

На правах рукописи

**ЛИТВИН
АНДРЕЙ АНТОНОВИЧ**

**ИНФИЦИРОВАННЫЙ ПАНКРЕОНЕКРОЗ:
КОМПЬЮТЕРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА,
ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

14.01.17 – хирургия

**03.01.09 – математическая биология, биоинформатика
(медицинские науки)**

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Москва – 2014

Работа выполнена в учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет», Республика Беларусь

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук

Лызиков Анатолий Николаевич
Реброва Ольга Юрьевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
ГБУ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», заместитель
директора по лечебной работе

Рогаль Михаил Леонидович

доктор медицинских наук, профессор,
СПбГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», заведующий
организационно-методическим отделом мониторинга качества медицинской
деятельности; ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург,
профессор кафедры хирургии имени Н.Д. Монастырского

Мовчан Константин Николаевич

доктор медицинских наук, доцент,
ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им.
В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
г. Красноярск, заведующий кафедрой медицинской кибернетики

Виноградов Константин Анатольевич

Ведущая организация: ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Защита состоится 19 января 2015 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.03 на базе ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте <http://rsmu.ru> ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Автореферат разослан _____ 2014 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор **Цициашвили Михаил Шалвович**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Проблема острого панкреатита является самой сложной в неотложной хирургии органов брюшной полости. В последние годы увеличивается количество пациентов с острым панкреатитом. По частоте госпитализации в ургентной хирургии это заболевание вышло на одно из первых мест (Яицкий Н.А. и соавт., 2003; Леонович С.И., Шотт А.В., 2004; Савельев В.С. и соавт., 2008; Ермолов А.С. и соавт., 2013). Несмотря на достигнутые успехи в совершенствовании диагностики, интенсивной терапии, антибактериальной профилактики, хирургических методов лечения, общая летальность при тяжелом остром панкреатите на протяжении последних десятилетий сохраняется на высоком уровне (10-30%) и достигает наиболее высоких цифр при инфицированном панкреонекрозе (Савельев В.С. и соавт., 2009; Johnson C.D. et al., 2009; Beger H.G., Büchler M., 2011).

Инфицированный панкреонекроз развивается у 30-70% пациентов с тяжелым острым панкреатитом и является основным фактором риска летального исхода (Маев И.В., Кучерявый Ю.А., 2009; Кубышкин В.А. и соавт., 2012; Ермолов А.С. и соавт., 2013; Banks P.A. et al., 2013). Улучшение результатов лечения пациентов с инфицированным панкреонекрозом возможно путем совершенствования объективизации тяжести острого панкреатита, целенаправленной профилактики инфекционных осложнений панкреонекроза, своевременной диагностики и адекватного хирургического лечения панкреатической инфекции (Дюжева Т.Г., Гальперин Э.И., 2007; Брискин Б.С. и соавт., 2009; Larvin M., 2008; Beger H.G., Büchler M., 2011; Freeman M.L. et al., 2012).

Объективизация степени тяжести, прогнозирование развития инфекционных осложнений острого панкреатита с целью их ранней профилактики и адекватного лечения имеют большое практическое значение (Гаин Ю.М. и соавт., 2005; Кубышкин В.А. и соавт., 2012; Besselink M.G. et al., 2009; Bollen T.L. et al., 2012; Otsuki M. et al., 2013). Использование в клинической практике современных персональных компьютеров позволило расширить возможности прогнозирования течения и исхода острого панкреатита, поскольку стал доступным быстрый анализ относительно больших по составу и числу групп параметров заболевания (Миринов П.И. и соавт., 2011; Mofidi R. et al., 2007; Andersson B. et al., 2011). Весьма актуальными в настоящее время считаются компьютерные системы поддержки принятия решений на основе алгоритмов, разработанных с использованием методов интеллектуального анализа медицинских данных (Тимербулатов В.М. и соавт., 2006; Барсегян А.А. и соавт., 2008; Кобринский Б.А., 2010; Иванов А.В. и соавт., 2013).

Первостепенное значение для улучшения результатов лечения острого панкреатита приобретает своевременная адекватная профилактика инфекционных осложнений панкреонекроза (Руднов В.А., Зубарев А.С., 2005; Кульчиев А.А., Сланов А.В., 2008; Багненко С.Ф. и соавт., 2009; Imrey P.B., Law R., 2010; Wu B.U., Banks P.A., 2013). Комплексное использование существующих методов профилактики инфицированного панкреонекроза – ранней интенсивной терапии, антибактериальной

профилактики, селективной деконтаминации кишечника, нутритивной поддержки, миниинвазивных методов и т.д. – по ряду причин еще не нашли широкого распространения в практическом здравоохранении, литературные данные об эффективности профилактики часто противоречивы (Яковлев С.В., 2008; Мыльников А.Г. и соавт., 2012; Pezzilli R., 2009; Jiang K. et al., 2012; Mirtallo J.M. et al., 2012).

Ранняя диагностика инфицированного панкреонекроза представляет значительные трудности, что часто приводит к выбору необоснованной тактики лечения (Forsmark C.E., 2005; Otsuki M. et al., 2013). Учитывая, что панкреонекроз сопровождается развитием системной воспалительной реакции даже при отсутствии инфекционных осложнений, а традиционно используемые клинико-лабораторные показатели воспаления не являются специфичными и чувствительными для диагностики панкреатогенной инфекции, весьма актуальным является поиск новых эффективных маркеров инфекционного процесса, а также проведение комплексной диагностики инфицированного панкреонекроза (Михайлуков С.В. и соавт., 2010; Bakker O.J. et al., 2009; Babu R.Y. et al., 2013).

Одной из основных проблем продолжает оставаться выбор наиболее рациональной тактики хирургического лечения инфицированного панкреонекроза. В настоящее время не определены оптимальные сроки оперативного вмешательства, технические решения и методы дренирования. Аргументированная позиция сторонников разных хирургических подходов оставляет вопрос выбора открытым (Савельев В.С. и соавт., 2008; Бебуришвили А.Г. и соавт., 2013; Дюжева Т.Г. и соавт., 2013; Bradley E.L., Dexter N.D., 2010; Freeman M.L. et al., 2012). Появление миниинвазивных вариантов лечения инфицированного панкреонекроза расширило диапазон эффективных лечебных мероприятий (Дуберман Б.Л., 2009; Прудков М.И., Галимзянов Ф.В., 2012; Navaneethan U. et al., 2009; vanSantvoort H.C. et al., 2011; Martin R.F., Hein A.R., 2013). Однако в настоящее время требуется точное их дифференцирование в зависимости от распространенности, характера и локализации очагов панкреатической инфекции, определение места и роли в лечении инфицированного панкреонекроза.

Таким образом, инфицированный панкреонекроз является самой тяжелой и прогностически неблагоприятной формой острого панкреатита. Назрела необходимость в улучшении лечебно-диагностической тактики, заключающейся в раннем компьютерном прогнозировании, адекватной профилактике, точной диагностике и оптимальном хирургическом лечении панкреатической инфекции. Нерешенность изложенных вопросов обосновывает актуальность проблемы инфицированного панкреонекроза, необходимость разработки систем поддержки принятия врачебных решений прогнозирования и диагностики, в том числе с использованием методов интеллектуального анализа данных.

Цель исследования: улучшение результатов лечения больных с тяжелым острым панкреатитом путем разработки методов комплексного прогнозирования, профилактики, диагностики и хирургического лечения инфицированного панкреонекроза.

Задачи исследования

1. Создать, оценить эффективность и внедрить систему компьютерного прогнозирования развития инфицированного панкреонекроза на основе современных общедоступных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования.

2. Изучить эффективность ранней комплексной профилактики панкреатической инфекции у больных с тяжелым острым панкреатитом.

3. Разработать, изучить эффективность и внедрить компьютерную систему дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза.

4. Оценить эффективность использования разработанного клинического алгоритма диагностики инфицированного панкреонекроза.

5. Обосновать целесообразность дифференцированной комбинированной этапной хирургической тактики в лечении больных тяжелым острым панкреатитом с учетом распространенности, ограниченности и инфицирования очагов панкреатической деструкции.

6. Разработать принципы комплексного прогнозирования, профилактики, диагностики и хирургического лечения инфицированного панкреонекроза.

7. Оценить эффективность использования оптимизированной лечебно-диагностической тактики ведения больных с тяжелым острым панкреатитом, инфицированным панкреонекрозом.

Объект исследования: 939 больных с тяжелым острым панкреатитом, в том числе 315 больных с инфицированным панкреонекрозом, которые находились на лечении в учреждении «Гомельская областная клиническая больница» с января 1995 года по декабрь 2011 года.

Предмет исследования: результаты использования разработанной лечебно-диагностической тактики у больных с тяжелым острым панкреатитом, основанной на комплексном прогнозировании, профилактике, диагностике и хирургическом лечении панкреатической инфекции.

Научная новизна

Выявлены наиболее значимые прогностические критерии развития инфицированного панкреонекроза и перехода заболевания в стадию инфекционных осложнений.

Разработана методика компьютерного прогнозирования развития инфицированного панкреонекроза на основе использования искусственной нейронной сети для поддержки принятия лечебно-диагностических решений.

Предложен эффективный комплекс мероприятий, направленных на профилактику панкреатической инфекции у больных с тяжелым острым панкреатитом.

Разработана компьютерная система ранней диагностики инфицирования в очагах панкреатической деструкции у больных с тяжелым острым панкреатитом на основе использования искусственной нейронной сети.

Разработан способ дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза на основе анализа анизотропии тканей по данным КТ-изображений.

Разработан клинический алгоритм диагностики инфекционных осложнений острого панкреатита на основе общедоступных клинико-anamnestических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Разработан и внедрен способ трехмерной реконструкции очагов панкреонекроза на основе КТ-изображений у больных с тяжелым острым панкреатитом.

Обоснованы принципы дифференцированной комбинированной этапной хирургической тактики у больных с тяжелым острым панкреатитом с учетом распространенности, ограниченности и инфицирования очагов панкреонекроза.

Разработана лечебно-диагностическая тактика на основе раннего прогнозирования, комплексной профилактики, своевременной диагностики инфицированного панкреонекроза, дифференцированного комбинированного этапного хирургического лечения тяжелого острого панкреатита; использование предложенной диагностической и хирургической тактики привело к повышению эффективности лечения тяжелого острого панкреатита, инфицированного панкреонекроза.

Практическая значимость

Установлено, что использование предложенной системы раннего прогнозирования инфицированного панкреонекроза позволяет выделить среди больных ТОП группу риска и начать у них интенсивную профилактику инфекционных осложнений тяжелого острого панкреатита.

Доказано, что комплексная профилактика инфекционных осложнений тяжелого острого панкреатита в группе риска больных ТОП, начатая в ранние сроки заболевания, позволяет снизить удельный вес пациентов с инфицированным панкреонекрозом.

Использование разработанного диагностического алгоритма выявления инфекционных осложнений панкреонекроза приводит к уменьшению числа ранних открытых операций, случаев генерализации инфекции и тяжелого сепсиса.

Доказано, что внедрение тактики дифференцированного комбинированного этапного хирургического лечения панкреонекроза позволяет снизить послеоперационную летальность среди больных с тяжелым острым панкреатитом.

Разработка и внедрение принципов комплексного прогнозирования, профилактики, диагностики и хирургического лечения инфицированного панкреонекроза позволили улучшить результаты лечения больных с тяжелым острым панкреатитом путем снижения общей и послеоперационной летальности.

Реализация результатов исследования

Результаты работы внедрены в лечебно-диагностический процесс отделений хирургии и реанимации Гомельской областной клинической больницы, Гомельской городской клинической больницы № 3, Мозырской городской больницы и др. Результаты работы используются в учебно-педагогическом процессе на кафедре хирургических болезней №1 Гомельского государственного медицинского университета.

Положения, выносимые на защиту

1. Раннее прогнозирование инфекционных осложнений тяжелого острого панкреатита на основе анализа клинико-anamnestических, лабораторных и инструментальных данных позволяет выделить группу больных с высоким риском развития инфицированного панкреонекроза. Объединение этих показателей в математической модели, реализованной в виде компьютерной системы, позволяет выявлять больных с высоким риском развития панкреатической инфекции.

2. Разработанная система компьютерного прогнозирования инфицированного панкреонекроза, благодаря использованию общедоступных клинико-лабораторных и инструментальных критериев, может использоваться в хирургических стационарах различного уровня. Данная система явилась наиболее точной среди сравниваемых (M-APACHE II, шкала С.И. Третьяка и соавт., шкала Д.А. Тагановича) для определения риска инфекционных осложнений тяжелого острого панкреатита.

3. Больным с тяжелым острым панкреатитом, вошедшим в группу риска по развитию инфекционных осложнений, необходимо проведение ранней комплексной профилактики инфицированного панкреонекроза. Использование комплексной профилактики панкреатической инфекции позволило уменьшить удельный вес больных с инфекционными осложнениями тяжелого острого панкреатита.

4. Разработанная компьютерная система диагностики инфицированного панкреонекроза, включающая традиционные клинико-лабораторные, инструментальные показатели, обладает наиболее высокой среди сравниваемых систем (ССВР, M-APACHE II, Infection Probability Score) диагностической точностью.

5. Использование разработанного клинического алгоритма диагностики инфицированного панкреонекроза позволило лучше (по сравнению с традиционной клинической тактикой) выявлять инфекционные осложнения тяжелого острого панкреатита, что привело к уменьшению числа ранних лапаротомных операций, поздних несвоевременных хирургических вмешательств, случаев генерализации инфекции, сепсиса.

6. Дифференцированное комбинированное этапное хирургическое лечение является оптимальным у больных с тяжелым острым панкреатитом. Внедрение данной тактики позволило снизить послеоперационную летальность среди пациентов с тяжелым острым панкреатитом.

7. Внедрение в клиническую практику разработанных принципов прогнозирования, профилактики, диагностики и хирургического лечения инфицированного панкреонекроза способствовало улучшению результатов лечения, снижению летальности больных с тяжелым острым панкреатитом, инфекционными осложнениями панкреонекроза.

Личный вклад соискателя

Автором лично выделена проблема, определена идея исследования и сформулированы основные гипотезы, а также поставлены цели и задачи, обозначены этапы работы и их дизайн. Соискателем лично проведено планирование и выполнение всех этапов диссертационного исследования.

Соискателем выполнен анализ данных медицинских карт больных, находившихся на лечении по поводу тяжелого острого панкреатита в отделениях экстренной хирургии, реанимации и интенсивной терапии учреждения «Гомельская областная клиническая больница» за 17 лет (с 1995 по 2011 гг.), с созданием электронных таблиц; разработка компьютерных систем прогнозирования, диагностики инфицированного панкреонекроза (совместно с О.Г. Жариковым (врач-хирург УГОКБ), В.А. Ковалевым (к.т.н., руководитель лаборатории анализа биомедицинских изображений ОИПИ), А.В. Прусом (научный сотрудник ОИПИ)); изучение результатов ранней комплексной профилактики инфекционных осложнений тяжелого острого панкреатита; разработка компьютерной системы дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза на основе анализа анизотропии тканей по данным КТ-изображений (автор компьютерной программы А.В. Прус); разработка клинического алгоритма диагностики инфекционных осложнений острого панкреатита на основе общедоступных клиничко-anamnestических, лабораторных и инструментальных методов исследования; изучение возможностей трехмерной реконструкции очагов панкреонекроза по данным КТ-изображений; изучение результатов внедрения дифференцированной этапной комбинированной хирургической тактики в лечении больных с тяжелым острым панкреатитом. Соискателем проведены статистический анализ, интерпретация полученных результатов, оформление диссертационной работы.

Апробация результатов диссертации

Основные положения и результаты работы были доложены на XIII съезде Белорусской ассоциации хирургов «Проблемы хирургии в современных условиях» (Гомель, Беларусь, 2006г.); III международной конференции «Телемедицина – опыт и перспективы» (Донецк, Украина, 2007г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Заболевания поджелудочной железы» (Сочи, Россия, 2007г.); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гомель, Беларусь, 2008г.); объединенной конференции Европейского панкреатологического клуба и Международной панкреатологической ассоциации (Joint Meeting of the European Pancreatic Club (EPC) and the International Association of Pancreatology (IAP)) (Лодзь, Польша, 2008г.); VIII Всероссийской конференции Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (Санкт-Петербург, Россия, 2009г.); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» и 18-й итоговой научной сессии ГоГМУ (Гомель, Беларусь, 2009г.); 41-й конференции Европейского панкреатологического клуба (41th Meeting of the European Pancreatic Club (Сегед, Венгрия, 2009г.)); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» и 19-й итоговой научной сессии ГоГМУ (Гомель, Беларусь, 2010г.); заседании Украинского панкреатологического клуба (Святогорск, Украина, 2010г.); Республиканской научно-практической конференции «Чернобыльские чтения – 2010» (Гомель, Беларусь, 2010г.); заседании Украинского панкреатологического клуба

(Юрьевка, Украина, 2010г.); 42-й конференции Европейского панкреатологического клуба (42nd Meeting of the European Pancreatic Club (Стокгольм, Швеция, 2010г.)); 14-м съезде хирургов Республики Беларусь (Витебск, Беларусь, 2010г.); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» и 20-й итоговой научной сессии ГоГМУ (Гомель, Беларусь, 2011г.); Республиканской научно-практической конференции «Чернобыльские чтения – 2011» (Гомель, Беларусь, 2011г.); 43-й конференции Европейского панкреатологического клуба (43th Meeting of the European Pancreatic Club (Магдебург, Германия, 2011г.); 44-й конференции Европейского панкреатологического клуба (44th Meeting of the European Pancreatic Club (Прага, Чехия, 2012г.); 26-м международном конгрессе «Computer Assisted Radiology and Surgery (CARS)» (Пиза, Италия, 2012г.); 27-м международном конгрессе «Computer Assisted Radiology and Surgery (CARS)» (Гейдельберг, Германия, 2013г.).

