисперсии вероятности развития ИПН. Специфичность и чувствительность составили 85,1% и 74,8%, соответственно.

Таблица 5.6 – Характер и количество анестезиологических пособий

<i>Характер анестезиологических пособий</i>	<i>Количество анестезиологических пособий, n (%)</i> <i>(N=634)</i>
Комбинированная анестезия	339 (53,5)
ТВВА	153 (24,1)
Сочетанная анестезия	6 (0,9)
Грудная эпидуральная анестезия	136 (21,5)
<i>Всего</i>	<i>634 (100,0)</i>

Примечание: ТВВА – тотальная внутривенная анестезия

Все оперативные вмешательства пациентам, вошедшим в исследование, проводились с использованием различных видов анестезий. Более чем в половине случаев (53,5%) применяли методы комбинированной анестезии – 339 (53,5%) случаев. Тотальную внутривенную анестезию и изолированную эпидуральную анестезию использовали приблизительно в равном количестве случаев – 153 (24,1%) и 136 (21,5%) случаев. В 6 (0,9%) клинических ситуациях

потребовалось проведение сочетанной методики обезболивания. Результаты представлены в таблице 5.6.

В таблице 5.7 приведены данные о частоте развития панкреатогенной энцефалопатии в первые трое суток госпитализации у пациентов, которым применяли различные анестезиологические пособия. При использовании комбинированной (255 (46,6%) и тотальной внутривенной анестезии (10 (12,2%) ПЭП развилась в 66 (25,9%) и 3 (30%) случаях соответственно. После сочетанной анестезии (3 (2,3%)) панкреатогенные церебральные нарушения не наблюдали. Учитывая малое количество пациентов (n=6), у которых использовали сочетанную анестезию сделать вывод о влиянии этого вида обезболивания на частоту развития ПЭП не представляется возможным.

Таблица 5.7 – Частота развития ПЭП в зависимости от характера анестезиологических пособий в первые трое суток госпитализации

<i>Характер анестезиологических пособий</i>	<i>Число больных, n (%) (N=429)</i>	<i>Частота ПЭП, n (%)</i>
Комбинированная анестезия	255 (46,6)	66 (25,9)
ТВВА	10 (12,2)	3 (30,0)
Сочетанная анестезия	3 (2,3)	0 (0,0)
<i>Всего</i>	<i>268 (62,5)</i>	<i>69 (25,7)</i>
Не было анестезий (не оперированные)	161 (37,5)	33 (20,5)
<i>Итого</i>	<i>429 (100,0)</i>	<i>102 (23,8)</i>

Примечание: ТВВА – тотальная внутривенная анестезия

Не выявлено достоверных различий в вероятности развития ПЭП между пациентами, которым в первые трое суток применяли грудную эпидуральную анальгезию, и пациентами, у которых данную методику не использовали (табл. 5.8).

Таблица 5.8 – Частота развития ПЭП в зависимости от выполнения продленной грудной эпидуральной анальгезии (ГЭА)

<i>ГЭА</i>	<i>Частота развития ПЭП, n/N (%)</i>	<i>Частота ПЭП, n (%)</i>
ГЭА в первые 3-е суток	29/123 (23,6)	1,000
Не было ГЭА в первые 3-е суток	73/306 (23,9)	
ГЭА с 1-х суток	8/38 (21,1)	0,819
ГЭА со 2-3 суток	21/85 (24,7)	

Проведен регрессионный анализ риска развития гнойно-септических осложнений в зависимости от применения методики продленной грудной эпидуральной анальгезии (табл. 5.9).

Таблица 5.9 – Зависимость риска развития инфицированного панкреонекроза (ИПН) от применения ГЭА с первых суток госпитализации

<i>Переменные в уравнении</i>						
<i>Модель</i>	<i>B</i>	<i>SD</i>	<i>Вальд</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i>	<i>95% ДИ</i>
ГЭА с первых суток	-1,736	0,626	7,685	0,006	0,176	0,05-0,60
Константа	1,771	0,221	64,304	0,000	4,670	

Риск развития ИПН может быть описан уравнениями: $p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$, $z = 1,95 - 0,15 * X_{ГЭА}$, где p – вероятность развития ИПН, $X_{ГЭА}$ – ГЭА с первых суток госпитализации (1 – да, 0 – нет).

Полученная логистическая регрессионная модель явилась статистически достоверной ($p < 0,001$). Исходя из значений регрессионного коэффициента, применение продленной ГЭА с первых суток госпитализации снижало риск развития ИПН на 173,6%.

Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель определяет 57,3% дисперсии вероятности развития ИПН. Специфичность и чувствительность модели составили 78,2% и 73,4%, соответственно.

Клинический пример.

Пациент П., 63 лет, история болезни №16830, доставлен в приемное отделение ГУЗ КБ СМП №7 в срочном порядке 09.06.2016 в 13:35. Направительный диагноз: Острый обтурационный холецистит. При поступлении жалобы на боли в верхних отделах живота, тошноту, повышение температуры тела до 37,3°C. Заболел утром, когда появились опоясывающие боли в эпигастрии. Накануне злоупотреблял алкоголем. Из анамнеза известно, что у пациента имеется ряд хронических заболеваний: ИБС. Кардиосклероз. ХСН, Н IIa, ФК 3. ГБ III стадии, АГ 3 степени, риск 4. Индекс коморбидности Чарльсона – 6 баллов.

При первичном осмотре состояние пациента средней тяжести, в сознании, адекватен, ориентирован, неврологический статус без патологии. Нормостеник, повышенного питания. Кожа и видимые слизистые субиктеричные. Со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем патологии не выявлено. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот вздут, при пальпации болезненный в эпигастрии, правом подреберье, симптом Ортнера отрицательный, симптомы раздражения брюшины положительные, желчный пузырь не пальпируется.

На уровне приемного отделения выполнено УЗИ органов брюшной полости: желчный пузырь – 69×35 мм, ПЖ 42×26×29 мм, контуры неровные, нечеткие, эхогенность повышена, ductus pancreas не визуализируется, гепатикохоледох 13 мм, умеренное количество свободной жидкости в брюшной полости; заключение: признаки желчной гипертензии, острого панкреатита (панкреонекроза?). Лабораторно: лейкоциты – 31×10^9 /л, эритроциты – $4,7 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 174 г/л, гематокрит – 52%, глюкоза крови – 7,4 ммоль/л, амилаза крови – 3469 ЕД/л, общий билирубин – 87 мкмоль/л (прямая фракция – 60 мкмоль/л).

На основании полученных данных установлен клинический диагноз: Панкреонекроз. Ферментативный перитонит. Механическая желтуха.

Пациент госпитализирован в хирургическое отделение для подготовки к выполнению санационной лапароскопии. В 17:00 была выполнена лапароскопия, на которой выявлено небольшое количество бурого выпота в брюшной полости (аспирация, анализ на уровень амилазы – 7867 ЕЛ/л), бляшек стеатонекроза нет, в проекции ПЖ умеренно плотный инфильтрат, желчный пузырь умеренно напряжен, гиперемирован. Наложена холецистостома, выделилась желчь обычного цвета, установлены улавливающие дренажи в поддиафрагмальное пространство и малый таз. Эндоскопически установлен назоинтестинальный зонд. На основании данных, полученных при проведении лапароскопии, установлен диагноз: Панкреонекроз. Разлитой ферментативный перитонит. Для продолжения лечения пациент переведен в реанимационное отделение.

При поступлении в реанимацию (18 часов 20 минут) оценка по шкале SOFA – 7 баллов. Пациент в сознании, ориентирован. Тест САМ-ICU отрицательный. Назначена терапия: инфузионная терапия (до 5 литров в первые сутки, с дальнейшей коррекцией), анальгетики (НПВС), антибактериальная профилактика (цефтриаксон 2 г/сут, метрогил 1,5 г/сут), гастропротектор (омепразол 80 мг/сут), ингибитор секреции ПЖ (октрид 0,3 мг/сут), антипротеазная терапия (Гордокс 1 млн. ед/сут, 5-фторурацил 250 мг/сут, аминокaproновая кислота 10 г/сут, до нормализации уровня амилазы), антиоксидантная терапия (цитофлавин 10 мл/сут, мексидол 400 мг/сут), антикоагулянт (эноксапарин 80 мг/сут). Также, при поступлении установлен эпидуральный катетер на уровне Th_{VII}-Th_{VIII} позвонков, начата постоянная инфузия 0,2% ропивакаина со скоростью 6 мл/час, которая продолжалась во время всего времени лечения в реанимационном отделении (скорость инфузии варьировали от 6 до 10 мл/час в зависимости от клинической ситуации).

На фоне проводимой интенсивной терапии состояние пациента с положительной динамикой. Утром 10.06.2016 при отсутствии явлений гастростаза, наличии активной кишечной перистальтики, снижения амилаземии до 976 ЕД/л начато энтеральное питание через

назоинтестинальный зонд. Лабораторно 10.06.2014: в общем анализе крови – лейкоциты $11,2 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $4,4 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 147 г/л, гематокрит 42%, палочко-ядерные нейтрофилы 6%; в биохимическом анализе крови отмечается снижение общего билирубина до 38 мкмоль/л и креатинина до 126 мкмоль/л, остальные биохимические показатели в норме; имеется незначительная гипокалиемия – 3,2 ммоль/л; показатели коагулограммы в норме. В дальнейшем в контрольных лабораторных анализах отмечалась положительная динамика показателей, нормализация которых достигнута к четвертым суткам госпитализации. По улавливающим дренажам выделялось не более 10 мл серозно-геморрагического, отделяемого в сутки. По холецистостоме до 300 мл желчи в сутки со снижением дебета к четвертым суткам до 100 мл.



Рисунок 5.1 – Холецистография на вторые сутки после постановки ЛХС (Дренаж в области дна желчного пузыря. Небольшое подтекание контраста в брюшную полость. Желчный пузырь - 10×4 см, однородный. Внутривнутрипеченочные протоки умеренно расширены. Гепатикохоледох до 1-1,2 см в диаметре. Эвакуации в двенадцатиперстную кишку нет).

За время всей госпитализации в реанимационном отделении не отмечалось клинических признаков развития панкреатогенной энцефалопатии,

ежедневный тест САМ-ICU отрицательный. На фоне положительной динамики 13.06.2016 (оценка по шкале SOFA – 0 баллов), после удаления эпидурального катетера, пациент переведен в хирургическое отделение для продолжения лечения.

В дальнейшем у пациента также не было выявлено признаков церебральных нарушений или развития иных органических нарушений. После выполнения контрольной холецистулографии 21.06.2016 г. (дренаж в области дна желчного пузыря, желчный пузырь 8×3 см, желчные протоки не расширены, эвакуация в двенадцатиперстную кишку удовлетворительная) удалена холецистостома. Контрольное УЗИ органов брюшной полости 28.06.2016 г.: УЗ-картина с положительной динамикой, размеры ПЖ – 33×14×23 мм, контуры ровные, эхогенность незначительно повышена, структура крупнозернистая, выпот в сальниковой сумке отсутствует, гипоэхогенные зоны в забрюшинной клетчатке не обнаружены.

Пациент выписан на 22 сутки 01.07.2016 г. с соответствующими рекомендациями. Заключительный диагноз: Панкреонекроз. Разлитой ферментативный перитонит. ИБС. Кардиосклероз. ХСН, IIa, ФК 3. ГБ III стадии, АГ 3 степени, риск 4.

Резюмируя вышесказанное, нами доказано, что проведение срочных оперативных вмешательств в первые трое суток после госпитализации повышает риск развития панкреатогенной энцефалопатии на 29,6%. Поэтому, операции в этот временной промежуток необходимо выполнять лишь тем пациентам, течение заболевания которых может ухудшиться без них. Отсрочка хирургического лечения на 1 сутки, при отсутствии «жизненных» показаний, уменьшает риск инфицирования очагов некроза на 14,5%.

Применение грудной эпидуральной блокады с первых суток после госпитализации уменьшило вероятность развития инфицированного панкреонекроза на 173,6%. Использование этой методики в первые трое суток не повлияло на риск развития ПЭП.

ГЛАВА 6. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ ПАНКРЕАТОГЕННОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

6.1. Предикторы панкреатогенной энцефалопатии

Как показано в главе 3, для профилактики ПЭП необходимо вносить некоторые коррективы в тактике хирургического и консервативного лечения. Но в клинической практике возникают значительные трудности в определении индивидуального риска развития ПЭП у конкретного пациента. Поэтому необходимо было разработать достоверный способ прогнозирования этого осложнения у больных панкреонекрозом.

Предикторы ПЭП в 1-е сутки госпитализации

Для определения значимых прогностических критериев при поступлении в стационар проанализировали пациент-зависимые факторы, доказавшие достоверное прямое влияние на повышение риска ПЭП (гл. 3): возраст старше 60 лет, алкоголь-ассоциированный ПН, ИБС, показатели амилазы, билирубина, мочевины, креатинина, тяжести состояния пациента по шкале SOFA. Мы построили прогностическую модель зависимости степени риска ПЭП от пациент-зависимых факторов (табл. 6.1).

