

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«НИЖЕГОРОДСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

*На правах рукописи*

**МОКЕЕВ ОЛЕГ АЛЕКСЕЕВИЧ**

**ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРФУЗИОННО-АСПИРАЦИОННОГО  
ТРЕХПРОСВЕТНОГО ДРЕНИРОВАНИЯ В ХИРУРГИЧЕСКОМ  
ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПАНКРЕОНЕКРОЗА**

14.01.17 – Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель –  
доктор медицинских наук, профессор  
Мухин Алексей Станиславович

Нижний Новгород – 2017

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	3
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	9
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	30
2.1. Общая характеристика пациентов .....	30
2.2. Способы дренирования очага гнойно-некротического парапанкреатита в группах исследования.....	35
2.3. Методы микробиологического и морфологического контроля состояния очага деструкции.....	40
2.4. Статистическая обработка данных.....	45
<b>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> ...	47
3.1. Сравнительный анализ эффективности разработанного и традиционного способов дренирования гнойно- некротического парапанкреатита.....	47
3.2. Результаты микробиологических и морфологических исследований очага деструкции .....	57
<b>ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ</b> .....	76
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	91
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	92
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	93
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	94

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Лечение инфицированного панкреонекроза – одна из наиболее сложных проблем современной хирургии. Острый панкреатит выявляют во всех возрастных группах, однако пик заболеваемости приходится на 30–50 лет, то есть, на трудоспособный возраст, что подчеркивает социальную значимость проблемы (Кукош М.В., 2006, 2011; Ермолов А.С., 2015). При этом подавляющее большинство летальных исходов приходится на деструктивные формы заболевания, а именно, на инфицированный панкреонекроз (Базаев А.В., 2007; Буткевич А.Ц., 2009). Рост эффективности диагностики и интенсивной терапии привел к тому, что в современных условиях наибольшая часть (до 80%) летальных исходов фиксируется не на начальных этапах развития заболевания, а в фазе септической секвестрации деструктивного панкреатита. Основной причиной смерти пациентов является развитие местных гнойных осложнений с последующей генерализацией хирургического сепсиса (Затевахин И. И., 2007; Винник Ю.С., 2013; Бахтин В.А., 2015). Несмотря на разработку национальных рекомендаций и стандартов по профилактике инфицирования деструктивного панкреатита, частота его инфекционных осложнений до настоящего времени колеблется в пределах 44–60%. Послеоперационная летальность является прямым следствием неконтролируемого местного и общего септического процесса, сохраняется на неприемлемом уровне – от 25 до 45 % (Рябков М.Г., 2012; Заривчацкий М.Ф., 2013; Власов А.П., 2015).

Известно, что результат хирургического лечения инфицированного панкреонекроза зависит от эффективности каждого из этапов оперативного вмешательства. Быстрая малотравматичная некрэктомия и санация парапанкреатической области в фазе септической секвестрации – важнейшее условие благоприятного исхода лечения (Савельев В.С., 2008; Малков И.С., 2012; Пушкарев В.П., 2015). Для эффективной санации очага деструкции необходим объективный контроль локальной динамики состояния тканей и

раневого процесса. При этом для пациентов с гнойно-некротическим парапанкреатитом особенно важна объективная информация о состоянии некротизированной парапанкреатической клетчатки и микробном пейзаже тканей (Гольцев В.Р., 2015; Кубышкин В.А., 2015).

Несмотря на актуальность и высокую практическую значимость проблемы хирургической санации парапанкреатической области в фазе септической секвестрации панкреонекроза, попытки разработки ее эффективного технического и инструментального обеспечения не приводят к значимому улучшению клинических результатов: абсолютное большинство дренажных систем и способов некрэктомии, традиционно применяемых в настоящее время, не обеспечивают баланса минимальной травматичности и высокой скорости удаления нежизнеспособных инфицированных тканей из очага поражения (Литвин А.А., 2014; Hackert T., 2016). Одной из причин неудовлетворительных результатов борьбы с послеоперационными осложнениями при абдоминальной хирургической инфекции является отсутствие исчерпывающих знаний о динамике состояния удаляемых тканей и микробного пейзажа (Бесчастнов В.В., 2009; Елисеева Е.В., 2012; Миронов А.Ю., 2012). До настоящего времени исследование нежизнеспособных тканей крайне затруднено (Дюжева Т.Г., 2013). Хирурги и морфологи не располагают методами, позволяющими *ex vivo* или *in vivo* исследовать нативную структуру нежизнеспособных тканей в гнойно-некротическом очаге, и, следовательно, мониторировать изменения этой структуры под воздействием дренажных систем (Алиев С.А., 2015). Скудным остается арсенал способов и инструментов, обеспечивающих объективный контроль очага парапанкреатической деструкции (Ившин В.Г., 2014).

Таким образом, несмотря на высокую актуальность и практическую значимость проблемы, применение традиционных дренажных систем не обеспечило статистически и клинически значимого снижения риска послеоперационных осложнений и летальности при инфекционных осложнениях деструктивного панкреатита. Необходимость разработки

эффективных устройств для санации парапанкреатической области, режимов применения таких устройств и объективных критериев контроля результата их использования послужила основополагающей причиной проведения настоящей работы.

### **Цель исследования**

Создать новый способ хирургической санации гнойного парапанкреатита воздействием перфузионно-аспирационного трехпросветного дренирования для уменьшения частоты и тяжести септических осложнений панкреонекроза.

### **Задачи:**

1. Сравнить особенности морфологической микроструктуры парапанкреатической жировой клетчатки при пассивном дренировании и в условиях трехпросветного перфузионно-аспирационного дренирования у больных инфицированным панкреонекрозом.

2. Создать устройство для перфузионно-аспирационного дренирования, обеспечивающее перманентное малотравматичное удаление нежизнеспособных тканей и экссудата из парапанкреатической области.

3. Исследовать влияние применения перфузионно-аспирационного дренирования на динамику микробного пейзажа и течение системной воспалительной реакции.

4. Провести сравнительный анализ результатов оперативного лечения с применением перфузионно-аспирационного трехпросветного дренирования и без него у больных инфицированным панкреонекрозом.

### **Научная новизна**

1. Впервые выявлена зависимость объемной плотности некроза и сосудисто-стромального компонента жировой парапанкреатической клетчатки от способа дренирования очага деструкции у больных инфицированным панкреонекрозом.

2. Разработано и внедрено новое устройство для перфузионно-аспирационного дренирования, обеспечивающее перманентное малотравматичное удаление нежизнеспособных тканей и экссудата из парапанкреатической области (патент РФ на полезную модель № 154460 от 30.07.2015).

3. Установлено, что риск вторичного инфицирования у больного с панкреонекрозом независимо от способа дренирования оментобурсостомы достигает на 5-е сутки послеоперационного периода 94 %.

4. Научно обоснована эффективность нового устройства и способа перфузионно-аспирационного трехпросветного дренирования.

### **Практическая значимость**

Разработка и внедрение устройства для перфузионно-аспирационного трехпросветного дренирования обеспечили сокращение общих сроков очищения парапанкреатического очага деструкции с (Me Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>) 23 (18; 26) суток в контрольной группе до 18 (13; 21) суток в основной (p = 0,01).

Сопоставление результатов гистоморфометрии и оптической когерентной томографии позволяет диагностировать динамику составляющих некротизированной и жизнеспособной тканей в нативной парапанкреатической жировой клетчатке у пациентов с гнойным парапанкреатитом.

Клинически значимый эффект от лечения с использованием перфузионно-аспирационного дренирования, проведенного в соответствии с исследованием микрофлоры, заключается в сокращении сроков купирования системной воспалительной реакции с (Me Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>) 8 (6,5; 9) суток до 5 (4; 6,5) суток (p = 0,0003).

### **Положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Способ дренирования при хирургическом лечении гнойно-некротического парапанкреатита является клинически значимым фактором, оказывающим влияние на частоту и спектр локальных и общих осложнений панкреонекроза.

2. Активное перфузионно-аспирационное дренирование с использованием предложенного устройства позволяет изменять микроструктуру девитализированной парапанкреатической клетчатки и ассоциировано с относительно более низкой объемной плотностью некротизированной ткани в сравнении с традиционными методами пассивного дренирования оментобурсостомы.

3. Традиционные способы пассивного дренирования гнойно-некротического парапанкреатита характеризуются длительным сохранением некротизированных тканей в жировой клетчатке, что обеспечивает высокий риск перехода контаминации патогенной микрофлоры в инфекционный процесс и клинически проявляется сравнительно высокой частотой местных осложнений и системной воспалительной реакции.

4. При предложенном способе перфузионно-аспирационного трехпросветного дренирования гнойно-некротического очага обеспечиваются оптимальные условия для адекватной санации, минимальное повреждающее воздействие на окружающие ткани, удаление питательной среды для патогенных бактерий, что повышает резистентность местных тканей к инфекции и уменьшает выраженность системной воспалительной реакции.

### **Реализация результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практическую работу хирургических отделений ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 30 Московского района г. Нижний Новгород» и ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 40 Автозаводского района г. Нижний Новгород».

Материалы диссертации используются в учебном процессе в ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава РФ на потоках ординатуры и повышения квалификации по специальности «Хирургия».

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации были представлены на: заседании Нижегородского регионального отделения Российского Общества Хирургов (Нижний Новгород, 2013); Международной научно-практической конференции «Вакуумная терапия ран у детей и взрослых» (Москва, 2013); научно-практической конференции врачей России с международным участием, посвященной 60-летию кафедры общей хирургии Тверского государственного медицинского университета (Тверь, 2015); IX Всероссийской конференции ассоциации общих хирургов РФ с международным участием «Перитонит от А до Я» (Ярославль, 2016); VII межрегиональной научно-практической конференции «От патриархов гнойной хирургии до хирургов XXI века» (Нижний Новгород, 2017); совместном расширенном заседании кафедры хирургии факультета повышения квалификации врачей ФГБОУ ВО «НижГМА Минздрава России» (Нижний Новгород, 2017).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 10 печатных работ, из них 4 – в изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Получен патент РФ на полезную модель.

### **Личный вклад автора**

Автором разработан дизайн клинического исследования, выполнены сбор и анализ информации из первичной медицинской документации (90%). Разработано устройство и режимы его применения для санации и дренирования парапанкреатической области при инфицированном панкреонекрозе. Проведено клиническое обследование больных, наблюдение за ними в до- и послеоперационном периодах (90%), оперативное лечение (80%), статистический анализ полученных данных (100%).

## Глава 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Дискуссия об этиологии, патогенетических механизмах и способах лечения острого панкреатита и одной из самых тяжелых его форм – инфицированного панкреонекроза – ведется с 1889 года, когда американский хирург Reginald Fitz впервые дал точное описание острого панкреатита (Fitz R., 1889). До настоящего времени заболеваемость острым панкреатитом продолжает расти и составляет 80–100 человек на 100 000 населения в год, из них у 15–20 % развивается панкреонекроз, осложняющийся инфекционным процессом в 30–40 % случаев (Лаптев В.В., 2004; Маркелова Н.М., 2011; Гольцев В.Р., 2015). Наибольшая летальность (до 80 %) приходится на инфицированный панкреонекроз (Хоттенротт К., 2000; Ермолов А.С., 2015; Beger H.G., 1997).

Хирургическая тактика лечения панкреонекроза в течение последних двух десятилетий претерпела значительные изменения, связанные в первую очередь с трендом на уменьшение тяжести хирургических вмешательств. Современная парадигма лечения панкреонекроза заключается в максимально щадящих методах лечения, при этом основные усилия направлены на как можно более длительное консервативное ведение, включающее интенсивную терапию, купирование боли и раннее энтеральное питание. Диагностический золотой стандарт (КТ) с контрастированием – помогает оценить степень некроза поджелудочной железы, которая коррелирует с риском инфицирования тканей. Ключевым моментом для принятия решений является доказанное существование инфицированного панкреонекроза. Этим доказательством может быть результат диагностической пункции некротического материала и окрашивания для доказательства наличия бактериальной и/или грибковой инфекции. В случае инфицированного некроза, помимо антибактериальной терапии, необходимо хирургическое вмешательство для предотвращения

прогрессирования системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности. В качестве первого шага предпочтительными являются минимально инвазивные способы, в частности, лапароскопическая декомпрессия желчного пузыря, санация и дренирование брюшной полости (Савельев В.С., 2008; Корымасов Е.А., 2013; Hollemans R.A., 2014).

При недостаточно адекватной санации гнойного очага радикальность хирургического вмешательства могут увеличить эндоскопическое внебрюшинное дренирование и санация забрюшинного пространства через поясничный доступ (Королев М.П., 2016), чрескожное пункционное дренирование парапанкреатической клетчатки, желчного пузыря под контролем УЗИ и КТ (Абдульянов А.В., 2013; Bruno M.J., 2016; Sugimoto M., 2016). В случае дальнейшего ухудшения состояния пациента или сопутствующего развития интраабдоминальных осложнений (например, перфорации кишечника или неконтролируемого кровотечения) в качестве крайней меры должно рассматриваться открытое хирургическое вмешательство, которое дает возможность контролировать осложнения и выполнить дальнейшую некрэктомию. Тем не менее, осложнения панкреонекроза (например, панкреатические свищи, панкреатогенные абсцессы, псевдокисты) составляют около 50–60 %, а летальность от них достигает 20 % (Бахтин В.А., 2011; Hackert T., 2016). Согласно представленным в литературе данным, основными клинико-морфологическими формами осложненного течения панкреонекроза являются инфицированный панкреонекроз, панкреатогенный абсцесс, инфицированная панкреатогенная псевдокиста (Литвин А.А., 2011).

Таким образом, в случае инфицированного панкреонекроза минимально инвазивные подходы являются методом выбора. Открытые операции рассматриваются, как вынужденная мера и должны быть отложены до тех пор, насколько это возможно (Bucher P., 2008). В рамках вышеописанной тактики в англоязычной литературе предлагается этапный (пошаговый, ступенчатый)

подход (step-up approach), который состоит из трех D: «Delay, Drain and Debride – отложи (подожди), дренируй, оперируй» (Lim E., 2015).

Визуализация биологических тканей – сложная задача, решение которой является необходимым условием при принятии тактических решений в лечении панкреонекроза. Традиционными методами, используемыми в клинических и исследовательских ситуациях, являются компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, рентгеновские и ультразвуковые методы исследования, каждый из которых имеет собственный предел разрешающей способности. Гистологические методы, обладающие наибольшей разрешающей способностью, имеют существенный недостаток – весьма длительную отсрочку получения результата. Требованиями, которые предъявляются к методам визуализации тканей, являются, с одной стороны, высокая разрешающая способность, а с другой, возможность использовать их для быстрой оценки ситуации и принятия решения.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) является новым биомедицинским методом визуализации тканей и получила значительное развитие на протяжении последних десятилетий (Гладкова Н.Д., 2008). Этот метод позволяет получать трехмерные изображения приповерхностных слоев ткани с хорошим пространственным разрешением, достигающим высокой чувствительности (Тучин В.В., 2010). Преимуществами ОКТ являются неинвазивность, сравнительная простота и невысокая стоимость. Принципиальное значение имеет возможность исследования *in vivo*. К недостаткам ОКТ относят небольшую глубину зондирования, а также ухудшение качества изображения за счет формирования спеклов (Schmitt J. M., 1999).

Впервые сообщение об использовании ОКТ в диагностических целях появилось в 1991 г. при исследовании глаза человека (Huang D., 1991). С тех пор ОКТ активно применяется в разных областях медицины: офтальмологии,

сердечно-сосудистой хирургии, дерматологии, стоматологии и эндоскопических исследованиях.

При помощи ОКТ можно с высокой разрешающей способностью получить поперечное сечение тканей в биологических системах по типу томографических изображений микроструктуры. ОКТ позволяет достичь разрешения изображений 1–15 мкм, то есть от одного до двух порядков меньше, чем стандартный ультразвук. Физический принцип ОКТ аналогичен принципу ультразвукового изображения в В-режиме, за исключением того, что он использует закон отражения не акустических, а инфракрасных световых волн. Глубина проникновения изображения ОКТ определяется оптическим рассеянием и составляет до 2–3 мм в ткани. Возможности ОКТ можно определить как тип «оптической биопсии» для получения изображений в поперечном сечении структуры ткани в масштабе микрона. Метод ОКТ является перспективной технологией визуализации, поскольку может передавать изображения ткани *in situ* и в режиме реального времени, без необходимости удаления и переработки образцов (Fujimoto J.G., 2003). Изображения, выполненные при помощи ОКТ, показывают архитектуру, качество и объем информации, вполне сопоставимые с гистологическими данными (Киселева Е.Б., 2014; Seitz U., 2001).

В последнее десятилетие технология ОКТ превратилась из экспериментального в диагностический метод визуализации с широким спектром клинического применения в медицинской практике, в том числе при исследованиях желудочно-кишечного тракта и протоковой панкреато-билиарной системы. Способ может быть использован для идентификации предраковых состояний желудочно-кишечного тракта, таких, как дисплазия Барретта, для оценки глубины инвазии на ранней стадии опухолевого роста. Предполагается, что ОКТ поджелудочной железы и желчных протоков может улучшить точность диагностики протоковых эпителиальных изменений, а также помочь в дифференциальном диагнозе между опухолевыми и

неопухолевыми поражениями (Testoni P.A., 2007). В работе Klyen B.R. (2011) трехмерная оптическая когерентная томография (3D-ОКТ) использовалась для получения изображений структуры и патологии ткани скелетных мышц в эксперименте на мышах. Изображения, полученные при помощи ОКТ, сравнивали с гистологическими препаратами, окрашенными гематоксилином - эозином и синим красителем Эванса. Показано, что структурные изображения скелетных мышц хорошо коррелируют с данными гистологии. По данным ОКТ можно определить морфологические признаки некротических поражений в образцах мышечной ткани. Результаты продемонстрировали эффективность 3D-ОКТ для оценки морфологии и патологии скелетных мышц, в частности, для исследования мышинных моделей мышечной дистрофии. Несомненный интерес представляют исследования D.M. de Bruin (2016), посвященные изучению процессов апоптоза при помощи ОКТ. Результаты показывают, что процесс апоптоза клеток может контролироваться в режиме реального времени с помощью ОКТ.

Данные литературы отражают большой интерес исследователей к микробиологической составляющей инфекционного процесса при панкреонекрозе (Beattie G., 2001), поскольку именно этот фактор часто является ведущим при развитии полиорганной недостаточности. Основными возбудителями инфекции при панкреонекрозе является грамотрицательная флора, в частности, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* и другие представители рода энтеробактерий. Однако, в спектре микробиологического пейзажа и грамположительная флора (*Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*) представлена с частотой до 40 %. Анаэробная микрофлора при углубленном специальном анализе выявляется в 15–30 % случаев (Noor M.T., 2011). По данным некоторых исследований, в случае отграниченных панкреатогенных абсцессов чаще встречается полимикробная флора, а при панкреонекрозе чаще высеваются монокультуры. Однако по данным Н.Н. Милицы (2016), при микробиологическом исследовании при панкреонекрозе выявлено, что

микрофлора имела полимикробный характер с участием широкого спектра анаэробных, аэробных грамотрицательных и грамположительных бактерий, причем, в наиболее клинически тяжелых случаях высевалась грамположительная монокультура. Так, ассоциации из двух микроорганизмов обнаружены у 25 % больных панкреонекрозом, а ассоциации с участием более трех штаммов выделены у 75 % пациентов.

В исследовании H.S. Lee (2014) наиболее частой мультирезистентной флорой, принимающей участие в инфекционном процессе при панкреонекрозе, был оксациллин-резистентный золотистый стафилококк. Средние сроки лечения в условиях отделения интенсивной терапии были значительно больше у пациентов с нозокомиальной инфекцией (20 против двух дней,  $p = 0,001$ ). Однако, смертность статистически значимо не отличалась у больных с инфекцией, вызванной микроорганизмами со множественной лекарственной устойчивостью по сравнению с банальной микрофлорой (14 % против 6 %,  $p = 0,411$ ).

Данные о спектре микроорганизмов, принимающих участие в инфекционном процессе при панкреонекрозе, скудны. Лишь немногие исследования посвящены этому вопросу. Так, в работе P.N. Schmidt (2014) был проанализирован опыт лечения 78 пациентов с инфицированным панкреонекрозом. Автор оценивал микробный спектр инфицированного панкреонекроза и возможную связь между этиологией инфицированного панкреонекроза, полиорганной недостаточностью и смертностью. Преобладающими микроорганизмами были энтерококки (45 %), энтеробактерии (42 %), грибы (22 %). Выявлена корреляционная связь между развитием полиорганной недостаточностью ( $p < 0,001$ ), госпитальной смертностью ( $p = 0,039$ ) и инфицированным некрозом. Энтерококки ( $p < 0,0001$ ) и грибы ( $p = 0,01$ ) обнаруживались чаще у пациентов, которые умерли во время госпитализации, по сравнению с выжившими. Таким образом, различные микробы могут повлиять на прогноз при панкреонекрозе. Авторы

подчеркивают, что детальное знание микробного спектра при панкреонекрозе может и должно быть использовано в лечении для улучшения результата. В исследовании О.В. Перьяновой (2006) проведен ретроспективный анализ этиологических агентов инфекционного процесса при панкреонекрозе и выявлена ведущая роль ассоциаций грамотрицательных микроорганизмов желудочно-кишечного тракта (удельный вес  $85 \pm 4,8$  %), представленных в основном видами *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*. По данным М.В. Садах (2011) микробный пейзаж гнойно-некротических очагов при панкреатите в 43,7 % наблюдений представлен ассоциациями (2–4) микроорганизмов, а в 16,7 % отмечено их изменение в течение заболевания. В 23 % случаев при микробиологическом исследовании роста микрофлоры не было выявлено. Автором подтверждено, что основными патогенами при панкреатической инфекции являются грамотрицательные микроорганизмы, при этом ведущая роль принадлежит *E. coli* (16,2 %) и особенно группе неферментирующих бактерий (*Ps. aeruginosa*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* – 37,6, 24,7 и 10 % соответственно). Грамотрицательная аэробная микрофлора представлена также *Klebsiella pneumoniae* (9,04 %), *Serratia marcescens* (6,2 %), *Citrobacter freundii* (4,3 %), *Proteus spp.* (3,8 %), *Enterobacter spp.* (1,9 %), *S. maltophilia* (1,43 %). Среди грамположительной микрофлоры основным источником инфицирования, развития воспаления в поджелудочной железе являлись *S. aureus* (17,1 %, причем 9,8 % из них – оксациллинрезистентные) и *E. faecium* (19 %). Далее следовали *S. epidermidis* (4,8 %), *E. faecalis* (4,8 %), *S. haemolyticus* (1,9 %). Анаэробная микрофлора представлена *Bacteroides spp.* (8 %). В очаге гнойного воспаления определяется также микотическая инфекция.