Опубликованность результатов диссертации

Работа является самостоятельным, полным и законченным научным исследованием. По теме диссертации опубликовано 158 научных работ, из них две монографии; 40 статей в журналах из перечня ВАК РФ и РБ, из них 19 – в рецензируемых журналах ВАК РФ; 26 статей в сборниках научных трудов, материалов конференций и съездов; 79 тезисов докладов научных съездов и конференций.

Получены два патента на изобретение: 1) «Способ прогнозирования гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита», 2) «Способ дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза». Получены три патента на полезную модель: 1) «Дренажное устройство», 2) «Устройство для завязывания узлов», 3) «Устройство для выполнения панкреатоюноанастомоза». Издано 2 инструкции по применению, утвержденные министерством здравоохранения Республики Беларусь – «Оптимизированная система ранней диагностики гнойно-септических осложнений тяжелого острого панкреатита», «Метод мониторинга внутрибрюшного давления у больных тяжелым острым панкреатитом». Получено 10 актов о внедрении в практическое здравоохранение.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа написана на русском языке, изложена на 346 страницах компьютерного текста и состоит из титульного листа, оглавления, перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, основной части из шести глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка использованных источников. Текст диссертационного исследования проиллюстрирован 65 таблицами и 60 рисунками. Библиографический указатель включает в себя 426 источников.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу настоящего исследования положены результаты обследования и лечения 939 больных с тяжелым острым панкреатитом, из них 315 пациентов с инфи-

цированным панкреонекрозом, находившихся на лечении в учреждении «Гомельская областная клиническая больница» в период с января 1995 по декабрь 2011 года. Критерии включения: пациенты с тяжелым острым панкреатитом, возраст старше 18 лет. Критерии исключения – отечная форма острого панкреатита (быстро разрешающаяся на фоне проводимого лечения). Форма острого панкреатита у обследованных пациентов была классифицирована на основании рекомендаций Международного Симпозиума по острому панкреатиту (Атланта, 1992 г.) и IX Всероссийского съезда хирургов (Волгоград, 2000 г.): 1) панкреатит отечный (интерстициальный); 2) стерильный панкреонекроз (СПН); 3) **инфицированный панкреонекроз (ИПН)**.

Основным критерием, позволяющим достоверно верифицировать стерильный и инфицированный характер некротического процесса, являлся результат микробиологического исследования некротических тканей и (или) экссудата, полученный при лапароскопии, чрескожном пункционном вмешательстве под УЗ-контролем и (или) во время «открытого» хирургического вмешательства. К инфицированным формам панкреонекроза отнесены парапанкреатический инфильтрат (инфицированный), панкреатический абсцесс (в т.ч. абсцесс сальниковой сумки, абсцесс поджелудочной железы, локальные гнойники парапанкреатической клетчатки), септическая флегмона забрюшинной клетчатки различной локализации (параколическая, паранефральная, тазовая), бактериальный перитонит и абсцессы брюшной полости, инфицированная псевдокиста. Основные данные в исследуемых группах пациентов в соответствии с клинико-патоморфологической формой заболевания приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика больных с разными формами панкреонекроза

Показатели	СПН, n=624	ИПН, n=315	Всего, n=939
Пол (М : Ж), абс. число (%)	402 (64,4%): 222 (35,6%)	222 (70,5%): 93 (29,5%)	624(66,5%): 315(33,5%)
Возраст, лет, Me [Q1-Q3]	43 [35-55,5]	45 [36-59,5]	44 [35-58]
Этиология, абс.число (%)			
- алкогольный	380 (60,9%)	183 (58,1%)	563 (60,0%)
- билиарный	125 (20,0%)	54 (17,1%)	179 (19,0%)
- посттравматический, послеоперационный	28 (4,5%)	28 (8,9%)*	56 (6,0%)
- идиопатический	91 (14,6%)	50 (15,9%)	141 (15,0%)
Госпитализировано по «скорой помощи»: переведено из других ЛПУ, абс. число (%)	317 (50,8%): 307 (49,2%)	104 (33,0%): 211 (67,0%)*	421(44,8%): 518 (55,2%)

Примечание – * различие между группами СПН и ИПН статистически значимо ($P < 0,05$, χ^2)

Больные с тяжелым острым панкреатитом (ТОП) также были стратифицированы по временному фактору: первая группа (контрольная) – 193 больных панкреонекрозом, находившихся на лечении с 1995 по 2000 год (20,6% больных ТОП в этот период); вторая группа – 301 (32,0%) больной находились на лечении с 2001 по 2005 год; третья группа – 295 (31,4%) больных находились на лечении с 2006 по 2009 год; четвертая группа – 150 (16,0%) пациентов с ТОП находились на лечении в УГОКБ в течение 2010 и 2011 годов (рис. 1).



Рисунок 1 – Распределение больных со стерильным и инфицированным панкреонекрозом по периодам исследования

Общая характеристика методов исследования

Диагноз тяжелого острого панкреатита устанавливали на основании клинических, лабораторных данных и результатов комплексного инструментального обследования. В комплекс лабораторных исследований включали: общий анализ крови и мочи; определение содержания общего белка крови, билирубина и его фракций, активности щелочной фосфатазы, трансаминаз, лактатдегидрогеназы, глюкозы крови, мочевины; определение активности амилазы крови и мочи, электролитов крови, показателей

газового состояния крови, факторов свертывающей и противосвертывающей систем крови. Для определения уровня эндогенной интоксикации проводили расчет лейкоцитарного индекса интоксикации, используя стандартную формулу Я.Я. Кальф-Калифа.

Основные инструментальные методы диагностики острого панкреатита: динамическое ультразвуковое исследование, рентгенологическое исследование грудной клетки и обзорная рентгенография живота, ЭФГДС, ЭРХПГ по стандартным методикам. КТ-исследования выполнялись на компьютерном томографе «GE LightSpeed CT/I 16-PRO».

Комплексная оценка степени тяжести состояния пациентов с панкреонекрозом на основе клинических симптомов и лабораторных исследований проводилась по интегральным системам-шкалам С.И. Третьяка и соавт. (2001), Д.А. Тагановича (2007). Выбор этих шкал был обоснован тем, что указанные интегральные системы определения ТОП получили наибольшее распространение в здравоохранении Беларуси. Объективную оценку тяжести состояния пациента также производили с использованием модифицированной балльной системы APACHE II (M-APACHE II) (Радзиховский А.П. и соавт., 1997). Сравнительную оценку вероятности развития инфицированного панкреонекроза проводили с использованием критериев синдрома системной воспалительной реакции с одновременным сочетанием трех и (или) четырех признаков (CCBP 3-4) (Bone R.C. et al., 1992) и Infection Probability Score (IPS) (Bota D.P. et al., 2003).

Методы прогнозирования панкреатической инфекции

Для разработки «Системы прогнозирования инфицированного панкреонекроза» (СПИПН) с помощью пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft, США) была создана электронная таблица, которая формировалась на основании проведения ретроспективного и проспективного анализа историй болезни больных с острым панкреатитом. Данные регистрировались соответственно дню поступления пациента, первым суткам пребывания в стационаре, 2-3-м, 4-7-м, 8-14-м, 15-30-м, 31-60-м суткам. При нахождении пациента в ОАРИТ проводился функциональный динамический мониторинг жизненно важных функций пациента с регистрацией их в базе данных. В используемых электронных таблицах содержались данные, входящие в шкалу M-APACHE II, что позволяло также определять тяжесть состояния больных по этой шкале.

Для непосредственной разработки СПИПН использовалась программа построения искусственных нейросетей «STATISTICA Neural Networks v1.0» (StatSoft, США), а также пакет статистических программ «STATISTICA 6.0» (StatSoft, США). С использованием «генетического алгоритма» выявлялись наиболее информативные входные признаки. Выходным нейроном являлся группирующий признак, имеющий два значения – «есть инфицированный панкреонекроз», «нет инфицированного панкреонекроза». Далее генерировались и обучались ИНС, выбирались наилучшая из них по критерию точности распознавания. В качестве топологии ИНС использовался «многослойный перцептрон», обучение сети осуществлялось методом обратного рас-

пространения ошибки (back propagation). Наилучшая сеть из всех полученных в процессе обучения сохранялась в виде файла с расширением *.snm*.

Для построения СПИПН, использованы ретроспективные клинические, лабораторные и инструментальные данные 398 больных, находившихся на лечении с 1995 по 2005 год (n=494). Исключены пациенты с фульминантным течением острого панкреатита, посттравматическим и послеоперационным панкреатитом, а также пациенты, у которых на момент поступления имелись явные признаки инфекционных осложнений панкреонекроза – гноетечение из раны, по дренажам (n=96 – больные, по поводу которых задача прогнозирования являлась неактуальной).

По выборке случайным образом распределенных в электронных таблицах 398 примеров путем отбора первых 298 случаев пациенты разделены на две группы: первая группа – данные использовались для обучения СПИПН (298 примеров); вторая группа – данные использовались для тестирования обученной СПИПН (100 примеров). В целях определения валидности разработанной СПИПН произведен анализ исходов в экзаменационной выборке из 128 больных с ТОП (с 2006 по 2008 год) (рис. 2).

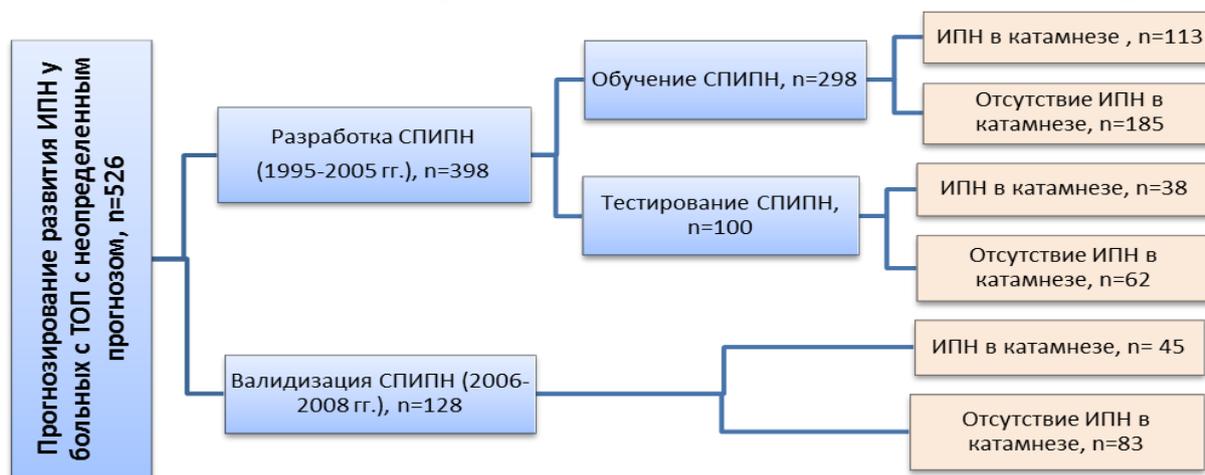


Рисунок 2 – Распределение больных ТОП для разработки СПИПН

В целом, компьютерная система прогнозирования и диагностики инфицированного панкреонекроза (СПИДИПН) разрабатывалась из двух функциональных блоков: 1) система прогнозирования (СПИПН), предназначенная для определения вероятности развития ИПН в течение первых 24 часов с момента госпитализации пациента; 2) система диагностики (СДИПН), предназначенная для компьютерной диагностики ИПН в процессе динамического наблюдения за пациентом в течение 8-30 суток пребывания в стационаре. Для создания системы диагностики использовался аналогичный подход, описанный при создании системы прогнозирования.

СПИДИПН разработана при помощи специалистов Объединенного института проблем информатики НАН Беларуси В.А. Ковалева, А.В. Пруса (разработка программной оболочки, консультативная помощь на этапе набора данных, создания и обучения сетей), врача-хирурга УГОКБ О.Г. Жарикова (создание набора данных, создание и обучение сетей). СПИДИПН оформлена в виде компьютерной програм-

мы, которая находится в открытом доступе по ссылке: <https://dl.dropbox.com/u/29932851/%D0%A1%D0%9F%D0%98%D0%94%D0%98%D0%9F%D0%9D.rar>.

Методы профилактики инфицированного панкреонекроза

Базисная интенсивная терапия острого панкреатита состояла из мероприятий, изложенных в «Клинических протоколах диагностики и лечения взрослого населения с острыми хирургическими болезнями» (приказ МЗ РБ от 27.09.2005 г. № 549). При диагностике тяжелого острого панкреатита, прогнозировании высокого риска развития инфекционных осложнений панкреонекроза использовался «усиленный» лечебный комплекс:

1) интенсивная терапия в ОАРИТ с включением всего комплекса «терапии обрыва» заболевания, в том числе подавление внешней секреции поджелудочной железы с использованием препаратов соматостатина, антиферментной терапии;

2) при назначении антибиотиков учитывалась их способность «пенетрировать» в ткань поджелудочной железы и окружающую клетчатку в период воспаления. В «усиленный» комплекс входили: цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим), цефалоспорины IV поколения (цефепим, максипим), фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин), карбапенемы (имипенем, меронем), метрогил;

3) экстракорпоральная детоксикация (биоспецифическая гемосорбция на «Овосорбе») и другие методы;

4) непрямая лимфотропная антибактериальная профилактика (Филин В.И., Костюченко А.Л., 1994), внутритканевой электрофонофорез (Улащик В.С., 2001);

5) селективная деконтаминация кишечника;

6) миниинвазивное хирургическое лечение (пункционно-дренирующие манипуляции под УЗ-контролем, лечебная лапароскопия);

7) нутритивная поддержка;

8) продленная эпидуральная анальгезия местными анестетиками.

Исследование целесообразности, эффективности и оптимальных режимов комплексной профилактики инфекционных осложнений у больных с ТОП проведено в двух группах пациентов (рис. 3).



Рисунок 3 – Группы исследования по изучению эффективности профилактики ИПН

Методы диагностики панкреатической инфекции

Кроме компьютерной системы диагностики ИПН мы провели исследования диагностической точности некоторых клиничко-лабораторных и инструментальных методов исследования: прокальцитониновый тест (ПКТ), тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ) парапанкреатической клетчатки под УЗ-контролем, уровень внутрибрюшного давления (ВБД), анизотропия КТ-изображений, уровень С-реактивного белка (СРБ) (рис. 4).

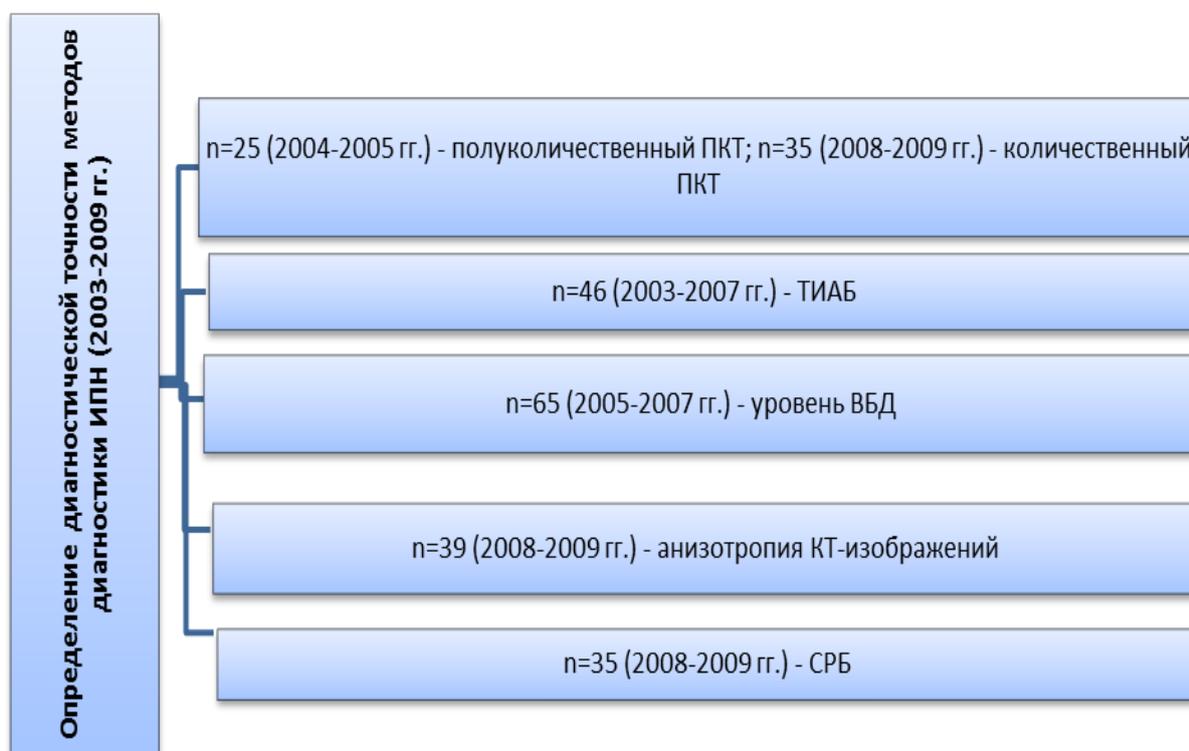


Рисунок 4 – Изучение диагностической точности методов диагностики ИПН

Уровень прокальцитонина плазмы крови измеряли полуколичественным иммунохроматографическим методом (Brahms PCT-Q). Сравнение окраски опытной полоски с референсным рядом эталонных полос позволяло установить приблизительную концентрацию прокальцитонина (в пределах $<0,5$ нг/мл; от 0,5 до 2 нг/мл; от 2 до 10 нг/мл; >10 нг/мл). Количественное определение прокальцитонина в сыворотке крови осуществлялось с помощью мультипараметрического автоматического иммунофлюорисцентного анализатора «Vidas» (Biomerieux, Франция).