Таблица 6.1 – Прогностическая модель зависимости степени риска ПЭП от пациент-зависимых факторов при поступлении в стационар

<i>Переменные в уравнении</i>						
<i>Модель</i>	<i>B</i>	<i>SD</i>	<i>Вальд</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i>	<i>95% ДИ</i>
<i>ААПН</i>	1,960	0,484	16,412	0,000	7,097	2,75-18,32
<i>Билирубин</i>	-0,024	0,012	4,289	0,038	0,976	0,95-0,99
<i>Креатинин</i>	0,009	0,004	4,847	0,028	1,009	1,01-1,02
<i>SOFA</i>	0,406	0,094	18,625	0,000	1,501	1,25-1,81
<i>Константа</i>	-7,001	1,222	32,810	0,000	0,001	

Выявили достоверную зависимость степени риска возникновения ПЭП от возраста и коморбидного фона, лабораторных показателей и тяжести состояния пациента, которую можно описать уравнением $(p = 1/(1 + e^{-z}) * 100\%$, где $z = -7,001 + 1,96 * X_{\text{ААПН}} - 0,024 * X_{\text{Билирубин}} + 0,009 * X_{\text{Креатинин}} + 0,406 * X_{\text{SOFA}}$ (p –

вероятность развития ПЭП, для $X_{AAПН}$ – алкоголь-ассоциированный панкреонекроз (да=1, нет=0)).

Полученная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель определяла 44,9% дисперсии вероятности развития ПЭП. Алкоголь-ассоциированный панкреонекроз повышал риск на 196%, а увеличение уровня креатинина на 1 мкмоль/л и тяжести состояния больных на 1 балл повышали шанс развития ПЭП на 0,9% и 40,6%, соответственно. Специфичность и чувствительность модели составили 86,1% и 73,7%, соответственно. Другие пациент-зависимые факторы были статистически незначимыми.

Для определения пациентов с высоким риском ПЭП, которым необходимы активные профилактические меры, проведен ROC-анализ зависимости частоты развития от расчетной степени риска ПЭП (рис. 6.1).

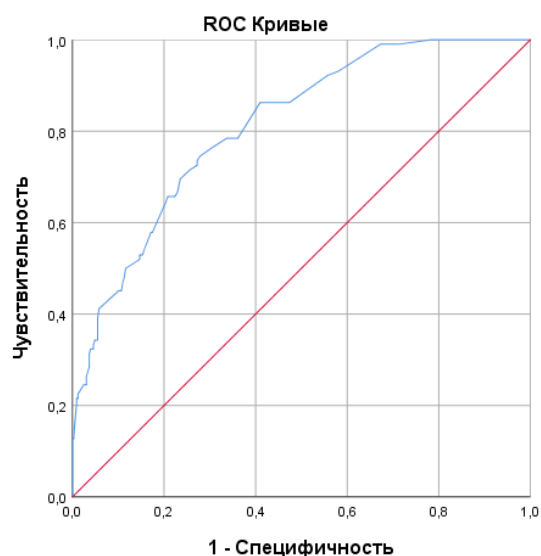


Рисунок 6.1 – ROC-анализ зависимости частоты развития ПЭП в 1-е сутки от расчетной степени риска

Площадь под кривой				
Область	SD	p	95% ДИ	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,812	0,023	0,000	0,767	0,857

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза развития ПЭП от расчетного риска ПЭП, составила $0,812 \pm 0,02$ с 95% ДИ: 0,767-0,857 ($p < 0,001$). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение расчетного уровня риска ПЭП в 1-е сутки стационарного лечения в точке «отсечения» (cut-off) было равно 15,5% наблюдений. При превышении порогового значения прогнозировался высокий риск развития ПЭП.

Чувствительность и специфичность метода составили 74,5% и 72,2%, соответственно.

Определили влияние интервенционных методов лечения, а также раннего начала энтерального питания (в первые 3 суток госпитализации) на частоту развития ПЭП у больных с высоким (более 15,5%) и умеренным (до 15,5%) расчетным риском (табл. 6.2).

Таблица 6.2 – Зависимость частоты развития ПЭП от методов оперативного лечения и раннего начала энтерального питания в первые 3 суток у больных с высоким (> 15,5%) и умеренным (< 15,5%) расчетным риском

<i>Интервенционный метод лечения</i>	<i>Фактическая частота развития ПЭП, n/N (%)</i>			
	<i>Расчетный риск, N=262 ПЭП≤15,5%</i>		<i>Расчетный риск, N=167 ПЭП>15,5%</i>	
	<i>n/N (%)</i>	<i>p</i>	<i>n/N (%)</i>	<i>p</i>
<i>Оперативное лечение:</i>				
Да	15/162 (9,3)	0,311	54/106 (50,9)	0,015
Нет	14/100 (14,0)		19/61 (31,1)	
- Лапаротомия				
Да	4/10 (40,0)	0,011	2/6 (33,3)	0,687
Нет	22/253 (8,7)		74/160 (46,3)	
- Лапароскопия				
Да	11/152 (7,2)	0,278	52/100 (52,0)	0,114
Нет	13/110 (11,8)		26/67 (38,8)	
<i>Раннее энтеральное питание:</i>				
Да	6/144 (4,2)	<0,001	13/67 (19,4)	<0,001
Нет	20/118 (16,9)		63/100 (63,0)	

У пациентов с умеренным расчетным риском (до 15,5%) применение лапаротомного доступа при оперативных вмешательствах достоверно повышало шанс развития ПЭП в 7 раз (ОШ = 7,0; 95% ДИ 1,81-27,12, p = 0,011). У больных с высоким расчетным риском (более 15,5%) использование любого

хирургического этапа лечения значимо увеличивало частоту ПЭП в 2,3 раза (ОШ = 2,3; 95% ДИ 1,18-4,49, $p = 0,015$).

В то же время, использование раннего (до 3 суток) энтерального питания достоверно снижало частоту развития ПЭП у пациентов обеих подгрупп ($p < 0,001$). Но для энтерального приема пищи необходимо было восстановить пассаж по кишечнику в эти сроки, что удалось у 238 (55,5%) больных, у которых был диагностирован парез. Остальным 191 (44,5%) пациенту проводили парентеральное питание с целью поддержания суточного калоража и только после восстановления функции ЖКТ начинали энтеральный прием пищи.

У больных, которым применяли грудную эпидуральную анальгезию, восстановление моторной функции кишечника было достоверно быстрее, чем при использовании ингибиторов холинэстеразы ($1,8 \pm 0,7$ против $4,2 \pm 2,7$ суток, $p = 0,007$).

Лучший профилактический эффект раннего энтерального питания достигали при комбинации его с грудной эпидуральной анальгезией: частота развития ПЭП снижалась с 28,6% (85/297) до 12,9% (17/132) наблюдений (ОШ = 0,37; 95% ДИ 0,21-0,65, $p < 0,05$).

Предикторы ПЭП на 3-и сутки госпитализации

В связи с тем, что дебют ПЭП у пациентов в среднем наблюдали к 3-4 суткам госпитализации, определены пациент-ассоциированные и процедура-ассоциированные факторы риска развития этого осложнения (табл. 6.3).

Таблица 6.3 – Прогностическая модель степени риска ПЭП на 3-и сутки госпитализации

<i>Переменные в уравнении</i>						
<i>Модель</i>	<i>B</i>	<i>SD</i>	<i>Вальд</i>	<i>p</i>	<i>Exp (B)</i>	<i>95% ДИ</i>
ААПН	1,273	0,430	8,768	0,003	3,571	1,54-8,29
SOFA	0,430	0,086	25,241	0,000	1,537	1,30-1,82
Мочевина	0,165	0,059	7,901	0,005	1,180	1,05-1,32
Креатинин	-0,008	0,005	2,728	0,099	0,992	0,98-1,00
Константа	-6,802	1,149	35,053	0,000	0,001	

Примечание: ААПН – алкоголь-ассоциированный панкреонекроз.

Выявили, что риск развития ПЭП на 3-и сутки госпитализации значимо зависел от клинико-демографических переменных, которые можно описать уравнением: $p = 1/(1 + e^{-z}) * 100\%$, где $z = -6,8 + 1,27 \times X_{\text{ААПН}} - 0,008 \times X_{\text{Креатинин}} + 0,165 \times X_{\text{Мочевина}} + 0,43 \times X_{\text{SOFA}}$ (p – вероятность развития ПЭП (%), $X_{\text{ААПН}}$ – алкоголь-ассоциированный панкреонекроз (да = 1, нет = 0)).

Полученная регрессионная модель явилась статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель определяет 40,6% дисперсии вероятности развития ПЭП. На основании данных значений регрессионных коэффициентов, такие факторы, как алкоголь-ассоциированный панкреонекроз, уровни мочевины и тяжести состояния пациента имеют прямую корреляционную связь с вероятностью развития ПЭП. Увеличение уровня мочевины на 1 ммоль/л и тяжести состояния больных на 1 балл по шкале SOFA повышали шансы развития ПЭП на 16,5% и 43,0%, соответственно. При ААПН, по сравнению с неалкогольным ПН, риск развития ПЭП увеличивался в 3,6 раз. Специфичность и чувствительность модели составили 73,1% и 72,8% соответственно. Из прогностической модели исключены статистически незначимые переменные.

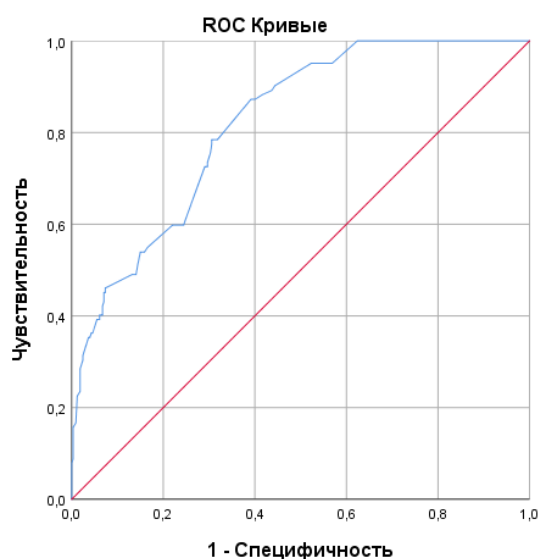


Рисунок 6.2 – ROC-анализ зависимости частоты развития ПЭП к 3-им суткам от расчетной степени риска

Площадь под кривой				
Область	SD	p	95% ДИ	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,820	0,022	0,000	0,778	0,862

Для определения пациентов с высоким риском ПЭП к 3-м суткам госпитализации, которым необходимо расширить лечебные мероприятия,

провели ROC-анализ зависимости частоты развития от расчетной степени риска ПЭП (рис. 6.2).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза развития ПЭП от расчетного риска ПЭП составила $0,820 \pm 0,02$ с 95% ДИ: 0,778-0,862 ($p < 0,001$). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение расчетного уровня риска ПЭП на 3-и сутки стационарного лечения в точке «отсечения» (cut-off) было равно 20,5% наблюдений. При превышении порогового значения прогнозировали высокий риск развития ПЭП. Чувствительность и специфичность метода составили 73,5% и 70,3%, соответственно.

С использованием полученной формулы провели расчет индивидуального риска развития ПЭП у каждого больного. После распределения пациентов на подгруппы в зависимости от частоты развития этого осложнения, выполнен сравнительный анализ расчетной (3-и сутки) и фактической частоты развития ПЭП (табл. 6.4).

Таблица 6.4 – Сравнительный анализ расчетной и фактической частоты развития ПЭП у подгрупп исследования

<i>Подгруппа</i>	<i>Фактическая частота развития ПЭП, %</i>	<i>Расчетная частота развития ПЭП, %</i>	<i>p</i>
<i>Пол:</i>			
Мужчина (n = 261)61	23,3	24,2	0,837
Женщина (n = 168)41	24,4	22,8	0,898
<i>Возраст:</i>			
До 60 лет (n = 313)67	21,4	23,0	0,631
Более 60 лет (n = 116)35	30,2	26,1	0,559
<i>Триггер ПН:</i>			
ААПН (n = 170)54	31,8	33,5	0,817
НАПН (n = 259)48	18,5	16,2	0,732
<i>Тяжесть состояния SOFA:</i>			
До 10 баллов (n = 223)23	10,3	9,3	0,749
Более 10 баллов (n = 206)79	38,3	37,9	0,840

При сравнительном анализе определили соизмеримость расчетной и фактической частоты развития ПЭП, что позволило рекомендовать использование данной формулы в рутинной клинической практике на 3-и сутки госпитализации больных.