В то же время обращает на себя внимание то, что в литературе имеется мало данных о сроках и динамике смены иницирующей микрофлоры на госпитальную в процессе лечения. Например, в работе Е.В. Петровой (2007) показано, что в ходе развития патологического процесса при панкреонекрозе

микробный пейзаж меняется: в процессе лечения ко 2–3-й неделе происходит смена микрофлоры на нозокомиальные штаммы. Отмечается, что длительные сроки пребывания в ОРИТ, увеличение инвазивных вмешательств отражается на этиологической структуре интраабдоминальных инфекций, указывающих на их типичный госпитальный характер. В немногих имеющихся источниках, затрагивающих именно этот аспект проблемы, микрофлора разделялась на автохтонную и нозокомиальную при патологии мягких тканей (Бесчастнов В.В., 2009), опухолях брюшной полости (Бесчастнов В.В., 2013). В то же время, данные о времени и динамике смены микрофлоры при панкреонекрозе в литературе противоречивы (Петрова Е.В., 2007; Рябков М.Г., 2013; Гольцев В.Р., 2015). Для проведения эффективной антибактериальной терапии следует учитывать резистентность госпитальных штаммов бактерий, характерных для данного стационара.

Принципиально важным является вопрос об источнике инфицирования тканей при панкреонекрозе. Многие исследователи склоняются к мнению, что источником инфицирования некротических тканей поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки является толстая кишка. Это утверждение основано на сходном составе микробиологического пейзажа толстой кишки и микрофлоры, выделенной при бактериологическом исследовании тканей при панкреонекрозе. Считается, что причиной этого является нарушение барьерной функции желудочно-кишечного тракта и транслокация микроорганизмов в парапанкреатическую клетчатку (Винник Ю.С., 2013). Это положение нашло подтверждение в экспериментальных моделях острого панкреатита (Суковатых Б.С., 2016). Существуют исследования, в которых предпринимались попытки выявить взаимосвязь между дисфункцией барьерной функции кишечника и прогнозом течения панкреонекроза (Moran R.A., 2016). Перемещение микроорганизмов может происходить гематогенным и лимфогенным путями, через билиарные пути (Сажин В.П., 2010).

Еще одним путем может быть экзогенное инфицирование при хирургических манипуляциях на поджелудочной железе и парапанкреатической клетчатке. Это становится серьезной проблемой операций при стерильном панкреонекрозе. По данным П.В. Гарелика (2001), инфекция присоединяется в 100 % ранних оперативных вмешательств, сопровождающихся вскрытием капсулы поджелудочной железы. Необходимо особо отметить, что у больных с поздним присоединением инфекции при панкреонекрозе результаты лечения клинически значимо лучше, чем у пациентов с присоединением инфекции на ранних стадиях. При этом длительность полиорганной недостаточности до вмешательства коррелирует со смертностью (Guo Q., 2015).

Течение инфекционного процесса при гнойно-некротических осложнениях панкреонекроза связано с особенностями видового состава микроорганизмов и комплексом их биологических свойств. В литературе отмечено, что возбудители длительно текущего инфекционного процесса отличаются высоким уровнем антилизоцимной активности и способностью формировать биопленки (Фадеев С.Б., 2010; Паршиков В.В., 2012; Винник Ю.С., 2013). А.К. Гагуа (2014) отмечает ведущее значение анаэробной микрофлоры при наиболее тяжелых формах инфицированного панкреонекроза.

Поскольку течение инфицированного панкреонекроза связано с полиорганной недостаточностью и пребыванием больного в отделении интенсивной терапии, отмечается присоединение к инфекционному процессу госпитальной инфекции, часто представленной ассоциативной микрофлорой, обладающей множественной резистентностью к антибиотикам и дезинфектантам и повышенной вирулентностью (Сабилова Е.В., 2009). Устойчивая к антибиотикам микрофлора вызывает до 50% всех нозокомиальных инфекций (Решедько Г.К., 2008; Елисева Е.В., 2012). В исследованиях последнего времени установлено, что селекции нозокомиальных штаммов способствует, в том числе, и длительность существования гнойного

очага на фоне снижения иммунитета (Шеховцова О.В., 2012). Наибольшие клинические проблемы вызывают поли- и панрезистентные неферментирующие грамотрицательные бактерии, включающие представителей трех родов – *Pseudomonas*, *Flavimonas* и *Acinetobacter*, частота выделения которых колеблется в пределах 17–25 % (Кукош М.В., 2003; Брискин Б.С., 2005; Решедько Г.К., 2008; Миронов А.Ю., 2012).

По данным В.В. Ивлева (2013), превентивная антибактериальная терапия не оправдана в ферментативной фазе течения деструктивного панкреатита, так как вызывает резистентность микрофлоры к антибиотикам. В целом, проблема лечения и профилактики госпитальной инфекции рассматривается как вопрос обеспечения безопасности пациентов и персонала в медицинских организациях (Zhanel G.G., 2010). Однако, несмотря на принимаемые административные меры, усилия фармакологических компаний, повышение требований к эпидемиологической безопасности, распространение мультирезистентных штаммов продолжается. Частота типичных нозокомиальных микроорганизмов в процессе лечения гнойных послеоперационных осложнений в спектре раневой инфекции нарастает (Шляпников С.А., 2010; Савельев В.В., 2012).

Необходимо отметить, что в большинстве случаев приобретают устойчивость к антибиотикам и вызывают патологические процессы при гнойных осложнениях панкреонекроза представители сапрофитирующей микрофлоры, вышедшие за пределы естественного ареала вследствие нарушения анатомических барьеров (Белобородов В.Б., 2005; Брусина Е.Б., 2006; Базаев А.В., 2007; Буткевич А.Ц., 2009).

Проблема лечения нозокомиальной инфекции, в частности, местного инфекционного процесса при панкреонекрозе традиционно решается путем ужесточения мер инфекционного контроля и применения новых антибактериальных средств (Суборова Т.Н., 2006; Волков А.Г., 2014). Однако, полностью предотвратить появление в ране устойчивой к антибактериальным препаратам нозокомиальной микрофлоры почти невозможно ввиду, как

внешнего инфицирования, так и внутреннего приобретения резистентности при длительном течении заболевания. Так, даже при полном и абсолютном выполнении всех требований инфекционного контроля, только 20–30 % случаев внутрибольничной инфекции могут быть предотвращены (Annual epidemiological report on communicable disease in Europe. Report in the status of communicable disease in the EU and EEA/ EFTA countries. Executive Summary, 2007; Pulgar S., 2008).

Антибиотикорезистентность – одна из наиболее серьезных проблем в здравоохранении, имеющая глобальный характер. Разработка и внедрение новых антибиотиков для воздействия на полирезистентную флору не является радикальным решением проблемы. Даже при современном уровне развития медицинской и фармакологической наук многие специалисты признают, что при существующих темпах роста резистентности микроорганизмов мир может вернуться в доантибиотическую эру (Зуева Л.П., 2000; Жилина С.В., 2009; Joly-Guillou M.-L., 2005). В исследованиях G. Rodríguez-Caravaca (2011) не было обнаружено линейной зависимости между предоперационной антибиотикопрофилактикой и частотой послеоперационных местных инфекционных осложнений.

Основные принципы применения антибиотикотерапии при лечении хирургических инфекций сформулированы С.А. Шляпниковым (2010):

- использование антибиотиков при установленном и подлежащем санации очаге хирургической инфекции имеет вспомогательное (после хирургической обработки) значение;
- при наличии признаков системной воспалительной реакции у больных с хирургической инфекцией мягких тканей использование антибиотиков является обязательным (первый уровень доказательности);
- выбор схемы антибактериальной терапии носит в основном эмпирический характер, базируясь на локализации процесса, тяжести больного, данных локального эпидемиологического мониторинга;

– при отсутствии признаков генерализации процесса (системной воспалительной реакции) использование антибиотиков носит рекомендательный, а не обязательный характер.

Особым фактором, воздействующим на исход панкреонекроза, является так называемая «цитокиновая буря», приводящая к синдрому системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности. На фоне высоковирулентной микрофлоры возникает порочный круг патологических реакций, что составляет качественно новый этап формирования системной воспалительной реакции в виде септического (инфекционно-токсического) шока и септической полиорганной недостаточности (Затевахин И.И., 2007; Агапов М.А., 2009; Парфенов И.П., 2011; Винокуров М.М., 2012).

Анализ современной литературы, посвященной проблеме лечения инфицированного панкреонекроза, свидетельствует, что, несмотря на успехи в создании новых антибиотиков, в настоящее время ни один из существующих консервативных методов лечения не способен блокировать прогрессирующий инфекционный некротический процесс в поджелудочной железе (Заривчацкий М.Ф., 2013). Поиск новых способов санации и дренирования гнойно-некротических очагов имеет принципиальное значение, особенно на фоне роста резистентности и вирулентности микрофлоры, участвующей в инфекционном процессе при панкреонекрозе.

Согласно современной концепции лечения панкреонекроза, утвержденной Российским обществом хирургов, лечение пациентов в раннюю фазу заболевания (до 2-х недель) следует проводить консервативно, если нет тяжелых осложнений в виде кровотечения, перфорации полого органа и т.д. При инфицировании очага панкреатогенной деструкции показано оперативное вмешательство, целью которого является контроль очага инфекции. Основу операции составляют некрсеквестрэктомия и дренирование очага инфекции. Хирургическое удаление очагов некроза позволяет остановить гнойно-некротический процесс в окружающих тканях, снизить уровень интоксикации.

Многолетние исследования показали, что локальная гипотермия, открытая расширенная оментобурсопанкреатостомия с регулярными последующими плановыми панкреосеквестрэктомиями и санациями полости малой сальниковой сумки, дренирование отделов ретропанкреатической клетчатки модифицированными дренажами и инструментами способствуют относительно более раннему восстановлению или нормализации жизненно важных функций организма (Пушкарев В.П., 2015). Несмотря на огромное значение интенсивной терапии в лечении деструктивного панкреатита (Балныков С.И., 2010; Колотушкин И.А., 2015), необходимой и важнейшей составляющей лечебного процесса при панкреонекрозе является дренирование гнойного очага, позволяющее замедлить или прекратить гнойное расплавление парапанкреатической клетчатки. Это сопровождается уменьшением всасывания в общий кровоток медиаторов воспаления, что ведет к купированию синдрома системной воспалительной реакции и снижает уровень полиорганной недостаточности.

Доказательные данные и консенсус среди международных экспертов по вопросу времени начала и сроков дренирования очагов инфекции при панкреонекрозе отсутствуют (van Grinsven J., 2016). В последнее время все больше публикаций показывают хорошие результаты при лечении неотграниченного панкреонекроза без некрэктомии.

Высказывается мнение о возможной смене парадигмы и переходе от некрэктомии к дренированию (Chang Y.C., 2014) при дальнейшей разработке методов дренирования и дренажных систем. J. Feng (2016) рекомендует ретроперитонеальную видео-ассистированную санацию при панкреонекрозе. Однако, в отечественной литературе авторы высказываются более осторожно, подчеркивая, что различные хирургические технологии должны применяться по строгим показаниям, не противопоставляя, а дополняя друг друга, и возможности малоинвазивных вмешательств многие исследователи

ограничивают панкреатитом легкой и средней степени тяжести (Иванов Ю.В., 2014; Михайлузов С.В., 2016; Трубачева А.В., 2016).

В работе R.A. Hollemans (2016) оценивались прогностические факторы для успешного использования метода закрытого дренирования. Был проведен ретроспективный анализ 130 пациентов, перенесших дренирование при инфицированном панкреонекрозе. Выявлено, что мужской пол, полиорганная недостаточность, увеличение процента некроза поджелудочной железы в динамике являются отрицательными прогностическими факторами при инфицированном панкреонекрозе.

Исследуется корреляция между содержимым отделяемого по дренажам и исходом панкреонекроза. По данным M. Sugimoto (2015), факторами риска при дренировании является длительная полиорганная недостаточность, наличие амилазы в промывной жидкости и нарастание количества микроорганизмов в промывных водах.

Перфузионное (проточно-промывное) дренирование брюшной полости при перитоните по праву можно считать одним из основных методов санации очагов абдоминальной инфекции, вошедших в широкую клиническую практику с 1960–70-х годов. В течение последних 50 лет метод массово применяется для решения важных клинических задач: удаления экссудата и некротизированных тканей из очага инфекции (Ившин В.Г., 2014; Галимзянов Ф.В., 2016), снижения степени контаминации брюшной полости (Бесчастнов В.В., 2013), дезинтоксикации (Демин Д.Б., 2016), купирования отека, улучшения микроциркуляции и создания условий для репарации дефектов соединительной ткани и эпителия в очаге инфекции (Рябков М.Г., 2015). Метод быстро развивался, и к настоящему времени в отечественной и зарубежной клинической практике он реализован в десятках модификаций устройств и режимов их работы.

Однако, бурная эволюция свидетельствует не только о востребованности метода, но и о наличии серьезных проблем с клинической эффективностью и

безопасностью. Так, широко применявшиеся в 1970–80-е гг. способы тотальной перфузии брюшной полости в виде различных модификаций перитонеального лаважа, как установлено, вместе со снижением летальности и количества осложнений сопровождались гипопроотеинемией, неконтролируемыми перепадами температуры тела пациента, нарушениями электролитного баланса и другими опасными побочными эффектами.

Стремление повысить эффективность и безопасность перфузионных дренажных систем привело к созданию современных устройств, обеспечивающих локальное и строго дозированное воздействие не на всю брюшную полость, а на основные очаги инфекции. Одним из наиболее распространенных в мире вариантов такой перфузионной системы является NPWT(i)-технология, предполагающая точно контролируемую площадь воздействия дренажной системы и дозирование отрицательного давления при аспирации.

Устойчивый предсказуемый клинический эффект дает применение проточно-промывного дренирования по Н.Н. Каншину. В отличие от NPWT(i)-технологии этот способ позволяет удалять из очага воспаления не только экссудат, но и некротизированные ткани. Хотя он значительно дешевле ВАК-систем, эффективность проточно-промывного дренирования гнойно-некротических очагов двухпросветной системой по Н.Н. Каншину существенно выше.

Оба метода имеют ряд существенных ограничений и требуют развития. До настоящего времени клинические результаты санации очага инфекции остаются неудовлетворительными: длительны сроки некрэктомии, остается высоким риск осложнений в виде кровотечений или, напротив, недостаточно эффективного удаления инфицированных некротизированных тканей.

Трубка двухпросветная кремний-органическая для промывания с аспирацией гнойных полостей (ЗАО «МедСил», ТММК-30), состоящая из двухпросветной трубки, имеющей отверстия на «рабочем» конце трубки.

Двухпросветность трубки достигается за счет основного просвета трубки и капиллярного канала в стенке трубки, проходящего по всей длине, отделенного от основного просвета трубки мембраной.

Для дренирования гнойного очага предложена многоканальная эластичная дренажная полоска, состоящая из трехпросветной трубки, имеющей отверстия на «рабочем» конце (Гульман М.И., 2004). Трехпросветность трубки достигается за счет основного просвета трубки и прохождения двух капиллярных каналов в стенке трубки по всей длине, отделенных от основного просвета трубки мембранами.

Отечественная промышленность также выпускает неприсасывающуюся силиконовую дренажную трубку типа дренажа Чаффина, модернизированную Н.Н. Каншиным (1999). Монолитная трубка Чаффина-Каншина разделена продольной перегородкой на два одинаковых канала. Широкое отверстие в перегородке, располагающееся у конца трубки, создает сообщение между обоими каналами. Кроме того, один из каналов имеет несколько боковых отверстий относительно небольших размеров. Аспирацию подключают к каналу, не имеющему боковых перфораций. Экссудат и атмосферный воздух засасываются в канал, имеющий боковые отверстия, и продвигаются по нему к концу трубки, где через отверстия в перегородке устремляются во второй канал и эвакуируются в банку-сборник. Дренирование гнойных полостей двухпросветными трубками по Н.Н. Каншину позволяет обеспечить программированное промывание раны с помощью дозированной вакуум-аспирации. По микроирригатору, расположенному внутри трубки, происходит заполнение полости растворами антисептиков, а по трубке большего диаметра осуществляется аспирация с помощью виброкомпрессора.

Недостатками этих дренажных трубок является невозможность ликвидации засора основного просвета дренажной трубки при закупорке его сгустками гематомы, фибрина или некротическими фрагментами. При попытке аспирационной эвакуации засора основного просвета происходит присасывание

близлежащих к трубке тканей через боковые отверстия в основной просвет трубки и окончательное закупоривание основного просвета дренажной трубки, что приводит к осложнениям и, как следствие, к передренированию.

Интересное решение предложено М.М. Соловьевым и М.Е. Марьиной (2001) – устройство для дренирования ложа поджелудочной железы при деструктивном панкреатите, содержащее аспирационную трубку с Т-образным рабочим концом и микроирригатор, отличающееся тем, что оно снабжено воздухопроводной трубкой, причем микроирригатор и воздухопроводная трубка помещены в аспирационной трубке с возможностью выведения и выступления из нее, а рабочие концы аспирационной трубки и микроирригатора выполнены с перфорациями. Однако выведение предложенного устройства осуществляется через ложе XII ребра после его резекции, что избыточно травматично.

Известна неприсасывающаяся трехпросветная дренажная трубка (Оноприев В.И., 2009), которая состоит из основания в виде силиконовой трехпросветной трубки, имеющей отверстия на рабочем конце, с двумя капиллярными каналами в стенке трубки по всей длине, отделенными от основного просвета трубки мембранами. Рабочий конец трубки слепо заканчивается. Один капиллярный канал открывается наружу на вершине слепо заканчивающегося рабочего конца, а другой капиллярный канал открывается у вершины в основной просвет трубки. Недостатком такой конструкции является то, что открывающийся на вершине рабочего конца капиллярный канал не исключает возможности присасывания близлежащих тканей через боковые отверстия в основной просвет трубки при активной аспирации. Активная санация через капиллярный канал может привести к повреждению окружающих сосудов и тканей.

В.И. Белоконев (2002) осуществляет дренирование сальниковой сумки при панкреонекрозе следующим образом. Во время операции производят вскрытие сальниковой сумки путем рассечения желудочно-ободочной связки. После ревизии поджелудочной железы и некрэктомии в левой поясничной

области в проекции между передней и задней подмышечными линиями выполняют люмботомию длиной 5 см. с рассечением париетального листка брюшины. Через этот разрез и забрюшинное пространство позади селезеночного угла ободочной кишки в сальниковую сумку снаружи вводят две полихлорвиниловые трубки диаметром 10–12 мм с множеством боковых отверстий, укладывая их параллельно передней и нижней поверхностям поджелудочной железы от хвоста до ее головки. Дренажные трубки выводят через небольшой разрез в желудочно-ободочной связке вблизи печеночного угла ободочной кишки с проведением их через брюшную полость в правый верхнебоковой трансмукулярный разрез брюшной стенки длиной 4 см. наружу и фиксируют концы дренажей к коже с обеих сторон, а целостность желудочно-ободочной связки восстанавливают отдельными узловыми швами. Дополнительно дренируют брюшную полость дренажными трубками и дренажами из перчаточной резины. В случаях сочетания панкреонекроза с перитонитом из боковых трансмукулярных разрезов слева и справа производят дренирование боковых каналов брюшной полости правого подпеченочного, левого поддиафрагмального пространств, полости малого таза. Брюшную полость ушивают. В послеоперационном периоде по «сквозным» дренажам, подключенным к активному аспиратору, проводят проточное промывание сальниковой сумки и забрюшинного пространства.

А.А. Глухов (2001) в устройстве для дренирования поджелудочной железы совместил принципы дренирования и электрофореза, для чего предложили устройство, состоящее из трубки с перфорациями кожного электрода и электрода, расположенного внутри трубки, причем часть трубки с перфорациями выполнена жесткой и снабжена клювовидным наконечником, в просветах перфораций установлены сетки, а клювовидный наконечник и сетки выполнены из электропроводного материала и соединены с электродом, расположенным внутри трубки.

В.С. Тюрюминым (2008) предложен проточно-аспирационный дренаж, состоящий из следующих элементов: приводящая трубка, аспирационная

трубка, соединительная воздуховодная трубка, воздухозаборная трубка, резервуар с антисептическим раствором, сборник экссудата, зажимы и капельница, стойки для капельницы. Приводящая и аспирационная трубки подведены к закрытой раневой полости. Резервуар с антисептическим раствором устанавливают вверх дном выше закрытой раневой полости больного на стойке для капельницы. Сборник экссудата устанавливают ниже закрытой раневой полости больного и на нем герметично закрепляют аспирационную трубку. Емкости представляют собой стандартные стеклянные бутылки объемом 400 мл. Резервуар с антисептическим раствором сообщается с закрытой раневой полостью посредством приводящей трубки, по которой раствор антисептика поступает в закрытую раневую полость. Промывные воды из раневой полости по аспирационной трубке поступают в сборник экссудата. Трубки имеют разный диаметр в зависимости от размеров раневой полости, при этом приводящая трубка снабжена зажимом для регулирования тока раствора антисептика в закрытую раневую полость и капельницей. Соединительная воздуховодная трубка снабжена зажимом для предупреждения попадания раствора антисептика в соединительную воздуховодную трубку в начальный период работы проточно-аспирационного дренажа, а также для регулирования поступления воздуха в резервуар с антисептическим раствором. Приводящая, соединительная воздуховодная и воздухозаборная трубки выполнены из полихлорвинила и имеют диаметр 2–3 мм, а аспирационная трубка выполнена из силикона и имеет диаметр 5–6 мм. Из-за того, что аспирация промывных вод происходит через определенный интервал времени, проточно-аспирационный дренаж работает циклически, вследствие чего в дренируемой раневой полости создается перепад давления каждые 2–3 минуты. Повышение давления создается вследствие притока раствора антисептика в раневую полость, а отрицательное давление в раневой полости создается вследствие разрежения в сборнике экссудата.

Недостатком всех вышеописанных дренажных трубок является совмещение капиллярных каналов основного просвета в одной трубке, не

исключающее возможности устранения дренажной трубкой гематом, фибрина и девитализированных тканей при дренировании гнойных полостей при гнойных осложнениях панкреонекроза. Также не исключается засорение трубки, что неминуемо потребует замены дренажной трубки в условиях операций под наркозом, учитывая факт наличия сложных канальных ходов при формировании гнойных осложнений панкреонекроза в брюшной полости и забрюшинном пространстве.

Перспективные направления развития: среди таковых приоритетным считается попытка изменения биологических, физических и химических параметров среды в дренируемом очаге. Предложены новые принципы создания перфузионных сред: параметры температуры, давления, газово-жидкостного состава среды стали предметом активного изучения уже в 1970-е годы и являются таковыми до настоящего времени.