Техника ТИАБ состояла из следующих этапов: 1) выбор места пункции; 2) местная анестезия (как правило, раствор новокаина 0,25 % – 20-30 мл); 3) визуальный контроль продвижения конца аспирационной иглы; 4) визуальный контроль изменений в пунктируемой полости в процессе аспирации; 5) оценка ас-

пирата и забор его для морфологических, бактериологических и биохимических исследований; б) визуальный контроль за изменениями в зоне вмешательства после аспирации. Полученный материал подвергался микроскопическому и микробиологическому исследованию, определялся уровень амилазы. При микроскопии определяли количество нейтрофильных лейкоцитов в поле зрения, процентное соотношение гранулоцитов и агранулоцитов, наличие клеточного детрита. При бактериоскопии окрашенных по Граму мазков определяли видовую принадлежность микрофлоры.

Измерение внутрибрюшного давления осуществлялось в мочевом пузыре по методике I.L. Kron et al. (1984). У пациентов, у которых выполнялось дренирование брюшной полости и сальниковой сумки в ходе выполнения лапароскопии, лапаротомии или под УЗ-наведением, измерение ВБД осуществлялось по оригинальной методике прямым методом. Для удобства работы, в соответствии с общепринятой международной классификацией, полученные цифры переводились в показатель внутрибрюшного давления в миллиметрах ртутного столба (поправочный коэффициент 1,36).

Суть методики анализа анизотропии КТ-изображений заключалась в следующем. КТ-изображение, в котором значения пикселей соответствуют степени ослабления рентгеновского излучения анатомическими структурами человеческого организма (в шкале Хаунсфилда, Hu), преобразуется в изображение с оттенками серого цвета. На полученном изображении для каждого пикселя «области интереса» вычисляется значение и направление вектора градиента яркости. По полученным значениям направлений векторов градиента яркости вычисляется круговая ориентационная гистограмма (гистограмма анизотропии). В своих исследованиях мы использовали 12-ти секторную гистограмму. На полученной гистограмме анизотропии вычислялись следующие показатели: 1) экстремальный коэффициент анизотропии, определяемый как отношение максимального значения ориентационной гистограммы к минимальному (F1); 2) интегральный коэффициент анизотропии (F2), определяемый как среднеквадратическое отклонение частот распределения векторов градиентов по двенадцати возможным направлениям величиной $360/12 = 30$ градусов; 3) коэффициент пространственной неоднородности анизотропии (F3), вычисляемый как локальное среднеквадратическое отклонение значений частот распределения векторов градиентов по тем же двенадцати направлениям, но измеряемое по отношению к соседним направлениям; 4) зернистость текстуры (G) – коэффициент, определяющий степень вариабельности яркости пикселей изображения и вычисляемый как среднее значение абсолютных величин локальных градиентов пикселей, участвующих в подсчете градиентов. Полученные коэффициенты объединялись в 4-мерный вектор призна-

ков, который и являлся дескриптором всей «области интереса». Анализ КТ-изображений осуществлялся по стандартному протоколу: применение программы для просмотра DICOM изображений «Centricity DICOM viewer», version 3.1. (GE, США); использование срезов, полученных в артериальную фазу болюсного введения контрастного вещества; КТ-данные анализировались на трех поперечных срезах с шагом 10 мм; в каждом изображении все параметры оценивались в четырех областях – головка, тело, хвост поджелудочной железы и парапанкреатическая клетчатка (двенадцать оцениваемых областей).

С-реактивный белок определялся с помощью набора реагентов «СРБ латекс-тест» методом реакции агглютинации латекса.

Наиболее эффективные по данным наших исследований методы диагностики ИПН легли в основу клинического алгоритма дифференциальной диагностики СПН и ИПН. Для оценки эффективности разработанного диагностического алгоритма был произведен сравнительный анализ результатов лечения больных с ТОП по двум периодам наблюдения: до использования алгоритма (1995-2000 гг.), с использованием клинического алгоритма диагностики ИПН (2008-2009 гг.) (рис. 5).

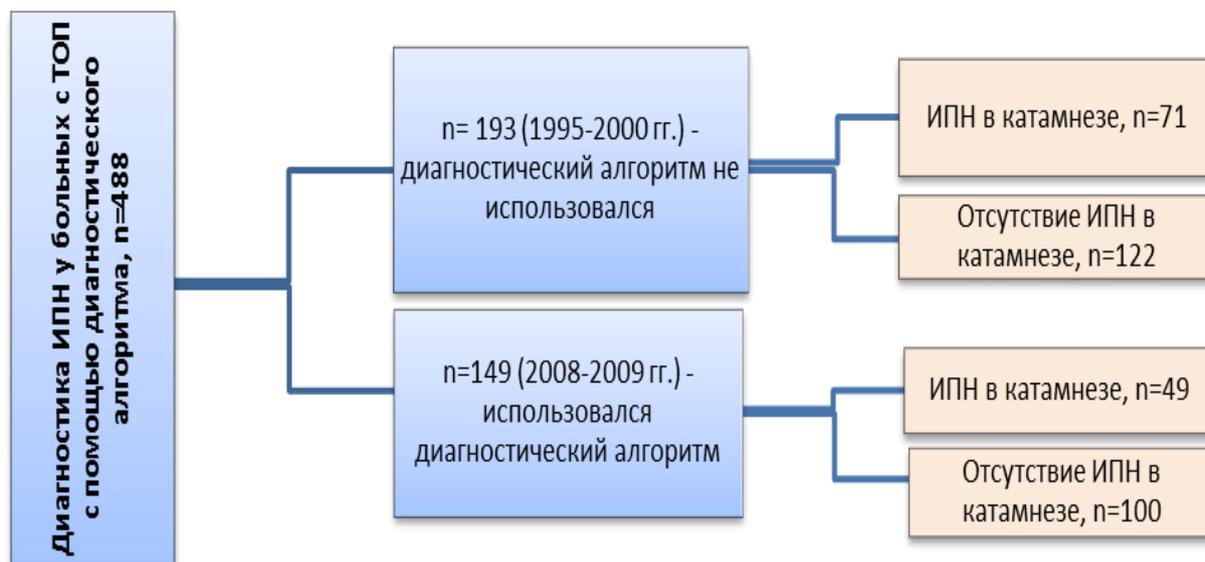


Рисунок 5 – Изучение эффективности использования клинического алгоритма диагностики ИПН

Хирургическое лечение

Анализ тактики хирургического лечения пациентов с тяжелым острым панкреатитом произведен в четырех периодах разработки проблемы, которые отличались разными подходами по выбору показаний к операции, тактике хирургических вмешательств, в том числе с применением миниинвазивных (лапароскопических, чрескожных) хирургических технологий и лапаротомии (люмботомии), в зависимости

от клинико-морфологической формы заболевания, осложнений и степени тяжести состояния больного (табл. 2).

Таблица 2 – Этапы исследований по разработке и совершенствованию вариантов хирургической тактики при разных формах панкреонекроза

Этапы	Методология исследования	Характеристика исследований	Характеристика групп больных
1 этап (n=676)	Анализ результатов хирургического лечения больных с ТОП	Ретро- и проспективный анализ результатов хирургического лечения 676 пациента с ТОП (1995-2011 гг.)	1 группа — период 1995-2000 гг. (n=131); II группа – период 2001-2005 гг. (n=239); III группа – период 2006-2009 гг. (n=201); IV группа – период 2010-2011 гг. (n=105)
2 этап (n=315)	Анализ результатов хирургического лечения больных с ИПН	Ретро- и проспективный анализ результатов хирургического лечения 268 больных с ИПН (1995-2011 гг.)	1 группа — период 1995-2000 гг. (n=71); II группа – период 2001-2005 гг. (n=103); III группа – период 2006-2009 гг. (n=94); IV группа – период 2010-2011 гг. (n=47)
3 этап (n=72)	Оценка эффективности этапной комбинированной хирургической тактики у больных распространенными неограниченными формами ИПН	Проспективные исследования эффективности этапной комбинированной хирургической тактики лечения острого некротизирующего панкреатита (2006-2009 гг.)	1 группа – открытые операции (n=35); 2 группа – 2-этапное лечение (n=37)
4 этап (n=55)	Оценка результатов хирургического лечения больных с ИПН с использованием 3D-моделирования КТ-изображений	Пространственное (трехмерное, 3D) моделирование зоны панкреонекроза с целью оптимизации хирургической тактики, выбора хирургического доступа к очагам ИПН (2008-2011 гг.)	1 группа – ограниченный инфицированный панкреонекроз (n=15); II группа – распространенный инфицированный панкреонекроз (n=40)

С целью выбора оптимального метода и доступа хирургического вмешательства у пациентов с панкреонекрозом был разработан метод трехмерной реконструкции КТ-изображений с использованием дополнительных программ обработки и анализа DICOM-файлов: 3D-Doctor, E-Film Workstation и VTK. С помощью этих программ выполнялась трехмерная модель «зоны интереса», виртуально формировался кратчайший операционный доступ к очагам панкреонекроза вне расположения магистраль-

ных сосудов, органов брюшной полости, интактных зон парапанкреатической клетчатки. Руководствуясь анатомическими ориентирами (мечевидный отросток грудины, остистые отростки грудных и поясничных позвонков, пупок, передние верхние ости подвздошных костей, среднеключичные, передние, средние и задние подмышечные, лопаточные линии) переносили виртуальную линию разреза на кожные покровы живота или поясничной области пациента. Отправной точкой для определения объема некрсеквестрэктомии служили 3D-изображения распространенности, направленности и ограниченности очагов панкреатической деструкции.

В целом, группы исследования по изучению эффективности хирургического лечения тяжелого острого панкреатита и инфицированного панкреонекроза представлены на рисунке 6.

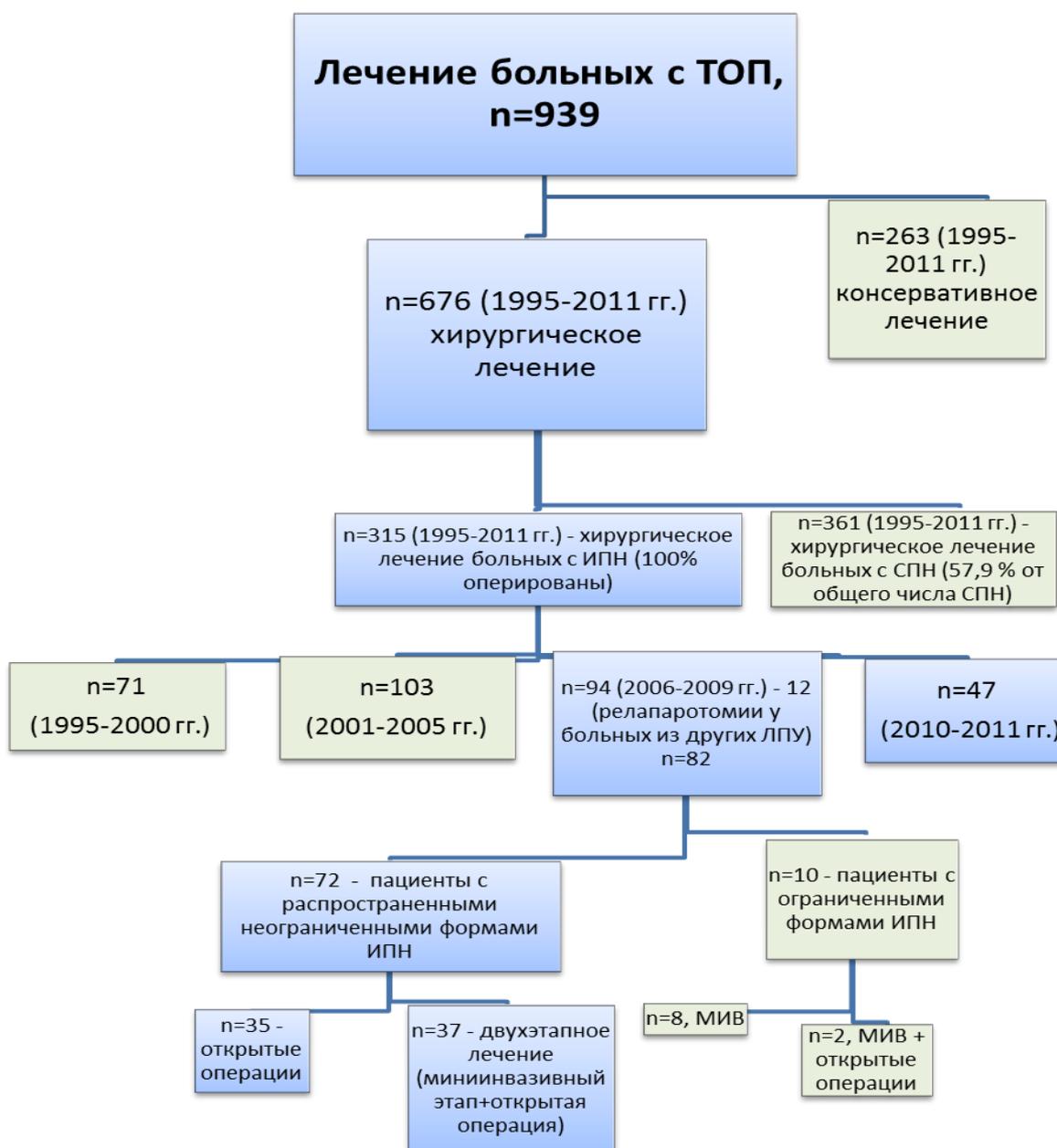


Рисунок 6 – Группы исследования по изучению эффективности лечения больных с тяжелым острым панкреатитом

Статистические методы исследований

Для статистического анализа применен пакет «STATISTICA 6.0.437.0» StatSoft, Inc., США. Проверка на нормальность распределения количественных данных проводилось при помощи W-теста Шапиро-Уилка. Описательная статистика количественных признаков в тексте и таблицах приведены в виде медианы и 25-75 перцентилей «Me [Q1-Q3]». Ранее опубликованные данные приведены в виде среднего значения «M [ДИ95%]», где доверительный интервал (ДИ) – интервал значений признака, с 95%-ной вероятностью включающий истинное значение данного параметра во всей генеральной совокупности. Интерпретация результатов: если $P > 0,05$, то нулевая гипотеза об отсутствии различий групп не отклоняется; если $P < 0,05$, то нулевая гипотеза об отсутствии различий групп отклоняется и принимается альтернативная гипотеза о существовании различий групп с вычисленным уровнем статистической значимости P , если $0,10 > P > 0,05$, то делается вывод о наличии статистической тенденции. Поправка на множественные сравнения не применялась.