6.2. Алгоритм профилактики панкреатогенной энцефалопатии

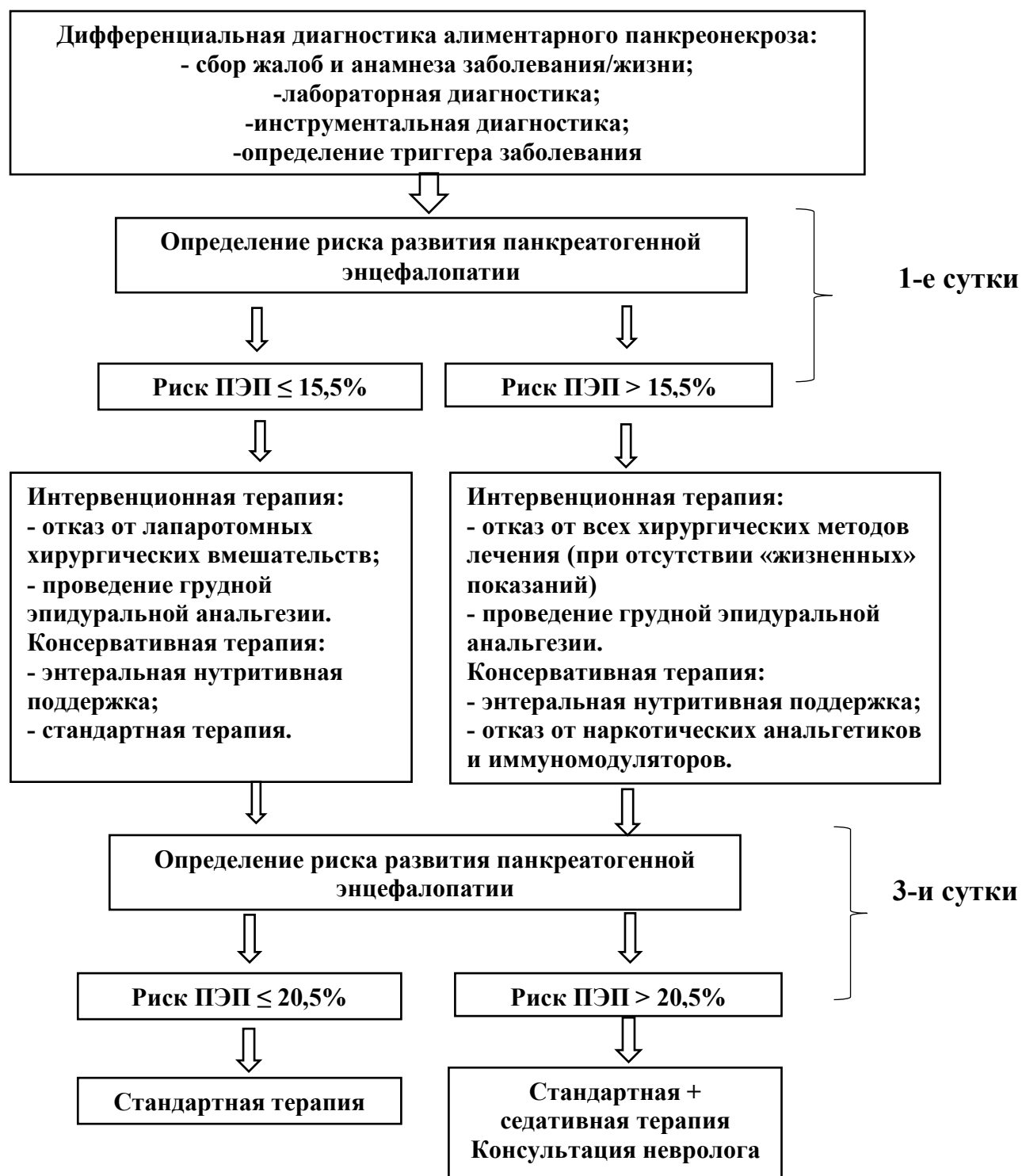
На основании полученных прогностических моделей и с учетом факторов риска разработали алгоритм профилактики ПЭП (рис. 6.3).

При верификации алиментарного панкреонекроза в первые сутки госпитализации нужно стремиться обеспечить раннюю энтеральную нутритивную поддержку. Кроме стандартной интенсивной терапии, акцентировали внимание на скорейшее восстановление моторной функции кишечника, которое может обеспечить грудная эпидуральная анальгезия. Для раннего энтерального питания использовали назоинтестинальный зонд, заведенный за связку Трейтца во время выполнения ЭГДС, и инфузомат для постоянной подачи адаптированной питательной смеси.

Для определения степени риска развития ПЭП пользовались формулой для 1-х суток госпитализации, которая представлена в главе 5.1. У пациентов с умеренным расчетным риском ПЭП (<15,5%) применение лапароскопического доступа для хирургического лечения являлось “методом выбора”. Стремилась максимально ограничить использование лапаротомного доступа. У больных с высоким расчетным риском ПЭП (> 15,5%) отказывались от использования любых оперативных вмешательств в первые трое суток госпитализации без наличия экстренных “жизненных” показаний.

Через 3-е суток госпитализации вновь определяли степень риска ПЭП, воспользовавшись формулой для 3-х суток (гл. 5.1). У пациентов с расчетным риском ПЭП до 20,5% проводили плановую интенсивную терапию. К лечению больных с расчетным риском ПЭП более 20,5% добавляли седативные препараты, согласованные с врачом-неврологом.

Рисунок 6.3 – Алгоритм профилактики панкреатогенной энцефалопатии.



Применяя представленный алгоритм, добились достоверного снижения частоты развития ПЭП у пациентов с алиментарным панкреонекрозом с 27,3% (87/319) до 13,6% (15/110) наблюдений (ОШ = 0,42; 95% ДИ 0,23-0,77 p <0,05).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый панкреатит занимает одну из лидирующих позиций в структуре современной ургентной хирургии. При деструктивных формах панкреатита возникает большое количество местных и системных осложнений, которые зачастую приводят к неблагоприятным исходам лечения. Одним из важнейших системных осложнений панкреонекроза является панкреатогенная энцефалопатия, которая значительно утяжеляет течение болезни, увеличивает затраты на лечение и приводит к возрастанию летальных случаев.

Высокая социальная значимость острого панкреатита, в особенности его деструктивных форм, требует изучения его осложнений, в частности панкреатогенной энцефалопатии, для дальнейшего прогнозирования тяжести течения заболевания и получения положительных результатов лечения, тем самым, данная клиническая проблема представляется перспективным направлением научных разработок.

Целью нашего исследования стало улучшение результатов лечения больных алкогольно-алиментарным панкреонекрозом путем оптимизации методов прогнозирования и профилактики панкреатогенной энцефалопатии.

Нами было проведено одноцентровое ретроспективное нерандомизированное когортное исследование, которое включило 429 пациентов. Работа проведена в период с 2010 по 2020 гг. в клинике факультетской хирургии ВолгГМУ на базе ГУЗ «КБ СМП№7». Вошедших в исследование больных мы условно разделили на две группы: I составили пациенты с алкоголь-ассоциированным (ААПН) панкреонекрозом (n=170), а II – с неалкогольным (НАПН) панкреонекрозом (n=259).

Большинство пациентов (73%), вошедших в исследование, были моложе 60 лет. В исследуемой популяции преобладали мужчины (61%).

Наиболее часто встречающимися сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь (у каждого второго пациента) и ишемическая болезнь

сердца (у каждого третьего). Также коморбидный фон был представлен хронической обструктивной болезнью легких – 13%, ожирением – 9%, хроническим гепатитом – 8%, сахарным диабетом – 8%, фибрилляцией предсердий – 5% случаев. У некоторых пациентов (18%) при поступлении была выявлена желтуха различной этиологии (паренхиматозная, механическая). Средний балл по индексу коморбидности Чарльсона составил $2,8 \pm 2,0$.

Всем пациентам при поступлении и в динамике выполнялись физикальные, инструментальные и лабораторные обследования. Проводили исследование гематологических показателей (общего анализа крови, биохимических маркеров, коагулограммы, электролитов, прокальцитонина). Использовали УЗИ (двумерное серошкальное сканирование (В-режим), эхокардиография), рентгенографию (обзорные исследования грудной клетки, брюшной полости, а также рентгенконтрастные методики: фистулография свищевых ходов и желчных путей (холефистулография)). При наличии показаний применяли различные эндоскопические методики: ЭГДС, лапароскопия.

В течение всего времени лечения в стационаре проводился динамический контроль за показателями среднего артериального давления, насыщения крови кислородом (пульсоксиметрия), частоты сердечных сокращений, электрокардиографии, центрального венозного давления и температуры тела пациентов.

Для диагностики и динамического контроля клинического течения ПЭП ежедневно использовали метод оценки спутанности сознания CAM-ICU (Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit) (таб. 2.3). Это алгоритм диагностики делирия, который применяется только в тех случаях, если RASS больше или равен -3. (RASS – шкала возбуждения-седации Ричмонда, Richmond Agitation-Sedation Scale). Наличие положительного результата тестирования CAM-ICU у пациентов с панкреонекрозом расценивали как ПЭП,

отрицательного как отсутствие панкреатогенных церебральных нарушений или их ликвидацию (у пациентов с ПЭП).

Для определения физического статуса пациентов перед выполнением оперативных вмешательств использовали шкалу ASA (American Society of Anesthesiologists). Для динамического контроля состояния жизненно важных функций систем организма использовали интегральную шкалу SOFA.

Использованные в работе сутки отсечения, соответствующие стадийности течения панкреонекроза, были 1-е, 3-и, 7-и, 14-е и 21-е. Динамический контроль лабораторных показателей проводили согласно требованиям стандартов и НКР. Во время лечения пациентов в отделении интенсивной терапии лабораторно-инструментальные исследования при необходимости повторяли несколько раз в сутки.

Методы интенсивной терапии панкреонекроза, применявшиеся в исследовании, соответствовали общепринятым клиническим рекомендациям Российского общества хирургов. Основными направлениями консервативной терапии были: инфузия кристаллоидов и коллоидов с целью нормализации водно-электролитных нарушений, обезболивание (мультимодальный подход – ГЭА, НПВС при необходимости наркотические анальгетики), подавление секреции ПЖ и желудка (аналоги соматостатина, гастропротекторы), антипротеазные препараты при выраженной энзимемии (контрикал, гордокс, аprotинин, транексамовая и аминокaproновая кислоты).

Одним из основных направлений терапии ОДП было раннее начало энтерального питания. Проводилось полное энтеральное питание, комбинированное энтеральное и парентеральное питание и полное парентеральное питание (специальными внутривенными комбинированными средами при невозможности проведения энтерального пути введения пищи).

Для профилактики в первую фазу болезни и для лечения гнойно-некротических осложнений во вторую фазу применяли антибактериальные и противогрибковые препараты.

Пациентам, течение заболевания которых осложнялось развитием панкреатогенной энцефалопатии, применяли различные седативные препараты (нейролептики, бензодиазепины, пропофол).

Помимо этого, применялись антикоагулянты и антиагреганты для профилактики тромбоэмболических осложнений и улучшения микроциркуляции в тканях. Для снятия спазма гладкой мускулатуры билиодигестивной зоны применялись холинолитические и спазмолитические препараты. Также использовались методики, направленные на борьбу с парезом ЖКТ, подавление образования активных форм кислорода, гепатопротекции, церебропротекции.

В первую фазу заболевания для снижения интоксикации и элиминации активных форм панкреатических энзимов из кровяного русла применяли лечебный плазмаферез (центрифужный, мембранный). Замещение эксфузированной плазмы производили сбалансированными кристаллоидными растворами, коллоидными растворами, а также свежезамороженной плазмой. Кратность процедур определялась динамикой клинико-лабораторных показателей.

Большинству пациентов (78%) выполнялись различные хирургические вмешательства. Всего выполнено 634 операции. Среднее количество операций составило $1,5 \pm 0,08$ на одного пациента. Подавляющее число операций носили миниинвазивный характер – 92%.

В 47% случаев, при наличии у пациента клиники ферментативного перитонита выполняли санационную лапароскопию с дренированием брюшной полости. В первые сутки это вмешательство было выполнено у 84% больных. В 21% лапароскопия была дополнена наложением холецистостомы для наружного дренирования желчных путей при наличии механической желтухи.

В фазе гнойно-некротических осложнений выполняли оперативные вмешательства из минидоступа (31%), которые включали секвестрэктомию из сальниковой сумки, секвестрэктомию из забрюшинного пространства.

Стандартная лапаротомия, с целью санации и дренирования брюшной полости, была выполнена лишь в 6,5% случаев.

При проведении хирургических вмешательств применяли различные анестезиологические пособия. Использовали комбинированную методику (комбинация ингаляционных и неингаляционных анестетиков) 54%, тотальную внутривенную анестезию (ТВВА) – 24%, реже сочетанную (комбинация общей и эпидуральной анестезии) – 1% случаев. С целью интраоперационной и послеоперационной ноцицептивной блокады, улучшения спланхического кровотока, а также лечения пареза ЖКТ у 22% пациентов использовали методику грудной эпидуральной анальгезии.

Первая часть нашего исследования была посвящена изучению частоты развития панкреатогенной энцефалопатии в зависимости от демографических переменных. Таким образом, манифестацией ПЭП мы считали наличие положительного результата тестирования по шкале САМ-ICU, окончанием – отрицательный тест САМ-ICU у пациентов с панкреонекрозом. Панкреатогенная энцефалопатия в исследуемой популяции развилась у 24% пациентов. ПЭП манифестировала на 3-4 сутки заболевания и продолжалась около 8 суток.

Были изучены следующие параметры и их влияние на риск развития ПЭП: пол, возраст пациентов, характер сопутствующей патологии, триггер, повлекший развитие ОДП, время от начала заболевания до поступления в стационар, а также тяжесть состояния при поступлении с использованием интегральной оценочной шкалы SOFA.

По результатам приведенных данных можно выделить ряд факторов, которые увеличивают риск развития панкреатогенной энцефалопатии. К ним отнесли возраст старше 60 лет, алкогольный генез панкреонекроза, ишемическую болезнь сердца, оценку по интегральной шкале SOFA более 10,5 баллов. Вместе с тем, каждые сутки задержки госпитализации пациента в стационар увеличивали риск развития ПЭП в 1,9 раза.

Вторым этапом нашей работы стало изучение динамики лабораторных показателей у пациентов с панкреонекрозом, осложнившимся ПЭП. Изучали корреляцию биохимических показателей крови (амилаза, аланинаминотрансфераза, аспарагинаминотрансфераза, общий билирубин, мочевины, креатинин), общего анализа крови (гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, лейкоциты, палочко-ядерный сдвиг), данных коагулограммы (АЧТВ, ПТИ, уровень фибриногена крови) с частотой панкреатогенной энцефалопатии.