Наш анализ современного состояния данной проблемы показал, что явно недостаточно совершенствования только конструктивных особенностей дренажных систем и режима их работы без уделения внимания процессу, лежащему в самой основе санационной некрэктомии: динамике состояния удаляемых из брюшной полости инфицированных нежизнеспособных тканей. Если состав аспирируемого экссудата достаточно полно описан, то исследование структуры и свойств инфицированных некротизированных тканей остается уделом «нехирургических» специалистов. Парадоксально, но, зная многое о технических возможностях дренажных систем и о тканях, которые должны появиться на месте нежизнеспособных после перфузионной некрэктомии, мы почти ничего не знаем о самих некротизированных тканях.

Этот пробел обусловлен серьезной методологической проблемой: до настоящего времени исследование нежизнеспособных тканей крайне затруднено. Хирурги и морфологи не располагают методами, позволяющими *ex vivo* или *in vivo* исследовать нативную структуру нежизнеспособных тканей в гнойно-некротическом очаге, а следовательно, мониторировать изменения

этой структуры под воздействием перфузионных дренажных систем. В результате активные проточно-промывные дренажи, «встретившись» с плотными тканями, по сути, играют роль пассивных транспортных систем, не обеспечивающих возможности осмысленного вмешательства в изменение структуры удаляемой ткани.

Таким образом, в современных условиях, когда благодаря успехам интенсивной терапии пик летальности сместился в фазу септической секвестрации, необходимой составляющей лечебного процесса является дренирование гнойно-некротического очага, позволяющее замедлить или прекратить расплавление тканей парапанкреатической клетчатки. Этот технический прием остается актуальным, так как существующие методы имеют ряд ограничений. Общая тенденция в лечении панкреонекроза к использованию минимально травматичных способов диктует необходимость дальнейшего поиска новых конструкторских решений при создании дренажных систем.

## Глава 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Общая характеристика пациентов

Проспективное контролируемое клиническое исследование проведено в течение 2010–2016 гг. и основано на результатах хирургического лечения 63 пациентов с инфицированным панкреонекрозом.

Критерии включения в проспективное исследование:

- инфицированный панкреонекроз в стадии септической секвестрации, верифицированный по данным лабораторных и инструментальных исследований;
- неотграниченный гнойно-некротический парапанкреатит.

Критерии исключения из исследования: крайняя тяжесть состояния пациента при поступлении в стационар, приведшая к летальному исходу в течение первых суток лечения; ВИЧ – инфекция.

Для проведения проспективного контролируемого исследования и оценки эффективности хирургического лечения пациенты были разделены на две группы: группу сравнения (группа «А») и основную группу (группа «Б»). В группу сравнения («А») включены 31 пациент с традиционными методами некрэктомии, санации и дренирования парапанкреатической области. В соответствии с современными общепринятыми рекомендациями очаг гнойно-некротической деструкции у этих пациентов дренировали тампоном Пенроза и пассивными дренажными трубками. В исследуемой группе («Б») учтены результаты лечения 32 больных, у которых применена разработанная в клинике технология активного дренирования парапанкреатического гнойно-некротического очага – перфузионно-аспирационная трехпросветная система (ПАТ-система).

Группа сравнения и основная группа были сопоставимы по демографическим признакам – половому (критерий  $\chi^2 = 3,43$ ) и возрастному

(критерий  $\chi^2 = 7,21$ ) составу пациентов. Статистически значимой разницы в частоте сопутствующих хронических заболеваний систем пищеварения, дыхания, кровообращения, эндокринной системы также не выявлено.

Наиболее частые этиологические факторы панкреонекроза в группах исследования представлены в таблице 1. По этому параметру статистически значимых отличий между группами пациентов групп не зафиксировано.

**Таблица 1** – Этиология панкреонекроза у пациентов, включенных в исследование

Ведущий этиологический фактор	Количество пациентов, абс.		Всего	
	Группа «А»	Группа «Б»	абс.	%
Алиментарный	19	25	44	69,8
Билиарный	9	5	14	22,2
Посттравматический	1	2	3	4,8
Постоперационный	2	-	2	3,2
Итого:	31	32	63	100

Среди пациентов, включенных в проспективное исследование, мужчин было 40 (63,5 %), женщин – 23 (36,5 %). Распределение больных по полу и возрастным группам согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения представлено в таблице 2. Число пациентов трудоспособного возраста (18–59 лет) составило 53 (84,8 %).

Все включенные в исследование больные подвергались стандартизированному клинко-лабораторному обследованию, включавшему мониторинг:

- признаков системной воспалительной реакции;
- артериального давления, среднего артериального давления, пульса;
- клинического анализа крови и мочи, сахара сыворотки крови, общего белка крови, билирубина крови, трансаминаз, креатинина, мочевины,

лактатдегидрогеназы, электролитов, амилазы крови, коагулограммы, диастазы мочи, С-реактивного белка;

- кислотно-основного состояния и газов крови (по показаниям);
- бактериологического исследования панкреатогенного экссудата, отделяемого из лапаротомной раны, оментобурсостомы.

**Таблица 2** – Распределение пациентов проспективного клинического исследования по полу, возрасту и нозологическим подгруппам

Возрастная группа, лет	Пациенты нозологических подгрупп в возрастной группе	Муж.	Жен.	Всего:	%
Молодой возраст (до 44 лет)	Всего в возрастной группе:	21	11	32	50,9
	Группа «А»	8	7	15	
	Группа «Б»	13	4	17	
Средний возраст (45–59 лет)	Всего в возрастной группе:	10	8	18	33,9
	Группа «А»	5	3	8	
	Группа «Б»	6	4	10	
Пожилой возраст (60–74 года)	Всего в возрастной группе:	9	4	13	15,1
	Группа «А»	5	4	9	
	Группа «Б»	4	-	4	
Итого:		40 (63,5 %)	23 (36,5 %)	63	100

Режим бактериологического мониторинга включал регулярные ( не реже одного раза в три дня) исследования раневого экссудата, содержимого сальниковой сумки у пациентов с панкреонекрозом в послеоперационном периоде, а также раневого и перитонеального экссудата в период проведения этапной хирургической санации очага деструкции. Инструментальное обследование у всех больных включало проведение обзорной рентгенографии органов брюшной полости, ультразвуковое исследование брюшной полости, по показаниям – ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных

артерий и вен брюшной полости, компьютерную томографию брюшной полости и забрюшинного пространства, фиброгастродуоденоскопию, диагностическую лапароскопию. Для оценки прогноза и тяжести состояния больных использовали интегральные шкалы APACHE II, SAPS. Стадию развития деструктивного панкреатита и наличие инфицированного панкреонекроза определяли по комплексу лабораторных и инструментальных данных в соответствии с «Национальными рекомендациями по острому панкреатиту» Российского общества хирургов (2014).

Из 63 пациентов, включенных в исследование, диагноз «Инфицированный панкреонекроз, гнойно-некротический парапанкреатит» до оперативного вмешательства был установлен у 56. До операции методами верификации инфицированности панкреонекроза в обеих группах преимущественно были выявленные лабораторно-клинические данные: в группе сравнения «А» системная воспалительная реакция зафиксирована у 24 пациентов из 31, повышение показателей С-реактивного белка более 400 мг/л и/или прокальцитонинового теста более 1,4 нг/мл – у 6 пациентов из 31. Всего указанные лабораторно-клинические показатели стали основой для постановки дооперационного диагноза «инфицированный панкреонекроз» у 26 пациентов из 31 (83,8 %). В исследуемой группе «Б» указанные лабораторно-клинические признаки инфицирования некроза зафиксированы у 26 пациентов, что составило 81,5 % (таблица 3).

Интраоперационно по результатам ревизии парапанкреатической зоны диагноз подтвержден у всех включенных в исследование: зафиксировано наличие очагов некроза, гнойно-геморрагического экссудата, воспалительной инфильтрации и отека парапанкреатической клетчатки.

Абдоминальный сепсис диагностировали у всех больных. По признаку локализации гнойно-некротического процесса использовали классификацию Байчорова Э.Х. (2015): правый тип локализации, левый тип, центральный, право-центральный, лево-центральный, тотальный. Локализация по правому типу включала в себя распространение процесса в правом параколоне и

паранефрии, парадуоденальной и гепатодуоденальной связке и наблюдалась среди всех пациентов, включенных в исследование – в 4 случаях из 63 (6,3 %). Левый тип локализации включал левый параколон и паранефрий и отмечен у 14 больных (22,2 %).

**Таблица 3** – Распределение пациентов по периодам установки и объективного подтверждения диагноза «инфицированный панкреонекроз»

Группа пациентов	Период диагностики	Частота встречаемости критериев установления диагноза «инфицированный панкреонекроз» в группах, абс. (%)			
		Инструментальные	Лабораторно-клинические данные: SIRS, С-реактивный белок, ПК-тест	Интраоперационная картина гнойно-некротического парапанкреатита	Микробиологические: результаты посевов
Группа «А» (n = 31)	до операции	3	25		
	интраоперационно			31	31
Группа «Б» (n = 32)	до операции	6	27		
	интраоперационно			32	32
Итого:		9 (14,2)	52 (83,0)	63 (100)	63 (100)

Центральный тип характеризовался поражением парапанкреатической клетчатки, сальниковой сумки, малого сальника, корня брыжейки тонкой и толстой кишки у 11 пациентов (17,4 %). Тотальное поражение забрюшинной клетчатки имело место в 11 клинических случаях (17,4 %). Поражения по центрально-правому типу отмечены в 5 (7,9 %), центрально-левому типу – в 17 случаях (26,9 %). Локализация гнойного процесса включала почти все области забрюшинного пространства, но наиболее часто (в 44 случаях – 69,8 %) имела место парапанкреатическая флегмона центральной и левой локализации. В

группах исследования локализация неотграниченного инфицированного парапанкреатита статистически значимо не отличалась (таблица 3).

В структуре сопутствующих заболеваний среди пациентов с инфицированным панкреонекрозом чаще всего встречались хронические заболевания пищеварительного тракта (хронический панкреатит, гастрит, язвенная болезнь) – у 48 больных (76,2 %); хронические заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, аритмии, миокардиодистрофия) – у 19 (30,2 %); хронические заболевания бронхо-легочной системы – у 10 (15,8%); сахарный диабет, диагностированный до развития панкреонекроза – у 4 (6,3 %).

## **2.2. Способы дренирования очага гнойно-некротического парапанкреатита в группах исследования**

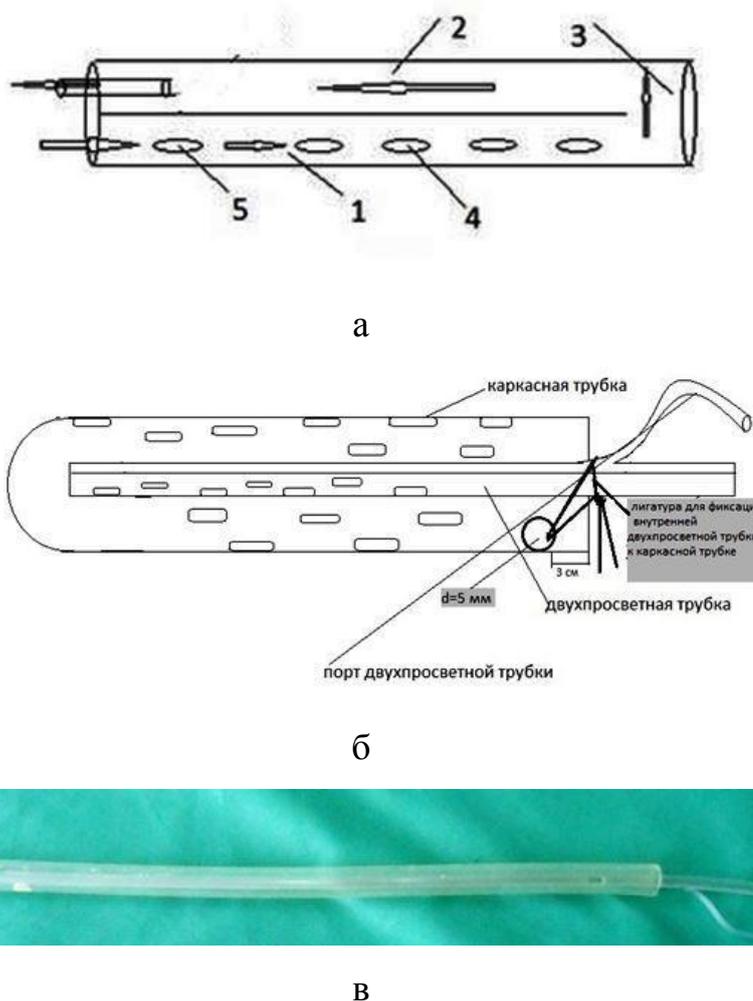
У всех пациентов, включенных в исследование, в фазе септической секвестрации некротического панкреатита применялся полукрытый метод хирургического лечения. Этапы оперативного вмешательства в обеих группах включали срединную лапаротомию, ревизию брюшной полости, вскрытие сальниковой сумки, мобилизацию поджелудочной железы, некрэктомию, санацию парапанкреатического гнойно-некротического очага, вскрытие флегмон парапанкреатической и параколической забрюшинной клетчатки, ретроперитонеостомию, оментобурсостомию. После завершения первичной операции у всех больных, включенных в исследование, область распространения гнойно-некротического парапанкреатита дренировали с целью продленной санации и этапной некрэктомии в послеоперационном периоде.

Показанием к продленной санации, дренированию и этапной некрсеквестрэктомии считали общепринятые критерии: распространенный гнойно-некротический парапанкреатит, невозможность одномоментного удаления первичных и вторичных очагов гнойно-некротической деструкции.

В зависимости от способа санации парапанкреатического пространства больные были разделены на две группы. В основной группе «А» (31 пациент) в

процессе лечения применялся метод активного проточно-промывного трехпросветного (ПАТ) дренирования с использованием специально разработанного устройства (патент РФ на полезную модель № 154460).

Устройство представляет собой трехпросветную трубку, которая содержит: наружную каркасную силиконовую трубку (диаметр 28–32 мм) с завальцованным концом, имеющую отверстия на рабочем конце, и внутреннюю двухпросветную силиконовую трубку (диаметр 10 мм) с капиллярным каналом, отделенным от основного просвета мембраной с отверстиями на рабочем конце (рис. 1).



**Рисунок 1** – Схема устройства для ПАТ- дренирования: а – схема продольного среза внутренней двухпросветной трубки: 1 – направление тока аспирируемой жидкости; 2 – направление тока перфузируемой жидкости; 3 – проксимальный конец трубки; 4, 5 – отверстия в дистальном конце трубки; б – схема собранной ПАТ-трубки; в – фото устройства в собранном виде

Предложенное устройство применяли следующим образом. Выполняли верхнесрединную лапаротомию, в случае необходимости дополняли доступ разрезом в левое подреберье. В последующем через хирургический доступ формировали оментобурсостому. Мобилизацию поджелудочной железы проводили рассечением брюшины вдоль верхнего и нижнего краев тела и хвоста железы. Иссечение некротизированных участков тканей острым способом не производили. При обнаружении флегмон правого и/или левого забрюшинных пространств их вскрытие проводили из забрюшинных доступов.

Устанавливали каркасные трубки системы ПАТ дренирования через сальниковую сумку по передней поверхности поджелудочной железы, а при наличии показаний из забрюшинной раны слева – по задней поверхности. При локализации гнойника в области головки и перешейка поджелудочной железы после мобилизации 12-перстной кишки по Кохеру дренировали сальниковую сумку из правосторонней забрюшинной раны через Винслово отверстие. В завершении операции в оментобурсостому и забрюшинное пространство устанавливали марлевые тампоны с мазью «Левомеколь».

Далее проводили дренирование брюшной полости через контрапертуры в полость малого таза, по правому и левому латеральным каналам, в левое поддиафрагмальное пространство. Ушивали лапаротомную рану до тампонов и дренажей (рис. 2).

В послеоперационном периоде в установленные интраоперационно каркасные трубки вводили внутренние двухпросветные трубки систем ПАТ-дренирования. Через капиллярный канал, открывающийся наружу, на вершине открыто заканчивающегося рабочего конца внутренней трубки, вводили 0,5 % водный раствор хлоргексидина. Объемная скорость перфузии составляла 1,0–1,4 л/сутки (15–20 капель в минуту). Активный забор жидкости из дренажной системы и раны проводили автоматическими аспирационными аппаратами с отрицательным давлением от 60 до 80 мм рт. ст. В случае обтурации просвета трубок детритом отключали аспирационный аппарат, производили замену системы.

В группе сравнения (32 пациента) применялся метод дренирования и тампонирования оментопанкреатобурсостомы традиционным способом с использованием трубчатых дренажей и дренажа Пенроза. Этим пациентам в ходе оперативного вмешательства выполняли тампонирование и пассивное дренирование сальниковой сумки дренажом Пенроза, ушивание лапаротомной раны до тампонов, удаление тампонов на 6–8-е сутки и этапную механическую некрсеквестрэктомию из очага деструкции через оментобурсостому.



а



б



в

**Рисунок 2** – Этапы установки ПАТ-трубки в оментобурсостому: а – интраоперационно в очаг деструкции установлена каркасная трубка; б – 1-е сутки после операции, в просвет каркасной трубки установлена двухпросветная трубка; в – устройство собрано и подключено к перфузии и аспирации

Применялась стандартная схема стартовой антибиотикотерапии: использовались цефалоспорины III поколения, в комплексном лечении всегда использовали препараты с антианаэробной активностью, в дальнейшем проводили коррекцию антибактериальной терапии по результатам бактериологического анализа с учетом клинической картины.

Послеоперационные осложнения оценивались по пяти степеням в соответствии с усовершенствованной классификацией Clavien – Dindo:

**I степень** – любые отклонения от нормы в послеоперационном периоде, которые не требуют хирургического, эндоскопического и радиологического вмешательства. Проводилась только консервативная терапия – противорвотные средства, жаропонижающие, анальгезирующие и мочегонные средства, введение электролитов, физиотерапия, а также лечение раневой инфекции, развившейся в стационаре.

**II степень** включала в себя осложнения, требующие расширения объема медикаментозной терапии, помимо средств, указанных при осложнениях I степени, а также переливания крови и парентерального питания.

**III степень** – осложнения, требующие оперативного, эндоскопического или радиологического вмешательства. Они подразделяются на:

- **III a** – вмешательства, выполняемые без общей анестезии;
- **III b** – вмешательства, выполняемые под общей анестезией.

**IV степень** – опасные для жизни осложнения, требующие пребывания пациента в отделении интенсивной терапии. Они также подразделяются на:

- **IV a** – недостаточность функции одного органа, включая диализ;
- **IV b** – полиорганная недостаточность.

**V степень** – летальный исход.

Необходимо отметить, что данная классификация осложнений была разработана Clavien – Dindo для оценки послеоперационных осложнений у абдоминальных хирургических больных.

### **2.3. Методы микробиологического и морфологического контроля состояния очага деструкции**

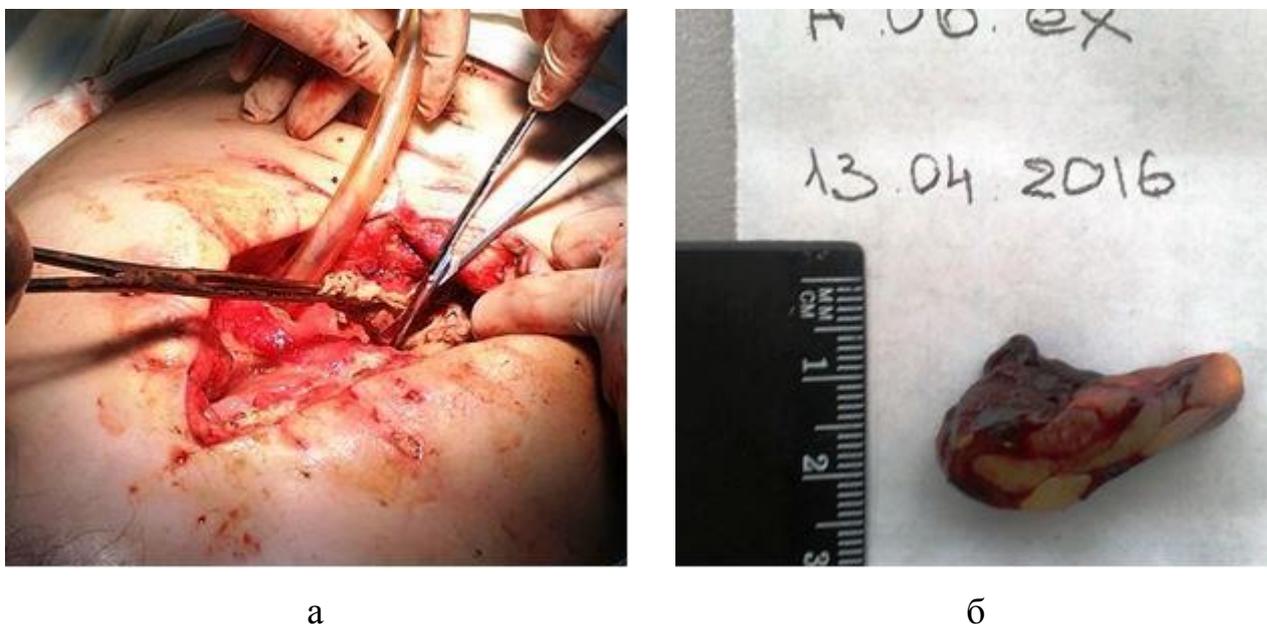
Проанализированы 63 результата первичных и 164 динамических бактериологических исследований раневого отделяемого. Посевы на питательную среду проводились при хирургической обработке парапанкреатического очага гнойной деструкции, в дальнейшем не реже 1 раза в 5 дней. Субстратом динамического бактериологического исследования являлось раневое отделяемое из парапанкреатической области.

Выделение и культивирование микроорганизмов проводилось по стандартным методикам (Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 «Об унификации микробиологических – бактериологических методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений», методические рекомендации «Техника сбора и транспортировки биоматериалов в микробиологические лаборатории», 2005) с учетом современных алгоритмов микробиологических исследований (Митрохин С.Д., 2002). Чувствительность микрофлоры к антибиотикам определялась диско-диффузионным методом.

С целью контроля динамики состояния парапанкреатических тканей в ходе этапного лечения у пациентов во время некрэктомии забирали на исследование образцы парапанкреатической жировой ткани из очага воспалительной деструкции. Морфологическое исследование тканей проводили на 7–8-е сутки после первичной операции и установки активной ПАТ-системы (в группе «А») или дренажа Пенроза (в группе «Б») в парапанкреатическую область. У всех пациентов для исследования забирали два образца пораженной гнойно-некротическим процессом жировой ткани размером от 10x10x5 мм до 15x20x5 мм, находившихся под нижним краем тела и хвоста поджелудочной железы в зоне, непосредственно контактировавшей с ПАТ-системой в группе «А» и с тампоном Пенроза – в группе «Б». Таким образом, всего получены 34 образца парапанкреатической ткани у 17 пациентов группы «А» и 40 образцов

ткани у 20 пациентов группы «Б». После фиксации и приготовления срезов препараты каждого образца ткани окрашивали двумя способами: гематоксилином-эозином и по Ван Гизону.