Для наглядной демонстрации диагностической и прогностической ценности изучаемых методов был использован математический метод ROC-анализа, использовалась статистическая программа «MedCalc», версия 9.2.0.1 (MedCalc, Бельгия). Обязательным компонентом ROC-анализа являлось определение площади под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC), которая свидетельствовала о прогностической силе оцениваемого параметра (модели). При $AUC = 0,90-1,0$ качество модели признавалось отличным, при $0,80-0,89$ – очень хорошим, при $0,70-0,79$ – хорошим, $0,60-0,69$ – средним, $0,50-0,59$ – неудовлетворительным. Для количественного сравнения AUC ROC рассчитывался Z-критерий (J. Hanley, 1983). Z-критерий $\geq 1,96$ свидетельствовал о том, что различия между площадями под характеристической кривой статистически значимы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возможности компьютерной системы прогнозирования ИПН

Сравнение клинической картины острого панкреатита, данных лабораторных, инструментальных методов исследования в начале заболевания не позволило выделить специфические симптомы, указывающие на то, что у пациента может развиться инфицированный панкреонекроз. Каждый показатель в отдельности не несет достоверной статистически значимой информации. Из 36 показателей, эмпирически отобранных для построения системы прогноза, с помощью генетического алгоритма выделено 12 наиболее значимых: прошедшее время от начала заболевания до госпитализации в стационар (менее 12 часов, интервалы 12-24, 24-48, более 48 часов), «ранние» операции в анамнезе у пациентов (в случае перевода из

других больниц после выполненной лапаротомии в ранние сроки), выраженный болевой синдром (некупирующийся ненаркотическими анальгетиками), индекс массы тела, частота сердечных сокращений, частота дыхания, острые жидкостные скопления (по данным УЗИ и КТ) или пальпируемый инфильтрат, вздутие живота (по клиническим данным), число палочкоядерных лейкоцитов, уровень глюкозы и мочевины сыворотки крови, эффект от интенсивной комплексной терапии в течение 24 часов госпитализации. Нами выбрана архитектура ИНС, продемонстрировавшая наилучшие возможности – ИНС типа «многослойный персептрон» с тремя слоями нейронов: 12 нейронов в первом (входном) слое, 11 во втором и 1 в третьем (выходном) слое (рис. 7).

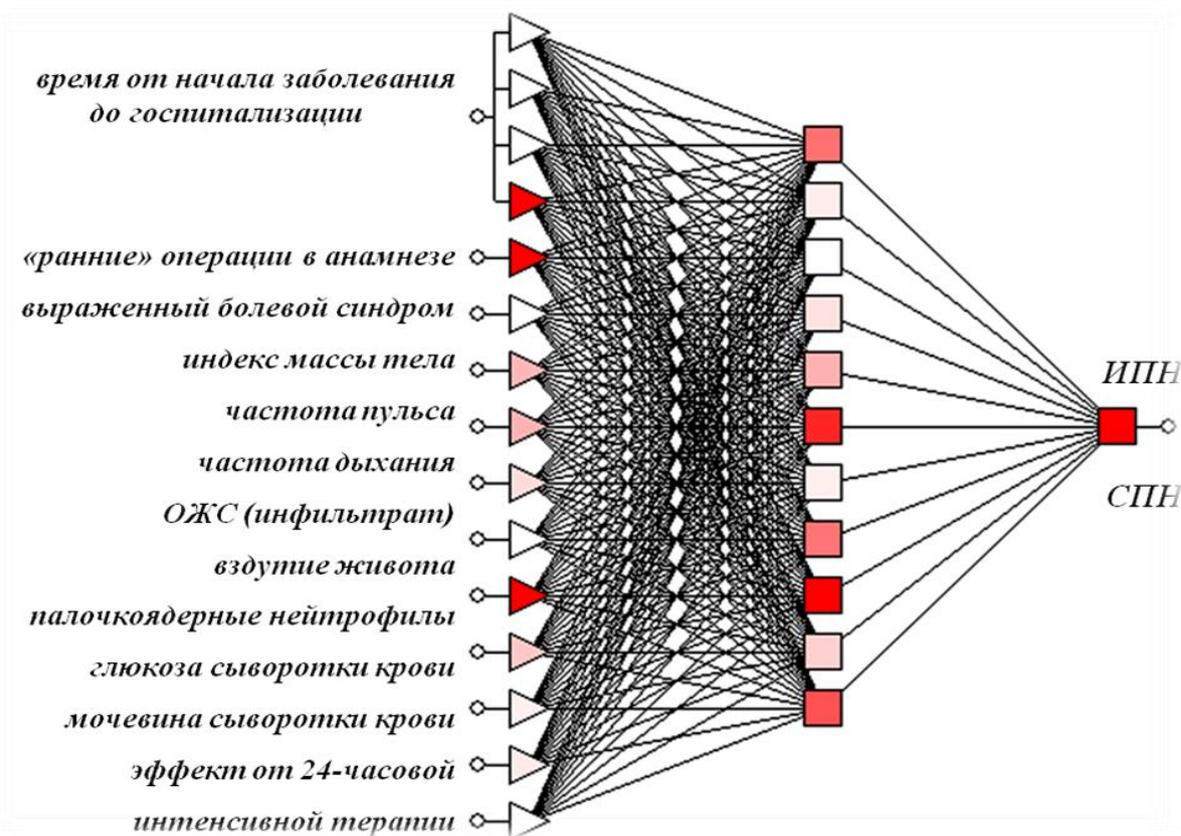


Рисунок 7 – Схематичное строение искусственной нейронной сети блока прогнозирования

Обучение сети (n=298) выполнено методом обратного распространения ошибки по материалам основной группы пациентов с последовательным обучением на данных из обучающего множества. На каждой итерации (эпохе) все наблюдения из обучающего множества по очереди подавались на вход сети. Сеть обрабатывала их и выдавала выходные значения, которые сравнивались с целевыми выходными значениями, и ошибка, т.е. разность между желаемым и реальным выходом, использовалась для корректировки весов сети так, чтобы уменьшить эту ошибку. Тестирование обученной сети выполнено на основании данных

второй группы пациентов (n=100), которые не использовались для обучения. В результате тестирования (тренинга) СПИПН получены следующие результаты: суммарная ошибка разработанной сети 0,18%, уровень точной классификации случаев 96%, площадь под ROC-кривой 0,954.

Для определения валидности разработанной системы произведен анализ исходов в выделенной экзаменационной выборке из 128 пациентов (находились на лечении в УГОКБ с 2006 по 2008 год, данные не использовались для обучения и тестирования СПИПН) и сравнение с другими шкалами тяжести острого панкреатита (табл. 3).

Таблица 3 – Сравнение прогностической точности многопараметрических систем и СПИПН

Показатель	Площадь под ROC-кривой	ДИ _{95%}	P*
Система М-АРАСНЕ II	0,740	0,655-0,814	<0,05
Шкала Д.А. Тагановича (2007)	0,740	0,655-0,814	<0,05
Шкала С.И. Третьяка с соавт. (2001)	0,759	0,675-0,830	<0,05
СПИПН	0,886	0,838-0,935	<0,001

Примечание – * значимость различий с кривой абсолютной индифферентности

Разработанная нами программа показала достаточно высокую дискриминационную способность в прогнозировании инфицированного панкреонекроза среди больных с тяжелым острым панкреатитом: чувствительность составила 86,7% (81,2-92,2), специфичность – 94,0% (90,1-97,9), ППЦ – 88,6% (83,4-93,8), ОПЦ – 92,9% (88,5-97,3), общая точность – 91,4% (86,6-96,2). Различия между площадями под ROC-кривыми информативности СПИПН и многопараметрических систем в определении вероятности развития инфицированного панкреонекроза оказались статистически значимыми: P=0,003 (СПИПН – М-АРАСНЕII и СПИПН – шкала Д.А. Тагановича; Z-критерий, J. Hanley); P=0,005 (СПИПН – шкала С.И. Третьяка с соавт.; Z-критерий, J. Hanley).

Влияние внутрибрюшной гипертензии на течение ТОП

Развитие ТОП сопровождалось подъемом внутрибрюшного давления у 83,4% больных. У больных с ТОП, у которых в последующем развился инфицированный панкреонекроз, в первые сутки пребывания в ОАРИТ отмечалось статистически значимое более высокое ВБД, чем у больных со стерильным панкреонекрозом. У больных со стерильным панкреонекрозом ВБД составило 15 [13-16] мм рт. ст., Ме [Q1-Q3], при инфицированном панкреонекрозе – 20,5 [18,5-25] мм рт. ст., Ме [Q1-Q3] (P<0,0001; U-критерий Манна-Уитни). Высокое внутрибрюшное давление, сохра-

няющееся в течение пяти суток заболевания несмотря на проводимое интенсивное консервативное лечение, является предиктором развития ИПН. У больных с ТОП, у которых в последующем развились инфекционные осложнения панкреонекроза, отмечался незначительный эффект интенсивной терапии на снижение ВБД в течение первых пяти суток заболевания. К пятым суткам заболевания ВБД в группе ИПН составляло 21 [18,5-23] мм рт. ст., Ме [Q1-Q3], у больных в группе СПН – 12 [11-13] мм рт. ст., Ме [Q1-Q3] ($P < 0,0001$; U-критерий Манна-Уитни).

Полученные результаты демонстрируют статистически значимую связь между уровнем ВБД и частотой инфицирования очагов панкреонекроза. Так, в группе больных с ВБД в первые сутки пребывания в ОАРИТ до 12 мм рт. ст. ($n=3$) инфекционные осложнения в отсроченном периоде не отмечены, при ВБД от 12 (включительно) до 15 мм рт. ст. инфекционные осложнения возникли в 6,3% (1 больной из 16; $P=0,03$, χ^2 с поправкой Йетса), при ВБД от 16 до 20 мм рт. ст. инфицированный панкреонекроз диагностирован в 26,9% (7 больных из 26; $P=0,78$; χ^2 с поправкой Йетса), при подъеме ВБД от 21 до 25 мм рт. ст. инфекционные осложнения отмечены в 46,7% (7 больных из 15; $P=0,23$, χ^2 с поправкой Йетса), при подъеме ВБД более 26 мм рт. ст. во всех 5 случаях зафиксирован ИПН ($P=0,003$; χ^2 с поправкой Йетса).

При изучении прогностической эффективности уровня ВБД в первые сутки пребывания в ОАРИТ у больных с ТОП выявлено высокое значение площади под ROC-кривой 0,879 (95%ДИ 0,788-0,969, $P < 0,001$).

Уровень ВБД (cut off=17,5 мм рт. ст.) в первые сутки пребывания в ОАРИТ является ценным прогностическим критерием вероятного развития ИПН с чувствительностью 90% (83-97), специфичностью 78% (68-88), положительной прогностической ценностью 92% (86-98), отрицательной прогностической ценностью 88% (80-96) и общей точностью – 84% (77-91). Тяжесть состояния больных острым панкреатитом по шкале М-АРАСНЕ II коррелирует с уровнем внутрибрюшной гипертензии в первые-пятые сутки заболевания.

Результаты профилактики инфицированного панкреонекроза

Благодаря комплексной профилактике инфекционных осложнений ТОП уменьшилось число случаев ИПН. В контрольной группе (108 больных) инфицированный панкреонекроз установлен у 40 больных с тяжелым острым панкреатитом (37,0%). В основной группе (116 больных), гнойно-септические осложнения диагностированы у 28 пациентов (24,1%), стерильный панкреонекроз выявлен у 88 больных (75,9%) ($P=0,04$; двусторонний точный критерий Фишера). Снижение абсолютного риска развития инфекционных осложнений панкреонекроза при «усиленном» раннем комплексном лечении ТОП составило 12,9%. Количество больных, которых необходимо пролечить, чтобы получить эффект у одного пациента, составило 7,8. Это значит, что при использовании комплексного раннего лечения ТОП и профилактики инфекционных осложнений у каждого

восьмого пациента может быть получен положительный эффект, выражающийся в предотвращении развития инфицированного панкреонекроза.

Использование «усиленного» консервативного лечения в комплексе с другими элементами оптимизированной лечебно-диагностической тактики позволило повысить выживаемость при тяжелом остром панкреатите в исследуемой выборке больных (летальность снизилась с 20,4% до 10,3%; $P=0,04$, двусторонний критерий Фишера). Следует учитывать, что указанное улучшение результатов лечения 116 больных с ТОП (2006-2009 гг.), поступивших в УГОКБ в начале заболевания (в стадии ферментной токсемии), произошло благодаря не только применению «усиленного» лечебного комплекса. Важную роль сыграло использование других составляющих оптимизированной лечебно-диагностической тактики – раннего прогнозирования, целенаправленной диагностики и адекватного хирургического лечения больных с ИПН.

Возможности использования компьютерной системы диагностики ИПН

Сравнение клинической картины стерильного и инфицированного панкреонекроза не позволило выявить специфические симптомы инфекционных осложнений тяжелого острого панкреатита. СДИПН «обучена» на основании результатов обследования 298 пациентов. Оптимальной конфигурацией нейронной сети было определено архитектурное построение с четырьмя слоями нейронов: 14 нейронов в первом (входном) слое, 13 во втором, 13 в третьем и 1 в четвертом (выходном) слое (рис. 8). Суммарная ошибка разработанной сети невысока – 0,81%, уровень точной классификации случаев – 100%, площадь под ROC-кривой – 0,987.

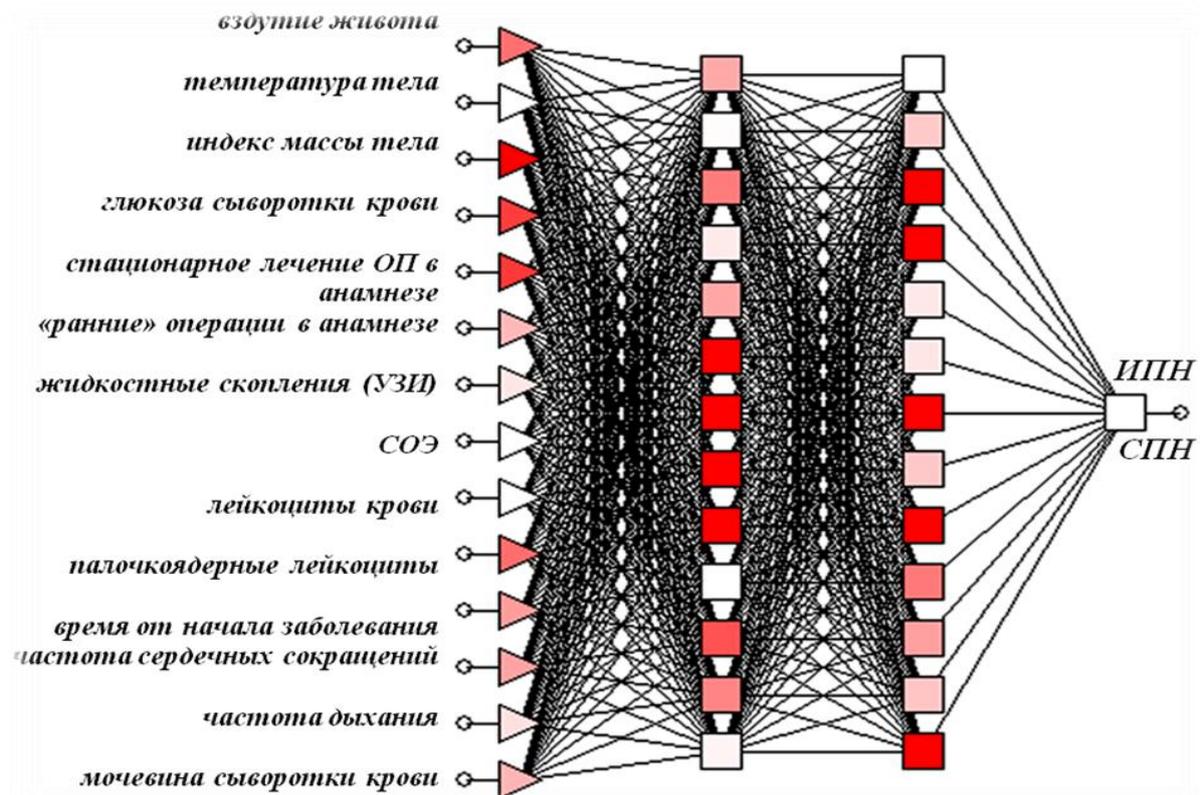


Рисунок 8 – Схематичное строение искусственной нейронной сети блока диагностики

При проведении клинических испытаний шкал М-АРАСНЕИ, IPS, ССВР 3-4, СДИПН для диагностики инфицированного панкреонекроза с помощью ROC-анализа получены следующие результаты для каждого из методов (табл. 4).

Таблица 4 – Площади под ROC-кривыми М-АРАСНЕИ, IPS, ССВР 3-4 и СДИПН (n=128)

Показатель	Площадь под ROC-кривой	ДИ _{95%}	P*
IPS	0,740	0,663–0,818	<0,05
ССВР 3-4	0,706	0,627–0,786	<0,05
М-АРАСНЕ II	0,683	0,601–0,766	>0,05
СДИПН	0,854	0,791–0,917	<0,001

Примечание – * значимость различий с кривой абсолютной индифферентности

Согласно таблице 4, в диагностике инфекционных осложнений тяжелого острого панкреатита удовлетворительную диагностическую ценность имеет метод оценки М-АРАСНЕ II (площадь под ROC-кривой 0,683 (95% ДИ 0,601-0,766), шкалы IPS и ССВР 3-4 продемонстрировали «хорошее» качество диагностики (P<0,05 по сравнению с кривой абсолютной прогностической индифферентности). «Очень хорошее» качество диагностической модели в распознавании инфицированного панкреонекроза продемонстрировала разработанная нами СДИПН

(площадь под ROC-кривой 0,854 (95% ДИ 0,791-0,917), $P < 0,001$ по сравнению с кривой абсолютной прогностической индифферентности).