Нами было выявлена корреляция «почечных» маркеров и вероятности развития панкреатогенной энцефалопатии. При превышении уровня мочевины крови более 5,2 ммоль/л в первые сутки или более 5,6 ммоль/л к третьим суткам госпитализации вероятность развития ПЭП значительно возрастала (чувствительность и специфичность метода составили 70,2% и 71,3%, соответственно). Такое же влияние оказывал высокий уровень креатинина крови (более 93,5 мкмоль/л) в первые 24 часа. Динамическое нарастание этих показателей к третьим суткам имело прямое отношение к вероятности развития церебральных нарушений: при увеличении креатинина на 1 мкмоль/л повышался риск ПЭП на 1,6%, а мочевины на 1 ммоль/л - на 9,7%. Отметим обратную связь уровня общего билирубина на вероятность развития церебральных расстройств: при снижении на 1 мкмоль/л, вероятность ПЭП увеличивалась на 2,7%.

Был проведен сравнительный анализ частоты развития органной дисфункции у пациентов I и II групп исследования. Манифестация органных нарушений в среднем происходила в первые 24 часа после поступления. Длительность варьировала от двух до пяти суток. Чаще других в исследуемых группах встречалась кишечная и сердечно-сосудистая недостаточность – 78% и 56% случая соответственно. Дыхательная, почечная и печеночная дисфункции встречались несколько реже – у 45%, 42% и 28 % пациентов соответственно. Представленные системные нарушения являются как выборкой из полиорганных

поражений – 89% случаев, так и моновариантами органных дисфункций – 11% наблюдений.

Манифестация системных нарушений происходила в I фазу панкреонекроза в первые 24 часа. На вероятность развития системных нарушений этиология заболевания не влияла за исключением кишечной дисфункции, риск которой возрастал при алкогольном генезе панкреонекроза. Вместе с тем, при ААПН повышался риск развития множественной органной дисфункции, который был сопряжен с индексом коморбидности Чарльсона.

У пациентов с ПЭП вероятность развития сердечно-сосудистой ($p=0,022$), дыхательной ($p<0,001$), печеночной ($p=0,003$), почечной ($p=0,029$), кишечной ($p<0,001$) дисфункции, а также сочетанных органных нарушений ($p<0,001$), была значительно выше, чем у пациентов без церебральных расстройств. Вместе с тем риск развития панкреатогенной энцефалопатии достоверно повышался при развитии любой органной дисфункции (серечно-сосудистой – $p=0,04$, дыхательной – $p<0,001$, печеночной – $p=0,018$, кишечной – $p=0,03$), исключение составила почечная недостаточность ($p>0,05$).

Нами было изучено влияние методов интенсивной терапии и хирургического лечения на течение панкреонекроза, осложненного панкреатогенной энцефалопатией. Было выявлено, что в комплексной медикаментозной терапии пациентов с панкреатогенной энцефалопатией чаще требовалось использование седативных препаратов, антиоксидантов и гепатопротекторов. Вместе с тем, раннее начало (в первые 3 суток) энтерального питания снижало риск развития ПЭП ($p<0,001$).

При верификации алиментарного панкреонекроза в первые сутки госпитализации мы стремились обеспечить раннюю энтеральную нутритивную поддержку. Кроме стандартной интенсивной терапии, акцентировали внимание на скорейшее восстановление моторной функции кишечника, которое может обеспечить грудная эпидуральная анальгезия. Для раннего энтерального питания использовали назоинтестинальный зонд, заведенный за связку Трейтца во время

выполнения ЭГДС, и инфузомат для постоянной подачи адаптированной питательной смеси. В результате этого частота развития ПЭП снизилась с 28,6% до 12,9% случаев.

При развитии гнойно-септических осложнений достоверно чаще требовалась терапия антиоксидантами ($p=0,02$) и гепатопротекторами ($p=0,007$). Вместе с тем следует отметить, что у больных, которым для купирования болевого синдрома требовалось применение наркотических анальгетиков, инфекционные осложнения встречались достоверно чаще ($p=0,018$). Раннее энтеральное питание не влияло на вероятность развития ИПН. У пациентов с ПЭП гнойно-септические осложнения развивались более часто, однако статистически данное различие не было достоверным (20,6% vs 16,5%, $p=0,371$).

Пациентам с панкреатогенными церебральными нарушениями требовалось более длительное лечение в реанимационном отделении (в среднем на 1,8 суток, $p<0,001$) и в стационаре в целом (в среднем на 7,9 суток, $p=0,027$). Общая летальность при развитии ПЭП возрастала на 27,1% ($p<0,001$).

Проведение срочных оперативных вмешательств в первые трое суток после госпитализации повышает риск развития панкреатогенной энцефалопатии на 30%. Данный факт указывает на необходимость строгого отбора пациентов к хирургическому вмешательству в данный период заболевания, а также к необходимости минимизировать хирургическую агрессию путем использования малоинвазивных оперативных вмешательств. Отсрочка хирургического лечения на 1 сутки, при отсутствии «жизненных» показаний, в нашем исследовании уменьшала риск инфицирования очагов некроза на 15% ($p<0,05$). Таким образом, в 72-часовой промежуток после госпитализации необходимо выполнить оперативные вмешательства лишь тем пациентам течение заболевания которых может ухудшиться без них.

Применение грудной эпидуральной блокады с первых суток после госпитализации в нашем исследовании выявило уменьшение вероятности

развития инфицированного панкреонекроза в 2,7 раза. Однако, использование этой методики в первые трое суток не повлияло на риск развития ПЭП.

В ходе исследования нами были выделены предикторы для прогнозирования развития панкреатогенной энцефалопатии при поступлении пациентов с ОДП в стационар и на третьи сутки госпитализации: возраст старше 60 лет, алкогольный генез панкреонекроза, наличие ишемической болезни сердца и оценка по интегральной шкале SOFA более 10,5 баллов, повышенный уровень мочевины.

Важным аспектом улучшения результатов лечения алкогольно-алиментарного панкреонекроза является профилактика развития ПЭП, неотъемлемой частью которой является прогнозирование развития этого системного телосложения.

Для определения степени риска развития ПЭП мы пользовались формулой для 1-х суток госпитализации: $p = 1/(1 + e^{-z}) * 100\%$, где $z = -7,001 + 1,96 * X_{\text{ААПН}} - 0,024 * X_{\text{Билирубин}} + 0,009 * X_{\text{Креатинин}} + 0,406 * X_{\text{SOFA}}$ (p – вероятность развития ПЭП, для $X_{\text{ААПН}}$ – алкоголь-ассоциированный панкреонекроз (да=1, нет=0)).

У пациентов с умеренным расчетным риском ПЭП (<15,5%) применение лапароскопического доступа для хирургического лечения являлось “методом выбора”. Стремилась максимально ограничить использование лапаротомного доступа. У больных с высоким расчетным риском ПЭП (> 15,5%) отказывались от использования любых оперативных вмешательств в первые трое суток госпитализации без наличия экстренных “жизненных” показаний.

Через 3-е суток госпитализации вновь определяли степень риска ПЭП, воспользовавшись формулой для 3-х суток: $p = 1/(1 + e^{-z}) * 100\%$, где $z = -6,8 + 1,27 * X_{\text{ААПН}} - 0,008 * X_{\text{Креатинин}} + 0,165 * X_{\text{Мочевина}} + 0,43 * X_{\text{SOFA}}$ (p – вероятность развития ПЭП (%), $X_{\text{ААПН}}$ – алкоголь-ассоциированный панкреонекроз (да = 1, нет = 0)).

У пациентов с расчетным риском ПЭП до 20,5% проводили плановую интенсивную терапию. К лечению больных с расчетным риском ПЭП более 20,5% добавляли седативные препараты, согласованные с врачом-неврологом.

Применяя представленный алгоритм (стр. 104), добились достоверного снижения частоты развития ПЭП у пациентов с алиментарным панкреонекрозом с 27,3% до 13,6% наблюдений ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Панкреонекроз, осложненный панкреатогенной энцефалопатией – это особая категория пациентов с тяжелым вариантом течения заболевания. Панкреатогенная энцефалопатия осложняет течение алкогольно-алиментарного панкреонекроза в 24% случаев. Возраст старше 60 лет, алкогольный генез, ишемическая болезнь сердца и оценка по интегральной шкале SOFA более 10,5 баллов увеличивают риск развития панкреатогенной энцефалопатии.

2. Раннее энтеральное питание вкупе с проведением грудной эпидуральной анальгезии снижет риск развития ПЭП,

3. Хирургические вмешательства в первые трое суток от начала заболевания повышают риск развития ПЭП.

4. Разработанные в ходе диссертационной работы прогностическая модель и алгоритм профилактики панкреатогенной энцефалопатии, позволяет определить степень риска развития панкреатогенной энцефалопатии и снизить риск развития данного осложнения с 27,3% до 13,6% случаев

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При госпитализации пациента необходимо оценить риск развития ПЭП с помощью прогностической модели для первых суток. В динамике необходимо оценить риск развития ПЭП через трое суток.

2. С целью предотвращения развития ПЭП консервативное лечение деструктивного панкреатита должно включать в себя раннее энтеральное питание через назоинтестинальный зонд и грудную эпидуральную анальгезию.

3. С целью снижения риска развития ПЭП в первой фазе ПН следует сузить показания к оперативным вмешательствам.

4. Схема лечения больных с алкогольно-алиментарным ПН должна включать в себя алгоритм профилактики ПЭП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова, Е. Д. Эффективность аprotинина при различных формах панкреонекроза / Е. Д. Александрова, К. И. Кичерова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. – Т. 6. – № 6. – С. 1268. – EDN XRLNZP.
2. Алгоритм диагностики острого панкреатита / В. Ф. Чикаев, А. Р. Айдаров, Р. А. Ибрагимов [и др.] // Практическая медицина. – 2013. – Т. 2. – № 1-2(69). – С. 174-177. – EDN RLESOZ.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В., Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск (дополненный). – М.; 2019 DOI: 10.14341/DM221S1
4. Альтернативные методы нейроаксиального компонента интенсивной терапии деструктивного панкреатита / С. К. Лонская, А. В. Зайцев, И. В. Глинкина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4. – С. 136. – EDN ROFTRR.
5. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786.doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786
6. Байчоров Э.Х., Греясов В.И., Гагуа А.К., Чугуевский В.М., Евтихов Р.М. Острый деструктивный панкреатит. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Baichorov E.Kh., Greyasov V.I., Gagua A.K., Chuguevskii V.M., Evtikhov R.M. Ostryi destruktivnyi pankreatit. M.: GEOTAR-Media, 2015. (In Rus.).]
7. Белых Л.С., Никитина Е.В., Страх О.П., Шипилов С.А., Кумченко В.В., Сорокина Е.Ю. Верификация и коррекция печеночной энцефалопатии у больных с острым панкреатитом. World Science. 2017;4(11):38-43. [Belykh LS, Nikitina EV, Strakh OP, Shipilov SA, Kumchenko VV, Sorokina EYu. Verifikatsiya i korrektsiya pechenochnoi entsefalopatii u bol'nykh s ostrym pankreatitom. World Science. 2017;4(11):38-43. (In Rus.).]
8. Биомеханика дыхания и газообмен в процессе респираторной поддержки у пациентов с некротическим панкреатитом в зависимости от исхода лечения / Д. В. Гайгольник, К. Ю. Беляев, Е. А. Грицан, А. И. Грицан // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2019. – № 1. – С. 65-77. – DOI 10.21320/1818-474X-2019-1-65-77. – EDN NKZCHD.
9. Вальчинская, А. Б. Международный опыт применения антибиотикопрофилактики инфекционных осложнений при остром панкреатите в стационарах скорой помощи (обзор литературы) / А. Б. Вальчинская, Г. И. Синенченко, В. Р. Гольцов // Скорая медицинская помощь. – 2017. – Т. 18. – № 1. – С. 39-44. – EDN XVBUDL.
10. Влияние глубокой анестезии на возникновение послеоперационной когнитивной дисфункции / Д. В. Войцеховский, Д. А. Аверьянов, А. В. Щеголев, Д. В. Свистов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. –

2018. – Т. 15. – № 1. – С. 5-9. – DOI 10.21292/2078-5658-2018-15-1-5-9. – EDN YRHCVO.

11. Влияние лорноксикама на системную воспалительную реакцию у больных острым панкреатитом. Клиническое рандомизированное исследование / Э. А. Галлямов, М. А. Агапов, П. С. Малахов, В. В. Какоткин // Хирургическая практика. – 2019. – № 4(40). – С. 32-39. – DOI 10.17238/issn2223-2427.2019.4.32-39. – EDN NSQTTG.

12. Влияние разных способов нутритивной поддержки на секрецию железы при остром панкреатите / Е. Е. Ачкасов, А. В. Пугаев, Ж. Г. Набиева, С. В. Калачев // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 1. – С. 14-20. – DOI 10.17116/hirurgia2018114-20. – EDN YMRAQR.

13. Выбор тактики лечения у больных тяжелым острым панкреатитом с учетом фактора внутрибрюшной гипертензии / Б. М. Белик, Г. М. Чиркинян, Р. Ш. Тенчурин [и др.] // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. – 2020. – Т. 9. – № 3. – С. 400-409. – DOI 10.23934/2223-9022-2020-9-3-400-409. – EDN UWHCWT.

14. Ганиев, Б. И. Некоторые аспекты патогенеза печеночной энцефалопатии / Б. И. Ганиев // Здравоохранение Таджикистана. – 2022. – № 2. – С. 27-32. – DOI 10.52888/0514-2515-2022-353-2-27-32. – EDN QNLQTF.

15. Григорьева, И. Н. Частота ожирения у больных острым панкреатитом, хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы / И. Н. Григорьева, О. В. Ефимова, Т. С. Суворова // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – № 2. – С. 171-178. – DOI 10.14341/omet12329. – EDN MSYVWJ.