Комплексное морфологическое исследование парапанкреатической ткани включало несколько этапов. После интраоперационного получения участка жировой ткани описывали макроструктуру препарата, отмечали на нем анатомические ориентиры (в частности, поверхность, непосредственно контактировавшую с дренажом) и помещали в изотонический раствор хлорида натрия для дальнейшего исследования (рис. 3).



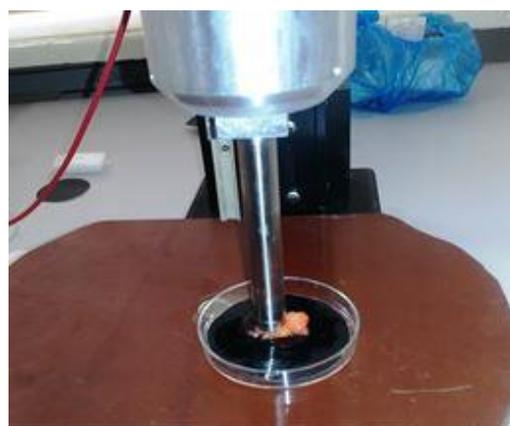
**Рисунок 3** – Этапы исследования: а – некрэктомия, забор парапанкреатической ткани для морфологического исследования; б – фиксация макроструктуры образца удаленной парапанкреатической жировой клетчатки

Нативную микроструктуру ткани изучали *ex vivo* без фиксации раствором формалина или иным способом. Не позже, чем через два часа от момента забора образца ткани, проводили исследование его поверхностного слоя с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) (рис. 4). ОКТ – технология с возможностью получения двух- и трехмерных изображений структуры тканей в режиме реального времени на глубине до 1,5 мм с разрешением до единиц мкм, что позволяет объективно оценить состояние и

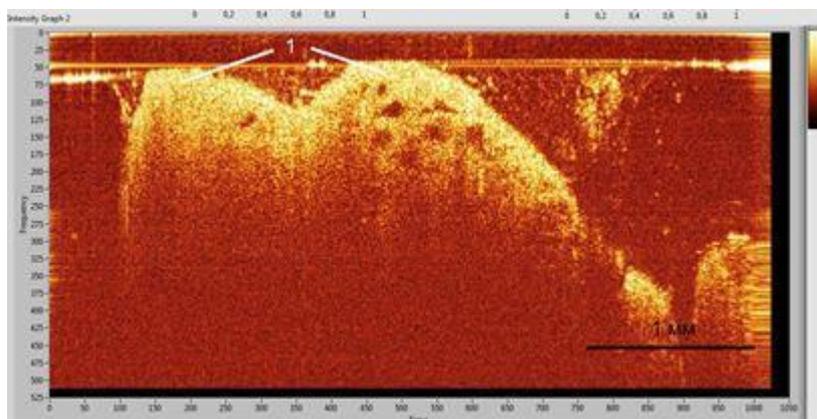
соотношение паренхиматозного и стромально-сосудистого компонентов жировой ткани. ОКТ основана на низкокогерентной интерферометрии в ближнем инфракрасном диапазоне длин волн (700–1300 нм). Получаемые изображения формируются на основе когерентного анализа поля обратно рассеянной зондирующей волны и характеризуют эффективность рассеяния на оптических неоднородностях биоткани, обусловленных составом и строением ее отдельных структур.



а



б



в

**Рисунок 4** – Этапы морфологического исследования – ОКТ: а, б – процесс получения ОКТ-изображения; в – ОКТ-изображение паранкреатической жировой ткани: 1 – поверхность ткани, контактировавшая с дренажом

Характеристики использованного ОКТ-устройства с рабочей длиной волны 1310 нм: мощность излучения на объекте ~ 20 мВт, разрешение по глубине (в воздухе) ~ 10 мкм, поперечное разрешение ~ 15 мкм, глубина

сканирования в воздухе ~ 1,7 мм, скорость сканирования – 20 000 А-сканов в секунду, частота получения В-сканов для каждой пары изображений размером 4x2 мм составляет 40 кадров/сек. Для получения ОКТ-изображений использована установка скоростной спектральной мультимодальной ОКТ (Институт прикладной физики РАН, Нижний Новгород). Анализ полученных данных проведен в сотрудничестве с коллективом лаборатории изучения оптических свойств биотканей НИИ биомедицинских технологий НижГМА.

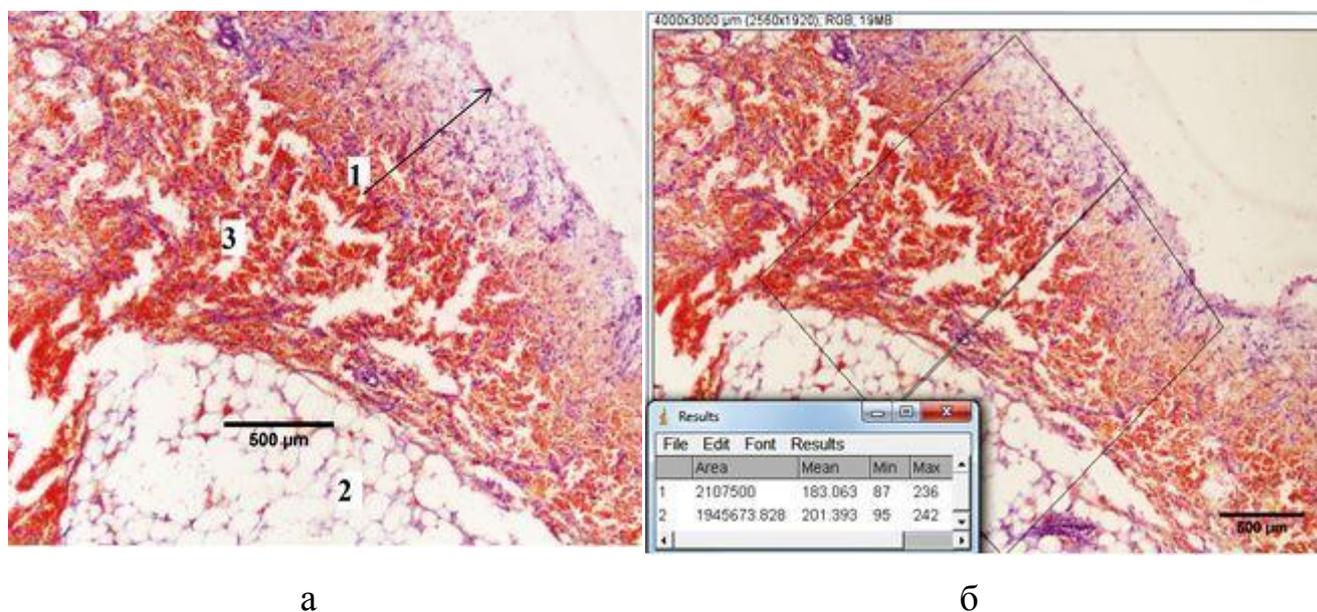
После получения ОКТ-изображений препарат фиксировали в 10 % растворе формалина и после суточной экспозиции криотомом получали его срезы толщиной 15–20 мкм. При получении срезов макропрепарат тщательно ориентировали таким образом, чтобы направление и локализация среза криотома точно совпадали с локализацией и направлением проведенной ранее ОКТ (рис. 5).



**Рисунок 5** – Этапы гистологического исследования: а – образец ткани установлен на криотом для получения срезов, сориентированных соответственно полученным «средам» ОКТ; б – микропрепараты парапанкреатической жировой ткани с участками некроза, окраска по Ван Гизону (x40): 1, 2 – метки, необходимые для точного ориентирования препарата

Для морфометрической обработки гистологических препаратов использовали микроскоп Leica и объектив x20; x40.

При оценке результатов морфологических исследований использовали общепринятые критерии оценки микроструктуры ткани. Микрофотографии подвергали цифровой морфометрии с использованием компьютерной программы ImageJ 1.46 (рис. 6 а). После масштабирования препарата всю поверхность ткани, обращенной к тампону, делили на участки длиной 1 мм и выделяли секторы, ориентированные перпендикулярно поверхности ткани глубиной 2 мм, площадью 2 мм<sup>2</sup> (рис. 6 б). Выделенные секторы обозначали и использовали для дальнейшего цифрового анализа.



**Рисунок 6** – Этапы количественного анализа структуры ткани в препарате парапанкреатической жировой клетчатки (гематоксилин-эозин, x100, размер бара 500 мкм): а – калибровка, масштабирование, ориентирование препарата (1 – поверхность, обращенная к тампону; 2 – адипоциты; 3 – некротизированная ткань); б – выделение и измерение сектора ткани на микропрепарате (ImageJ 1.46)

Основные анализируемые показатели гистологических и ОКТ-микропрепаратов представлены в таблице 4. После применения процедур

сегментации и обработки полученных двоичных масок микропрепаратов проводили их количественную оценку. С помощью метода точечного счета с использованием *Plugins Grid* и *Cell Counter* определяли объемную плотность ( $\text{мм}^3/\text{мм}^3$ ) междольковой соединительной ткани, объемную плотность некротизированной ткани и другие количественные характеристики.

**Таблица 4** – Количественные характеристики микропрепаратов парапанкреатической жировой ткани в группах исследования

Название характеристики	Определение	Размерность
Площадь некроза	Доля объекта от общего объема ткани в микропрепарате	$\text{мм}^3/\text{мм}^3$
Объемная плотность междольковой соединительной ткани		
Объемная плотность некроза		
Объемная плотность адипоцитов		

Для измерения линейных размеров объектов цифровую систему измеряющего прибора калибровали согласно формуле  $N \text{ мкм} = N \text{ пикс} \times C$ , где  $C$  – калибровочный фактор, который вводили в настройку программы. Перед калибровкой прибора настраивали освещение микроскопа, используя то увеличение объектива и требуемое разрешение качество изображения, при которых производили измерения.

#### 2.4. Статистическая обработка данных

Для статистической обработки полученных данных использовали компьютерную программу *Statistica 6.0*. Применяли следующие методы статистического анализа: для оценки статистической значимости различий при сравнении групп по качественному признаку применяли точный метод Фишера, по количественному признаку – критерий  $U$  Манна – Уитни; в связанных

группах использовали критерий Вилкоксона. Для анализа взаимосвязи качественных признаков использовали метод нелинейного регрессионного анализа. Оценку доверительных интервалов для относительных показателей осуществляли по методу Уилсона.

Выборочные параметры, приводимые далее, имеют следующие обозначения:  $Me$  – медиана,  $Q_1$  – верхний квартиль,  $Q_3$  – нижний квартиль, минимум ( $min$ ) и максимум ( $max$ ) – минимальное и максимальное значения переменной,  $n$  – объем анализируемой подгруппы,  $p$  – величина статистической значимости различий. В виде  $M \pm s$  представлены:  $M$  – среднее арифметическое,  $s$  – среднеквадратичное отклонение. Относительные показатели представлены в виде  $P\%$  (95% ДИ), где  $P$  – относительный показатель, ДИ – доверительный интервал. Критическое значение уровня значимости принимали равным 5% ( $p \leq 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Сравнительный анализ эффективности разработанного и традиционных способов дренирования гнойно-некротического парапанкреатита

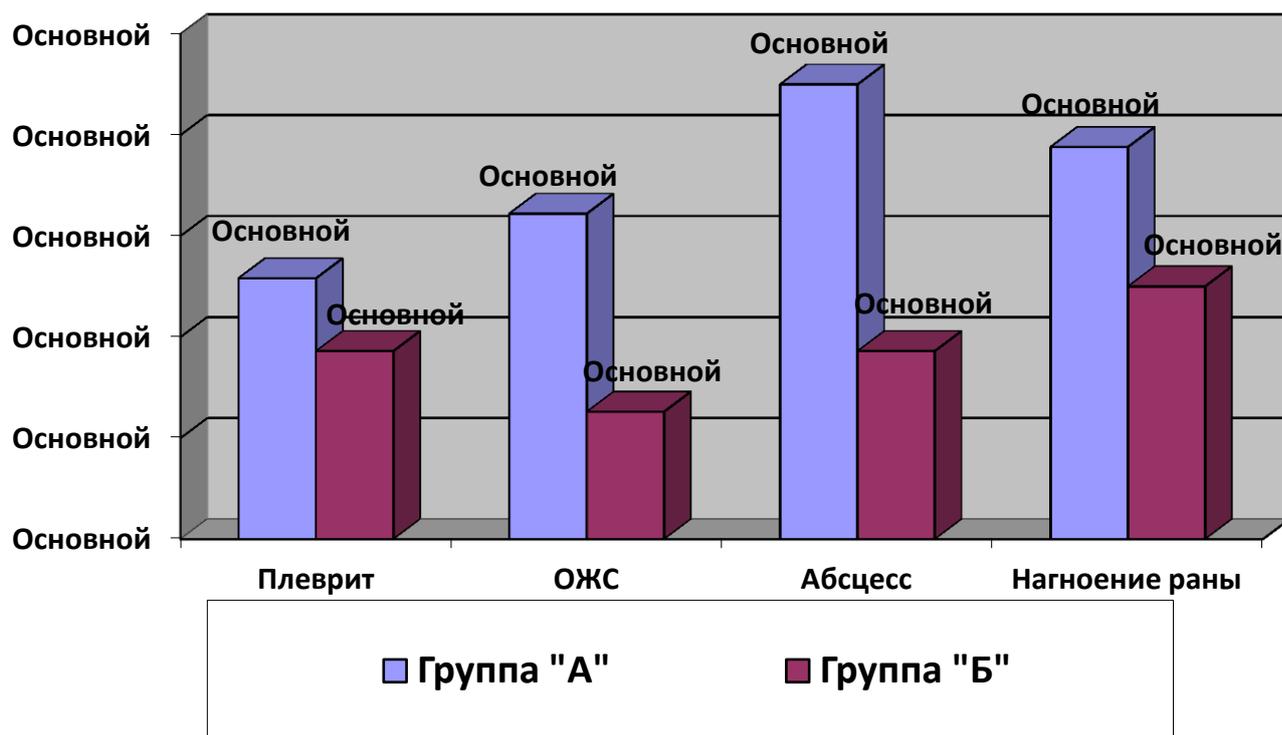
Проведенное контролируемое клиническое исследование показало, что частота развития послеоперационных осложнений и летальных исходов в группах «А» и «Б» распределились неравномерно (таблица 5).

**Таблица 5** – Количество послеоперационных осложнений у пациентов с инфицированным панкреонекрозом

Осложнения		Группы		Значимость различий (метод Фишера)
Степень тяжести по Clavien – Dindo	Вид	«А» (n = 31)	«Б» (n = 32)	
II	SIRS более 48 часов	21	12	p = 0,023
III a	Реактивный плеврит, вторичный парапанкреатический абсцесс, острое жидкостное скопление, нагноение послеоперационной раны	16	8	p = 0,040
III b	Кишечный свищ, аррозивное кровотечение, вторичный перитонит	4	7	p = 0,509
IV a	Моноорганная недостаточность (дыхательная, сердечно-сосудистая, почечно-печеночная, система гемостаза, иммунодефицит, энцефалопатия)	17	14	p = 0,617
IV b	Полиорганная недостаточность	11	9	p = 0,595
V	Летальный исход	12 (38,7 %)	8 (25,0 %)	p = 0,286

Из 31 пациента группы «А» осложнения II степени тяжести (требующие специфической фармакотерапии), к которым отнесено состояние SIRS, продолжающееся без перерыва более двух суток в послеоперационном периоде, несмотря на проводимую терапию, зафиксированы у 21 больного, что составило 67,7%. В группе «Б» пациенты с аналогичной клинической картиной составили 37,5 %.

Статистически значимо (точный критерий Фишера 0,040) отличалась частота осложнений, требующих хирургического лечения без общего обезболивания (III а степень тяжести по Clavien-Dindo): в данной группе осложнений анализировали частоту развития реактивного плеврита, парапанкреатического абсцесса, острых жидкостных скоплений. При этом в группе «Б» реактивный плеврит и вторичные парапанкреатические абсцессы развились у 11,0 % больных, а в группе «А» – у 38,0 % пациентов (рис. 7).



**Рисунок 7** – Частота развития хирургических осложнений, не требующих для коррекции общего обезболивания (%)

В случае развития местных инфекционных осложнений или прогрессирования воспалительных изменений мягких тканей в области

парапанкреатической клетчатки и операционного доступа производили этапную хирургическую обработку гнойного очага, некрсеквестрэктомию. В группе «Б» местные осложнения не требовали изменения тактики лечения, то есть после хирургической обработки продолжали активное перфузионно-аспирационное дренирование с использованием разработанного устройства.

В суммарной частоте осложнений III в степени – свищей тонкой и толстой кишок, аррозивных кровотечений и вторичного перитонита – статистически значимых различий между группами не выявлено: они развились у 13,0% больных группы «Б» и 22,0 % больных группы «А» ( $p = 0,509$ ).

**Таблица 6 – Частота развития и эффективность коррекции моно- и полиорганной дисфункции в группах исследования**

Органная дисфункция	Группа сравнения «А» (n = 31)	Исследуемая группа «Б» (n = 32)	Точный критерий Фишера
Дыхательная недостаточность	17	9	$p = 0,041$
Сердечно-сосудистая недостаточность	12	9	$p = 0,430$
Печеночная, почечная недостаточность	8	10	$p = 0,782$
Коагулопатия, тромбэмболические осложнения	5	6	$p = 1,000$
Энтеральная недостаточность	14	13	$p = 0,801$
Пациенты с моно- и полиорганной дисфункцией, купированной менее чем за 48 часов	2	8	$p = 0,046$

Моноорганная недостаточность и полиорганная недостаточность в послеоперационном периоде развивались у пациентов обеих групп с различной

частотой: сердечно-сосудистая недостаточность, печеночно-почечная недостаточность, коагулопатия – без достоверных отличий, а дыхательная недостаточность – у 17 пациентов из 31 в группе «А» и у 9 человек из 32 в группе «Б» (таблица 6).

Суммарная доля больных с зафиксированными жизнеугрожающими осложнениями разной тяжести в виде перистирующей моноорганной или полиорганной дисфункции (IVa и IVb степеней) в группе «Б» была на 27,0 % меньше, чем в группе «А».

Комплексный анализ показателей послеоперационных осложнений показал, что моно- и полиорганная дисфункция купировались в послеоперационном периоде в течение двух суток и меньше в группе «А» у 61,5 % пациентов, а в группе «Б» – у каждого четвертого пациента ( $p = 0,046$ ). С помощью применения активного перфузионно-аспирационного дренирования и санации парапанкреатической области удалось добиться клинически и статистически значимого эффекта: количество пациентов группы «Б», у которых в послеоперационном периоде моно- или полиорганная дисфункция была купирована за 48 часов и менее, составило 8 из 32, а в группе «А» такой эффект в указанный срок удалось получить только у 2 пациентов из 31. Кроме того, тактика с использованием разработанного устройства для проточно-промывного дренирования позволила сократить общие сроки очищения лапаротомной раны с 24 (17; 26) в группе «А» до 18 (14; 21) в группе «Б».

Количество летальных исходов в группе «А» составило 12 из 31, а в группе «Б» – 8 из 32 больных ( $p = 0,286$ ). Причинами смерти в обеих группах были сердечно-сосудистая и печеночно-почечная недостаточность, хирургический абдоминальный сепсис, аррозивное кровотечение. Статистически значимой разницы в частоте непосредственных причин летального исхода между группами не было.

Анализ результатов практического опыта применения предложенного устройства для активного перфузионно-аспирационного трехпросветного дренирования очага гнойно-некротического парапанкреатита показал, что

клинические эффекты обусловлены особенностями его конструкции и режимом использования в лечении. Предложенная дренажная система обеспечивала заданный режим перфузии и аспирации в соответствии с клинической ситуацией, исключала эффект присасывания к окружающим тканям, обеспечивала условия для безопасной замены дренажа без необходимости травматичного вмешательства под общим обезболиванием.

Применение разработанного устройства позволяло легко и безопасно заменить внутреннюю трубку, удалить из просвета основной трубки гематомы, фибрин, девитализированные ткани, свести до минимума количество трудоемких санационных перевязок под наркозом, выбрать разный темп перфузии. В случае необходимости замены дренажной трубки в позднем послеоперационном периоде завальцованный конец основной дренажной трубки позволяет атравматично установить трубку к месту дренирования.

Разъемность конструкции, а именно двухканальная внутренняя трубка и каркасная трубка с закругленным концом, позволяла эффективно санировать гнойные полости, удаляя девитализированные ткани на любом этапе лечения. Закругленный конец каркасной трубки позволяет в случае необходимости провести редренирование по сформированному каналу без повреждений окружающих тканей.

**Клинический пример.** Больная К., 35 лет, история болезни № 2791, 06.05.2016 в экстренном порядке поступила в хирургическое отделение ГКБ № 30 Московского района г. Нижний Новгород. В анамнезе: дважды в течение двух лет проходила консервативное лечение по поводу острого панкреатита. Последний приступ начался 05.05.2016: после нарушения диеты появились интенсивные боли в эпигастральной области, тошнота, рвота, слабость. При поступлении: общее состояние – тяжелое. Тяжелое состояние пациентки усугублялась явлениями сердечно-сосудистой и почечной недостаточности: АД при поступлении 80/50 мм рт. ст., пульс – 112/мин, гемодинамика поддерживалась введением вазопрессоров. Установлен диагноз «Острый панкреатит тяжелой степени», пациентка госпитализирована в отделение

реанимации. Результаты лабораторного обследования при поступлении в стационар: в анализе крови – Hb 165 г/л, Ht 52 %, Le  $11,4 \times 10^9$ /л, амилаза крови 748 ед./л, АлАТ 195 ммоль/л, АсАТ 78 ммоль/л, общий белок 74 г/л, билирубин общий 24,7 мкмоль/л, билирубин прямой 9,6 мкмоль/л, мочевины 11 ммоль/л, креатинин 119 ммоль/л, глюкоза 9,2 ммоль/л.

Инструментальное обследование в течение первых двух суток стационарного лечения дало следующие результаты: по данным УЗИ брюшной полости – поджелудочная железа размером 32x25x28 мм, контуры неровные, эхогенность паренхимы диффузно снижена, Вирсунгов проток не лоцируется, в сальниковой сумке небольшое количество жидкости (до 50 мл); по данным ФГДС – признаки обострения хронического гастрита без признаков атрофии слизистой; на обзорной рентгенограмме брюшной полости – раздутая поперечноободочная кишка, чаш Клойбера и свободного газа нет.