СДИПН в исследуемой выборке больных продемонстрировала чувствительность 82,2% (75,7-88,7), специфичность 88,0% (82,5-93,5), ППЦ 78,7% (71,7-85,7), ОПЦ 90,1% (84,9-95,3), общая точность 85,9% (80,0-91,8). Выявлены статистически значимые различия в диагностических возможностях (AUC) сравниваемых шкал: СДИПН – IPS, $P=0,03$; СДИПН – ССВР 3-4, $P=0,005$; СДИПН – М-АРАСНЕ II, $P=0,001$ (индекс Z, J.Hanley).

Информативность лабораторных и инструментальных методов исследования Прокальцитониновый тест (экспресс-метод)

Средний уровень прокальцитонина у пациентов с инфицированным панкреонекрозом был несколько выше, чем при стерильном панкреонекрозе. Вместе с тем, прокальцитониновый тест (экспресс-метод) обладает ограниченной информативностью при диагностике инфекционных осложнений панкреонекроза. Повышение ПКТ более 2 нг/мл (от 2 до 10 и >10 по данным референсных полосок) указывает на наличие инфицированного процесса с 70,0%-ной чувствительностью (52,0-88,0), 66,7%-ной специфичностью (48,2-85,2), 68,0%-ной точностью (49,8-86,2).

Прокальцитониновый тест (количественный) и С-реактивный белок

При ROC-анализе выявлены «хорошие» диагностические возможности количественного прокальцитонинового теста. Для ПКТ площадь под ROC-кривой составила 0,732 (95% ДИ 0,555-0,867); cut off=2,4 нг/мл. При этих значениях прокальцитонина тест обладает следующими характеристиками: чувствительность 53,3% (36,8-69,8), специфичность 85,0% (73,2-96,8), общая точность 69,2% (55,0-83,4).

Уровень СРБ для идентификации инфицированного панкреонекроза также продемонстрировал «хорошие» диагностические возможности. Для СРБ площадь под ROC-кривой составила $AUC=0,702$ (95% ДИ 0,524-0,844), порог разделения – 96 мг/л. При этих значениях СРБ тест обладает следующими характеристиками: чувствительность 53,3% (36,8-69,8), специфичность 80,0% (66,9-93,1), общая точность 66,7% (51,9-81,5).

Тонкоигольная аспирационная биопсия

Проведенный анализ диагностической эффективности тонкоигольной аспирационной биопсии парапанкреатической клетчатки у пациентов с панкреонекрозом позволяет заключить, что отсутствие бактерий в окрашенном мазке не позволяет говорить о стерильности пунктата, в то время как определение микроорганизмов в биопсионном материале в большинстве случаев подтверждалось положительными результатами бактериологического исследования. Наиболее часто идентифицировали *E.coli*, золотистый стафилококк, энтерококк, дрожжевые грибы рода *Candida*, синегнойную инфекцию, *acinetobacter*; ассоциации микроорганизмов выявлены у 20% пациентов.

Тонкоигольная аспирационная биопсия парапанкреатической клетчатки с микроскопическим исследованием пунктата обладает достаточно высокой чувствитель-

ностью – 84,2% (75,4-93,0), специфичностью – 96,6% (92,7-100,0), ППЦ – 97,0% (93,1-100,0), ОПЦ – 82,4% (73,2-91,6) и общей точностью – 89,6% (82,5-96,7) в дифференциальной диагностике стерильного и инфицированного панкреонекроза. Кроме того, важным является изучение клеточного состава содержимого острых жидкостных образований. При преобладании лейкоцитов в мазке (более 18-20 в поле зрения) можно с определенной долей вероятности диагностировать инфицированный панкреонекроз: чувствительность 52,6% (40,7-64,5), специфичность 75,9% (65,7-86,1) ППЦ 74,1% (63,7-84,5), ОПЦ 55,0% (43,2-66,8) и общая точность 62,7% (51,3-74,1).

Анализ КТ-изображений

При стерильном панкреонекрозе наблюдалась картина однонаправленной анизотропии со следующими показателями – $F1=2,32$ [2,20-2,60], $F2=4,31$ [3,98-4,72], $F3=7,35$ [6,05-8,52], $G=37,5$ [32-42] (Me [Q1-Q3]). Гистограмма анизотропии ткани поджелудочной железы при инфицированном панкреонекрозе преимущественно имела многонаправленный вид с показателями: $F1=4,01$ [3,46-4,60], $F2=6,80$ [5,81-7,36], $F3=9,84$ [8,79-10,82], $G=43$ [40-45,5] (Me [Q1-Q3]). Показатели $F1$, $F2$, $F3$, G , определяемые в 12 точках (три поперечных среза в четырех областях – головка, тело, хвост, ППК) у больных с инфицированным панкреонекрозом статистически значимо отличались от показателей больных со СПН ($F1 - P<0,0001$, $F2 - P<0,0001$, $F3 - P<0,0004$, $G - P<0,006$, U-критерий Манна-Уитни).

Для обеспечения возможности практического применения предлагаемого способа дифференциальной диагностики СПН и ИПН определялись пороговые значения, при которых достигается баланс специфичности и чувствительности используемых показателей. Установлено, что оптимальным пороговым значением для параметра $F1$ как показателя инфицированного панкреонекроза является 3,3 ед. (87,5% чувствительность (77,3-97,7) и 99,8% (98,4-100,0) специфичность), для $F2 - 4,7$ ед. (чувствительность 99,8% (98,4-100,0), специфичность 97,3% (92,2-100,0)), для $F3 - 8,5$ ед. (68,6% (54,0-83,2) и 95,7% (89,3-100,0) соответственно) и для $G - 40$ ед. (99,8% (98,4-100,0) и 56,5% (41,0-72,0) соответственно). При этом в случае выявления какого-либо из значений $F1$, $F2$, $F3$, G выше пороговых диагностируется инфицированный панкреонекроз, а при определении всех показателей $F1$, $F2$, $F3$, G ниже пороговых значений правомочен диагноз «стерильный панкреонекроз». В случае получения результатов анизотропии, свидетельствующих о стерильном панкреонекрозе на момент выполнения КТ, при отрицательной динамике заболевания возможно повторное КТ-исследование с дополнительной оценкой показателей анизотропии.

Мы провели оценку диагностической ценности при указанных пороговых значениях показателей анизотропии с использованием ROC-кривых. Диагностическую точность каждого параметра оценивали по значениям площади под ROC-кривой. При этом выявлены «отличные» диагностические возможности показателей $F1$ и $F2$ ($AUC=0,980$ и $AUC=0,978$), «очень хорошие» – показателя $F3$ ($AUC=0,842$), «хорошие» диагностические возможности параметра G ($AUC=0,755$).

Алгоритм дифференциальной диагностики

Наиболее информативные клинико-лабораторные и инструментальные критерии инфицированного панкреонекроза представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Клинико-лабораторные критерии стерильного и инфицированного панкреонекроза

Критерий	Уровень значений		Чувствительность, % (95% ДИ)	Специфичность, % (95% ДИ)	Общая точность, % (95% ДИ)
	СПН	ИПН			
«Система диагностики ИПН», вероятность наличия ИПН, %	<50	≥50	82,2(75,7-88,7)	88,0(82,5-93,5)	85,9(80,0-91,8)
Концентрация С-реактивного белка, мг/л (полуколичественный метод)	<96	≥96	53,3(36,8-69,8)	80,0(66,9-93,1)	66,7(51,9-81,5)
Концентрация прокальцитонина, нг/мл	<2,4	≥2,4	53,3(36,8-69,8)	85,0(73,2-96,8)	69,2(55,0-83,4)
Анализ анизотропии КТ:					
F1, ед	<3,27	≥3,27	87,5(77,3-97,7)	99,8(98,4-100,0)	93,7(87,9-99,5)
F2, ед	<4,73	≥4,73	99,8(98,4-100,0)	97,3(92,2-100,0)	98,6(95,3-100,0)
F3, ед	<8,46	≥8,46	68,6(54,0-83,2)	95,7(89,3-100,0)	82,2(71,7-92,7)
G, ед	<40	≥40	99,8(98,4-100,0)	56,5(41,0-72,0)	78,2(69,7-86,7)
Результаты ТИАБ:					
- микроскопия, нейтрофилы	<20%	≥20%	52,6(40,7-64,5)	75,9(65,7-86,1)	62,7(51,3-74,1)
- бактериоскопия, микрофлора	нет	присутствует	84,2(75,4-93,0)	96,6(92,7-100,0)	89,6(82,5-96,7)

В созданном клиническом алгоритме диагностики инфицированных форм панкреонекроза получили отражение как данные наших исследований, основой которых явилось использование доступных в стационарах любого уровня клинико-лабораторных параметров, так и данные литературы. В данном клиническом алгоритме предусматривается последовательное использование критериев второго функционального блока СПИДИПН (диагностика ИПН), уровня СРБ, прокальцитонинового теста, показателей анизотропии поджелудочной железы по данным компьютерной томографии, тонкоигольной аспирационной биопсии парапанкреатической клетчатки под УЗ-контролем. Выбор исследования определяется его доступностью, инвазивностью, информативностью и дефицитом времени, существующим при предполагаемом инфицировании панкреонекроза (рис. 9).

Клинический алгоритм диагностики инфицированного панкреонекроза предполагает следующую последовательность действий:

- компьютерный динамический мониторинг с использованием «системы диагностики ИПН» в группе риска развития ИПН среди больных ТОП;
- при выявлении СДИПН вероятности наличия ИПН более 50% используется лабораторный этап диагностики ИПН – СРБ и ПКТ;

- при выявлении уровня СРБ выше порогового значения (≥ 96 мг/л) проводится прокальцитонинный тест;
- при выявлении ПКТ выше пороговых значений ($\geq 2,4$ нг/мл) проводится КТ брюшной полости и забрюшинного пространства с анализом анизотропии ткани поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки;
- при выявлении показателей анизотропии выше пороговых значений проводится тонкоигольная аспирация с выполнением бактериоскопии и микроскопии пунктата;
- при выявлении в окрашенном мазке какой-либо микрофлоры и (или) более 20% нейтрофилов устанавливается диагноз «инфицированный панкреонекроз»;
- при диагностике стерильного панкреонекроза на любом последовательном этапе использования алгоритма, но сохранении либо возобновлении клинической картины ССВР у больного тяжелым острым панкреатитом рекомендуется продолжать компьютерный динамический мониторинг с использованием СДИПН;
- при выявлении СДИПН вероятности наличия ИПН более 50% действия алгоритма повторяются;
- при отсутствии возможности исследования СРБ, ПКТ, выполнения КТ (ограничения в доступности методов, временной фактор) возможно выполнение ТИАБ минуя эти исследования сразу после выявления СДИПН вероятности наличия ИПН более 50%.

КЛИНИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ИПН

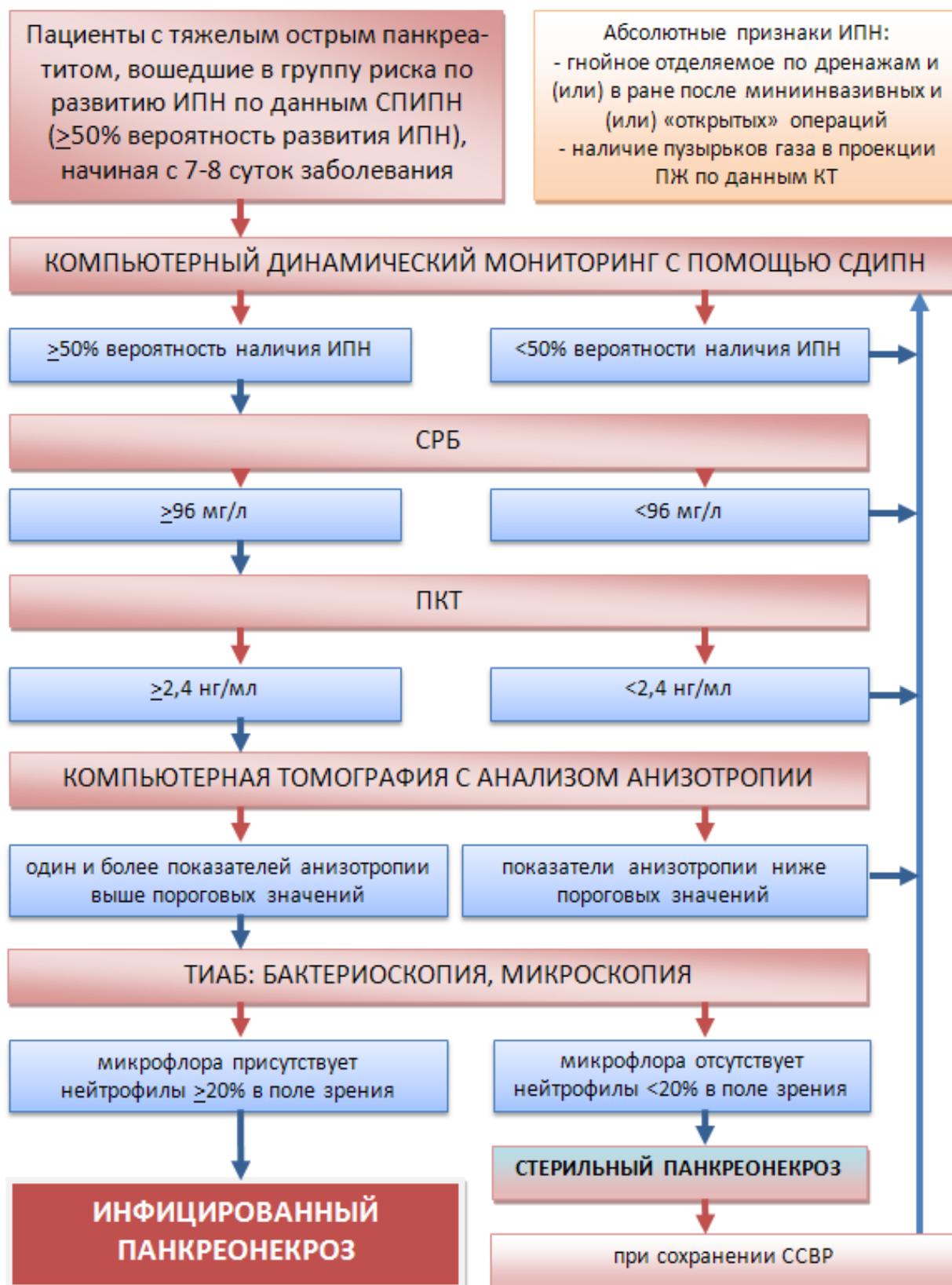


Рисунок 9 – Алгоритм диагностики инфекционных осложнений панкреонекроза

В результате использования разработанного клинического алгоритма диагностики инфицированного панкреонекроза удалось более своевременно выявлять инфекционные осложнения панкреонекроза. В основной группе (период 2008-2009 гг., n=149) статистически значительно уменьшилось число ранних открытых операций (6,7%) по сравнению с контрольной группой – 15,5% (1995-2000 гг., n=193; $P=0,017$, двухсторонний точный критерий Фишера). Статистически значительно уменьшилось число случаев системных осложнений (сепсис, СПОН), развивающихся в том числе как следствие поздней диагностики ИПН – в контрольной группе отмечено 34,7% случаев сепсиса и СПОН, в основной группе – 23,5% ($P=0,032$; точный критерий Фишера). Число поздних (несвоевременных) операций ($P=0,068$; двухсторонний точный критерий Фишера), сроки от начала заболевания до момента диагностики ИПН ($P=0,066$; U-критерий Манна-Уитни) также уменьшились и являются клинически значимыми.

Результаты хирургического лечения тяжелого острого панкреатита

В первый период (1995-2000 гг.) комплексного лечения пациентов с разными формами панкреонекроза выбор показаний к хирургическому вмешательству не имел строго регламентированного характера в рамках стерильного и инфицированного процесса и определялся в первую очередь наличием распространенного перитонита и неэффективностью консервативной терапии в течение трех суток интенсивной терапии. Основным доступом являлась срединная лапаротомия, дополненная при необходимости люмботомией (справа, слева). После этапа некрсеквестрэктомии применяли преимущественно «открытый» метод дренирования различных зон брюшинной клетчатки, для осуществления которых дренажные конструкции выводили через оментобурсостомию, сформированную по типу операции марсупиализации, или через люмботомию. Этапную замену установленных на первой операции перчаточных марлевых тампонов проводили в среднем через пять суток.

Во второй период (2001-2005 гг.) показания к операции были строго ограничены фактом инфицирования, а при стерильном панкреонекрозе – только полной несостоятельностью методов интенсивной терапии. При распространенных формах панкреонекроза преимущественно применялась срединная лапаротомия, что позволяло формировать ретроперитонеостому (ограниченную лапаростому) преимущественно верхнего этажа брюшной полости и таким образом использовать возможности разграничения органов брюшной полости и брюшинного пространства. В тактике хирургических вмешательств при инфицированном панкреонекрозе предусматривалось проведение повторных ревизий и некрсеквестрэктомий в программируемом режиме. В этот период совершенствование методов чрескожного дренирования под УЗ-контролем позволило отказаться от «ранних» открытых вмешательств в большинстве наблюдений. В остальных случаях метод миниинвазивной хирургии был существенным дополнением к комплексному хирургическому лечению панкреонекроза.