16. Дамулин И.В., Струценко А.А., Огурцов П.П., Мазурчик Н.В. Панкреатическая энцефалопатия: клинико-патогенетические и диагностические аспекты. Вестник Клуба панкреатологов. 2017;37(4):33-39. [Damulin IV, Strutsenko AA, Ogurtsov PP, Mazurchik NV. Pancreatic encephalopathy: clinical, pathogenetic and diagnostic aspects. Herald of Pancreatic Club. 2017;37(4):33-39. (In Rus.)] <https://doi.org/10.33149/vkr.2017.04.05>

17. Дарвин, В. В. Взаимосвязь тяжести и прогноза течения острого тяжелого панкреатита и исходного иммунного статуса у больных ВИЧ-инфекцией / В. В. Дарвин, С. И. Петри, Д. С. Яковлев // Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере : Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции, Сургут, 27 октября 2020 года. – Сургут: Сургутский государственный университет, 2020. – С. 182-185. – EDN IVOZKM

18. Дарвин, В. В. Перфузионная компьютерная томография как способ определения объема поражения поджелудочной железы при панкреонекрозе / В. В. Дарвин, Н. В. Климова, И. В. Бажухина // Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере : Сборник материалов V Всероссийской научно-практической

конференции, Сургут, 27 октября 2020 года. – Сургут: Сургутский государственный университет, 2020. – С. 152-161. – EDN RYOIFI.

19. Двадцатилетний опыт применения грудной эпидуральной анестезии при лечении больных панкреонекрозом / А. Г. Бебуришвили, Е. Н. Зюбина, А. С. Попов [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2016. – № 3(59). – С. 62-69. – EDN WMIDXL.

20. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Комшилова К.А., Андреева Е.Н., Анциферов М.Б., Бирюкова Е.В., Бордан Н.С., Вагапова Г.Р., Волкова А.Р., Волкова Н.И., Волынкина А.П., Дзгоева Ф.Х., Киселева Т.П., Неймарк А.Е., Романцова Т.И., Руюткина Л.А., Суплотова Л.А., Халимов Ю.Ш., Яшков Ю.И. Ожирение. Клинические рекомендации. Consilium Medicum. 2021; 23 (4): 311–325. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200832

21. Диагностическая тактика при остром деструктивном панкреатите / В. А. Скутова, С. А. Касумьян, С. Ю. Абросимов, Ю. я. Чайковский // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2013. – Т. 6. – № 1. – С. 74-79. – EDN RJDPHD.

22. Ершов, А. В. Кардиодепрессия при тяжелом остром панкреатите: механизмы развития и возможные подходы к лечению. Обзор литературы / А. В. Ершов, В. С. Андреев, З. Ш. Манасова // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2020. – № 1. – С. 66-74. – DOI 10.21320/1818-474X-2020-1-66-74. – EDN YLIJRM.

23. Жданов, А. В. Прогностическая значимость совокупности факторов риска развития острого панкреатита после транспапиллярных вмешательств / А. В. Жданов, Е. А. Корымасов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2019. – Т. 12. – № 4. – С. 210-217. – DOI 10.18499/2070-478X-2019-12-4-210-217. – EDN ZJYEYR.

24. Значение раннего энтерального питания у больных с синдромом интраабдоминальной гипертензии при тяжелом остром панкреатите / Sh. Kh. Akhmedov, I. Sh. Shonazarov, S. A. Kamolidinov, E. I. Kelesh // Инновационное развитие: потенциал науки и современного образования : Сборник статей VIII Международной научно-практической конференции, Пенза, 23 декабря 2020 года. – Пенза: "Наука и Просвещение" (ИП Гуляев Г.Ю.), 2020. – Р. 274-276. – EDN YCELNT.

25. Ибраимов, Д. С. Коррекция синдрома системной воспалительной реакции при остром панкреатите с использованием 5-фторурацила и ронколейкина / Д. С. Ибраимов, М. Ж. Алиев, У. У. Жусуп // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т. 20. – № 3. – С. 101-107. – DOI 10.37903/vsgma.2021.3.13. – EDN ALXFQM.

26. Ивкин, А. А. Диагностика когнитивной дисфункции у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии / А. А. Ивкин, Е. В. Григорьев, Д. Л. Шукевич // Вестник анестезиологии и реаниматологии. –

2018. – Т. 15. – № 3. – С. 47-55. – DOI 10.21292/2078-5658-2018-15-3-47-55. – EDN XRYXQD.

27. Интегральный способ прогнозирования риска панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии / М. И. Туровец, А. С. Попов, А. В. Экстрем [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19. – № 2. – С. 48-55. – DOI 10.21292/2078-5658-2022-19-2-48-55. – EDN YKSPHQ.

28. Клинико-диагностические аспекты острой панкреатической энцефалопатии / А. А. Струценко, И. В. Дамулин, Н. В. Мазурчик, П. П. Огурцов // Российский медицинский журнал. – 2016. – Т. 22. – № 3. – С. 153-156. – DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-4-153-156. – EDN VZYMZR.

29. Клинические рекомендации – Острый гепатит В (ГВ) у взрослых – 2021-2022-2023 (14.09.2021) – Утверждены Минздравом РФ

30. Клинические рекомендации. Острый панкреатит. 2020 (20.04.2021). Утверждены Минздравом РФ. Ссылка активна на 04.11.2021. [Klinicheskie rekomendatsii. Ostryi pankreatit. 2020 (20.04.2021). Utverzhdeny Minzdravom RF. Ssylka aktivna na 04.11.2021.] http://disuria.ru/_ld/9/999_kr20K85mz.pdf

31. Клинические рекомендации – Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – 2021-2022-2023 (23.06.2021) – Утверждены Минздравом РФ.

32. Клинические рекомендации. Хронический вирусный гепатит С. 2021 Утверждены Минздравом РФ. Ссылка активна на 25.09.2022. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/516_2

33. Корымасов, Е. А. “Молниеносный” острый панкреатит: диагностика, прогнозирование, лечение / Е. А. Корымасов, М. Ю. Хорошилов // Анналы хирургической гепатологии. – 2021. – Т. 26. – № 2. – С. 50-59. – DOI 10.16931/1995-5464.2021-2-50-60. – EDN GJLFCT.

34. Корымасов, Е. А. Молниеносное течение острого панкреатита: как улучшить переносимость вынужденной операции в фазу ферментной токсемии / Е. А. Корымасов, М. Ю. Хорошилов // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. – 2020. – № 3(45). – С. 62-67. – EDN QFGMTU.

35. Корымасов, Е. А. Тактика лечения острого панкреатита с молниеносным течением после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии / Е. А. Корымасов, А. В. Жданов, М. Ю. Хорошилов // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. – 2020. – № 2(44). – С. 27-31. – EDN ERCXCG.

36. Малоинвазивная хирургия под ультразвуковым контролем у больных острым панкреатитом тяжелой степени / И. В. Мозжегорова, В. В. Дарвин, И. С. Плешков, С. И. Петри // Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере : Сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции, Сургут, 10 декабря 2021 года / Редактор А.А. Исаев. – Сургут: Сургутский государственный университет, 2022. – С. 96-99. – EDN GOSZCS.

37. Малоинвазивные хирургические вмешательства в лечении больных с острым деструктивным панкреатитом / А. В. Абдульянов, М. А. Бородин, А. М. Имамова, А. В. Захарова // Практическая медицина. – 2013. – № 2(67). – С. 97-100. – EDN QARQWD.
38. Мамошин, А. В. Диагностические возможности методов исследования при остром деструктивном панкреатите / А. В. Мамошин, А. В. Борсуков, Ю. В. Иванов // Медицинский алфавит. – 2020. – № 17. – С. 26-30. – DOI 10.33667/2078-5631-2020-17-26-30. – EDN EDJYOB.
39. Мамошин, А. В. Миниинвазивные хирургические вмешательства в диагностике и лечении острого деструктивного панкреатита / А. В. Мамошин // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – Т. 26. – № 1. – С. 42-52. – DOI 10.24411/1609-2163-2019-16345. – EDN ZALHRB.
40. Минимально инвазивные вмешательства при острых жидкостных скоплениях у больных тяжелым деструктивным панкреатитом / М. В. Беляев, А. А. Билокур, С. И. Велькер [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18. – № 3. – С. 79-85. – EDN RRZXVV.
41. Михайлулов, С. В. Клинические факторы риска развития инфицированного панкреонекроза / С. В. Михайлулов, М. Р. Иманалиев, Е. В. Моисеевкова // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2022. – № 1(42). – С. 23-28. – EDN NORLMM.
42. Михайлулов, С. В. Клинические факторы риска развития инфицированного панкреонекроза / С. В. Михайлулов, Е. В. Моисеевкова // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2019. – № 2(31). – С. 21-26. – EDN EVVPGI.
43. Михайлулов, С. В. Коморбидные состояния и панкреонекроз / С. В. Михайлулов, Е. В. Моисеевкова // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2017. – № 4(25). – С. 33-38. – EDN YKHGVI.
44. Михайлулов, С. В. Миниинвазивные вмешательства под контролем УЗИ при панкреонекрозе / С. В. Михайлулов, Е. В. Моисеевкова, Р. Ю. Тронин // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19. – № 2. – С. 72-78. – EDN SFGUXH.
45. Мурунов, А. Е. Алкогольный делирий: ранняя диагностика и принципы интенсивной терапии. Обзор литературы / А. Е. Мурунов // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2020. – № 1. – С. 53-65. – DOI 10.21320/1818-474X-2020-1-53-65. – EDN WHGQZN.
46. Неледова, Л. А. Выбор способа миниинвазивного лечения панкреатических псевдокист: одноцентровое ретроспективное исследование / Л. А. Неледова, Д. В. Мизгирев, Б. Л. Дуберман // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99. – № 6. – С. 1016-1021. – DOI 10.17816/KMJ2018-1016. – EDN MHFPSH.
47. Нерешенные вопросы лечения острого деструктивного панкреатита / Д. В. Куликов, А. Ю. Корольков, В. П. Морозов, А. А. Ваганов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2019. – Т. 12. – № 2. – С. 134-140. – DOI 10.18499/2070-478X-2019-12-2-134-140. – EDN ZAQZQL.

48. Острая панкреатическая энцефалопатия (эпидемиологические, патогенетические и клинические аспекты) / И. Дамулин, А. Струценко, П. Огурцов, Н. Мазурчик // *Врач.* – 2016. – № 10. – С. 12-16. – EDN WXOSRF.
49. Острый панкреатит в молодом возрасте / А. А. Акимов, С. Н. Стяжкина, А. А. Валинуров [и др.] // *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке.* – 2018. – Т. 20. – № 4. – С. 18-21. – EDN YXIEIM.
50. Панов, В. В. Опыт организации лечения острого панкреатита в стационаре военного клинического госпиталя / В. В. Панов, И. Ю. Ким // *Военно-медицинский журнал.* – 2021. – Т. 342. – № 3. – С. 81-82. – EDN CWXIGL.
51. Патогенетическая терапия начального периода панкреонекроза / В. А. Горский, М. А. Агапов, М. В. Хорева, И. В. Леоненко // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2013. – № 7(142). – С. 73-78. – EDN RSKHJX.
52. Патоморфогенетические аспекты влияния опиатных анальгетиков на организм человека (обзор) / Ю. С. Исмаилова, А. Ж. Алтаева, Ж. Б. Ахметов, Н. Селивохина // *Вестник Казахского национального медицинского университета.* – 2014. – № 1. – С. 75-77. – EDN ZWDHOD.
53. Патофизиологические аспекты и комплексная диагностика сепсис-ассоциированной энцефалопатии. Перспективы этиопатогенетической терапии / К. М. Быкова, И. А. Саввина, Н. В. Бодарева, Ю. М. Забродская // *Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера).* – 2022. – № 4. – С. 92-98. – DOI 10.17116/anaesthesiology202204192. – EDN RYKDGQ.
54. Печеночная энцефалопатия: когнитивные дисфункции, клинические проявления, патогенез, патофизиологические принципы терапии / Т. Т. Мельдеханов, Ж. А. Иманбекова, А. Д. Куттыбаев, Г. А. Терликбаева // *Вестник Казахского национального медицинского университета.* – 2019. – № 1. – С. 267-272. – EDN UNJJAT.
55. Плевральные осложнения панкреатита / А. А. Акимов, С. Н. Стяжкина, А. А. Валинуров [и др.] // *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке.* – 2018. – Т. 20. – № 3. – С. 13-16. – EDN YSHOUA.
56. Послеоперационная когнитивная дисфункция - что мы знаем и куда двигаться далее / Ю. С. Полушин, А. Ю. Полушин, Г. Ю. Юкина, М. В. Кожемякина // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* – 2019. – Т. 16. – № 1. – С. 19-28. – DOI 10.21292/2078-5658-2019-16-1-19-28. – EDN VUHLOG.
57. Послеоперационная энцефалопатия: патофизиологические и морфологические основы профилактики при общем обезболивании / А. М. Овезов, А. В. Князев, М. В. Пантелеева [и др.] // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2015. – Т. 7. – № 2. – С. 61-66. – DOI 10.14412/2074-2711-2015-2-61-66. – EDN UAXHKJ.
58. Применение малоинвазивных хирургических вмешательств в лечении острого деструктивного панкреатита / В. М. Дурлештер, А. В.

Андреев, Ю. С. Кузнецов [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 3(138). – С. 62-66. – EDN QBLLIR.