В течение шести суток с момента поступления в стационар проводилась интенсивная терапия в соответствии с «Протоколом лечения острого панкреатита тяжелой степени», рекомендованным Российским обществом хирургов (2014). В результат проведенной терапии купированы явления сердечно-сосудистой и почечной недостаточности, отменена проводимая на протяжении пяти суток инотропная поддержка гемодинамики, нормализовались показатели мочевины и креатинина крови. При этом в общей клинической картине нарастали признаки синдрома системной воспалительной реакции (ССВР): 09.05.2016 – температура тела 37,4 °С, лейкоцитоз  $13,6 \times 10^9$ /л, ЧСС 86/мин, ЧД 18–20/мин; 11.05.2016 – температура тела 38,4 °С, лейкоцитоз  $16,2 \times 10^9$ /л, ЧСС 100/мин, ЧД 18–20/мин; 13.05.2016 – температура тела 38,9 °С, лейкоцитоз  $18,2 \times 10^9$ /л, ЧСС 100/мин, ЧД 22–24/мин.

13.05.2016 в связи с развитием клинической картины инфицированного деструктивного панкреатита пациентка оперирована: произведена верхне-срединная лапаротомия, мобилизация поджелудочной железы, двусторонняя ретроперитонеостомия, санация, дренирование забрюшинной параколической клетчатки, панкреатооментобурсостомия. На операции: в брюшной полости

выпота нет, париетальная и висцеральная брюшина гладкая, блестящая, с множественными очагами стеатонекрозов. Поэтапно произведено вскрытие сальниковой сумки через желудочно-ободочную связку. Париетальная брюшина по верхнему и нижнему краям поджелудочной железы вскрыта. При этом выявлено, что некроз парапанкреатической клетчатки и поджелудочной железы распространяется на хвост, тело и частично головку.

По ходу левого бокового канала вскрыта париетальная брюшина, обнажена параколическая и паранефральная клетчатка со сливающимися очагами некроза серо-черного цвета. Гнойно-деструктивные изменения распространяются книзу до левой подвздошной ямки. Селезеночный изгиб ободочной кишки поэтапно мобилизован и низведен книзу и кнутри, после чего обнажился хвост поджелудочной железы. Нежизнеспособные ткани частично удалены. В область гнойно-некротического парапанкреатита установлена ПАТ-система, через 6 часов с ее помощью начато перфузионно-аспирационное дренирование очага деструкции (рис. 8).



а



б



в

**Рисунок 8** – Плановая этапная некрэксеквестрэктомия (3-и сутки после первичной операции): а – в сальниковой сумке девитализированная парапанкреатическая клетчатка, гнойно-геморрагический экссудат, производится санация, некрэксеквестрэктомия; б – дренажные трубки установлены в сальниковую сумку; в – в каркасную трубку ПАТ-системы установлена двухпросветная перфузионно-аспирационная трубка

Повторные плановые некрсеквестрэктомии произведены 16.05.2016 и 21.05.2016, при этом констатирована положительная динамика в виде уменьшения количества некротизированной клетчатки, появления грануляций. Явления ССВР в послеоперационном периоде сохранялись на протяжении 13–17.05.2016, но после начала использования ПАТ-системы лихорадка, одышка и тахикардия купировались в течение 36 часов. На протяжении послеоперационного периода проводился мониторинг микробного пейзажа и морфофункциональной структуры парапанкреатической жировой клетчатки: посев микрофлоры произвели 13.05, 16.05, 19.05, 21.05, 25.05, 27.05, 02.06.2016. Забор образцов парапанкреатической жировой ткани для анализа динамики их структуры провели 13.05.2016 (до начала дренирования парапанкреатической области) и 21.05.2016 (через 8 суток применения ПАТ-системы дренирования парапанкреатической области) (рис. 9).



а



б

**Рисунок 9** – Восьмые сутки послеоперационного периода, пациентка в отделении реанимации: а – общий вид функционирующей ПАТ-системы, б – образцы секвестрированной парапанкреатической клетчатки, удаленной из очага деструкции на 8-е сутки послеоперационного периода

На 4-е сутки после первой операции 16.05.2016 был получен результат бактериологического исследования отделяемого из брюшной полости – в посевах кишечная палочка (*E. coli*) –  $10^7$  КОЕ / мл, устойчивая к цефтриаксону и

цефтазидиму (продуцент бета-лактамаз-расширенного спектра – БЛРС) и ципрофлоксацину; чувствительная – к амоксициллину/клавуланату, цефоперазону/сульбактаму, амикацину, карбапенемам. Антибактериальная терапия продолжена в прежнем режиме.

Результаты динамического микробиологического исследования отделяемого из гнойно-некротического очага брюшной полости:

21.05.2016: *Proteus mirabilis* –  $10^8$  КОЕ/мл, чувствительность к имипенему, цефоперазон/сульбактаму; устойчивость к амоксициллину/клавуланату, цефотаксиму и цефтазидиму (продуцент БЛРС), амикацину, гентамицину, доксициллину, ципрофлоксацину.

25.05.2016: *Klebsiella pneumoniae* –  $10^7$  КОЕ/мл, чувствительность к имипенему; устойчивость к амоксициллину/клавуланату, цефотаксиму и цефтазидиму (продуцент БЛРС), цефоперазон/сульбактаму, амикацину и гентамицину, ципрофлоксацину, доксициллину. *Acinetobacter baumannii* – чувствительность к колистину; устойчивость к цефоперазону/сульбактаму, цефепиму, цефтазидиму, амикацину и гентамицину, ципрофлоксацину, доксициклину, имипенему, меропенему.

27.05.2016: *Pseudomonas aeruginosae* –  $10^8$  КОЕ/мл, умеренная чувствительность к имипенему; устойчивая к пиперациллину/тазобактаму, цефепиму, цефтазидиму, цефоперазону/сульбактаму, амикацину и гентамицину, ципрофлоксацину.

02.06.2016: *Acinetobacter baumannii* –  $10^8$  КОЕ/мл, чувствительность к цефоперазону/сульбактаму, имипенему, меропенему; устойчивость к цефтазидиму, амикацину, ципрофлоксацину.

Анализ результатов антибиотикорезистентности штаммов, вызывающих и поддерживающих инфекционный процесс в условиях применения ПАТ-системы, позволяет сделать заключение, что на фоне проводимого перфузионно-аспирационного дренирования не отмечается существенных изменений в спектре антибиотикочувствительности энтеробактерий (*Proteus mirabilis* и *Klebsiella pneumonia* являются продуцентами бета-лактамаз

расширенного спектра, но при этом сохраняют чувствительность к карбапенемам). В процессе лечения происходит смена возбудителя, колонизирующего ткани в области некротического очага в забрюшинной клетчатке. Необходимо отметить, что в условиях постоянной работы дренажной системы на фоне колонизации забрюшинной клетчатки патогенными микроорганизмами отмечается положительный клинический эффект в виде купирования ССВР. Наличие рядом расположенного очага кишечных микроорганизмов (в поперечной ободочной кишке) с возможностью их транслокации не позволяет рассчитывать на то, что можно добиться стерильности операционного поля. Однако, по всей видимости, промывание тканей при помощи разработанной дренажной конструкции препятствует переходу микроорганизмов из состояния колонизации к инфекционному процессу. Микроорганизмы не успевают запустить процесс жизнедеятельности и размножения внутри тканей, о чем косвенно свидетельствует достаточно частая смена высеваемых при бактериологическом исследовании штаммов. При этом отмечается выраженная местная динамика: очищение раны, «уплотнение» некротических тканей.



а



б

**Рисунок 10** – Динамика заживления раны: а – 12 суток после первичной операции; б – 22-й день послеоперационного периода: отделяемое из раны скудное, серозное, рана гранулирует

Последняя санационная релапаротомия выполнена 21.05.2016. ПАТ-дренаж удален из оментобурсостомы 02.06.2016: к этому времени поджелудочная железа и парапанкреатическая клетчатка очищены от некрозов (рис. 10), грануляциями сформирована полость вокруг хвоста железы, практически купировано активное гнойное воспаление в парапанкреатической клетчатке. Общая длительность дренирования составила 20 дней.

### **3.2. Результаты микробиологических и морфологических исследований очага деструкции**

При анализе результатов 217 микробиологических исследований в 22 случаях (10,1 %) рост микрофлоры отсутствовал. На 195 посевах отмечен рост микрофлоры, в 114 исследованиях (58,5 %) выделена монокультура, в 81 (41,5%) – микробные ассоциации. Двухкомпонентные микробные ассоциации выделены в 54 (27,7 %), трехкомпонентные – в 28 (14,4%), четырехкомпонентные – в 2 пробах (1,0%). Всего идентифицировано 314 культур (таблица 7).

В общей структуре патогенов преобладали грамотрицательные бактерии, доля которых составила 222 (70,7 %) штамма: из них 112 (35,7 %) штамма представлены энтеробактериями и 101(32,1 %) штамм – неферментирующими глюкозоокисляющими бактериями (НГОБ). Совокупная доля грамположительных микроорганизмов составила 92 штамма (29,3 %), среди которых преобладали энтерококки – 46 штаммов (14,6 %).

Различий в группах по признаку архитектоники микробного пейзажа не выявлено. Принципиальные различия в характере возбудителей наблюдались при изучении видового состава микроорганизмов, выделенных при первом оперативном вмешательстве в сравнении с последующими динамическими исследованиями. Установлено, что основным иницирующим этиологическим фактором панкреатогенного инфекционного процесса явилась автохтонная флора, основную часть которой составили грамотрицательные бактерии –

прежде всего представители семейства *Enterobacteriaceae*. Грамположительная флора выявлена в 50 (67,6%) первичных исследований, при этом преобладающими агентами явились возбудители рода энтерококков, в частности, *Enterococcus faecalis* 28 (37,8%), *Enterococcus faecium* 9 (12,2 %). Микробные ассоциации найдены в 10 из 63 случаев (15,9 %) при первом посеве раневого отделяемого. Результаты исследования чувствительности к антибиотикам выявили достаточно высокую активность цефалоспоринов II – III поколения, фторхинолонов и аминогликозидов среди наиболее актуальной группы иницирующей микрофлоры – семейства *Enterobacteriaceae*.

**Таблица 7 – Этиоструктура возбудителей гнойных осложнений инфицированного панкреонекроза**

Вид микрофлоры	Количество культур					
	Всего:		Иницирующая флора		Исследования в динамике лечения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Грамположительная флора	92	29,3	50	67,6	42	17,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	18	5,8	4	5,4	14	5,8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9	2,9	2	2,7	7	2,9
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	7	2,2	1	1,4	6	2,5
<i>Enterococcus faecalis</i>	34	10,8	28	37,8	6	2,5
<i>Enterococcus faecium</i>	12	3,8	9	12,2	3	1,3
Другие грамположительные	12	3,8	6	8,1	6	2,5
Грамотрицательная флора	222	70,7	24	32,4	198	82,5
<i>E. coli</i>	35	11,2	11	14,8	24	10
<i>Proteus spp.</i>	18	5,7	2	2,7	16	6,7
<i>Klebsiella spp.</i>	46	14,7	10	13,5	36	15
Прочие энтеробактерии	13	4,1	1	1,4	12	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	65	20,7	0	0	65	27,1
<i>Acinetobacter spp.</i>	24	7,6	0	0	24	10
Прочие НГОБ*	12	3,8	0	0	12	5
Другие грамотрицательные	9	2,9	0	0	9	3,7
Итого:	314	100	74	100	240	100

\*НГОБ – неферментирующие глюкозоокисляющие бактерии, включающие представителей трех родов: *Pseudomonas*, *Flavimonas* и *Acinetobacter*

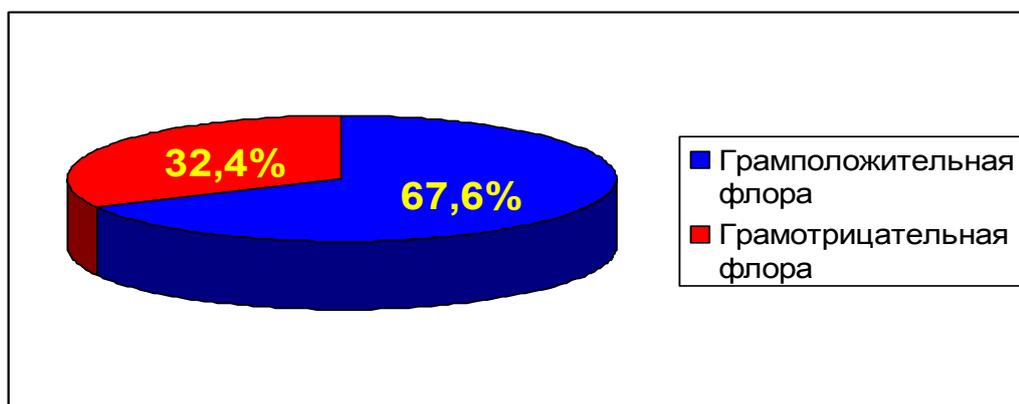
Так, чувствительность *E. coli* сохранялась к цефуроксиму (80,0%), цефтриаксону (76,0%), амикацину (80,0 %), ципрофлоксацину (76,0%), офлоксацину (100 %).

В процессе лечения инфицированных ран были выполнены 164 микробиологических исследования отделяемого из ран, выделены 240 культур микроорганизмов. Отмечено нарастание микробных ассоциаций по сравнению с первичным исследованием – всего ассоциаций выявлено 74 из 241 посева (30,7%)  $p = 0,012$ , при этом двухкомпонентных ассоциаций было 44, трехкомпонентных – 28, четырехкомпонентных – 2. При динамическом исследовании в микробиологическом пейзаже отделяемого из ран среди грамотрицательных микроорганизмов начали преобладать НГОб: *Pseudomonas aeruginosa* 65 (27,1 %), *Acinetobacter* spp. 24 (10 %). Наряду с ними присутствовали: *Klebsiella* spp. (15,0 %), *E. coli* (10,0 %), *Proteus* spp. (6,7 %). На 1-е сутки после оперативного вмешательства, санации гнойного очага и начала дренирования микробная обсемененность раневого отделяемого была значительно выше критической ( $Me [Q_1; Q_3]$ )  $1,5 \times 10^9 [3,4 \times 10^6; 2,1 \times 10^{11}]$  КОЕ/мл в контрольной группе и  $2,4 \times 10^8 [2,9 \times 10^6; 6,1 \times 10^{11}]$  КОЕ/мл в основной ( $p > 0,05$ ). Поскольку из отделяемого чаще выделялись грамотрицательные микроорганизмы, то можно предположить, что именно они являлись доминирующим этиологическим фактором гнойно-воспалительного процесса (рис. 11).

Если в начале лечения в раневом отделяемом преобладали представители типичной грамотрицательной кишечной флоры (32,4 %), а среди грамположительных микроорганизмов преобладающими агентами являлись возбудители рода энтерококков, в частности, *E. faecalis* – 37,8%, *E. faecium* – 12,2%, то в динамике отмечено увеличение доли госпитальных, антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. Так, через трое суток после начала лечения в 52,0 % случаев основной, и в 48,0% случаев группы сравнения пациентов раневое отделяемое оказывалось контаминированным госпитальными антибиотикорезистентными штаммами. В структуре

грамположительных микроорганизмов через 5–10 суток лечения полуоткрытым методом начали доминировать *Staphylococcus* spp. (11,2%). Отмечено присутствие в ассоциациях *Enterococcus* spp. (3,8 %). При анализе повторных результатов микробиологических исследований, полученных в процессе лечения, выявлено, что уже к 5-м суткам течения раневого процесса в 90,0% случаев (47/52) произошла смена иницирующей флоры на антибиотикорезистентные госпитальные штаммы (рис. 12).

Среди приоритетных *Enterobacteriaceae* наиболее высокий уровень резистентности выявлен у штаммов *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae*, в первую очередь к цефалоспорином.

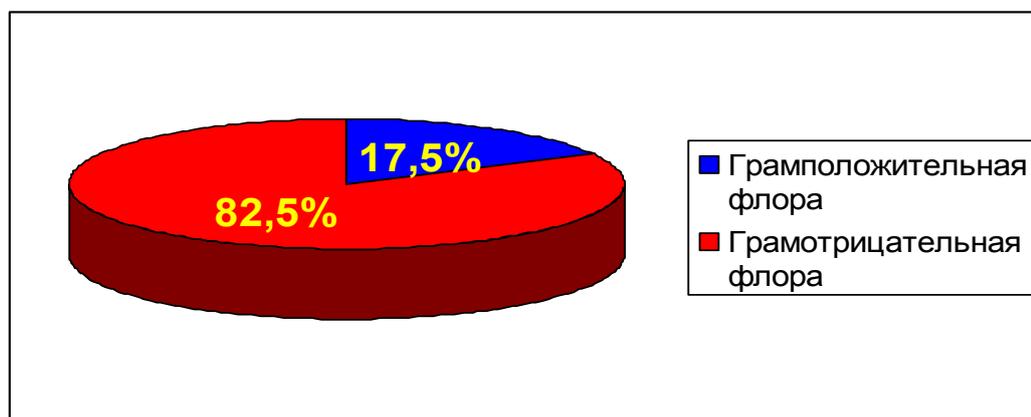


**Рисунок 11** – Доля грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов при первом посеве

Из препаратов этой группы наибольшей активностью обладал цефтазидим (100 %), наименьшая чувствительность отмечена к цефтриаксону (64,0 %). Сохранялась достаточно высокая чувствительность к фторхинолонам: ципрофлоксацин – 77,0 %, офлоксацин – 100 %. Карбапенемы (меропенем и имипенем) в 96,0 % случаев были активны в отношении *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae*.

В структуре грамположительной флоры в процессе лечения происходило нарастание частоты встречаемости *Staphylococcus* spp. и, напротив, снижение

*Enterococcus* spp. При повторных микробиологических исследованиях выявлена устойчивость 60,0 % штаммов *Staphylococcus* spp. к оксацилину, что является признаком резистентности ко всему классу  $\beta$ -лактамовых антибиотиков. Все оксацилиноустойчивые штаммы *Staphylococcus* spp. были чувствительны к ванкомицину и офлоксацину.



**Рисунок 12** – Доля грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов при динамическом микробиологическом исследовании

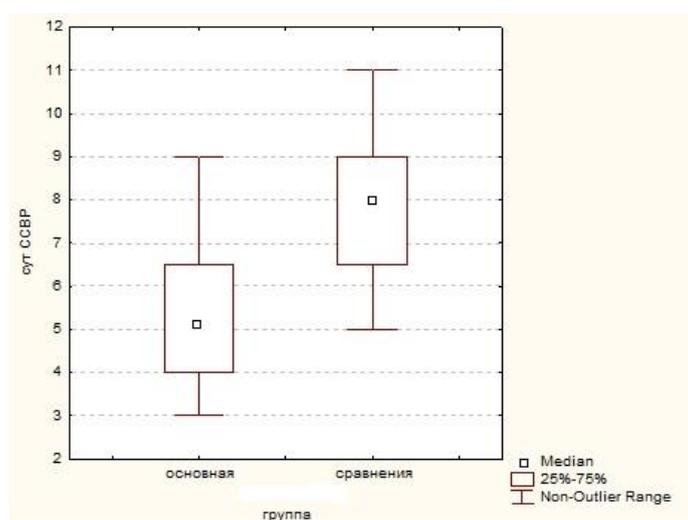
Число антибиотиков, активных в отношении штаммов неферментирующих грамотрицательных бактерий, было достаточно ограниченным. Отмечен высокий уровень резистентности *Pseudomonas aeruginosa* к цефалоспорином: цефтриаксон – 50,0 %, цефипим – 35,0 %, низкой оказалась активность карбапенемов (имипинем – 80,0 %) и ципрофлоксацина – 50,0 %.

На 5-е сутки после оперативного вмешательства, санации гнойного очага и начала дренирования микробная обсемененность раневого отделяемого сохранялась выше критического уровня в обеих группах: (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])  $2,3 \times 10^8$  [ $4,6 \times 10^5$ ;  $4,5 \times 10^{11}$ ] КОЕ/мл в группе сравнения и  $6,3 \times 10^8$  [ $3,7 \times 10^6$ ;  $5,4 \times 10^{11}$ ] КОЕ/мл – в основной (p > 0,05).

Клинически значимый эффект от лечения с использованием ПАТ-дренирования, проведенного в соответствии с исследованием микрофлоры,

заклучался в сокращении сроков купирования системной воспалительной реакции с (Me Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>) 8 (6,5; 9) до 5 (4; 6,5) суток ( $p = 0,0003$ ) (рис. 13).

Таким образом, на основании анализа данных бактериологических исследований можно констатировать, что в процессе лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (в основном это пациенты, у которых имелся распространенный характер поражения поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки, для которых было необходимо использовать режимы оперативного вмешательства «по требованию» или «по программе»), на фоне проводимого лечения менялась структура микрофлоры.



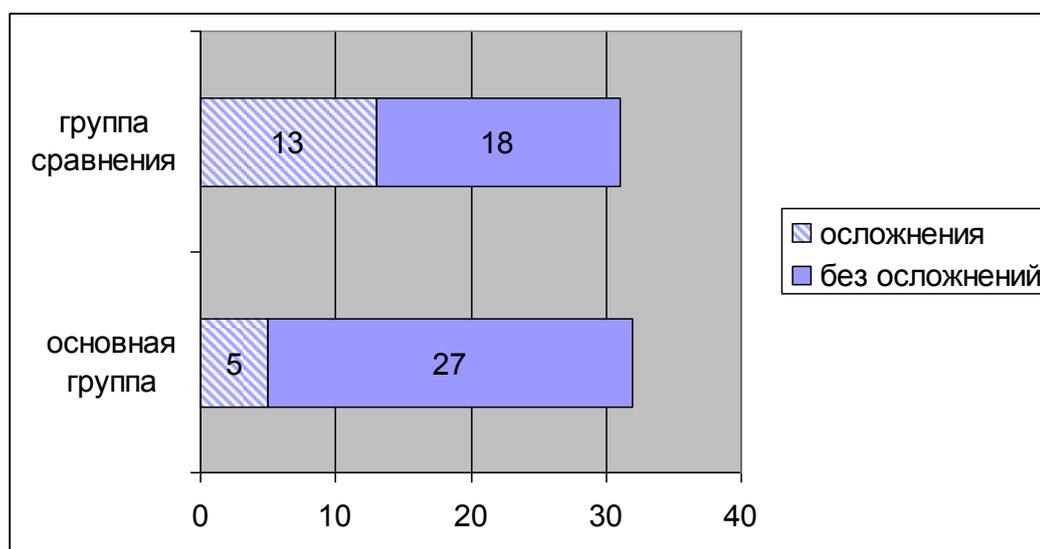
**Рисунок 13** – Сроки купирования ССВР в двух группах пациентов

Наиболее частым местным инфекционным осложнением было прогрессирование воспалительных изменений мягких тканей в области парапанкреатической клетчатки и операционного доступа – у 5 пациентов из 32 в основной группе и у 13 из 31 в группе сравнения ( $p = 0,027$ ) – рис. 14.