В течение второго периода была внедрена, а в третий период (2006-2009 гг.) проведена клиническая апробация комбинированной этапной тактики хирургического лечения пациентов с тяжелым острым панкреатитом. Суть тактики комбинированного этапного хирургического лечения ТОП заключается в следующем. На первом этапе

(миниинвазивном) проводится дренирование острых жидкостных скоплений парапанкреатической и забрюшинной клетчатки под УЗ-контролем. Миниинвазивный этап выполнялся как в начале заболевания с целью удаления токсичного выпота и «обрыва» острого панкреатита, так и на 10-24-е сутки от начала заболевания, когда происходила трансформация стерильного панкреонекроза в инфицированный. На втором этапе некрсеквестрэктомия путем лапаротомии и(или) люмботомии выполнялась на 14-30-е сутки от начала заболевания в случае неэффективности первого миниинвазивного этапа хирургического лечения. Решающими факторами при выборе дренирования под УЗ-наведением в качестве первого этапа хирургического лечения явились ограниченность некротизирующего процесса, а также наличие секвестров и их размеры. При отсутствии секвестров или при наличии мелкой эховзвеси рассчитывали на дренирование как на окончательный и радикальный метод лечения. При крупных секвестрах, недоступных эвакуации через дренаж, в доказанных случаях инфицирования постнекротических скоплений, или, если по тяжести состояния пациент мог не перенести «открытую» операцию, метод рассматривался как паллиативная мера, направленная на удаление жидкой части и уменьшение интоксикации в качестве подготовки к основному этапу вмешательства. Техника миниинвазивных манипуляций была стандартной.

Показаниями к открытым хирургическим операциям в третий период явились: 1) неограниченный инфицированный панкреонекроз (забрюшинная флегмона); 2) ограниченный инфицированный панкреонекроз (абсцесс и инфицированная псевдокиста) при технической невозможности, противопоказаниях или неэффективности миниинвазивного дренирования; 3) невозможность исключить инфицирование зон некроза при нарастающих явлениях полиорганной недостаточности и синдрома системной воспалительной реакции. Выбор операционного доступа зависел от локализации, распространенности и ограниченности зон некроза поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки. Использовали люмботомию, срединную лапаротомию ограниченной протяженности, комбинацию лапаротомии и люмботомии, выполняемых одновременно или последовательно, а также мини-доступ с помощью аппарата «Мини-ассистент». Оперативный прием предполагал вскрытие очага некроза и удаление некротических тканей тупым путем, т.е. удалялись свободно лежащие секвестры.

В четвертом периоде (с 2010-2011 гг.) продолжала использоваться этапная комбинированная тактика хирургического лечения больных с тяжелым острым панкреатитом. После внедрения «Методических рекомендаций по диагностике и лечению острого панкреатита» первый миниинвазивный этап начал выполняться в некоторых других стационарах Гомельской области до перевода пациентов в УГОКБ. При этом первоочередное значение отдавалось миниинвазивному дренированию зон парапанкреатической деструкции, а не радикальному удалению секвестров, сопряженному с рядом осложнений (кровотечение, образование свищей). Минимальный характер вмешательства на первом этапе хирургического лечения позволял стабилизировать состояние больных перед переводом для дальнейшего лечения в УГОКБ. В четвертом периоде

данная технология стала шире использоваться при распространенном ИПН. Миниинвазивный этап в этих условиях являлся предоперационной подготовкой тяжелого пациента к более обширному вмешательству.

В целом, хирургическая активность при разных формах тяжелого острого панкреатита была различной и составила в первый период (1995-2000 гг.) 67,9%, во второй период (2001-2005 гг.) 79,4% ($P=0,004$, двухсторонний точный критерий Фишера), в третий период (2006-2009 гг.) 68,1% ($P=0,002$ – между вторым и третьим периодом, двухсторонний точный критерий Фишера), в четвертый период (2010-2011 гг.) 70,0% ($P=0,034$ – между вторым и четвертым периодом, двухсторонний точный критерий Фишера). Это свидетельствует о том, что во второй период статистически значимо увеличился удельный вес прооперированных больных с ТОП по сравнению с первым, третьим и четвертым периодами, что произошло в связи с широким внедрением во втором периоде миниинвазивных пункционно-дренирующих методик в хирургическом лечении ТОП. В третьем и четвертом периодах количество таких пациентов уменьшилось в связи с обоснованием более четких показаний и противопоказаний к использованию миниинвазивных методов.

По нашим данным, первым и окончательным методом хирургического лечения чрескожные вмешательства под УЗ-контролем оказались возможными только у трети пациентов (33,5%) с ТОП (80 пациентов из 239 оперированных во второй период). У большей части пациентов после выполнения миниинвазивных вмешательств либо в ближайшие сроки, либо в отдаленном периоде потребовалось выполнение «открытых» оперативных вмешательств. Тем не менее, у большей части пациентов миниинвазивные вмешательства позволили стабилизировать состояние, подготовить их к открытой операции, которую удавалось выполнить в условиях более «созревшего» панкреонекроза. Этот подход явился основным в обосновании принципов тактики дифференцированного комбинированного этапного хирургического лечения – последовательного комбинированного использования первого миниинвазивного этапа и открытых хирургических вмешательств (второй этап) при неэффективности миниинвазивного лечения.

В таблице 6 показаны результаты хирургического лечения тяжелого острого панкреатита в разные периоды работы клиники после выполнения «открытых» и миниинвазивных операций.

Выявлено статистически значимое снижение летальности среди оперированных больных во второй период 17,6% (42 из 239 пациентов) по сравнению с первым периодом (27,5% (36 из 131); $P=0,030$; двухсторонний точный критерий Фишера), а также в третий период – 13,9% (28 из 201) по сравнению с первым периодом ($P=0,003$; двухсторонний точный критерий Фишера) и в четвертый период – 12,4% (13 из 105) по сравнению с первым периодом ($P=0,003$; двухсторонний точный критерий Фишера). Также выявлено статистически значимое снижение летальности в группе больных, которым проводилось миниинвазивное лечение как первый и

окончательный метод хирургического лечения. В первый период, когда подавляющее большинство МИВ составила диагностическая и лечебная лапароскопия, умерли 12 из 52 больных (23,1%), во второй период (начали преобладать чрескожные вмешательства под УЗ-контролем) умерли 6 из 129 больных (4,7%) (P=0,0005; двухсторонний точный критерий Фишера), в третий период умерли 8 из 99 пациентов (8,1%) (различия с 1 группой – P=0,02; двухсторонний точный критерий Фишера), в четвертый период умерли 4 из 57 пациентов (7,0%) (различия с 1 группой – P=0,01; двухсторонний точный критерий Фишера). У выживших больных миниинвазивное лечение было достаточным для последующего выздоровления.

Таблица 6 – Результаты хирургического лечения больных с тяжелым острым панкреатитом за период 1995-2011 гг. #

Показатели	Периоды хирургического лечения больных с ТОП				Всего 1995-2011 гг.
	1 период 1995-2000 гг.	2 период 2001-2005 гг.	3 период 2006-2009 гг.	4 период 2010-2011 гг.	
Всего оперировано больных с ТОП, n:	131	239	201	105	676
из них умерло, n (%)	36 (27,5%)	42 (17,6%) *	28 (13,9%) ***	13 (12,4%) ****	119 (17,6%)
Выполнены МИВ (первый и окончательный метод хирургического лечения), n (%):	52 (39,7%)	129(54,0%)	99 (49,3%)	57 (54,3%)	337 (49,8%)
из них умерло, n (%)	12 (23,1%)	6 (4,7%) *	8 (8,1%) ***	4 (7,0%) ****	30 (8,9%)
Всего выполнено «открытых» операций, n (%):	79 (60,3%)	110(46,0%)	102(50,7%)	48 (45,7%)	339(50,2%)
из них умерло, n (%)	24 (30,4%)	36 (32,7%)	20 (19,6%)	9 (18,7%)	89 (26,2%)
Хирургическое лечение начато МИВ с переходом на «открытые» операции, n (%):	30 (38,0%)	62 (56,4%)	56 (54,9%)	28(58,3%)	176(51,9%)
из них умерло, n (%)	12 (40,0%)	16 (25,8%)	4(7,1%)**, ***	3 (10,7%) ****	35 (19,9%)
Хирургическое лечение начато с выполнения «открытых» операций, n (%):	49 (62,0%)	48 (43,6%)	46 (45,1%)	20 (41,7%)	163(48,1%)
из них умерло, n (%)	12 (24,5%)	20 (41,7%)	16 (34,8%)	6 (30,0%)	54 (33,1%)

Примечания—# использовался двухсторонний точный критерий Фишера

* различия статистически значимы между 1 и 2 группами (P<0,05)

** различия статистически значимы между 2 и 3 группами (P<0,05)

*** различия статистически значимы между 1 и 3 группами (P<0,05)

**** различия статистически значимы между 1 и 4 группами (P<0,05)

Хирургическое лечение инфицированного панкреонекроза

В выборе оптимальной тактики хирургического лечения ИПН большое значение приобретает определение соотношения организованного (плотного) и жидкостного компонентов очага панкреонекроза, что обосновывает целесообразность и необходимость дифференцированного подхода к последовательному использованию миниинвазивных и традиционных вмешательств. Показаниями для «открытого» хирургического лечения при ИПН явились: 1) увеличение степени тяжести состояния пациента и (или) сохранение (нарастание) симптомов ССВР даже при ограниченном и уже дренированном под УЗ-контролем очаге; 2) распространенное поражение поджелудочной железы и разных отделов парапанкреатической, забрюшинной клетчатки, при котором по результатам УЗИ/КТ установлено отсутствие жидкостного компонента или выявлено значительное преобладание плотных (организованных) структур над жидкостным компонентом гнойно-некротического очага даже при стабилизации и (или) снижении степени тяжести состояния больного.

Миниинвазивные пункционно-дренирующие и эндоскопические вмешательства по поводу инфицированного панкреонекроза выполнены 37 больным: в том числе 12 видеолапароскопия и закрытое дренирование, 18 – дренирование дренажами «pigtail» под УЗ наведением, у 7 больных использовано сочетание этих методов. Восемь пациентов из этой группы умерли (21,6%), лапаротомное лечение им не выполнялось в связи с крайней тяжестью состояния и невозможностью подготовки этих больных для «открытого» хирургического лечения. При лечении 21 пациента по поводу панкреатических абсцессов и «несформированных» инфицированных псевдокист в 18 (85,7%) наблюдениях данное лечение было эффективным, в трех (14,3%) – не привело к купированию процесса и потребовало открытой операции. В целом миниинвазивные вмешательства как первый и окончательный метод лечения при инфицированном панкреонекрозе были эффективными, когда в полости не было крупных секвестров и отрогов, недоступных дренированию, и не имелось связи с флегмоной. Считаем, что миниинвазивное дренирование при ограниченном («созревшем», «walled off») инфицированном панкреонекрозе показано при отсутствии в дренируемой полости крупных секвестров и при отсутствии связи с сопутствующей забрюшинной флегмоной, когда лечебная тактика и прогноз определяются ею, как более тяжелым осложнением.

Комбинированная этапная хирургическая тактика в лечении ТОП

В данный этап исследования включены 72 пациента с тяжелым острым панкреатитом, все пациенты в конечном итоге были «открыто» оперированы по поводу инфекционных осложнений ТОП. Больные были разделены на две группы по виду оперативного лечения: первая группа (контрольная) – 35 пациентов, которым первично выполнялась лапаротомия и (или) люмботомия, некрсеквестрэктомия. Эти пациенты были оперированы по поводу инфицированного панкреонекроза без каких-либо дренирующих операций, выполняемых под УЗ-контролем. Это было обу-

словлено либо отсутствием четко визуализируемого жидкостного образования (14 больных), либо отсутствием оптимальных условий для чрескожного дренирования (10 больных). У пяти пациентов операции выполнены в экстренном порядке по поводу гнойного перитонита (трое больных) или явились следствием диагностической ошибки (двое больных). В шести наблюдениях при наличии всех условий для чрескожного дренирования последнее не выполнено по техническим причинам.

Вторая группа (группа исследования) – 37 больных; им проводилось комбинированное этапное хирургическое лечение, на первом этапе включающее дренирование жидкостных скоплений парапанкреатической и забрюшинной клетчатки под УЗ-контролем, второй этап – некрсеквестрэктомия путем лапаротомии и (или) люмботомии.

Использование тактики комбинированного этапного хирургического лечения при ТОП сопровождалось клинически значимым снижением медианы числа этапных некрсеквестрэктомий, направленных на радикальное устранение очага инфекции, до трех [1-4] (Me [25%-75%]), по сравнению с группой больных без предшествующего чрескожного дренирования (5 [2-8] запланированных операций, $P=0,06$). Сроки госпитализации после открытой операции в группе исследования были несколько ниже, чем в контрольной группе – 18 [12-31] суток против 25 [16-36] суток (Me [25%-75%], $P=0,06$). В целом, продолжительность пребывания в стационаре (сутки, Me [25%-75%]) в обеих группах почти не отличалась и составила в контрольной группе 39 [26-55], в группе исследования 38 [25-51,5]. Тем не менее, продолжительность пребывания в стационаре среди выживших достоверно была меньше в группе с этапным комбинированным хирургическим лечением панкреонекроза 35 [25-47] (суток, Me [25%-75%]) по сравнению с группой контроля – 49 [35-65] суток ($P<0,05$). Число поздних (несвоевременных) «открытых» операций снизилось с 7 до 1 ($P<0,05$). Частота развития аррозивных кровотечений в первой группе составила 20,0%, во второй группе – 10,8% ($P<0,05$). Частота развития тяжелого сепсиса у пациентов контрольной группы достигла 54,3% (19 больных), основной – 29,7% (11 больных) ($P=0,055$). Летальность в контрольной группе составила 40,0% (14 из 35 пациентов, включенных в данный этап исследования), в основной группе – 10,8% (четыре пациента из 37) ($P<0,05$).

Хирургическое лечение инфицированного панкреонекроза с использованием 3D-реконструкции КТ-изображений

Данные пространственного моделирования КТ изображений позволили оптимизировать выбор хирургической тактики при ИПН: 1) распространенный неограниченный инфицированный панкреонекроз с формированием обширной забрюшинной флегмоны – лапаротомия и (или) люмботомия с последующими этапными некрсеквестрэктомиями при перевязках под наркозом; 2) абсцесс поджелудочной железы – дренирование под УЗ-контролем; 3) инфицированный панкреонекроз с абсцедированием – мини-лапаротомия (люмботомия) с использованием набора «Мини-ассистент», этапными некрсеквестрэктомиями из мини-доступа (по показаниям).

Благодаря трехмерной реконструкции КТ-изображений у 55 больных удалось оптимизировать хирургический доступ к зонам секвестрации и гнойного расплавления забрюшинной клетчатки, запланировать объем и «инвазивность» операции. В двадцати случаях выполнена срединная лапаротомия, бурсостомия с последующими этапными некрсеквестрэктомиями. В восьми случаях эти операции дополнены люмботомией. У пятнадцати больных некрсеквестрэктомии выполнялись из мини-доступа с использованием набора инструментов «Мини-ассистент».

ОБЩИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОПТИМИЗИРОВАННОЙ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ

В таблице 7 приведены итоговые результаты лечения больных с тяжелым острым панкреатитом в нашей клинике за семнадцатилетний период (1995-2011 гг.).

Таблица 7 – Результаты лечения больных с тяжелым острым панкреатитом и инфицированным панкреонекрозом за период с 1995 по 2011 г. #

Показатели	Периоды лечения больных с ТОП				Всего 1995- 2011 гг.
	1 группа (1995- 2000 гг.)	2 группа (2001- 2005 гг.)	3 группа (2006- 2009 гг.)	4 группа (2010- 2011 гг.)	
Всего больных с ТОП, n:	193	301	295	150	939
из них умер- ло, n (%)	41(21,2%)***, ****	49(16,3%) ***	29(9,8%)*, **	15(10,0%) *	134 (14,3%)
Пролечено консер- вативно, n (%):	62 (32,1%)	62 (20,6%)	94 (31,9%)	45 (30,0%)	263 (28,0%)
из них умерло, n (%)	5 (8,1%)***	7 (11,3%) ***	1(1,1%)*, **	2 (4,4%)	15 (5,7%)
Оперировано, n (%):	131(67,9%)	239 (79,4%)	201 (68,1%)	105 (70,0%)	676 (72,0%)
из них умерло, n (%)	36(27,5%)**, ***, ****	42 (17,6%)*	28 (13,9%)*	13 (12,4%)*	119 (17,6%)
Всего больных со стерильным ПН, n (%)	122 (63,2%)	198 (65,9%)	201 (68,1%)	103 (68,7%)	624 (66,5%)
из них умерло, n (%)	15(12,3%)***, ****	17 (8,6%) ***	5 (2,5%)*, **	4 (3,9%)*	41 (6,7%)
Всего больных с ИПН, n (%)	71 (36,8%)	103 (34,1%)	94 (31,9%)	47 (31,3%)	315 (33,5%)
из них умерло, n (%)	26 (36,6%)	32 (31,1%)	24 (25,5%)	11 (23,4%)	93 (29,5%)

Примечания – # использовался двухсторонний точный критерий Фишера

* различия статистически значимы с первой группой (P<0,05)

** различия статистически значимы со второй группой (P<0,05)

*** различия статистически значимы с третьей группой (P<0,05)

**** различия статистически значимы с четвертой группой (P<0,05)

Использование оптимизированной лечебно-диагностической тактики на основе раннего компьютерного прогнозирования, целенаправленной профилактики, более точной компьютерной диагностики ИПН и этапного комбинированного хирургического лечения позволило статистически значимо улучшить результаты лечения больных с ТОП.