59. Применение модифицированного дренажного устройства в лечении инфицированного панкреонекроза / В. В. Хацко, А. Е. Кузьменко, О. К. Зенин [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2021. – № 4(60). – С. 100-107. – DOI 10.21685/2072-3032-2021-4-8. – EDN EIFZCI.

60. Применение реамберина в лечении больных с острым панкреатитом / С. Н. Стяжкина, А. А. Акимов, А. А. Валинуров [и др.] // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20. – № 3. – С. 89-92. – EDN VYYVTN.

61. Прогностические тесты непереносимости раннего энтерального питания в раннюю фазу острого панкреатита с предикторами тяжелого течения / О. Г. Сивков, И. Н. Лейдерман, А. О. Сивков [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19. – № 3. – С. 55-65. – DOI 10.21292/2078-5658-2022-19-3-55-65. – EDN WKBJLS.

62. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи : Российские клинические рекомендации / В. Б. Белобородова, Е. Б. Брусина, Р. С. Козлов [и др.] ; Межрегиональная общественная организация «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»; Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ); Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии; Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов». – Москва : Издательство "Перо", 2018. – 156 с. – ISBN 978-5-00122-157-9. – EDN YVINDU.

63. Развитие ранней органной недостаточности при некротизирующем остром панкреатите / Ю. С. Винник, С. С. Дунаевская, Д. А. Антюфьева, В. В. Деулина // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – С. 157. – EDN YMGZZJ.

64. Результаты применения чресфистульной видеоскопической некрсеквестрэктомии при гнойно-некротическом парапанкреатите / С. И. Ремизов, А. В. Андреев, В. М. Дурлештер [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2022. – Т. 27. – № 2. – С. 73-81. – DOI 10.16931/1995-5464.2022-2-73-81. – EDN AOCQZA.

65. Родоман Г. В. ДВС-синдром при панкреонекрозе / Г. В. Родоман, Т. И. Шалаева, Е. А. Степанов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 5. – С. 19-27. – DOI 10.17116/hirurgia2018519-27. – EDN ХРМНВJ.

66. Роль перфузионной компьютерной томографии как предиктора развития некроза поджелудочной железы при остром панкреатите / Н. В. Климова, В. В. Дарвин, И. В. Бажухина, А. А. Гаус // Радиология -

практика. – 2021. – № 4(88). – С. 11-21. – DOI 10.52560/2713-0118-2021-4-11-21. – EDN SGNNQH.

67. Саввина М.А., Забродская Ю.М., Себелев К.И., Петрова А.О., Бодарева Н.В., Новиков В.Ю., Рутковский Р.В., Распутина Д.А. Септическая энцефалопатия: патофизиология, патоморфология, клинические синдромы, лечебная тактика. Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2017;4:20-33. [Savvina MA, Zabrodskaya YuM, Sebelev KI, Petrova AO, Bodareva NV, Novikov VYu, Rutkovskii RV, Rasputina DA. Septicheskaya entsefalopatiya: patofiziologiya, patomorfologiya, klinicheskie sindromy, lechebnaya taktika. Neurokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta. 2017;4:20-33. (In Rus.)]

68. Саркулова, Ж. Н. Роль эпидуральной анестезии в лечении и профилактике компартмент-синдрома при острой кишечной недостаточности у хирургических больных / Ж. Н. Саркулова, М. Х. Жанкулов // Медицина (Алматы). – 2018. – № 4(189). – С. 60-63. – EDN ХМРОНН.

69. Сафронова, Н. Н. Сравнительный анализ эффективности комплексного лечения панкреонекроза в зависимости от характера интенсивной терапии и хирургической тактики / Н. Н. Сафронова, В. А. Руднов, М. И. Прудков // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 1. – С. 165. – EDN SBKUPZ.

70. Сидоренко, А. Б. Энцефалопатия Вернике при остром деструктивном панкреатите / А. Б. Сидоренко, А. А. Косов // Приволжский научный вестник. – 2016. – № 10(62). – С. 74-76. – EDN WXDVOV.

71. Современная комплексная терапия острого панкреатита / Н. В. Мешкова, М. В. Буточникова, С. С. Буточников, С. В. Буточникова // Многопрофильный стационар. – 2018. – Т. 5. – № 2. – С. 120-123. – EDN YQWKOL.

72. Современные хирургические подходы в лечении острого некротического панкреатита / А. И. Дронов, И. А. Ковальская, А. И. Горлач [и др.] // Хирургия. Восточная Европа. – 2019. – Т. 8. – № 1. – С. 26-33. – EDN ZCKALJ.

73. Современные хирургические технологии в лечении больных острым панкреатитом средней степени тяжести / И. В. Мозжегорова, В. В. Дарвин, Е. А. Краснов, Т. В. Девяткина // Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере : Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции, Сургут, 27 октября 2020 года. – Сургут: Сургутский государственный университет, 2020. – С. 204-209. – EDN GJYYTI.

74. Сорокина Л.В., Голуб И.Е., Нетёсин Е.С., Диогенова Е.О., Алексанов А.А. Принципы коррекции нервно-психических расстройств у больных с панкреатогенным перитонитом. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2008;3:136-137. [Sorokina LV, Golub IE, Netesin ES, Diogenova EO, Aleksanov AA. Printsipy korrektsii nervno-psikhicheskikh rasstroistv u bol'nykh s

pankreatogennym peritonitom. Byulleten' VSNTs SO RAMN. 2008;3:136-137. (In Rus.).]

75. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076

76. Стентирование протока поджелудочной железы в профилактике и комплексном лечении острого панкреатита / И. М. Буриев, С. А. Гращенко, Л. В. Журавлева [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2022. – Т. 27. – № 2. – С. 65-72. – DOI 10.16931/1995-5464.2022-2-65-72. – EDN ONOJWI.

77. Струценко А.А., Дамулин И.В., Мазурчик Н.В., Огурцов П.П. Клинико-диагностические аспекты острой панкреатической энцефалопатии. Российский медицинский журнал. 2016.;22(3):153-156. [Strutsenko AA, Damulin IV, Mazurchik NV, Ogurtsov PP. The clinical diagnostic aspects of acute pancreatic encephalopathy. Medical Journal of the Russian Federation. 2016.;22(3):153-156. (In Rus.).] <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2016-22-4-153-156>

78. Струценко А.А., Дамулин И.В., Мазурчик Н.В., Огурцов П.П. Эпидемиологические и патогенетическому аспекты острой панкреатической энцефалопатии. Российский медицинский журнал. 2016;22(2):104-108. [Strutsenko AA, Damulin IV, Mazurchik NV, Ogurtsov PP. The epidemiological and pathogenic aspects of acute pancreatic encephalopathy. Medical Journal of the Russian Federation. 2016;22(2):104-108. (In Rus.).] <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2016-22-2-104-108>

79. Струценко, А. А. Клинико-патогенетические аспекты острой панкреатической энцефалопатии / А. А. Струценко, И. В. Дамулин // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 40. – № 4. – С. 69-77. – DOI 10.17816/rmmar83624. – EDN ILTSYB.

80. Стяжкина, С. Н. Малоинвазивные методики в лечении острого панкреатита, как залог успешной терапии энцефалопатии / С. Н. Стяжкина, Д. В. Зайцев, С. А. Никифоров // Инновации. Наука. Образование. – 2021. – № 33. – С. 1855-1860. – EDN PYWTDK.

81. Суржикова, Е. В. Синдром задней обратимой энцефалопатии / Е. В. Суржикова, Т. Г. Морозова // Смоленский медицинский альманах. – 2021. – № 3. – С. 108-110. – EDN MVZEIU.

82. Телосложение как фактор риска развития тяжёлого панкреатита / Д. В. Старчихина, Ю. Г. Шапкин, Н. Ю. Стекольников, П. А. Селиверстов // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. – 2021. – № 5(53). – С. 73-82. – DOI 10.20340/vmi-rvz.2021.5.CLIN.2. – EDN LOASZR.

83. Тяжелый острый панкреатит. Выбор лечебной тактики / Р. А. Ибадов, Б. Р. Абдуллажанов, С. Х. Ибрагимов, М. Ф. Нишанов // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2020.

– Т. 15. – № 4. – С. 29-33. – DOI 10.25881/BPNMSC.2020.29.23.006. – EDN HGCXTT.

84. Тяжелый острый панкреатит: факторы риска неблагоприятного исхода и возможности их устранения / В. В. Дарвин, С. В. Онищенко, Е. В. Логинов, А. А. Кабанов // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2018. – Т. 23. – № 2. – С. 76-83. – DOI 10.16931/1995-5464.2018276-83. – EDN XUANBZ.

85. Ультразвуковые технологии в диагностике и лечении больных с панкреонекрозами / И. В. Мозжегорова, В. В. Дарвин, А. В. Степанов, Т. В. Девяткина // *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. – 2020. – № 5. – С. 193-196. – DOI 10.37882/2223-2966.2020.05.28. – EDN OPXWEX.

86. Файзулина, Р. Р. Оптимизация лечения больных с инфицированным панкреонекрозом / Р. Р. Файзулина, О. Б. Нузова, Е. А. Михайлова // *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке*. – 2018. – Т. 20. – № 2. – С. 29-33. – EDN TJPTDZ.

87. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 *Российский кардиологический журнал* 2021;26(7):4594 doi:10.15829/1560-4071-2021-4594

88. Фирсова, В. Г. Хирургическое лечение больных острым панкреатитом в стерильную стадию и при билиарной этиологии заболевания / В. Г. Фирсова // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. – 2022. – Т. 15. – № 1(54). – С. 74-84. – DOI 10.18499/2070-478X-2022-15-1-74-84. – EDN CYYLQH

89. Халидов, О. Х. Острое повреждение почек при тяжелом остром панкреатите(обзор литературы) / О. Х. Халидов, Д. А. Гудков, В. С. Фомин // *Хирургическая практика*. – 2018. – № 1(33). – С. 57-64. – DOI 10.17238/issn2223-2427.2018.1.57-64. – EDN VMQZFN.

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

91. Шарипова, В. Х. Неврологические биомаркеры и послеоперационная когнитивная дисфункция / В. Х. Шарипова, А. Х. Алимов, А. А. Валиханов // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2018. – Т. 15. – № 3. – С. 81-82. – DOI 10.21292/2078-5658-2018-15-3-81-82. – EDN XRYXSX.

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

93. Эндотелиальная дисфункция и развитие органной недостаточности при остром панкреатите / Ю. С. Винник, С. С. Дунаевская, Д. А. Антюфриева, В. В. Деулина // *Современные проблемы науки и образования*. – 2018. – № 5. – С. 3. – EDN VLCFOI.
94. Энцефалопатия Вернике: наблюдения из практики / Э. А. Емельянова, А. С. Асекритова, Т. И. Семенова, К. М. Николаева // *Современные проблемы науки и образования*. – 2019. – № 6. – С. 208. – DOI 10.17513/spno.29291. – EDN FWDLDR.
95. Эпидемиологические и патогенетические аспекты острой панкреатической энцефалопатии / А. А. Струценко, И. В. Дамулин, Н. В. Мазурчик, П. П. Огурцов // *Российский медицинский журнал*. – 2016. – Т. 22. – № 2. – С. 104-108. – DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-2-104-108. – EDN VSAХIT.
96. Эффективность назогастрального и назоюнонального энтерального питания в раннюю фазу острого панкреатита / О. Г. Сивков, А. О. Сивков, И. Б. Попов, Е. Ю. Зайцев // *Общая реаниматология*. – 2021. – Т. 17. – № 6. – С. 27-32. – DOI 10.15360/1813-9779-2021-6-27-32. – EDN CJBBDА.
97. Agarwal N, Dabria T. Intracerebral Hemorrhage in the setting of Acute Pancreatitis. *J Adv Med Dent Scie Res*. 2019;7(12):64-65.
98. Akwe JA, Westney GE, Fongeh TS. Pancreatic encephalopathy. *Am. J. Case Rep*. 2008;9:399-403.
99. Ali SM, Shaikh NA, Aftab Z, Latif E, Sameer M, Khan MB, Al-Tarakji M. Peripartum Severe Acute Pancreatitis with Rare Complications: Case Report and Review of Literature. *Case Rep Surg*. 2020;2020:5785413 <https://doi.org/10.1155/2020/5785413>
100. Bouchaala K, Bahloul M, Bradii S, Kallel H, Chtara K, Bouaziz M. Acute Pancreatitis Induced by Diabetic Ketoacidosis with Major Hypertriglyceridemia: Report of Four Cases. *Case Rep Crit Care*. 2020;2020:7653730. <https://doi.org/10.1155/2020/7653730>
101. Butt I, Ulloa N, Surapaneni BK, Kasmin F. Refeeding Syndrome and Non-Alcoholic Wernicke's Encephalopathy in a Middle-aged Male Initially Presenting with Gallstone Pancreatitis: A Clinical Challenge. *Cureus*. 2019;11(7):e5156. <https://doi.org/10.7759/cureus.5156>
102. Cao L, Zhou J, Chen M, Chen T, Liu M, Mao W, Lin J, Hong D, Yao W, Sun Y, Qin K, Guo F, Zhou Y, Jiao Q, Chen Y, Li G, Ye B, Ke L, Tong Z, Liu Y, Li W; Chinese Acute Pancreatitis Clinical Trials Group (CAPCTG). The Effect of Plasma Triglyceride-Lowering Therapy on the Evolution of Organ Function in Early Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis Patients With Worrisome Features (PERFORM Study): Rationale and Design of a Multicenter, Prospective, Observational, Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Dec 13;8:756337. doi: 10.3389/fmed.2021.756337. PMID: 34966749; PMCID: PMC8710509.
103. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and

validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8. PMID: 3558716.

104. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2018;154(4):1096-1101. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.032>

105. Dong Z, Song J, Ge M, Lin C, Zhang J, Chen J, Wu Y. Effectiveness of a multidisciplinary comprehensive intervention model based on the Hospital Elderly Life Program to prevent delirium in patients with severe acute pancreatitis. *Ann Palliat Med.* 2020;9(4):2221-2228. <https://doi.org/10.21037/apm-20-913>

106. Düzenci D, Yalnız M, İspiroğlu M. Comparison between prognostic indicators in organ insufficiency with acute pancreatitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2021 Jul;27(4):410-420. English. doi: 10.14744/tjtes.2020.18552. PMID: 34212994.

107. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med.* 2001 Jul;29(7):1370-9. doi: 10.1097/00003246-200107000-00012. PMID: 11445689.

108. Gajendran M, Prakash B, Perisetti A, Umapathy C, Gupta V, Collins L, Rawla P, Loganathan P, Dwivedi A, Doodoo C, Unegbu F, Schuller D, Goyal H, Saligram S. Predictors and outcomes of acute respiratory failure in hospitalised patients with acute pancreatitis. *Frontline Gastroenterol.* 2020 Jul 28;12(6):478-486. doi: 10.1136/flgastro-2020-101496. PMID: 34712465; PMCID: PMC8515274.

109. Garg PK, Singh VP. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2019 May;156(7):2008-2023. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.041. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30768987; PMCID: PMC6486861.

110. Ge P, Luo Y, Okoye CS, Chen H, Liu J, Zhang G, Xu C, Chen H. Intestinal barrier damage, systemic inflammatory response syndrome, and acute lung injury: A troublesome trio for acute pancreatitis. *Biomed Pharmacother.* 2020 Dec;132:110770. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110770. Epub 2020 Oct 2. PMID: 33011613.

111. Gill D, Sheikh N, Shah A, Ruiz VG, Savici D. Diffuse Cerebral Edema from Acute Pancreatitis Induced by Hypertriglyceridemia. *Am J Med.* 2017;130(5):e211-e212. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.11.047>

112. Govil D, Shafi M. Thoracic Epidural Analgesia for Severe Acute Pancreatitis: Quo Vadis Intensivist? *Indian J Crit Care Med.* 2019 Feb;23(2):59-60. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23117. PMID: 31086447; PMCID: PMC6487610.

113. Heckler M, Hackert T, Hu K, Halloran CM, Büchler MW, Neoptolemos JP. Severe acute pancreatitis: surgical indications and treatment. *Langenbecks Arch Surg.* 2021 May;406(3):521-535. doi: 10.1007/s00423-020-01944-6. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32910276; PMCID: PMC8106572.
114. Hemofiltration in Patients with Severe Acute Pancreatitis (Review) / G. A. Boyarinov, P. S. Zubeyev, K. V. Mokrov, O. V. Voyennov // *Modern Technologies in Medicine.* – 2020. – Vol. 12. – No 1. – P. 105-125. – DOI 10.17691/stm2020.12.1.14. – EDN JQOMSK.
115. Jabaudon M, Belhadj-Tahar N, Rimmelé T, Joannes-Boyau O, Bulyez S, Lefrant JY, Malledant Y, Leone M, Abback PS, Tamion F, Dupont H, Lortat-Jacob B, Guerci P, Kerforne T, Cinotti R, Jacob L, Verdier P, Dugernier T, Pereira B, Constantin JM; Azurea Network. Thoracic Epidural Analgesia and Mortality in Acute Pancreatitis: A Multicenter Propensity Analysis. *Crit Care Med.* 2018 Mar;46(3):e198-e205. doi: 10.1097/CCM.0000000000002874. PMID: 29194144.
116. Jain D, Bhaduri G, Jain P. DIFFERENT SCORING SYSTEMS IN ACUTE ALCOHOLIC PANCREATITIS: WHICH ONE TO FOLLOW? AN ONGOING DILEMA. *Arq Gastroenterol.* 2019 Sep 30;56(3):280-285. doi: 10.1590/S0004-2803.201900000-53. PMID: 31633726.
117. James TW, Crockett SD. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018 Sep;34(5):330-335. doi: 10.1097/MOG.0000000000000456. PMID: 29957661; PMCID: PMC6245573.
118. Jin T, Li L, Deng L, Wen S, Zhang R, Shi N, Zhu P, Lan L, Lin Z, Jiang K, Guo J, Liu T, Philips A, Yang X, Singh VK, Sutton R, Windsor JA, Huang W, Xia Q. Hemoconcentration is associated with early faster fluid rate and increased risk of persistent organ failure in acute pancreatitis patients. *JGH Open.* 2020 Mar 13;4(4):684-691. doi: 10.1002/jgh3.12320. PMID: 32782957; PMCID: PMC7411661.
119. Karademir M, Gonul Y, Simsek N, Eser O. The neuroprotective effects of 2-APB in rats with experimentally- -induced severe acute pancreatitis. *Bratisl Lek Listy.* 2018;119(12):752-756. https://doi.org/10.4149/BLL_2018_137
120. Klochkov A, Kudaravalli P, Lim Y, Sun Y. Alcoholic Pancreatitis. 2022 May 23. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.* PMID: 30725876.
121. Laser therapy for management of cerebral dysfunction in cases of acute severe pancreatitis / A. P. Vlasov, D. Y. Timoshkin, M. A. Spirina [et al.] // *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* – 2018. – Vol. 7. – No 2. – P. 117-121. – DOI 10.23934/2223-9022-2018-7-2-117-121. – EDN XTULWX.
122. Lee PJ, Papachristou GI. Management of Severe Acute Pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2020;18(4):670-681. doi: 10.1007/s11938-020-00322-x. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33230385; PMCID: PMC7673973.
123. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, Ball CG, Parry N, Sartelli M, Wolbrink D, van Goor H,

- Baiocchi G, Ansaloni L, Biffi W, Coccolini F, Di Saverio S, Kluger Y, Moore E, Catena F. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg.* 2019;14:27. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0247-0>
124. Li J, Luo S, Tan C, Shi T, Wang Y, Wang H. Hyperhomocysteinemia Associated with Multiple Organ Failure in Acute Pancreatitis Patients. *Biomed Res Int.* 2020 Jan 21;2020:6960497. doi: 10.1155/2020/6960497. PMID: 32090108; PMCID: PMC6996689.
125. Lin R, Chen F, Wen S, Teng T, Pan Y, Huang H. Interleukin-10 attenuates impairment of the blood-brain barrier in a severe acute pancreatitis rat model. *J Inflamm (Lond).* 2018;15:4. <https://doi.org/10.1186/s12950-018-0180-0>
126. Lin R, Li M, Luo M, Teng T, Pan Y, Huang H. Mesenchymal stem cells decrease blood-brain barrier permeability in rats with severe acute pancreatitis. *Cell Mol Biol Lett.* 2019;24:43. <https://doi.org/10.1186/s11658-019-0167-8>
127. Liu W, Du JJ, Li ZH, Zhang XY, Zuo HD. Liver injury associated with acute pancreatitis: The current status of clinical evaluation and involved mechanisms. *World J Clin Cases.* 2021 Dec 6;9(34):10418-10429. doi: 10.12998/wjcc.v9.i34.10418. PMID: 35004974; PMCID: PMC8686151.
128. Luo J, Zhan YJ, Hu ZP. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a woman with pancreatitis. *Chin Med J (Engl).* 2019;132(18):2265-2267. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000431>
129. Lv Y, Jing G, Zhu G, Luo H, Li B, Xie Y, Li C, Wang X. Effects and mechanism of the etanercept on pancreatic encephalopathy. *Mol Med Rep.* 2020;21(6):2615-2623. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11062>
130. Machicado JD, Gougol A, Tan X, Gao X, Paragomi P, Pothoulakis I, Talukdar R, Kochhar R, Goenka MK, Gulla A, Gonzalez JA, Singh VK, Ferreira M, Stevens T, Barbu ST, Nawaz H, Gutierrez SC, Zarnescu NO, Capurso G, Easler JJ, Triantafyllou K, Pelaez-Luna M, Thakkar S, Ocampo C, de-Madaria E, Cote GA, Wu BU, Conwell DL, Hart PA, Tang G, Papachristou GI. Mortality in acute pancreatitis with persistent organ failure is determined by the number, type, and sequence of organ systems affected. *United European Gastroenterol J.* 2021 Mar;9(2):139-149. doi: 10.1002/ueg2.12057. PMID: 33871926; PMCID: PMC8259236.
131. Minhas P, Brown B. Pancreatic encephalopathy and cerebral hemorrhage in patient with severe acute pancreatitis. *Chest.* 2020;158(4Suppl.):A758, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.707>
132. Mittal SH, Mittal S, Govil T. The uncommon syndrome of pancreatic encephalopathy. *Astrocyte.* 2016;2(4):185-186. <http://dx.doi.org/10.4103/2349-0977.191047>
133. Naqvi R. Acute Kidney Injury in association with Acute Pancreatitis. *Pak J Med Sci.* 2018 May-Jun;34(3):606-609. doi: 10.12669/pjms.343.14953. PMID: 30034424; PMCID: PMC6041506.

134. Nickel F, Anthony Wise P. Acute pancreatitis and multiple organ failure-Who beats the odds? *United European Gastroenterol J.* 2021 Mar;9(2):137-138. doi: 10.1002/ueg2.12056. PMID: 33871927; PMCID: PMC8259242.
135. Paragomi P, Spagnolo DM, Breze CR, Gougol A, Talukdar R, Kochhar R, Goenka MK, Gulla A, Gonzalez JA, Singh VK, Ferreira M, Stevens T, Barbu ST, Nawaz H, Gutierrez SC, Zarnescu NO, Archibugi L, Easler JJ, Triantafyllou K, Pelaez-Luna M, Thakkar S, Ocampo C, de-Madaria E, Cote GA, Wu BU, Pothoulakis I, Haupt M, Whitcomb DC, Papachristou GI. Introduction and Validation of a Novel Acute Pancreatitis Digital Tool: Interrogating Large Pooled Data From 2 Prospectively Ascertained Cohorts. *Pancreas.* 2020 Nov/Dec;49(10):1276-1282. doi: 10.1097/MPA.0000000000001686. PMID: 33122514; PMCID: PMC8128442.
136. Presepsin as the early marker of purulent septic complications in patients with severe acute pancreatitis / N. N. Salina, V. P. Nikulina, R. N. Borisov, M. A. Godkov // *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* – 2018. – Vol. 7. – No 1. – P. 30-36. – DOI 10.23934/2223-9022-2018-7-1-30-36. – EDN YWSCGO.
137. Qiu Q, Nian YJ, Guo Y, Tang L, Lu N, Wen LZ, Wang B, Chen DF, Liu KJ. Development and validation of three machine-learning models for predicting multiple organ failure in moderately severe and severe acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2019 Jul 4;19(1):118. doi: 10.1186/s12876-019-1016-y. PMID: 31272385; PMCID: PMC6611034.
138. Ruggieri RM, Lupo I, Piccoli F. Pancreatic encephalopathy: a 7-year follow-up case report and review of the literature. *Neurol Sci.* 2002;23(4):203-205. <https://doi.org/10.1007/s100720200063>
139. Sharma V, Sharma R, Rana SS, Bhasin DK. Pancreatic encephalopathy: an unusual cause of asterixis. *JOP.* 2014 Jul 28;15(4):383-4. doi: 10.6092/1590-8577/2291. PMID: 25076348.
140. Shi N, Liu T, de la Iglesia-Garcia D, Deng L, Jin T, Lan L, Zhu P, Hu W, Zhou Z, Singh V, Dominguez-Munoz JE, Windsor J, Huang W, Xia Q, Sutton R. Duration of organ failure impacts mortality in acute pancreatitis. *Gut.* 2020 Mar;69(3):604-605. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318241. Epub 2019 Feb 11. PMID: 31233394; PMCID: PMC7034341.
141. Sigurtà A, Terzi V, Regna-Gladin C, Fumagalli R. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Complicating Traumatic Pancreatitis: A Pediatric Case Report. *Medicine (Baltimore).* 2016 May;95(22):e3758. doi: 10.1097/MD.0000000000003758. PMID: 27258506; PMCID: PMC4900714.
142. Siregar GA, Siregar GP. Management of Severe Acute Pancreatitis. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019 Aug 30;7(19):3319-3323. doi: 10.3889/oamjms.2019.720. PMID: 31949538; PMCID: PMC6953950.
143. Song J, Zhong Y, Lu X, Kang X, Wang Y, Guo W, Liu J, Yang Y, Pei L. Enteral nutrition provided within 48 hours after admission in severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).*

2018 Aug;97(34):e11871. doi: 10.1097/MD.00000000000011871. PMID: 30142782; PMCID: PMC6112989.

144. Sun C, Li Z, Shi Z, Li G. Current diagnosis and treatment of acute pancreatitis in China: a real-world, multicenter study. *BMC Gastroenterol*. 2021 May 8;21(1):210. doi: 10.1186/s12876-021-01799-1. PMID: 33964868; PMCID: PMC8105912.

145. Sun GH, Yang YS, Liu QS, Cheng LF, Huang XS. Pancreatic encephalopathy and Wernicke encephalopathy in association with acute pancreatitis: a clinical study. *World J Gastroenterol*. 2006 Jul 14;12(26):4224-7. doi: 10.3748/wjg.v12.i26.4224. PMID: 16830380; PMCID: PMC4087379.

146. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. (англ.) // *The Lancet* : journal. — Elsevier, 1974. — Vol. 2, no. 7872. — P. 81—4. — doi:10.1016/S0140-6736(74)91639-0. — PMID 4136544

147. Tee YS, Fang HY, Kuo IM, Lin YS, Huang SF, Yu MC. Serial evaluation of the SOFA score is reliable for predicting mortality in acute severe pancreatitis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb;97(7):e9654. doi: 10.1097/MD.00000000000009654. PMID: 29443733; PMCID: PMC5839831.

148. Tozlu M, Kayar Y, İnce AT, Baysal B, Şentürk H. Low molecular weight heparin treatment of acute moderate and severe pancreatitis: A randomized, controlled, open-label study. *Turk J Gastroenterol*. 2019 Jan;30(1):81-87. doi: 10.5152/tjg.2018.18583. PMID: 30289392; PMCID: PMC6389310.

149. Van den Berg FF, de Bruijn AC, van Santvoort HC, Issa Y, Boermeester MA. Early laboratory biomarkers for severity in acute pancreatitis; A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2020 Oct;20(7):1302-1311. doi: 10.1016/j.pan.2020.09.007. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32938552.

150. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998 Nov;26(11):1793-800. doi: 10.1097/00003246-199811000-00016. PMID: 9824069.

151. Wang Z, Li F, Liu J, Luo Y, Guo H, Yang Q, Xu C, Ma S, Chen H. Intestinal Microbiota - An Unmissable Bridge to Severe Acute Pancreatitis-Associated Acute Lung Injury. *Front Immunol*. 2022 Jun 14;13:913178. doi: 10.3389/fimmu.2022.913178. PMID: 35774796; PMCID: PMC9237221.

152. Wu P, Li L, Sun W. Efficacy comparisons of enteral nutrition and parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis from randomized controlled trials. *Biosci Rep*. 2018 Nov 15;38(6):BSR20181515. doi: 10.1042/BSR20181515. Erratum in: *Biosci Rep*. 2020 Feb 28;40(2): PMID: 30333259; PMCID: PMC6239262.

153. Xu F, Chen X, Li C, Liu J, Qiu Q, He M, Xiao J, Liu Z, Ji B, Chen D, Liu K. Prediction of Multiple Organ Failure Complicated by Moderately Severe or

Severe Acute Pancreatitis Based on Machine Learning: A Multicenter Cohort Study. *Mediators Inflamm.* 2021 May 3;2021:5525118. doi: 10.1155/2021/5525118. PMID: 34054342; PMCID: PMC8112913.

154. Xu WB, Hu QH, Wu CN, Fan ZK, Song ZF. Serum soluble fibrinogen - like protein 2 concentration predicts delirium after acute pancreatitis. *Brain Behav.* 2019; 9(4):e01261. <https://doi.org/10.1002/brb3.1261>

155. Xu Y, Wang J, Zhang Z. Severe acute pancreatitis concurrent with lethal rupture of cerebral aneurysm: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2020;75:89-93. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.08.016>

156. Yang E, Nguyen NH, Kwong WT. Abdominal free fluid in acute pancreatitis predicts necrotizing pancreatitis and organ failure. *Ann Gastroenterol.* 2021 Nov-Dec;34(6):872-878. doi: 10.20524/aog.2021.0666. Epub 2021 Sep 14. PMID: 34815654; PMCID: PMC8596223.

157. Yang X, Zhang R, Jin T, Zhu P, Yao L, Li L, Cai W, Mukherjee R, Du D, Fu X, Xue J, Martina R, Liu T, Pendharkar S, Phillips AR, Singh VK, Sutton R, Windsor JA, Deng L, Xia Q, Huang W. Stress Hyperglycemia Is Independently Associated with Persistent Organ Failure in Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2022 May;67(5):1879-1889. doi: 10.1007/s10620-021-06982-8. Epub 2021 May 3. PMID: 33939149; PMCID: PMC9142444.

158. Zhang XP, Tian H. Pathogenesis of pancreatic encephalopathy in severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2007;6(2):134-140.

159. Zhong X, Gong S. Fatal cerebral hemorrhage associated with acute pancreatitis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(50):e8984. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000008984>

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Диагностика панкреатогенной энцефалопатии / В. С. Михин, А. М. Сасин, Г. Е. Косик, П. П. Ягупов // XVII Международная (XXVI Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых : Сборник тезисов, Москва, 17 марта 2022 года. – Москва: Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, 2022. – С. 22. – EDN EETUEB.

2. Михин, В. С. Возможности прогнозирования панкреатогенной энцефалопатии / В. С. Михин, Е. С. Михин, А. В. Китаева // Университетская наука: взгляд в будущее : сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 87-летию Курского государственного медицинского университета: в 2 т., Курск, 04 февраля 2022 года. Том I. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2022. – С. 311-313. – EDN FVPHMQ.

3. Диагностика и прогнозирование панкреатогенной энцефалопатии у больных деструктивным панкреатитом (обзор литературы) / А. Г. Бебуришвили, Н. Ш. Бурчуладзе, В. С. Михин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 7. – С. 58-63. – DOI 10.17116/hirurgia202207158. – EDN SHNZXW.

4. Влияние демографических переменных на риск развития панкреатогенной энцефалопатии у пациентов с алиментарным панкреонекрозом / А. Г. Бебуришвили, В. С. Михин, Н. Ш. Бурчуладзе [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 19. – № 3. – С. 86-93. – DOI 10.19163/1994-9480-2022-19-3-86-93. – EDN DRCOCW.

5. Прогностическая модель риска развития энцефалопатии у пациентов с алиментарным панкреонекрозом / В. С. Михин, Н. Ш. Бурчуладзе, А. С. Попов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19. – № 4. – С. 22-30. – DOI 10.21292/2078-5658-2022-19-4-22-30. – EDN GQMXXG.

6. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022621374 Российская Федерация. Факторы риска развития панкреатогенной энцефалопатии у пациентов с панкреонекрозом: № 2022621077: заявл. 20.05.2022: опубл. 10.06.2022 / В. С. Михин, Н. Ш. Бурчуладзе, А. С. Попов [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN ENCTHL.

7. Взаимосвязь соматических системных нарушений, триггера панкреонекроза и панкреатогенной энцефалопатии / А.Г. Бебуришвили, В.С. Михин, Н.Ш. Бурчуладзе, А.С. Попов, М.И. Туровец, И.В. Михин,

А.В. Китаева // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 19. – № 4. – С. 86-93. – DOI 10.19163/1994-9480/2022-19-4-135-141.

8. Влияние панкреатогенной энцефалопатии на частоту развития септических осложнений при алкогольно-алиментарном панкреонекрозе / Михин В.С., Бурчуладзе Н.Ш., Китаева А.В., Кархалев С.В., Михин И.В. // Материалы Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждает... болезнь» 15-16 декабря 2022 года. – Университетская клиника. – 2022. – Приложение Т. 2. – С. – 89. ISSN 1819-0464.

9. Взаимосвязь панкреатогенной энцефалопатии и различных системных дисфункций при алкогольно-алиментарном панкреонекрозе / Михин В.С., Бурчуладзе Н.Ш., Попов А.С., Куприянов Д.С., Строганова Е.П., Михин И.В. // Материалы Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждает... болезнь» 15-16 декабря 2022 года. – Университетская клиника. – 2022. – Приложение Т. 2. – С. – 89. ISSN 1819-0464.

10. Особенности клинического течения панкреонекроза (деструктивного панкреатита), осложненного панкреатогенной энцефалопатией / Михин В.С., Бурчуладзе Н.Ш. // Сборник тезисов VII съезда хирургов юга России с международным участием. – Пятигорск 21-22 октября 2021. – Пятигорск 2021. – С. – 141.

11. Опыт хирургического лечения локальных осложнений деструктивного панкреатита / Михин В.С., Бурчуладзе Н.Ш., Залипаев А.А. // Сборник тезисов VII съезда хирургов юга России с международным участием. – Пятигорск 21-22 октября 2021. – Пятигорск 2021. – С. – 141

Приложение 1.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2022621374

**Факторы риска развития панкреатогенной энцефалопатии у
пациентов с панкреонекрозом**

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Михин Виктор Сергеевич (RU), Бурчуладзе Нато Шакроевна (RU), Попов Александр Сергеевич (RU), Туровец Михаил Иванович (RU), Арутюнов Гагик Гарибович (RU), Кархалев Сергей Владимирович (RU), Китаева Анастасия Владимировна (RU), Михин Игорь Викторович (RU)*

Заявка № 2022621077

Дата поступления **20 мая 2022 г.**

Дата государственной регистрации
в Реестре баз данных **10 июня 2022 г.**

Руководитель Федеральной службы

по интеллектуальной собственности

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 68b80077e14e40f0a94edbd24145d5c7
Владелец: **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 2.03.2022 по 26.05.2023

Ю.С. Зубов



Приложение 2.

«УТВЕРЖДАЮ»
 Главный врач Клиники №1
 ФГБОУ ВО ВолгГМУ
 Минздрава России,
 д.м.н., профессор

_____ Е.Н. Зюбина

3 октября 2022 года

М.П.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Предмет внедрения: алгоритм профилактики панкреатогенной энцефалопатии у пациентов с алкогольно-алиментарным панкреонекрозом.

Кем предложен: доцентом кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России Н.Ш. Бурчуладзе.

Источник информации: результаты исследования, проведенного на кафедре факультетской хирургии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Где и кем внедрено: Клиника №1 ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, доцентом кафедры факультетской хирургии Л.В. Шарашкиной.

Цель внедрения: улучшение результатов лечения пациентов с панкреонекрозом, осложненным панкреатогенной энцефалопатией.

Ответственный за внедрение: соискатель кафедры факультетской хирургии ВолгГМУ В.С. Михин.

Результаты внедрения. Материалы, предоставленные кафедрой факультетской хирургии ВолгГМУ, снизить частоту развития панкреатогенной энцефалопатии у пациентов с алкогольно-алиментарным панкреонекрозом.

Эффективность внедрения: применение представленного алгоритма на ранних этапах лечения пациентов с панкреонекрозом позволило сократить частоту развития панкреатогенной энцефалопатии, что привело к значительному снижению сроков их пребывания в реанимационном отделении и стационаре в целом, затрат больницы на лечение данной категории пациентов, а также минимизации риска развития этого осложнения.

Заведующий кафедрой
 факультетской хирургии
 ФГБОУ ВО ВолгГМУ
 Минздрава России,
 д.м.н., профессор



И.В. Михин

Приложение 3.

«УТВЕРЖДАЮ»
 Главный врач ГУЗ «КБ СМП №7»,
 Волгоград

 Н.М. Панина

15 октября 2022 года

М.П.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Предмет внедрения: алгоритм профилактики панкреатогенной энцефалопатии у пациентов с алкогольно-алиментарным панкреонекрозом.

Кем предложен: доцентом кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России Н.Ш. Бурчуладзе.

Источник информации: результаты исследования, проведенного на кафедре факультетской хирургии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Где и кем внедрено: ГУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи №7», Волгоград; заведующим кафедрой факультетской хирургии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России И.В. Михиньм.

Цель внедрения: улучшение результатов лечения пациентов с панкреонекрозом, осложненным панкреатогенной энцефалопатией.

Ответственный за внедрение: соискатель кафедры факультетской хирургии ВолгГМУ В.С. Михин.

Результаты внедрения. Материалы, предоставленные кафедрой факультетской хирургии ВолгГМУ, снизить частоту развития панкреатогенной энцефалопатии у пациентов с алкогольно-алиментарным панкреонекрозом.

Эффективность внедрения: применение представленного алгоритма на ранних этапах лечения пациентов с панкреонекрозом позволило сократить частоту развития панкреатогенной энцефалопатии, что привело к значительному снижению сроков их пребывания в реанимационном отделении и стационаре в целом, затрат больницы на лечение данной категории пациентов, а также минимизации риска развития этого осложнения.

Заведующий кафедрой
 факультетской хирургии
 ФГБОУ ВО ВолгГМУ
 Минздрава России,
 д.м.н., профессор



И.В. Михин

Приложение 4.

«УТВЕРЖДАЮ»
 Главный врач ГУЗ «Клиническая
 больница №4»



Е.В. Щербинина

10 октября 2022 года

М.П.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Предмет внедрения: алгоритм профилактики панкреатогенной энцефалопатии у пациентов с алкогольно-алиментарным панкреонекрозом.

Кем предложен: доцентом кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России Н.Ш. Бурчуладзе.

Источник информации: результаты исследования, проведенного на кафедре факультетской хирургии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Где и кем внедрено: ГУЗ «Клиническая больница №4», доцентом кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России Г.Г. Арутюновым.

Цель внедрения: улучшение результатов лечения пациентов с панкреонекрозом, осложненным панкреатогенной энцефалопатией.

Ответственный за внедрение: соискатель кафедры факультетской хирургии ВолгГМУ В.С. Михин.

Результаты внедрения. Материалы, предоставленные кафедрой факультетской хирургии ВолгГМУ, снизить частоту развития панкреатогенной энцефалопатии у пациентов с алкогольно-алиментарным панкреонекрозом.

Эффективность внедрения: применение представленного алгоритма на ранних этапах лечения пациентов с панкреонекрозом позволило сократить частоту развития панкреатогенной энцефалопатии, что привело к значительному снижению сроков их пребывания в реанимационном отделении и стационаре в целом, затрат больницы на лечение данной категории пациентов, а также минимизации риска развития этого осложнения.

Заведующий кафедрой
 факультетской хирургии
 ФГБОУ ВО ВолгГМУ
 Минздрава России,
 д.м.н., профессор



И.В. Михин