Учитывая исходную обсемененность раневых поверхностей у пациентов обеих групп, снижение количества случаев нагноительных процессов в основной группе можно расценить как результат влияния единственного фактора, определяющего различия в группах – способа дренирования гнойно-некротического очага. При статистическом анализе риска местных инфекционных осложнений выявлено, что абсолютный риск в основной группе

составил 0,156, в группе сравнения – 0,419; относительный риск составил 2,7. Нижняя граница 95% доверительного интервала – 1,09, верхняя – 6,64. Показатель относительного риска свидетельствует о наличии прямой связи между способом дренирования гнойно-некротического очага и развитием местного инфекционного процесса. У пациентов с традиционным способом дренирования гнойно-некротические осложнения наблюдаются в 2,7 раза чаще, чем при перфузионно-аспирационном дренировании. Уровень статистической значимости данной взаимосвязи соответствует  $p < 0.05$ , так как 95% ДИ не включает в себя единицу.

В этом случае производили этапную хирургическую обработку гнойного очага, некрэксвестрэктомию. В основной группе местные осложнения не привели к изменению тактики лечения, то есть после хирургической обработки продолжали активное проточно-промывное дренирование с использованием разработанного устройства. Кроме того, тактика с использованием разработанного устройства для проточно-промывного дренирования позволила сократить общие сроки очищения раны с (Me Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>) 24 суток (17; 26) в группе сравнения до 18 (14; 21) в основной ( $p = 0,01$ ).

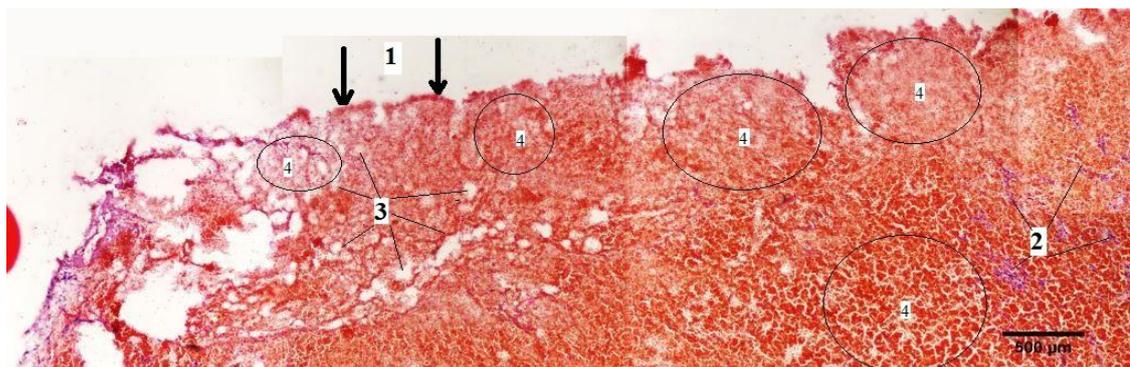


**Рисунок 14** – Частота местных инфекционных осложнений в области парапанкреатической клетчатки и операционного доступа

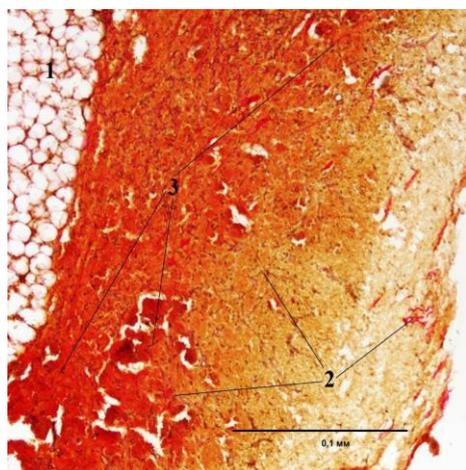
Не выявлено различий в спектре микрофлоры и антибиотикорезистентности в зависимости от локализации гнойного очага при панкреонекрозе. Различий в динамике качественного состава микрофлоры в зависимости от способа дренирования гнойного очага также не выявлено. В то же время выявлены различия в клиническом течении контаминированных госпитальной микрофлорой ран. Наиболее частым местным инфекционным осложнением было прогрессирование воспалительных изменений мягких тканей в области парапанкреатической клетчатки и операционного доступа – у 5 пациентов из 32 (16,0 %) в основной группе и у 13 из 31 (42,0 %) – в группе сравнения ( $p = 0,027$ ). В этом случае производили этапную хирургическую обработку гнойного очага, некрсеквестрэктомию. В основной группе местные осложнения не привели к изменению тактики лечения, то есть после хирургической обработки продолжали активное проточно-промывное дренирование. Кроме того, тактика с использованием перфузионно-аспирационного дренирования позволила сократить общие сроки очищения раны с (Me  $Q_1$ ;  $Q_3$ ) 23 (18; 26) в группе сравнения до 18 (13; 21) в основной ( $p = 0,01$ ).

**Гистологическое исследование** клетчатки, удаленной из очага воспалительной деструкции, показало, что в структуре парапанкреатической жировой ткани у пациентов исследуемых групп «А» и «Б» определялись качественные и количественные отличия. В обеих группах в воспаленной парапанкреатической клетчатке под действием разных видов дренирования развивались стереотипные морфофункциональные изменения: выраженные нарушения кровообращения, дистрофия и некробиоз адипоцитов (рис. 15–17).

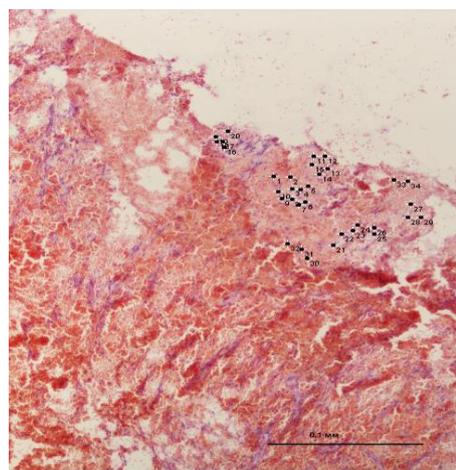
При этом, в группе «А» микроструктура удаленной ткани характеризовалась наличием сливающихся участков некроза, распространенных по всей поверхности ткани, соприкасавшейся с внешней средой (тампоном Пенроза).



а



б



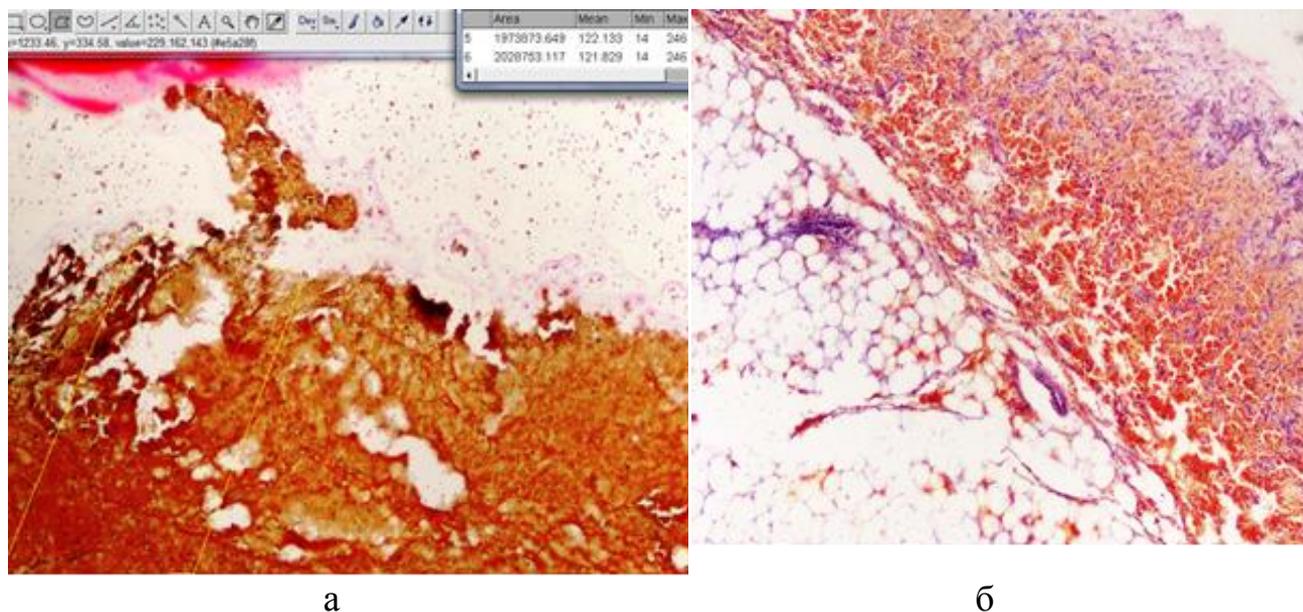
в

**Рисунок 15** – Микропрепарат парапанкреатической ткани, удаленной после дренирования тампоном Пенроза (группа «А»): а – панорамное микрофото поверхности (1) секвестра: 2 – участки сохранившейся стромы; 3 – адипоциты; 4 - сливные участки некроза (окраска гематоксилином-эозином, размер бара – 0,5 мм); б – микрофото участка некротизированной жировой клетчатки с геморрагическим пропитыванием (окраска по Ван Гизону, размер бара 0,1 мм, х40): 1 – адипоциты; 2 – волокна междольковой соединительной ткани; 3 – некроз; в – ткань секвестра с полиморфноклеточной инфильтрацией (окраска гематоксилином-эозином, размер бара 0,1 мм, х40)

В участках жировой некротизированной ткани определялись: потеря волокнистой структуры соединительной ткани, превращение коллагеновых и эластических волокон в сплошную гомогенную массу (рис. 15 а, б), геморрагическое пропитывание рыхлой соединительной ткани и жировой

паренхимы, тромбирование регионарных микрососудов, выраженная полиморфно-клеточная инфильтрация.

На большей части поверхности удаленных некротизированных тканей определялся струп, состоящий из деструктурированных гомогенных фрагментов разного размера. В жировой ткани вокруг участков фиброза наблюдались васкулит с выраженной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией стенок сосудов и периваскулярных зон, краевое стояние нейтрофилов (рис. 15 в).



**Рисунок 16** – Микрофото поверхностного участка секвестра у пациента группы «А»: а – поверхность микропрепарата с выделенным сектором: выраженная полиморфноклеточная инфильтрация, сливные участки некроза (окраска по Ван Гизону, x100); б – микропрепарат участка жировой ткани: в прилежащих к тампону участках ткани инфильтрация, некроз, в глубжележащих участках – адипоциты (окраска гематоксилином-эозином, x100).

Анализ количественного соотношения компонентов парапанкреатической жировой ткани в группе «А» показал следующее (таблица 8). Волокна междольковой соединительной ткани в зоне непосредственного контакта парапанкреатической ткани с тампоном составляли от 2,98 до 9,11 % объема микропрепарата (Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>] – 5,58 [3,88; 6,05]). Объем деструктурированной

паренхимы жировой клетчатки у пациентов группы «А» в 7,9 раза превышал строму и составлял (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]) 44,57 [41,16; 51,55] % от общего объема ткани.

При этом в поверхностных тканях на глубине до 2 мм, контактирующих с тампоном, установленным в оментобурсостому, волокна стромы жировой ткани и ее паренхима были выражены в наименьшей степени, а преобладали участки деструктурированной некротизированной паренхимы с выраженной нейтрофильной инфильтрацией (рис. 16).

**Таблица 8** – Количественные характеристики микропрепаратов парапанкреатической ткани в группе «А» (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>], n = 21)

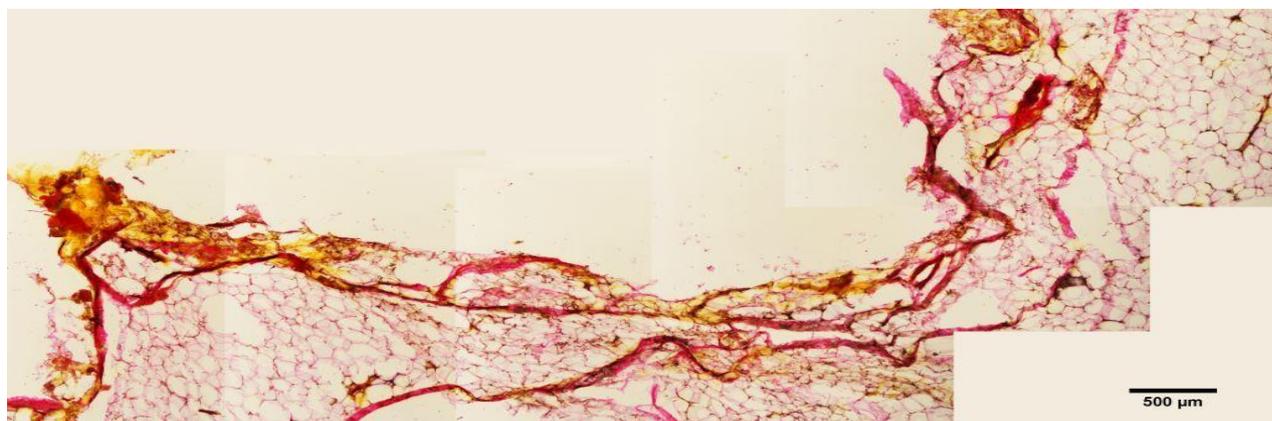
Название характеристики	Значение	Размерность
Объемная плотность волокон междольковой соединительной ткани	5,58 [3,88; 6,05]	% от объема ткани исследованного участка микропрепарата
Объемная плотность паренхиматозной жировой ткани (адипоцитов)	44,57 [41,16; 51,55]	
Объемная плотность деструктурированной ткани	46,22 [35,64; 56,07]	

Объемная плотность деструктурированной (некротизированной) жировой ткани в парапанкреатической клетчатке у пациентов группы «А» составляла (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]) 46,22 [35,64; 56,07].

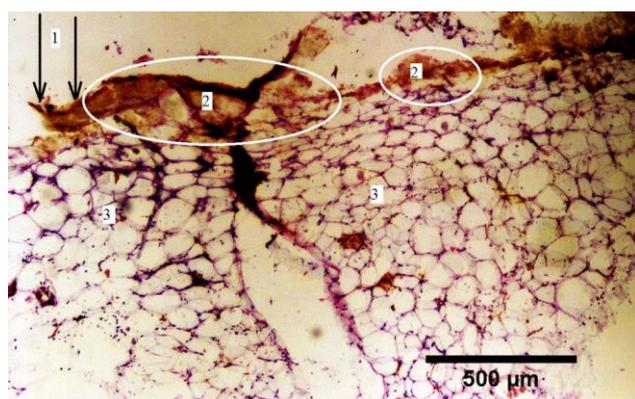
В группе «Б» в микроструктуре ткани, удаленной из парапанкреатической области во время санации очага деструкции, также наблюдали участки некроза, полиморфноклеточную инфильтрацию, выраженные микрососудистые нарушения. Однако по некоторым параметрам выраженность этих процессов качественно и количественно статистически значимо отличалась в сравнении с группой «А».

Как и в группе «А», некротизированные участки ткани характеризовались потерей волокнистой структуры соединительной ткани, превращением коллагеновых и эластических волокон в сплошную гомогенную массу, геморрагическим пропитыванием рыхлой соединительной ткани и жировой

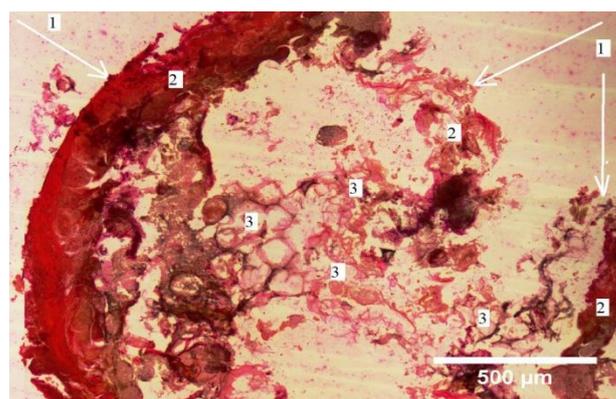
паренхимы, тромбированием регионарных микрососудов, полиморфноклеточной инфильтрацией (рис. 17 а). Однако некротизированные участки ткани не составляли крупных массивов, не покрывали поверхность препарата на всю длину и встречались лишь фрагментарно.



а



б



в

**Рисунок 17** – Микрофото препарата парапанкреатической жировой ткани с участками некроза, удаленного после дренирования ПАТ-системой (группа «Б»): а – панорамное микрофото поверхности удаленного секвестра с единичным и участками некроза и выраженным сосудисто-стромальным компонентом (окраска по Ван Гизону, размер бара – 0,5 мм); б – микрофото поверхности (1) участка секвестрированной ткани с локальными участками некроза (2), паренхимой (3) (гематоксилин-эозин; размер бара 0,5 мм); в – микрофото секвестра: жировая паренхима (3) прилежит к поверхности (1) вместе с локальными участками некроза (2) (окраска по Ван Гизону, размер бара 0,5 мм)

В то же время сосудисто-стромальный компонент ткани был резко выражен и на большинстве участков исследованных образцов ткани преобладал над паренхиматозной составляющей (адипоцитами) и массивами некротизированных тканей. Объемная плотность соединительно-тканых волокон и сосудов в группе «Б» составила  $16,22 \pm 3,45$  % [11,42; 19,75]. При этом в поверхностно расположенных тканях, контактирующих с ПАТ-системой, установленной в оментобурсостому, относительный объем эластических и коллагеновых волокон, стромы и сосудов жировой ткани был выражен в наибольшей степени (рис. 17 б).

Качественный и количественный сравнительные анализы выраженности некротических изменений, полиморфноклеточной инфильтрации, соотношения паренхиматозного и сосудисто-стромального компонентов представлены в таблице 9.

Сравнительный анализ морфометрических данных показал, что в парапанкреатической ткани у пациентов группы «А» статистически значимо в 3,2 раза ( $p \leq 0,05$ ) выше объемная плотность некротизированных тканей, чем в образцах тканей пациентов группы «Б». При этом в тканях пациентов группы «Б» в 2,9 раза достоверно выше объемная плотность сосудов и стромы жировой ткани, чем в препаратах, забранных для исследования у пациентов группы «А».

Результаты гистологического исследования подтвердили гипотезу о том, что в микроструктуре парапанкреатической жировой ткани, находящейся в очаге гнойно-некротической деструкции и подвергающейся различным способам дренирования и некрэктомии, существенно отличается в параметрах соотношение сосудисто-стромального и паренхиматозного компонентов.

Технические возможности современной световой микроскопии, ее разрешение и технология изготовления препаратов не позволяют оценить нативную структуру тканей на более высоком уровне визуализации. Исследование микроструктуры деструктурированной парапанкреатической жировой ткани, удаленной из очага деструкции у пациентов с панкреонекрозом, показало, что ОКТ способна обеспечить высокое качество изображения

нативной (нефиксированной в формалине) жировой парапанкреатической ткани с участками воспалительной деструкции и некроза.

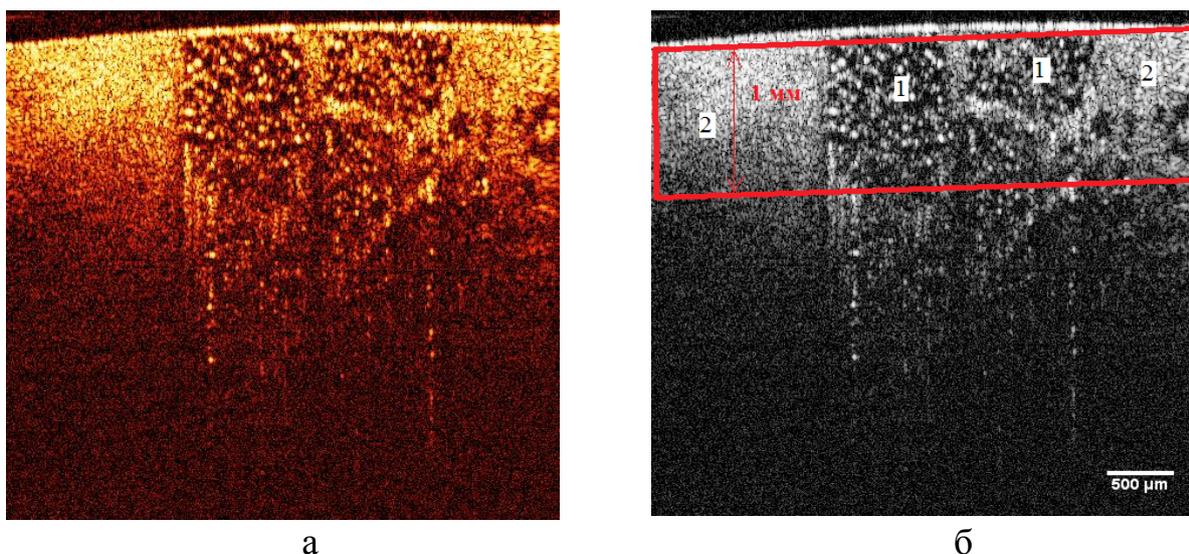
**Таблица 9** – Количественный и качественный сравнительный анализ особенностей микроструктуры парапанкреатической клетчатки у пациентов групп «А» и «Б»

Характеристики микроструктуры ткани	Группа «А»	Группа «Б»	U-критерий Манна – Уитни
Объемная плотность участков некротизированных тканей	46,22 ± 12,84 % [35,64; 56,07]	14,37 ± 3,79 % [11,50; 19,22]	50; p ≤ 0,05
Объемная плотность сосудисто-стромального компонента ткани	5,58 ± 0,22 % [3,88; 6,05]	16,22 ± 3,45 % [11,42; 19,75]	4; p ≤ 0,01
Полиморфно-клеточная инфильтрация	Выражена значительно в слоях ткани, непосредственно подлежащих некрозу	Выражена умеренно, равномерно	–
Острые микрососудистые нарушения	Некроз сосудистой стенки, тромбы, геморрагическое пропитывание	Отек, микротромбы	–
Характеристики микроструктуры ткани	Группа «А»	Группа «Б»	U-критерий Манна – Уитни
Объемная плотность участков некротизированных тканей	46,22 ± 12,84 % [35,64; 56,07]	14,37 ± 3,79 % [11,50; 19,22]	50; p ≤ 0,05
Объемная плотность сосудисто-стромального компонента ткани	5,58 ± 0,22 % [3,88; 6,05]	16,22 ± 3,45 % [11,42; 19,75]	4; p ≤ 0,01
Полиморфно-клеточная инфильтрация	Выражена значительно в слоях ткани, непосредственно подлежащих некрозу	Выражена умеренно, равномерно	–
Острые микрососудистые нарушения	Некроз сосудистой стенки, тромбы, геморрагическое пропитывание	Отек, микротромбы	–

Микроструктура нативной парапанкреатической клетчатки, исследованная при помощи ОКТ, как и микроструктура жировой клетчатки,

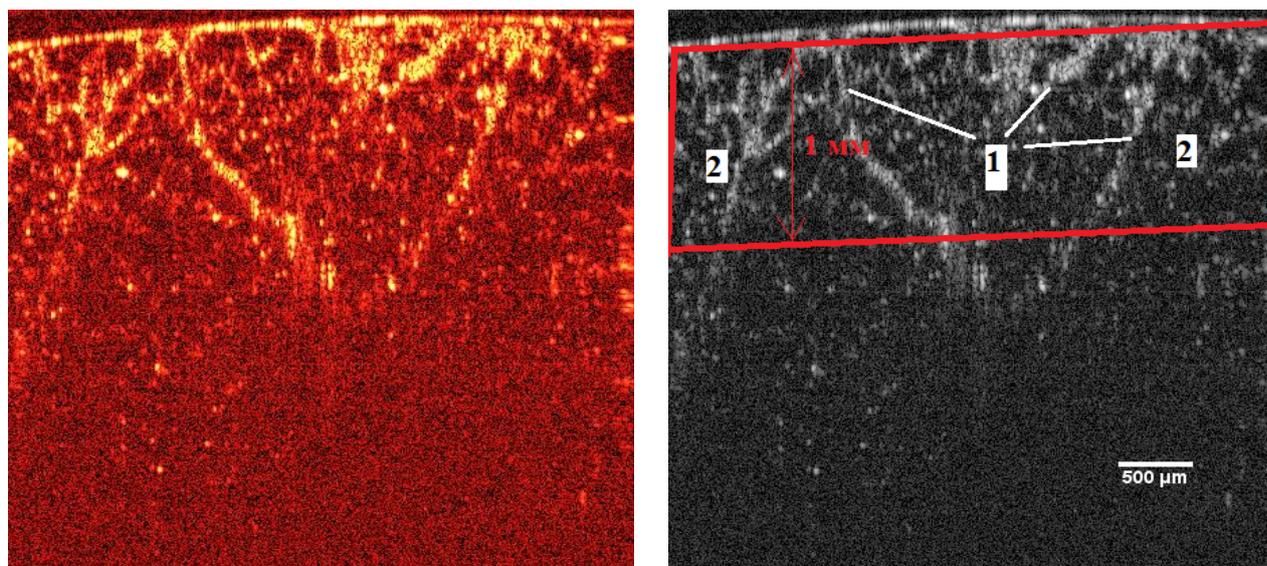
установленная при гистоморфометрическом исследовании, в группах «А» и «Б» отличалась.