Общая летальность среди пациентов с тяжелым острым панкреатитом снизилась с 21,2% (умер 41 пациент из 193 больных с ТОП за период 1995-2000 гг.) до 9,8% (29 больных из 295, период 2006-2009 гг.; $P=0,0006$, двухсторонний точный критерий Фишера) и 10,0% (15 больных из 150, период 2010-2011 гг.; $P=0,005$, двухсторонний точный критерий Фишера). Отмечена клинически значимая тенденция в снижении общей летальности среди больных с инфицированным панкреонекрозом с 36,6% (умерли 26 больных из 71 больного с ИПН) за период 1995-2000 гг. до 25,5% (24 пациента из 94, период 2006-2009 гг.; $P=0,171$, двухсторонний точный критерий Фишера) и 23,4% (11 больных из 47, 2010-2011 гг.; $P=0,150$, двухсторонний точный критерий Фишера).

ВЫВОДЫ

1. Разработанная компьютерная система прогнозирования инфицированного панкреонекроза на основе интеллектуального анализа общедоступных клинко-лабораторных и инструментальных методов исследования позволяет выделить группу больных с повышенным ($\geq 50\%$) риском развития инфекционных осложнений тяжелого острого панкреатита. Созданная система продемонстрировала следующие прогностические показатели: чувствительность – 86,7% (95%ДИ 81,2-92,2), специфичность – 94,0% (90,1-97,9), ППЦ – 88,6% (83,4-93,8), ОПЦ – 92,9% (88,5-97,3), общую точность – 91,4% (86,6-96,2). Данная система явилась наиболее точной среди сравниваемых шкал (различия с M-APACHE II, $P=0,005$; шкала С.И. Третьяка и соавт., $P=0,003$; шкала Д.А. Тагановича, $P=0,005$) для определения риска инфекционных осложнений тяжелого острого панкреатита.

2. Проведение ранней комплексной профилактики, включающей использование стандартных и дополнительных лечебных мероприятий среди больных группы риска по развитию инфицированного панкреонекроза, позволило статистически значимо уменьшить удельный вес больных с инфекционными осложнениями тяжелого острого панкреатита с 37,0% до 24,1%.

3. Разработанная компьютерная система поддержки принятия решений при диагностике инфицированного панкреонекроза продемонстрировала хорошие диагностические характеристики: чувствительность – 82,2% (75,7-88,7), специфичность – 88,0% (82,5-93,5), ППЦ – 78,7% (71,7-85,7), ОПЦ – 90,1% (84,9-95,3), общую точность – 85,9% (80,0-91,8). Данная система обладает наиболее высокой среди сравниваемых шкал (M-APACHE II, $P=0,001$; ССВР 3-4, $P=0,005$; Infection

Probability Score, $P=0,03$) диагностической точностью. Уровень С-реактивного белка (общая точность при пороге разделения 96 мг/л – 66,7% (51,9-81,5)), значение прокальцитонинового теста (общая точность при пороге разделения 2,4 нг/мл – 69,2% (55,0-83,4)), показатели анизотропии ткани поджелудочной железы по данным КТ-изображений (общая точность от 78,2% до 98,6%), результаты тонкоигольной аспирационной биопсии (общая точность – 89,6% (82,5-96,7)) показали диагностическую информативность для верификации инфицированного панкреонекроза. Выбор дополнительного метода исследования определяется его информативностью, доступностью, инвазивностью и дефицитом времени, существующим при предполагаемом инфицировании панкреонекроза.

4. Использование разработанного клинического алгоритма диагностики инфекционных осложнений тяжелого острого панкреатита позволило достичь более своевременной диагностики инфицированного панкреонекроза, что привело к статистически значимому уменьшению частоты ранних открытых операций с 15,5% до 6,7%, частоты системных осложнений (тяжелый сепсис, СПОН) – с 34,7% до 23,5%.

5. Внедрение дифференцированной комбинированной этапной хирургической тактики позволило оптимизировать хирургическое лечение больных с панкреонекрозом, статистически значимо снизить послеоперационную летальность среди больных с тяжелым острым панкреатитом с 27,5% до 12,4%.

6. Принципами оптимизированной лечебно-диагностической тактики у больных с тяжелым острым панкреатитом должны являться: раннее компьютерное прогнозирование инфекционных осложнений панкреонекроза, адекватная профилактика в группе риска, целенаправленная диагностика при неэффективном консервативном и миниинвазивном хирургическом лечении, дифференцированное комбинированное этапное хирургическое лечение в группе с идентифицированными инфекционными осложнениями заболевания.

7. Разработка и внедрение принципов комплексного прогнозирования, профилактики, диагностики и хирургического лечения инфицированного панкреонекроза позволили улучшить результаты лечения больных с тяжелым острым панкреатитом путем снижения летальности с 21,2% до 10,0%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования вероятного развития инфицированного панкреонекроза рекомендуется использование разработанной компьютерной программы «Система прогнозирования и диагностики инфицированного панкреонекроза». Больным с панкреонекрозом в течение первых 24 часов от поступления в стационар необходимо произвести оценку вероятности развития инфекционных осложнений заболевания предложенным способом с целью выделения «группы риска» для проведения своевременной профилактики инфицированного панкреонекроза.

К группе риска следует относить больных с вероятностью развития инфекционных осложнений панкреонекроза $\geq 50\%$.

2. У больных тяжелым острым панкреатитом, у которых в последующем развился инфицированный панкреонекроз, в первые сутки пребывания в стационаре отмечалось статистически значимое более высокое ВБД, чем у больных со стерильным панкреонекрозом. Измерение внутрибрюшного давления рекомендуется осуществлять по стандартной методике. У больных, которым ранее выполнялось дренирование брюшной полости, сальниковой сумки, измерение внутрибрюшного давления возможно прямым методом. Уровень этого показателя (cut off=17,5 мм рт.ст.) в начале заболевания является информативным прогностическим критерием вероятного развития инфицированного панкреонекроза с чувствительностью 90,0% (83,0-97,0), специфичностью 78,0% (68,0-88,0) и общей точностью 84,0% (77,0-91,0).

3. Больным с тяжелым острым панкреатитом, вошедшим в группу риска (имеющим вероятность развития инфекционных осложнений панкреонекроза $\geq 50\%$ по результатам применения СПИПН) развития инфекционных осложнений, рекомендуется проведение дополнительной профилактики инфицированного панкреонекроза. «Усиленный» лечебный комплекс должен включать: 1) «терапию обрыва» в отделении интенсивной терапии и реанимации; 2) современную антибактериальную профилактику; 3) экстракорпоральную детоксикацию; 4) непрямую лимфотропную антибактериальную профилактику, внутритканевой электрофонофорез; 5) селективную деконтаминацию кишечника; 6) миниинвазивное хирургическое лечение (пункционно-дренирующие манипуляции под УЗ-контролем, лечебная лапароскопия); 7) нутритивную поддержку; 8) продленную перидуральную анестезию и др.

4. Всем больным с тяжелым острым панкреатитом рекомендуется тщательный клинико-лабораторный, инструментальный мониторинг с целью своевременного выявления инфекционных осложнений заболевания. Для диагностики инфицированного панкреонекроза рекомендуется применение «Системы диагностики инфицированного панкреонекроза». Данная компьютерная программа должна использоваться у больных группы риска со второй недели заболевания. При вероятности наличия инфекционных осложнений панкреонекроза $\geq 50\%$ рекомендуется уточнение диагноза с измерением уровня С-реактивного белка, проведением прокальцитонинового теста, компьютерной томографии с анализом анизотропии КТ-изображений, тонкоигольной аспирационной биопсии парапанкреатической клетчатки.

5. Пороговыми уровнями, свидетельствующими о возможном инфицировании очагов панкреонекроза, является концентрация С-реактивного белка в плазме крови 96 мг/мл, прокальцитонина – 2,4 нг/мл. Оптимальным пороговым значением для параметра F1 анизотропии тканей по данным КТ-изображений является 3,3 ед., F2 – 4,7 ед., F3 – 8,5 ед., G – 40 ед. В случае выявления какого-либо показателя анизотропии выше порогового значения диагностируется инфицированный

панкреонекроз, при определении всех показателей (F1, F2, F3, G) ниже пороговых значений правомочен диагноз «стерильный панкреонекроз».

6. Тонкоигольную аспирационную биопсию парапанкреатической клетчатки рекомендуется выполнять под УЗ-контролем. Во всех случаях необходимо проводить поиск возможности выполнения вмешательств из внеорганного доступа. Полученный материал должен подвергаться микроскопическому и микробиологическому исследованию. При бактериоскопии окрашенных по Граму мазков рекомендуется определять видовую принадлежность микрофлоры, что позволяет в ранние сроки корректировать антибактериальную терапию. Биоматериал также должен подвергаться микробиологическому исследованию с определением вида микрофлоры и чувствительности к антибактериальным препаратам.

7. Рекомендуется пошаговое использование разработанного клинического алгоритма диагностики инфицированного панкреонекроза: «Система диагностики инфицированного панкреонекроза» → СРБ → ПКТ → КТ (с оценкой анизотропии) → ТИАБ.

8. Рекомендуется использование тактики комбинированного этапного хирургического лечения больных с распространенными неограниченными формами тяжелого острого панкреатита. Первый этап – дренирование острых жидкостных скоплений парапанкреатической и брюшинной клетчатки под УЗ-контролем. Выполнение первого (миниинвазивного) этапа возможно как в начале заболевания с целью удаления токсичного выпота и «обрыва» острого панкреатита, так и на 10-24 сутки от начала заболевания, когда происходит трансформация стерильного панкреонекроза в инфицированный. Второй этап – некрсеквестрэктомия путем лапаротомии и (или) люмботомии при неэффективности первого этапа.

9. Дифференцированный подход в хирургическом лечении больных с панкреонекрозом должен определяться распространенностью, ограниченностью и фактом инфицирования очагов панкреатической деструкции. При распространенном неограниченном инфицированном панкреонекрозе миниинвазивные пункционно-дренирующие и эндоскопические вмешательства в большинстве случаев неэффективны. Миниинвазивное лечение у наиболее тяжелой категории больных может использоваться с целью стабилизации общего состояния, подготовки к открытому хирургическому лечению. При ограниченных инфицированных пара- и интрапанкреатических жидкостных образованиях (панкреатических абсцессах) возможно использование миниинвазивных пункционно-дренирующих методик под УЗ-контролем в качестве основного самостоятельного метода хирургического лечения. Открытая операция со вскрытием, санацией и дренированием очагов инфицированного панкреонекроза должна применяться во всех случаях, когда использование миниинвазивного дренирования неэффективно.

10. Использование трехмерной реконструкции КТ-изображений позволяет оптимизировать хирургический доступ к зонам секвестрации и гнойного расплав-

ления забрюшинной клетчатки, планировать объем и «инвазивность» операции. При верификации ограниченных очагов инфицированного пара- и панкреатического некроза возможно использование технологии этапных некрсеквестрэктомий из мини-доступа с использованием набора инструментов «Мини-ассистент».

11. Рекомендуется комплексное использование раннего компьютерного прогнозирования, адекватной профилактики, целенаправленной диагностики и дифференцированного комбинированного этапного хирургического лечения инфицированного панкреонекроза, что способствует улучшению результатов лечения больных с тяжелым острым панкреатитом.

Работы, опубликованные в ведущих рецензируемых журналах, определенных ВАК

1. Литвин, А.А. Использование трехмерной реконструкции КТ-данных для выбора хирургической тактики при инфицированном панкреонекрозе / А.А. Литвин, А.В. Юргель, А.В. Сурунович // Медицинская визуализация. – 2008. – № 4. – С. 127-132.

2. Литвин, А.А. Современные возможности использования некоторых экспертных систем в медицине / О.Г. Жариков, В.А. Ковалев, А.А. Литвин // Врач и информационные технологии. – 2008. – № 3. – С. 24-30.

3. Литвин, А.А. Непрямая лимфотропная антибактериальная профилактика инфекционных осложнений тяжелого острого панкреатита / А.А. Литвин, А.М. Али Абдулазиз, Г.С. Раголевич // Новости хирургии. – 2009. – № 1. – С. 29-37.

4. Литвин, А.А. Объединенный конгресс Европейского панкреатологического клуба и Международной ассоциации панкреатологов / А.А. Литвин, В.М. Хоха // Новости хирургии. – 2009. – № 1. – С. 168-175.

5. Литвин, А.А. Современные возможности прогнозирования инфекционных осложнений тяжелого острого панкреатита / А.А. Литвин // Вестник Санкт-Петербургского университета, Сер. 11. – 2009. – № 3. – С. 127-134.

6. Литвин, А.А. Современные возможности трехмерного моделирования цифровых изображений в хирургии / А.А. Литвин, Н.М. Тризна, А.В. Юргель, А.В. Сурунович, А.А. Юрковский // Хирург. – 2009. – № 7. – С. 54-58.

7. Литвин, А.А. Современные тенденции в пересмотре классификации острого панкреатита (Атланта, 1992) / А.В. Воробей, А.А. Литвин, В.М. Хоха // Новости хирургии. – 2010. – № 1. – С. 149-160.

8. Литвин, А.А. Современные тенденции в хирургическом лечении острого некротизирующего панкреатита, инфицированного панкреонекроза / А.А. Литвин А.А., В.М. Хоха, В.Н. Лурье // Новости хирургии. – 2011. – №5. – С. 138-146.

9. Литвин, А.А. Тактика этапного комбинированного хирургического лечения тяжелого острого панкреатита / А.А. Литвин // Новости хирургии. – 2011. – № 6. – С. 36-44.

10. Литвин, А.А. Возможности профилактики инфекционных осложнений тяжелого острого панкреатита / А.А. Литвин // Хирург. – 2012. – № 8. – С. 26-30.

11. Литвин, А.А. Международный конгресс «Компьютер-ассистированная радиология и хирургия» (27-30 июня 2012 г., Пиза, Италия) / А.А. Литвин, В.А. Ковалев, В.А. Литвин // Новости хирургии. – 2012. – № 5. – С. 132-136.

12. Литвин, А.А. Система поддержки принятия решений в прогнозировании и диагностике инфицированного панкреонекроза / А.А. Литвин, О.Г. Жариков, В.А. Ковалев // Врач и информационные технологии. – 2012. – № 2. – С. 54-63.

13. Литвин, А.А. Оценка анизотропии КТ-изображений в диагностике инфицированного панкреонекроза / А.А. Литвин, О.Г. Жариков, А.А. Филатов, В.А. Ковалев // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, № 3. – С. 22-26.

14. Литвин, А.А. Системы поддержки принятия решений в хирургии / А.А. Литвин, В.А. Литвин // Новости хирургии. – 2014. – Том 22, № 1. – С. 94-98.

15. Litvin, A.A. Does femoral venous pressure measurement correlate well with intrabladder pressure measurement? A multicenter observational trial / B.L. De Keulenaer, A. Regli, W. Dabrowski, V. Kaloiani, Z. Bodnar, J.I. Cea, A.A. Litvin, W.A. Davis, A.M. Palermo, J.J. De Waele, M. Malbrain // Intensive Care Med. – 2011. – Vol. 37, № 10. – P. 1620-1627.

16. Litvin, A.A. Anisotropy CT imaging in the diagnosis of infected pancreatic necrosis / A.A. Litvin, V.A. Kovalev, V.A. Litvin // International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery. – 2012. – Vol. 7. – Suppl. 1. – S494-495.

17. Litvin, A.A. (Acute Pancreatitis Classification Working Group) Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P.A. Banks, T.L. Bollen, C. Dervenis, H.G. Gooszen, C.D. Johnson, M.G. Sarr, G.G. Tsiotos, S.S. Vege and Acute Pancreatitis Classification Working Group // Gut. – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 102-111.

18. Litvin, A.A. (Gastro-Intestinal Failure Trial Group) Gastrointestinal symptoms during the first week of intensive care are associated with poor outcome: a prospective multicentre study / A. ReintamBlaser, M. Poeze, M.L. Malbrain, M. Björck, H.M. Oudemans-van Straaten, J. Starkopf, Gastro-Intestinal Failure Trial Group // Intensive Care Med. – 2013. – Vol. 39, № 5. – P. 899-909.

19. Litvin, A. Three-dimensional reconstructions in pancreatic necrosis using CT data / A. Litvin, A. Filatov, D. Khokha, V. Litvin // International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery. – 2013. – Vol. 8. – Suppl. 1. – S360-361.

Патенты

20. Литвин, А.А. Способ дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза: патент на изобретение 14881 Респ. Беларусь, МПК (2006) G 01N 33/52 / А.А. Литвин, В.А. Ковалев, Д.В. Анасович, А.В. Юргель, А.В. Сурунович, А.Е. Фильюстин; опубл. 2010.08.30 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2010. – № 4. – С. 31-32.

21. Литвин, А.А. Способ прогнозирования гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита: патент на изобретение 13745 Респ. Беларусь, МПК (2009) А 61В 5/01, А 61В 5/02, G 01N 33/48 / О.Г. Жариков, А.А. Литвин, Г.А. Сенчук, Л.А. Мауда Шади; опубл. 2010.10.30 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2010. – № 5. – С. 55.

22. Литвин, А.А. Крючок для затягивания узлов: патент 1117 U Респ. Беларусь, А 61В 17/04 / А.А. Литвин, В.Ю. Чирков, Г.А. Сенчук; опубл. 2003.12.30 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2003. – № 4. – С. 253.

23. Литвин, А.А. Дренажное устройство: патент 4404 U Респ. Беларусь, МПК (2006) А 61М 27/00 / А.А. Литвин, Г.А. Сенчук, О.Г. Жариков, Л.А. Мауда Шади;

опубл. 2008.06.30 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2008. – № 3. – С. 191.

24. Литвин, А.А. Устройство для выполнения панкреатоеюноанастомоза: патент 4985 U Респ. Беларусь, МПК (2006) А 61В 17/00 / Т.В. Гугешашвили, С.В. Иванов, А.А. Литвин; опубл. 2009.02.28 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2009. – № 1. – С. 148.

Другие объекты интеллектуальной собственности

25. Литвин, А.А. Компьютерная программа «Система прогнозирования и диагностики инфицированного панкреонекроза», свидетельство о регистрации № С20090027 / А.В. Прус, В.А. Ковалев, А.А. Литвин, О.Г. Жариков // Реестр зарегистрированных компьютерных программ. – 2009. – № С20090027.

26. Литвин, А.А. Информационный ресурс «База данных «Тяжелый острый панкреатит»», регистрационное свидетельство № 5761001030 / А.А. Литвин, О.Г. Жариков, Г.А. Сенчук // Государственный регистр информационных ресурсов. – 2010. – № 5761001030.

27. Литвин, А.А. Информационный ресурс «Экспертная система «Прогнозирование и диагностика инфицированного панкреонекроза»», регистрационное свидетельство № 5761001031 / А.А. Литвин, О.Г. Жариков, В.А. Ковалев, А.В. Прус // Государственный регистр информационных ресурсов. – 2010. – № 5761001031.

Монографии

28. Литвин, А.А. Диагностика инфицированного панкреонекроза / В.В. Аничкин, А.А. Литвин, Л.А. Мауда Шади. – М.: Интеграция, 2009. – 153 с.

29. Литвин, А.А. Инфицированный панкреонекроз / А.А. Литвин. – М.: Интеграция, 2011. – 240 с.

Работы, опубликованные в других изданиях

30. Литвин, А.А. Возможности использования прокальцитонинового теста для диагностики инфицированного панкреонекроза / Л.А. Мауда Шади, А.А. Литвин, О.Г. Жариков, Г.А. Сенчук, Али Абдулазиз // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2007. – № 3. – С. 46.

31. Литвин, А.А. Возможности оптимизации лечебно-диагностической тактики при инфицированном панкреонекрозе / А.А. Литвин, П.В. Горностай, Г.С. Раголевич, Г.А. Сенчук, О.Г. Жариков // Анналы хирургической гепатологии. – 2007. – Т. 12, № 3. – С. 206-207.

32. Литвин, А.А. Возможности прогнозирования осложненного течения острого панкреатита / А.А. Литвин, О.Г. Жариков, Г.А. Сенчук // Бюллетень Международной научной хирургической ассоциации. – 2007. – Т. 2, № 1. – С. 77-79.

33. Литвин, А.А. Грибковая инфекция у больных острым деструктивным панкреатитом / А. А. Литвин, О.Г. Жариков, Ш.Л. Мауда, Г.А. Сенчук, А.М. Али Абдулазиз // Проблемы медицинской микологии. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 75.

34. Литвин, А.А. Использование новой прогностической модели у больных острым деструктивным панкреатитом / О.Г. Жариков, А. А. Литвин, Г.А. Сенчук, Ш.Л. Мауда // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2007. – № 3. – С. 74.

35. Литвин, А.А. Нейросетевое прогнозирование гнойно-септических осложнений острого деструктивного панкреатита / А.А. Литвин, О.Г. Жариков, Г.А.

Сенчук // Украинский журнал телемедицины и медицинской телематики. – 2007. – Том 5, № 1. – С. 63-70.

36. Литвин, А.А. Оптимизированная лечебно-диагностическая тактика при инфицированном панкреонекрозе / А.А. Литвин, П.В. Горноста́й, Г.С. Раголевич, О.Г. Жариков, А.В. Довгяло // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2007. – № 3. – С. 49-50.

37. Литвин, А.А. Прогнозирование инфицированного панкреонекроза с помощью искусственных нейронных сетей / А.А. Литвин, О.Г. Жариков, Г.А. Сенчук, Ш.Л. Мауда // Анналы хирургической гепатологии. – 2007. – Т. 12, № 3. – С. 206.

38. Литвин, А.А. Прокальцитониновый тест и тонкоигольная аспирационная биопсия в диагностике инфицированного панкреонекроза / Ш.Л. Мауда, А.А. Литвин, О.Г. Жариков, Г.А. Сенчук, М.А. Абдулазиз // Анналы хирургической гепатологии. – 2007. – Т. 12, № 3. – С. 211.

39. Литвин, А.А. Пункционно-дренирующие вмешательства под УЗ-контролем в диагностике и лечении панкреонекроза / Г.А. Сенчук, А.А. Литвин, О.Г. Жариков, Ш.Л. Мауда, М.А. Абдулазиз // Анналы хирургической гепатологии. – 2007. – Т. 12, № 3. – С. 227.

40. Литвин, А.А. Тонкоигольная аспирационная биопсия под УЗ-контролем в диагностике инфицированного панкреонекроза / Г.А. Сенчук, А.А. Литвин, С.В. Свистунов, Ш.Л. Мауда, О.Г. Жариков // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2007. – № 3. – С. 49-50.

41. Литвин, А.А. Алгоритм ранней диагностики гнойно-септических осложнений панкреонекроза / Ш.Л. Мауда, А.А. Литвин, О.Г. Жариков, Г.А. Сенчук // Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – Т. 13, № 3. – С. 244.

42. Литвин, А.А. Антибактериальная профилактика инфицированного панкреонекроза с позиций доказательной медицины / А.А. Литвин, А.М. Али Абдулазиз // Медицинские новости. – 2008. – № 5. – С. 35-38.

43. Литвин, А.А. Влияние внутрибрюшной гипертензии на вероятность развития инфицированного панкреонекроза / А.А. Литвин, А.О. Аль-Даосари, Г.А. Сенчук, Ш.Л. Мауда, А. Али Абдулазиз // Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – Т. 13, № 3. – С. 60.

44. Литвин, А.А. Прогнозирование инфицированного панкреонекроза методом искусственных нейронных сетей / О.Г. Жариков, Ю.В. Мещеряков, А.А. Литвин // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2008. – № 3. – С. 54-58.

45. Литвин, А.А. Результаты непрямо́й лимфотропной терапии острого деструктивного панкреатита / А.М. Али Абдулазиз, А. А. Литвин, Г.С. Раголевич // Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – Т. 13, № 3. – С. 204.

46. Литвин, А.А. Современные возможности прогнозирования инфицированного панкреонекроза / А.А. Литвин // Медицинские новости. – 2008. – № 15. – С. 81-84.

47. Литвин, А.А. Трехмерное моделирование КТ-изображений в хирургии инфицированного панкреонекроза / А.А. Литвин, А.В. Юргель, А.В. Сурунович // Медицина. – 2008. – № 3. – С. 95-98.

48. Литвин, А.А. Экспертные системы в медицине / О.Г. Жариков, А.А. Литвин, В.А. Ковалев // Медицинские новости. – 2008. – № 10. – С. 15-18.

49. Литвин, А.А. Возможности прокальцитонинового теста для ранней диагностики бактериальной инфекции и сепсиса / А.А. Литвин, М.Л. Катин // Медицинские новости. – 2009. – № 15. – С. 3-7.
50. Литвин, А.А. Использование метода искусственных нейронных сетей в диагностике и прогнозировании заболеваний поджелудочной железы / О.Г. Жариков, А.А. Литвин // Весці НАН Беларусі. Сер.мед. навук. – 2009. – № 3. – С. 114-120.
51. Литвин, А.А. Результаты применения нейросетевой системы раннего прогнозирования и диагностики инфицированного панкреонекроза / А.А. Литвин, О.Г. Жариков, В.А. Ковалев, А.В. Прус // Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневского. – 2009. – Том. 4, № 1. – С. 109-110.
52. Литвин, А.А. Этапное комбинированное хирургическое лечение тяжелого острого панкреатита и инфицированного панкреонекроза / А.А. Литвин, Г.А. Сенчук // Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневского. – 2009. – Т. 4, № 1. – С. 110-111.
53. Литвин, А.А. Алгоритм ранней диагностики гнойно-септических осложнений панкреонекроза / А.А. Литвин, О.Г. Жариков, В.А. Ковалев, А.В. Прус // Инфекции в хирургии. – 2010. – № 1. – С. 29.
54. Литвин, А.А. Мета-анализ эффективности антибиотикопрофилактики инфекционных осложнений тяжелого острого панкреатита / А.А. Литвин, И.Г. Ушкевич // Медицинские новости. – 2010. – № 4. – С. 25-29.
55. Литвин, А.А. Результаты этапного хирургического лечения тяжелого острого панкреатита / А.А. Литвин, Г.А. Сенчук // Инфекции в хирургии. – 2010. – № 1. – С.29.
56. Литвин, А.А. Трехмерная реконструкция КТ-изображений в хирургии инфицированного панкреонекроза / А.А. Литвин, Х.А. Насер // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2012. – Том. 7. – № 1. – С. 177-178.
57. Litvin, A.A. Identification of infected pancreatic necrosis using a novel prognostic model / A.A. Litvin, O.G. Jarikov, G.A. Senchuk, S.L. Mauda, A. Ali Abdulaziz // Pancreatology. – 2007. – Vol. 7. – P. 222.
58. Litvin, A.A. Minimal invasive drainage in severe acute pancreatitis / G.A. Senchuk, A.A. Litvin, S.L. Mauda, O.G. Jarikov, A.M. Ali Abdulaziz // Pancreatology. – 2007. – Vol. 7. – P. 211-212.
59. Litvin, A.A. Scoring system for the prediction of infected pancreatic necrosis / O.G. Jarikov, A.A. Litvin, G.A. Senchuk, S.L. Mauda // Pancreatology. – 2007. – Vol. 7. – P. 222.
60. Litvin, A.A. Intra-abdominal pressure monitoring in predicting infected pancreatic necrosis / A. A. Litvin, G.A. Senchuk, O.G, Jarikov, A.O. Al-Daosari, S.L. Mauda // Pancreatology. – 2008. – Vol. 8. – P. 340.
61. Litvin, A.A. Prediction of infected pancreatic necrosis using an artificial neural network // A.A. Litvin, O.G. Jarikov, G.A. Senchuk // Surgical Infections. – 2008. – Vol. 9, № 2. – P. 295.
62. Litvin, A.A. Procalcitonin is a predictive marker for infected pancreatic necrosis // A.A. Litvin, G. Senchuk // Surgical Infections. – 2008. – Vol. 9, № 2. – P. 275.
63. Litvin, A.A. Specific prognostic factors for infected pancreatic necrosis / P.V. Gornostay, A.A. Litvin, N.G. Shebushev, O.G. Jarikov // Pancreatology. – 2008. – Vol. 8. – P. 342.

64. Litvin, A.A. Three-dimensional reconstruction CT-data at infected pancreatic necrosis / A.V. Surunovich, A.A. Litvin, A.V. Yurhel // *Pancreatology*. – 2008. – Vol. 8. – P. 341.
65. Litvin, A.A. Management of patients with acute pancreatitis: role of minimal access techniques / D. Khokha, V. Khokha, A. Litvin // *Pancreatology*. – 2009. – Vol. 9. – P. 496.
66. Litvin A. Measurement and management of intra-abdominal hypertension in infected pancreatic necrosis / A. Litvin, G. Senchuk // *Eur. Surg.* – 2009. – Vol. 41, Suppl. 229. – P. 20.
67. Litvin A. Prediction of infected pancreatic necrosis using a Data Mining / A. Litvin, O. Jarikov // *HPB*. – 2009. – Vol. 11 (Suppl. 2). – P. 158.
68. Litvin, A.A. Prediction of infected pancreatic necrosis using an artificial neural network // A.A. Litvin, O.G. Garikov, I.V. Andrews // *Surgical Infections*. – 2009. – Vol. 10, № 2. – P. 227.
69. Litvin A. The early prediction of infected pancreatic necrosis / A. Litvin, V. Khokha // *Pancreatology*. – 2009. – Vol. 9. – P. 498-499.
70. Litvin, A.A. Clinical decision support system for prediction of infected pancreatic necrosis / A. Litvin, O. Jarikov, V. Kovalev, V. Khokha // *Pancreatology*. – 2010. – Vol. 10. – P. 347-348.
71. Litvin A. Stepped approach in the treatment of severe acute pancreatitis / A. Litvin, V. Khokha // *Pancreatology*. – 2010. – Vol. 10. – P. 352.
72. Litvin, A.A. The epidemiological and clinical characteristics of 1934 cases of acute pancreatitis in Gomel region, Belarus / V. Khokha, D. Khokha, A. Litvin // *Pancreatology*. – 2010. – Vol. 10. – P. 307.
73. Litvin A. Two-stage treatment: percutaneous drainage and open necrosectomy in severe acute pancreatitis / A. Litvin, V. Khokha // *Journal of Japan Pancreas Society*. – 2010. – Vol. 25, № 3. – P. 301: 451.
74. Litvin, A.A. Use of Data Mining for prediction of infected pancreatic necrosis // *Surgical Infections*. – 2010. – Vol. 11, № 2. – P. 252.
75. Litvin, A.A. Analysis of anisotropy CT imaging in the diagnosis of infected pancreatic necrosis / A. Litvin, V. Kovalev, A. Prus, V. Khokha // *Pancreatology*. – 2011. – Vol. 11. – P. 135.
76. Litvin, A.A. Value of three-dimensional reconstructions in pancreatic necrosis using contrast-enhanced CT data: initial results / A. Litvin, D. Khokha, H. Naser, A. Prus, V. Khokha // *Pancreatology*. – 2011. – Vol. 11. – P. 130.
77. Litvin, A.A. CECT detection of acute postnecrotic collections / D. Khokha, A. Litvin, V. Khokha // *Pancreatology*. – 2012. – Vol. 12, № 6. – P. 562-563.
78. Litvin, A. Decision support system for diagnosis of infected pancreatic necrosis / A. Litvin, D. Khokha, O. Jarikov, V. Kovalev // *Pancreatology*. – 2012. – Vol. 12, № 6. – P. 543.
79. Litvin, A. Validation of three classification systems for acute pancreatitis / A. Litvin, A. Filatau // *Pancreatology*. – 2014. – Vol. 14, № 3. – P. 32-33.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИНС	– искусственная нейронная сеть
ИПН	– инфицированный панкреонекроз
МИВ	– миниинвазивные вмешательства
ОИПИ НАН РБ	– Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Республики Беларусь
ПКТ	– прокальцитонинный тест
СДИПН	– система диагностики инфицированного панкреонекроза
СПН	– стерильный панкреонекроз
СПИПН	– система прогнозирования инфицированного панкреонекроза
СПИДИПН	– система прогнозирования и диагностики ИПН
СПОН	– синдром полиорганной недостаточности
СРБ	– С-реактивный белок
ССВР	– синдром системной воспалительной реакции
ТИАБ	– тонкоигольная аспирационная биопсия
ТОП	– тяжелый острый панкреатит
УГОКБ	– учреждение «Гомельская областная клиническая больница»
УО ГоГМУ	– учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Научное издание

Литвин Андрей Антонович

**ИНФИЦИРОВАННЫЙ ПАНКРЕОНЕКРОЗ:
КОМПЬЮТЕРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА,
ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

14.01.17 – хирургия
03.01.09 – математическая биология, биоинформатика
(медицинские науки)

Подписано в печать 02.12.2014.
Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 80 г/м². Гарнитура «Таймс».
Усл. печ. л. 2,79. Уч.-изд. л. 3,05. Тираж 100 экз. Заказ № 424.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.