В группе «А» оптическая плотность ткани на глубине 1 мм от поверхности, прилегающей к тампону, составила  $Me [Q_1; Q_3] 92,24 [82,77; 96,22]$  пикс. Протяженность разряженных участков ткани, характерных для паренхиматозной составляющей (адипоциты), по длине поверхности препарата составляла от 12,55 до 36,85 % (рис. 18).



**Рисунок 18** – ОКТ – изображение поверхности жировой парапанкреатической ткани, удаленной из очага деструкции (группа «А»): а – исходное ОКТ-изображение; б – преобразованное для морфометрического анализа ОКТ-изображение (8-bit), выделен участок поверхности ткани глубиной 1 мм: 1 – паренхима жировой ткани; 2 – участки деструктурированной ткани (бар 0,5 мм)

Сопоставление гистологического исследования препаратов и данных ОКТ участков жировой ткани позволило заключить, что некротизированная парапанкреатическая ткань на ОКТ-изображении характеризовалась значительно большей плотностью, чем «пористая» ячеистая структура жизнеспособной жировой ткани (рис. 18, 19).



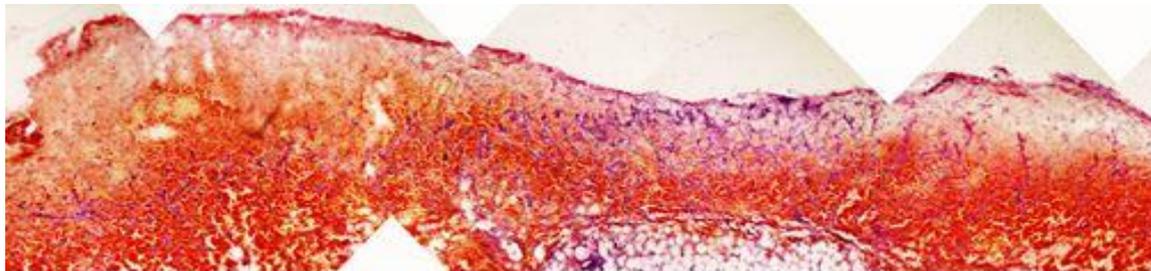
**Рисунок 19** – ОКТ-изображение поверхности жировой парапанкреатической ткани, удаленной из очага деструкции после 8 суток ПАТ-дренирования (группа «Б»): а – исходное ОКТ-изображение; б – преобразованное для морфометрического анализа ОКТ-изображение (8-bit), выделен участок поверхности ткани глубиной 1 мм: 1 – стромальный компонент ткани; 2 – участки паренхиматозной составляющей жировой ткани (бар 0,5 мм)

Микроструктура препарата нативной (нефиксированной в формалине) парапанкреатической жировой ткани достаточно точно отображалась на ОКТ-изображениях, причем, по данным ОКТ возможно было судить не только о наличии некроза и выраженности его в каждом конкретном участке исследуемой ткани, но и определять количественно характеристики, различающиеся в группах «А» и «Б» (рис. 15, 16).

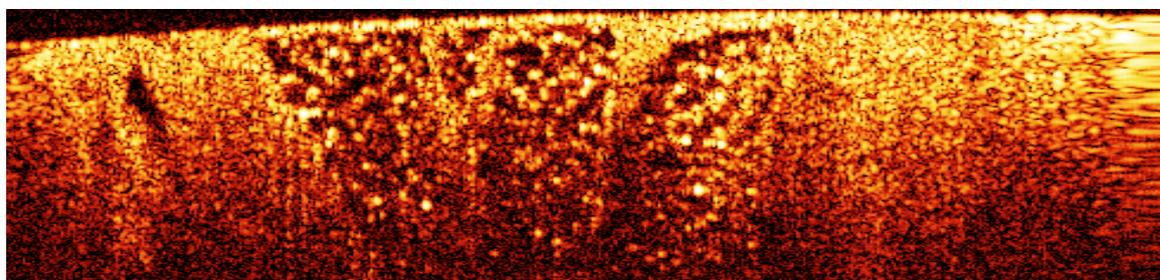
Необходимо отметить, что в некротизированной жировой ткани, несмотря на однородную в целом структуру ее на ОКТ-изображении, визуализировались четко определяемые морфологические феномены, наличие которых было подтверждено последующим прецизионным гистологическим исследованием препарата.

Установлено, что микроструктура некротизированной парапанкреатической жировой ткани, подвергнутой *in vivo* (во время лечения

пациента) воздействию активной проточно-аспирационной системы, отличается от микроструктуры некротизированной жировой ткани у пациентов с пассивным дренированием наличием объективно определяемых при ОКТ признаков (рис. 20).



а



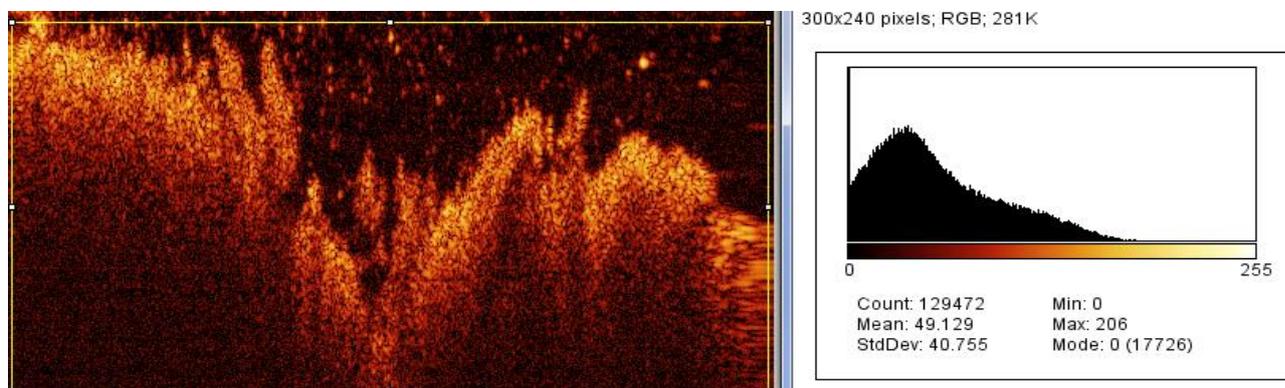
б

**Рисунок 20** – Отличия в визуальных характеристиках жизнеспособной паренхимы жировой ткани и участка некротизированной ткани по данным гистологического исследования и ОКТ (группа «А»): а – микропрепарат, окраска гематоксилином – эозином; б – ОКТ-изображение данного участка ткани

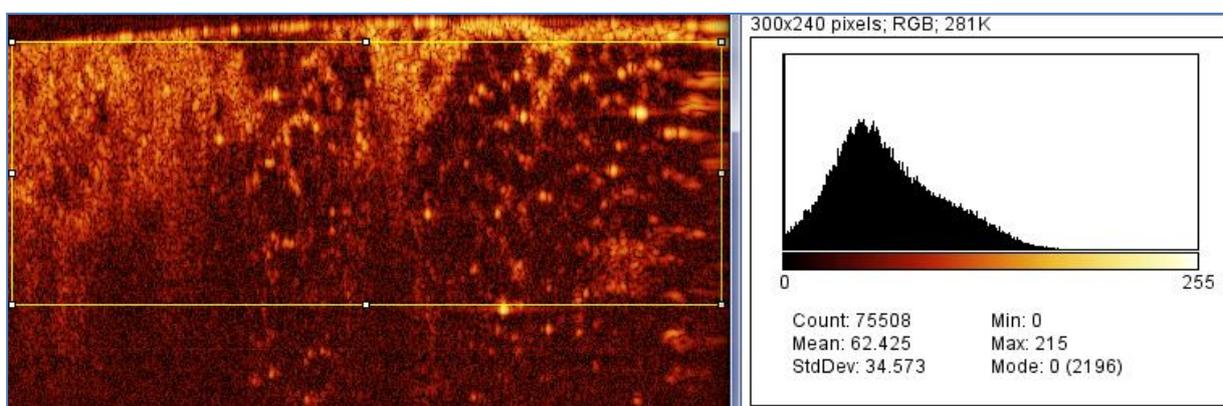
В результате исследования некротизированных тканей установлено, что ткани, подвергнутые активному воздействию (группа «Б»), демонстрировали более выраженные изменения структуры, чем ткани, помещенные в условия пассивного дренирования (группа «А»). В 14 из 22 образцов тканей, подвергнутых активному воздействию, зафиксировано появление пустот – «вакуолей» размером от 22 до 57 микрон. В то же время в тканях с пассивным дренированием «вакуоли» зафиксированы только в 4 образцах из 21.

Существенным отличием в ОКТ-изображениях между группами «А» и «Б» были внешние контуры исследованных тканей. В группе «А» внешний

контур препарата в большинстве случаев представлял собой ровную линию, в то же время в группе «Б» контуры препарата были неровными, «рваными», в виде «языков пламени» (рис. 21, 22).



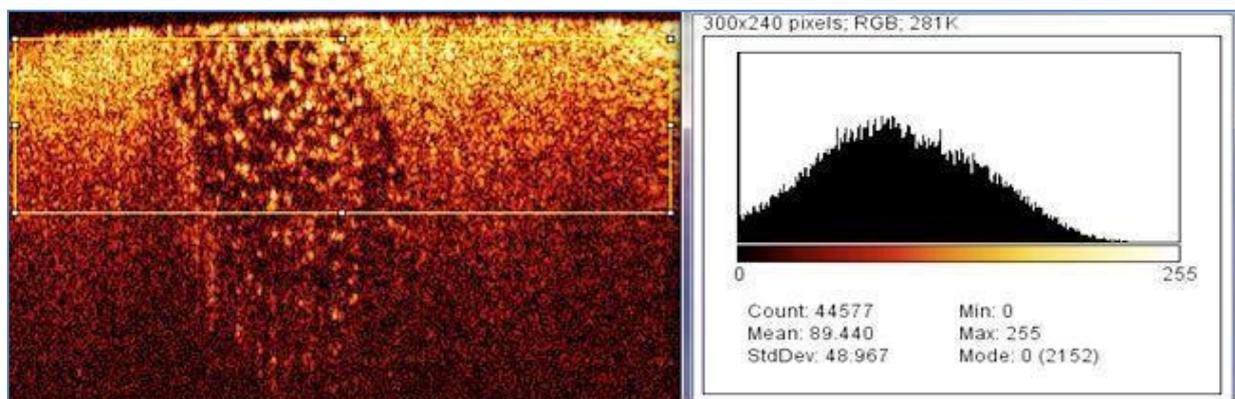
а



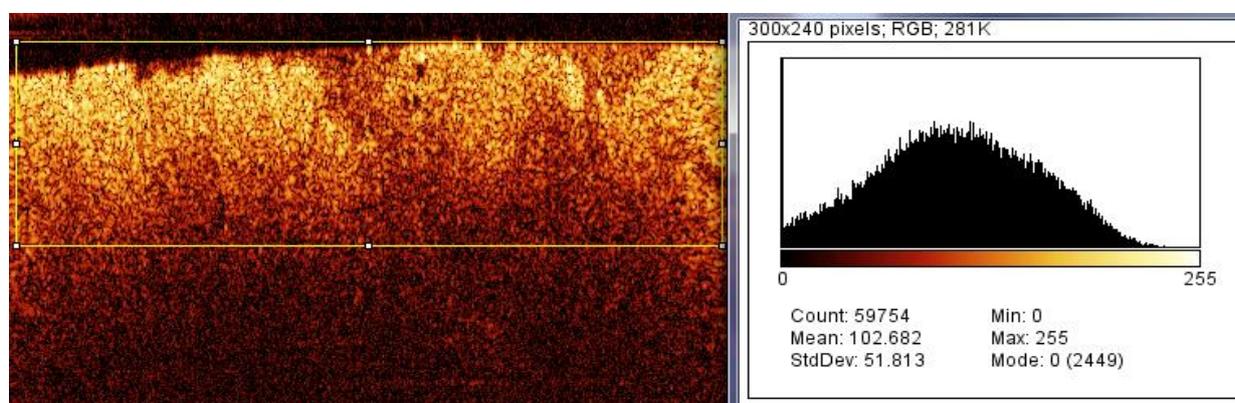
б

**Рисунок 21** – ОКТ-изображение и гистограмма изображения внешнего контура парапанкреатической жировой ткани у пациента группы «Б»: а – неконтактный метод исследования ткани, б – контактный метод исследования ткани

Данные отличия объективно отображались на гистограммах ОКТ-изображений независимо от особенностей техники их получения, а именно – от того, контактировал или не контактировал датчик томографа с образцом ткани.



а



б

**Рисунок 22** – ОКТ-изображение и гистограмма изображения внешнего контура парапанкреатической жировой ткани у пациента группы «А»: а – контактный метод исследования ткани, б – неконтактный метод исследования ткани

Таким образом, морфологические исследования на разных уровнях масштаба визуализации продемонстрировали параметры состояния тканей парапанкреатической клетчатки у пациентов групп «А» и «Б», при этом выявлены существенные качественные и количественные отличия в характеристиках этих тканей.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Панкреонекроз является одним из самых тяжелых хирургических заболеваний, летальность при котором остается на стабильно высоком уровне (Затевахин И.И., 2007; Хмара М.Б., 2013; Багненко С.Ф., 2015). В течение XX века концепция лечения больных панкреонекрозом бурно развивалась и прошла эволюционный путь, в котором были периоды как отрицательного отношения к операциям, так и активной хирургической тактики.

Однако, по мнению, поддерживаемому большинством ведущих отечественных специалистов (Толстой А.Д., 2003), за десятилетия разработки методов лечения панкреонекроза вместо ожидаемого радикального снижения летальности произошло лишь смещение ее пика из группы «ранней смерти» от органной дисфункции в группу «поздней смерти» от гнойно-септических осложнений. В этой связи особый интерес представляет развитие взглядов на лечение инфицированного панкреонекроза.

Если в 1950–80-е годы считалось, что шансы на спасение больного появляются только при выполнении радикальной некрэктомии в виде резекции железы или панкреатэктомии (Филин В.И., 1979; Hollender L.F., 1970; Alexandre J.H., 1981), то с начала 1980-х годов операции стали носить органосохраняющий дренирующий характер (Beger H.G., 1986).

В этот период с целью технического обеспечения дренирующих операций отечественными и зарубежными хирургами активно разрабатывались оригинальные дренажные системы и накоплен значительный опыт в решении задачи эвакуации некротической ткани и экссудата из брюшной полости и забрюшинного пространства.

Современный ступенчатый, пошаговый (step-up) алгоритм лечения больных острым панкреатитом подразумевает дренирование после вскрытия очага панкреатогенного инфицированного некроза лишь на заключительном этапе, при неэффективности консервативного лечения и малоинвазивных методов, то есть у самой тяжелой категории больных (Aranda-Narváez, 2014;

John B. J., 2015). По данным В.К. Гостищева (2012), при поражении более 30 % объема поджелудочной железы малоинвазивные методы дренирования в 34 % случаев являются недостаточными, что диктует необходимость выполнения лапаротомии с последующим «открытым» дренированием очагов деструкции.

Сложность выбора способа дренирования гнойной полости при деструкции поджелудочной железы определяется индивидуальной комбинацией воздействующих на патологический процесс факторов (объем деструкции, наличие и состав микрофлоры, локализация и объем секвестров, реактивность организма), при этом высокая цена ошибки обусловлена имеющейся полиорганной недостаточностью (Кубышкин В.А., 2015; da Costa D.W., 2014).

Целью дренирования при панкреонекрозе является отграничение гнойно-некротического очага от брюшной полости, удаление из забрюшинного пространства экссудата, содержащего биологически активные вещества, по возможности – эвакуация вновь образующихся секвестров (Кубышкин В.А., 2009; Лашевкер В.М., 1984).

Особенность гнойно-некротического очага при панкреонекрозе в том, что его стенками являются инфильтрированные воспаленные ткани близлежащих органов: толстой, двенадцатиперстной кишок, крупных сосудов.

Некротизированная ткань поджелудочной железы интимно прилежит к окружающим органам, и попытка радикальной некрсеквестрэктомии грозит кровотечением или возникновением кишечного свища.

Другой особенностью является сложная форма гнойно-некротической полости, возникающая в результате неравномерного расплавления забрюшинной клетчатки. В связи с этим возникает необходимость в плановых санациях и адекватном дренировании патологического очага.

Основным критерием эффективности дренирования гнойно-некротического очага при панкреонекрозе является нормализация показателей ССВР (Корымасов Е.А., 2013; Кричмар А.М., 2015).

Согласно современной концепции о панкреонекрозе, утвержденной, Российским обществом хирургов, лечение пациентов в ранней фазе заболевания (до двух недель) следует проводить консервативно, если нет тяжелых осложнений в виде кровотечения, перфорации полого органа и т.д.

При инфицировании очага панкреатогенной деструкции показано оперативное вмешательство, целью которого является контроль очага инфекции, а основу операции составляет некрсеквестрэктомия и дренирование раневой полости (Затевахин И.И., 2016; Li A., 2016).

Общепризнано, что удаление очагов некроза позволяет остановить гнойно-некротический процесс в окружающих тканях и снизить уровень интоксикации. Не вызывает разногласий и то, что открытая операция по поводу инфицированного панкреонекроза должна завершаться дренированием зоны вмешательства, позволяющим замедлить или прекратить гнойное расплавление тканей парапанкреатической клетчатки (Буткевич А.Ц., 2009). Это сопровождается уменьшением всасывания в общий кровоток медиаторов воспаления, что ведет к купированию ССВР и снижает уровень полиорганной недостаточности (Рябков М.Г., 2013; Wilcox С.М., 2010).

Обеспечение достаточного оттока раневого экссудата способствует скорейшему очищению раны, лишает микрофлору питательной среды и создает возможность целенаправленной борьбы с раневой инфекцией при применении активных методов дренирования.

К сожалению, доказательные данные и консенсус среди международных экспертов по вопросу времени начала и сроков дренирования очагов инфекции при панкреонекрозе отсутствуют (van Grinsven J., 2016).

Значительное разнообразие в литературных данных представлено и по вопросу оптимального способа дренирования.

Наиболее близким по идее и алгоритму выполняемых действий к предложенному нами способу является способ Н.Н. Каншина.

Дренирование гнойных полостей двухпросветными трубками по Н.Н. Каншину позволяет обеспечить программированное фракционное промывание

полости раны с помощью дозированной вакуум-аспирации. По микроиригатору, расположенному внутри трубки, происходит заполнение раневой полости растворами антисептиков, а по трубке большего диаметра осуществляется периодическая аспирация с помощью виброкомпрессора.

Необходимо отметить, что в процессе практического применения способа Н.Н. Каншина, были сформулированы требования к технике проточно-промывного дренирования с активной аспирацией: нельзя допускать перегибов дренажа, его кончик должен отстоять от нижней точки дренируемой полости на 1–1,5 см, дренаж не должен соприкасаться с полыми органами и крупными сосудами во избежание пролежня, особенно в условиях риска воздействия отрицательного давления на стенку органа.

Большой накопленный опыт использования способа дренирования по Н.Н. Каншину в условиях НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского выявил недостатки, присущие и этому способу.

Так, по данным А.С. Ермолова (2013), анализ эффективности дренирования трубками медицинскими многоканальными силиконовыми (ТММС) показал, что при широком использовании положительные результаты достигнуты лишь в 30,8 % наблюдений.

Причины неудач связаны с тем, что, во-первых, такие дренажи эффективны при наличии секвестров, не превышающих по размеру диаметр трубки, во-вторых, в процессе лечения и очищения происходит деформация гнойной полости и дислокация дренажей в сторону более податливых очистившихся областей, то есть, противоположную скоплению ригидных некротических масс.

А.С. Ермолов ограничивает показания к закрытому дренированию зоны деструкции у больных с панкреонекрозом наличием гнойной полости с завершённой секвестрацией и выполнением полноценной секвестрэктомии. При неполной секвестрэктомии выполняется «открытое» дренирование: в отлогие места полости устанавливаются дренажи, а полость абсцесса

заполняется влажными марлевыми тампонами, обеспечивающими герметичность и возможность проведения проточно-промывного лечения.

Тампоны и дренажи выводятся через рану операционного доступа, которая ушивается с формированием оментобурсостомы, лапаростомы или люмбостомы.

На основе анализа условий и ограничений, присущих способу Н.Н. Каншина, нами разработан и предложен вариант собственного технического решения проблемы дренирования гнойного очага при остром панкреатите.

В современных условиях, когда благодаря успехам интенсивной терапии пик летальности сместился в фазу септической секвестрации, необходимой составляющей лечебного процесса является дренирование гнойно-некротического очага, позволяющее замедлить или прекратить расплавление тканей парапанкреатической клетчатки. Этот технический прием остается актуальным, несмотря на то, что существующие методы имеют ряд ограничений: длительные сроки некрэктомии, высокий риск осложнений в виде кровотечения или формирования свищей или, напротив, недостаточно эффективного удаления инфицированных некротизированных тканей.

Общая тенденция в лечении панкреонекроза к использованию минимально травматичных способов диктует необходимость дальнейшего поиска новых конструкторских решений при создании дренажных систем.

Сравнительно высокая клиническая эффективность применения перфузионно-аспирационной системы для дренирования гнойно-некротического очага обусловлена, на наш взгляд, целенаправленным воздействием на иммунные и инфекционные факторы агрессии, играющие ведущую роль в фазе септической секвестрации панкреонекроза.

Активное хирургическое воздействие на область гнойного очага сокращает риск развития персистирующего инфекционного процесса и интоксикации, что сопровождается сравнительно ранним купированием SIRS и органной дисфункции.

Преимущества активной аспирации отделяемого из гнойного очага перед пассивным дренированием подтверждаются многими источниками, однако к дренажным системам при лечении некротического панкреатита необходимо предъявлять специфические требования.

Мы согласны с мнением ряда авторов, что возможность постоянного прецизионного разрушения и эвакуации плотных некротических масс должна сочетаться с минимальным травмирующим воздействием на прилегающие стенки кишечника, нарушение давления и микроциркуляции в которых значительно увеличивает риск свищей и инфекционных осложнений.

Разработанная ПАТ-система, благодаря конструктивным особенностям, соответствует указанным требованиям, что подтверждается результатами клинического применения.

Способ дренирования парапанкреатического пространства и некрсеквестрэктомии при инфицированном панкреонекрозе является одним из определяющих факторов частоты послеоперационных осложнений, требующих специфической фармакотерапии и хирургического лечения.

Дренажная ПАТ- система позволяет сформировать канал для постоянной эвакуации гноя и некротизированных тканей из парапанкреатического очага с минимальным травмирующим воздействием на прилегающие органы и ткани.

В результате у пациентов с инфицированным панкреонекрозом частота персистирующей непрерывно более 48 часов SIRS снизилась в 1,8 раза по сравнению с традиционным способом дренирования ( $p = 0,023$ ), при этом клинически значимо снизился риск органной дисфункции и летальность с 38,7 до 25,0 % ( $p = 0,286$ ).

Необходимо отметить, что хотя по данным литературы основным резервуаром и источником инфицирования ткани поджелудочной железы, парапанкреатической клетчатки и послеоперационной раны при панкреонекрозе является желудочно-кишечный тракт, микроорганизмы, иницирующие инфекционный процесс и являющиеся автохтонами без выраженной антибиотикорезистентности, быстро сменяются устойчивыми к

лекарственному воздействию штаммами. Это происходит под воздействием внешних и внутренних факторов.

К внешним факторам можно отнести длительное нахождение пациента с панкреонекрозом в отделении реанимации и интенсивной терапии, где неизбежно существует своя нозокомиальная флора с высоким риском присоединения ее к патогенетическому процессу, инвазивные процедуры и манипуляции, традиционно применяющиеся в отношении больного с панкреонекрозом.

К внутренним факторам можно отнести наличие персистирующих в гнойно-воспалительном очаге микроорганизмов на фоне снижения иммунного статуса больного.

В связи с этим, возникают и требуют решения несколько вопросов хирургической тактики.

Во-первых, оптимизация местного воздействия на очаг инфекции, во-вторых, алгоритмы антибиотикотерапии, связанные со способом воздействия на очаг инфекции.

В литературе последнего времени все более принципиально ставится вопрос о разделении иницирующей и нозокомиальной флоры и, соответственно, тактике антибиотикотерапии в каждом случае (Петрова Е.В., 2007; Савельев В.В., 2012; Бесчастнов В.В., 2013).

Поскольку бактериологическое исследование требует определенного времени до получения результата, хирурги вынуждены начинать антибактериальное лечение эмпирически, что требует ориентировки в предполагаемом спектре возбудителей. Поэтому вопрос о частоте присутствия того или иного этиологического агента гнойно-некротического процесса при панкреонекрозе имеет большое практическое значение.

При инфицированном панкреонекрозе основным иницирующим возбудителем является грамотрицательная флора семейства Enterobacteriaceae с достаточно хорошей чувствительностью к антибактериальным препаратам первого ряда – защищенным аминопенициллинам, цефалоспорином III

поколения. Однако при лечении больных методом лапаро-люмботомии через 5 суток в большинстве случаев происходит смена автохтонной флоры на госпитальную.

Кроме того, отмечено, что заболевания, вызванные представителями постоянной микрофлоры организма, которые в норме являются слабопатогенными или полными сапрофитами, составляют все большую долю среди общего количества инфекционных воспалительных заболеваний и, в частности, хирургической инфекции.

В условиях деструктивного панкреатита, когда одним из патогенетических факторов является транслокация бактерий из желудочно-кишечного тракта, этот факт становится особенно актуальным.

В многочисленных исследованиях, посвященных этому вопросу, установлено, что в норме в макроорганизме к автохтонным бактериям имеется толерантность, однако при определенных условиях толерантность утрачивается, и это приводит к воспалительному процессу – инфекции. По данным литературы, потеря толерантности связана с изменением фенотипа микроорганизмов вследствие образования на их поверхности большого количества, так называемых, «белков теплового шока», представляющих собой универсальный неспецифический результат ответа клетки на стресс (Feder M. E., 1995). В частности, в условиях, когда идут процессы денатурации, роль белков теплового шока заключается в поддержании собственных протеинов клетки в состоянии, способном к последующему восстановлению (Miyata Y., 1992).

В работах показано, что в данных условиях иммунная система макроорганизма начинает воспринимать такие «модифицированные» стрессом микроорганизмы как антигены и отвечает мощными иммунными реакциями. Из результатов последних исследований в области фундаментальной иммунологии, в частности, механизмов врожденного неспецифического иммунитета, известно, что эти реакции инициируются так называемыми Толл-подобными (Toll-Like-Рецепторы, TLR) рецепторами. В настоящее время

доказано, что TLR представляют собой семейство мембранных гликопротеинов, присутствующих, прежде всего, на дендритных клетках, макрофагах и полиморфноядерных гранулоцитах.

В условиях активации Толл-подобные рецепторы клеток моноцитарно-макрофагального ряда передают сигнал тревоги внутрь клетки, что приводит к массивному образованию провоспалительных цитокинов и далее вовлечению адаптивного иммунитета, т.е. развитию полноценного воспалительного процесса со всеми его разрушительными последствиями. Проявляется этот патогенетический механизм SIRS, а поскольку такой воспалительный процесс не связан с защитой макроорганизма от патогенных микроорганизмов, его можно определить как деструктивный.

Именно на этот фактор, по нашему мнению, производится воздействие в условиях дренирования парапанкреатической клетчатки предложенным способом.

Так, по данным С.В. Миллера (2011), в процессе лечения все большую роль играют грамположительные микроорганизмы. В этих условиях пассивное дренирование чаще приводит к развитию местных гнойных осложнений, требующих дополнительного назначения антибактериальных препаратов и, нередко, хирургического вмешательства. При этом антибиотики назначаются из группы резерва, а дополнительные хирургические вмешательства утяжеляют состояние больного.

Результаты наших исследований согласуются с данными литературы (Фадеева Т.В., 2012; Рябков М.Г., 2013) и свидетельствуют о том, что применение активного проточно-промывного дренирования даже на фоне нозокомиального инфицирования уменьшает частоту гнойных осложнений раневого процесса.

Таким образом, при использовании санационных лапаро- или люмботомий с некрсеквестрэктомией при лечении инфицированного панкреонекроза к 5-м суткам нахождения больного в отделении реанимации следует ожидать смены иницирующей микрофлоры раны на

антибиотикорезистентные госпитальные штаммы. На фоне нарастающей антибиотикорезистентности основных патогенов, контаминирующих операционную рану при панкреонекрозе, применение активного проточно-промывного дренирования позволяет снизить вероятность инфекционного процесса и предотвратить развитие местных гнойных осложнений. Разработка и внедрение новых способов активного проточно-промывного дренирования после полуоткрытых операций является перспективным направлением лечения больных с инфицированным панкреонекрозом, особенно на фоне общемирового тренда роста антибиотикорезистентности основных актуальных микроорганизмов.

Широкое распространение госпитальных штаммов среди возбудителей хирургической инфекции является серьезной медицинской и социальной проблемой (Миронов А.Ю., 2012). Выявленный спектр микроорганизмов характерен для инфицированных форм панкреонекроза, а полученные данные не противоречат литературным источникам (Винокуров М.М., 2012; Di Benedetto С., 2013).

При анализе результатов микробиологических исследований в динамике отмечено, что с увеличением срока лечения в ОРИТ (всем пациентам необходимо было использовать режимы этапного оперативного вмешательства) на фоне проводимого антибактериального лечения менялась структура микрофлоры.

Выявленные характерные особенности микрофлоры, вегетирующей в обширной длительно существующей ране, свидетельствуют о преобладании в этом случае полирезистентных госпитальных штаммов. Если в начале лечения в раневом отделяемом преобладала автохтонная (чаще кишечная) флора, то в последующих анализах можно отметить увеличение доли «проблемных» госпитальных микроорганизмов. Эта закономерность выявлялась у больных обеих групп.

Применение полуоткрытого способа лечения инфицированного панкреонекроза с использованием активного проточно-промывного

дренирования в нашей модификации не привело к значимым различиям в спектре микрофлоры, участвующей в инфекционном процессе.

Однако, клинические проявления присутствия госпитальной высоковирулентной флоры значительно уменьшились в основной группе. Мы связываем этот факт с возможностью формирования канала для эвакуации гноя и некрозов и активным принудительным вымыванием субстрата для жизнедеятельности микроорганизмов при использовании предложенного устройства. Мы согласны с мнением ряда авторов (Бесчастнов В.В., 2011; Di Benedetto С., 2013), что хирургическое воздействие на область гнойного очага может сократить риск развития инфекционного процесса даже на фоне суперинфицирования в процессе лечения.

Анализ антибиотикочувствительности выделенных микроорганизмов показал, что при лечении больного, не получавшего ранее антибиотиков, можно предполагать наличие в ране возбудителя с плазмидными  $\beta$ -лактамазами, которые могут быть ингибированы клавулановой кислотой, сульбактамом или тазобактамом.

Кроме того, в большинстве случаев эти возбудители сохраняют чувствительность к цефалоспорином второй или третьей генерации. Таким образом, ингибитор-защищенные пенициллины или цефалоспорины второго поколения в сочетании с аминогликозидом целесообразно использовать для стартовой антибиотикотерапии.

По нашим данным, согласующимся с данными литературы (Фадеева Т.В., 2007; Lee H. S., 2014), пребывание пациента с лапаро-, оментобурсо- или люмбостомой в отделении реанимации более 3 суток сопровождается присоединением к инфекционному процессу высоковирулентных госпитальных антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

При этом, необходимо учитывать, что выполнение каждой этапной релапаротомии и некрсеквестрэктомии с высокой вероятностью нарушает сформировавшееся равновесие между микрофлорой раны и организмом ввиду разрушения грануляционной ткани, мобилизации краев раны и выполняется в

условиях присутствия вирулентной флоры. Удаление некрозов путем постоянного проточно-промывного дренирования происходит менее травматично и более эффективно. Активное проточно-промывное дренирование статистически значимо уменьшает вероятность развития инфекционного процесса, даже при исходно контаминированной нозокомиальной микрофлорой операционной ране.

Кроме того, конструктивные особенности предложенного дренажного устройства позволяют сформировать достаточно широкий канал для эвакуации отделяемого. Поэтому, для успешного лечения инфицированного панкреонекроза традиционным способом необходима антибактериальная защита тканей в течение всего периода лечения, ввиду чего считаем целесообразным непосредственно перед оперативным вмешательством данного типа и на период проведения этапных санаций назначать антибиотики резерва.

Исходя из проведенных нами исследований динамики возбудителей раневой инфекции и полученных различий в количестве местных раневых осложнений и сроков лечения, считаем возможным при использовании полуоткрытого способа с активным проточно-промывным дренированием и отсутствии клинических проявлений осложнений инфекционного процесса применять стандартную антибактериальную терапию. При этом, необходимо иметь в виду, что ни один антибиотик не в состоянии обеспечить профилактику гнойно-воспалительных осложнений со стороны операционных ран без учета факторов риска развития хирургической инфекции.

Известно, что на фоне применения антибиотиков резерва в условиях реанимационного отделения происходит селекция антибиотикорезистентных форм микроорганизмов, то есть абсолютное большинство больных, находящихся в отделениях реанимации, уже является носителем госпитальной флоры, однако микробная обсемененность на фоне адекватного хирургического пособия далеко не всегда реализуется в инфекционный процесс.

Таким образом, клинически значимыми факторами, влияющими на выбор антибактериального препарата при лечении инфицированного панкреонекроза

полуоткрытым методом с активным проточно-промывным дренированием, явились: сроки лечения открытой раны в стационаре; прием антибиотиков до выполнения оперативного вмешательства; возможность постоянной аспирации отделяемого из гнойного очага методом проточно-промывного дренирования.

Условно-патогенные сапрофиты, которые приобрели устойчивость к антибактериальным препаратам, контаминировали раневую поверхность у больных обеих групп. Избежать этого в условиях нахождения больного в хирургическом стационаре, особенно в отделении реанимации и интенсивной терапии, практически невозможно.

Согласно литературным данным, количество микробов, обуславливающих развитие гнойно-воспалительного процесса, должно составлять более  $10^5$  микробных тел в 1 г ткани раны (Александр Д., 1974; Кузин М.И., 1990; Светухин А.М., 1990, 1999). Однако, в группе сравнения признаки SIRS были более выражены. Известно, что некротизированная ткань потенцирует воспалительную реакцию. Мы связываем снижение длительности и выраженности SIRS с возможностью активного воздействия в основной группе «Б» на некротические ткани при помощи отрицательного давления и тока промывной жидкости бесструктурных элементов некрозов, которые в группе сравнения могут служить питательной средой и местом обитания грамотрицательных сапрофитов.

Бактериологическое исследование в группе сравнения (с ведением раны открытым способом и дренированием марлево-перчаточным дренажом Пенроуза) показало, что при таком способе ведения раны происходит быстрый рост количества микроорганизмов, а в дальнейшем смена автохтонных штаммов на госпитальные.

Нашими исследованиями доказано, что традиционное ведение гнойно-некротического очага при панкреонекрозе не только приводит к значительному росту микрофлоры в перивульнарной области, но и сопровождается развитием воспалительного процесса в ране разной степени выраженности с увеличением количества местных гнойных осложнений.

При предложенном способе дренирования и ведения раны обеспечиваются оптимальные условия для адекватной санации гнойного очага, минимальное повреждающее воздействие на окружающие ткани, удаление питательной среды для патогенных бактерий. Тем самым повышается резистентность местных тканей к инфекции и уменьшается выраженность SIRS. В группе сравнения, напротив, местные осложнения со стороны раны и манифестация SIRS приводят к необходимости повторных хирургических обработок.

Таким образом, в связи с успехами лечебных программ, направленных на поддержание жизненно важных функций организма в первой фазе панкреонекроза, все большую актуальность приобретает проблема санации гнойно-некротического очага, возникающего в поздней фазе.

Одним из основных направлений технического решения этой задачи является разработка способов активного дренирования гнойного очага. Преимущества предложенного нами технического решения заключаются:

- в наличии внешней каркасной трубки большого диаметра, контактирующей с поверхностью гнойно-некротического очага и не создающей эффекта присасывания при активной аспирации;
- в создании условий для активного перманентного удаления некротизированных тканей и экссудата с раневой поверхности без обширных травмирующих санационных вмешательств;
- в возможности атравматичного изменения и (или) жесткой локализации дренажной системы в условиях меняющейся синтопии гнойно-некротического очага;
- в возможности замены двухпросветной внутренней трубки при ее засорении детритом без дополнительного травматичного вмешательства.

Предложенная конструкция позволяет в условиях перфузионно-аспирационного дренирования удалить некротические ткани и минимизировать антигенный стресс, вызывающий неуправляемый иммунный ответ макроорганизма – синдром системной воспалительной реакции. Снижение

выраженности ССВР в основной группе произошло относительно группы сравнения. При сравнении ведения больных предложенным способом и традиционным зафиксировано снижение частоты гнойно-воспалительных осложнений со стороны послеоперационной раны.

## ВЫВОДЫ

1. Применение активного перфузионно-аспирационного трехпросветного дренирования позволяет изменить микроструктуру парапанкреатической жировой клетчатки гнойно-некротического очага, что выражается в уменьшении объемной плотности некротизированной ткани с  $46,22 \pm 12,84$  до  $14,37 \pm 3,79$  % ( $p \leq 0,05$ ) и увеличении объемной плотности сосудисто-стромального компонента ткани с  $5,58 \pm 0,22$  до  $16,22 \pm 3,45$  % ( $p \leq 0,01$ ) в сравнении с традиционным способом пассивного дренирования.

2. Конструктивные особенности разработанной трехпросветной перфузионно-аспирационной дренажной системы обуславливают новые технические возможности устройств данного типа, выражающиеся в малотравматичной перманентной санации и некрэктомии (патент РФ на полезную модель № 154460), что позволяет статистически значимо сократить общие сроки очищения парапанкреатического очага деструкции на 21,7 % в сравнении с традиционными методами дренирования ( $p = 0,01$ ).

3. В послеоперационном периоде у 90,0 % пациентов с инфицированным панкреонекрозом происходит смена иницилирующей микрофлоры на антибиотикорезистентные госпитальные штаммы, представленные на 82,5 % грамотрицательными микроорганизмами. Применение активного перфузионно – аспириационного дренирования статистически значимо ( $p = 0,02$ ) снижает риск трансформации контаминации тканей в очаге деструкции в инфекционный процесс.

4. Внедрение разработанного устройства и способа дренирования в практику хирургического лечения гнойно – некротического парапанкреатита позволило снизить в послеоперационном периоде частоту персистирующей системной воспалительной реакции на 44,7% ( $p = 0,023$ ), местных абдоминальных и раневых гнойных осложнений на 26,0 % ( $p = 0,027$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии у пациента распространенного гнойно-некротического парапанкреатита для продленной санации очага воспалительной деструкции целесообразно применение перфузионно-аспирационной трехпросветной дренажной системы. Установку каркасной трубки ПАТ – дренажа необходимо произвести интраоперационно, а подключение дренажной системы к перфузии и активной аспирации – через 6–8 часов после завершения операции.

2. Установка ПАТ-системы при левом типе локализации гнойного парапанкреатита производится через левосторонний доступ с проведением каркасной трубки от хвоста к телу поджелудочной железы вдоль ее нижнего края. При правом и центральном типах распространения парапанкреатита ПАТ-дренаж устанавливается через оментобурсостому на передней брюшной стенке в направлении от головки к телу и хвосту.

3. Оптимальный режим перфузии и аспирации при использовании ПАТ-системы включает объемную скорость перфузии 1,0–1,4 л/сутки (15–20 капель в минуту), круглосуточно, непрерывно, не менее 2 суток. Активный забор жидкости из дренажной системы и раны должен производиться автоматическими аспирационными аппаратами с отрицательным давлением 60 – 80 мм рт. ст.

4. При сохранении явлений системной воспалительной реакции на фоне применения ПАТ- системы в указанном режиме на протяжении 2 суток и более необходимо ревизировать парапанкреатическую область с целью устранения гнойных затеков, крупных секвестров, после чего переустановить каркасную трубку ПАТ-дренажа.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

КТ – компьютерная томография

МИП – Мангеймский индекс перитонита

НГОБ – неферментирующие глюкозоокисляющие бактерии

ОКТ – оптическая когерентная томография

ПАТ – перфузионно-аспирационная трехпросветная система

СКО – среднееквадратичное отклонение

СПОН – синдром полиорганной недостаточности

ССВР (SIRS) – синдром системной воспалительной реакции

ТММС – трубка медицинская многоканальная силиконовая

APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) – интегральная система оценки тяжести состояния больных

Kv – коэффициент вариации

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агапов, М.А. Роль цитокинов в развитии острого панкреатита [Текст] / М.А. Агапов, В.А. Горский // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2009. – Т 14, № 3. – С. 85–90.
2. Адгезивная активность микроорганизмов в выборе дренажного полимера и местных антисептиков при инфицированном панкреонекрозе [Текст] / Ю.С. Винник [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2013. – № 4. – С. 100–108.
3. Алиев, С.А. Нерешенные вопросы хирургической тактики при инфицированном панкреонекрозе [Текст] / С.А. Алиев, Э.С. Алиев // *Хирургия*. – 2015. – № 8. – С. 64–69.
4. Андреев, А.В. Лечение инфицированного панкреонекроза с помощью миниинвазивных вмешательств [Текст] / А.В. Андреев, В.Г. Ившин, В.Р. Гольцов // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2015. – № 3. – С. 110–116.
5. Антибактериальная терапия инфицированного панкреонекроза в многопрофильном хирургическом стационаре [Текст] / В. В. Савельев [и др.] // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. – 2012. – № 4–1 (86). – С. 78–83.
6. Антибиотикопрофилактика в абдоминальной хирургии [Текст] / М.В. Кукош [и др.] // *Актуальные проблемы современной хирургии: Международный хирургический конгресс: тр. конгр.* – М., 2003. – С. 79.
7. Антибиотикотерапия при гнойных хирургических заболеваниях органов брюшной полости и мягких тканей [Текст] / В.П. Сажин [и др.] // *Хирургия*. – 2010. – № 6. – С. 4–9.
8. Антибиотикочувствительность микрофлоры при деструктивных формах острого панкреатита [Текст] / О. В. Перьянова [и др.] // *Сибирский медицинский журнал*. – 2006. – № 4. – С. 22–25.
9. Аспекты диагностики и лечения панкреатогенного сепсиса [Текст] / А.В. Базаев [и др.] // *Материалы Всероссийской конференции общих хирургов с*

международным участием и Пленума проблемной комиссии «Инфекция в хирургии» (Ярославль, 2007). – Ярославль, 2007. – С. 299–303.

10. Балныков, С.И. Прогнозирование исхода заболевания у больных некротическим панкреатитом [Текст] / С.И. Балныков, Т.Ф. Петренко // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2010. – № 3. – С. 37–40.

11. Белик, Б.М. Выбор лечебной тактики у больных острым деструктивным панкреатитом [Текст] / Б.М. Белик, В.Н. Чернов, А.З. Алибеков // Хирургия. – 2015. – № 6. – С. 26–31.

12. Белобородов, В. Б. Проблемы антибактериальной терапии хирургических инфекций, вызванных резистентной грамположительной флорой [Текст] / В. Б. Белобородов // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 12–22.

13. Бесчастнов, В.В. Случай тяжелого огнестрельного проникающего множественного ранения живота, осложненного развитием местного и генерализованного инфекционного процесса [Текст] / В.В. Бесчастнов, В.Н. Марамохин // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 1. – С. 146–148.

14. Бидарчук, О.И. Дренирование при остром гнойном панкреатите [Текст] / О.И. Бидарчук, Т.А. Кадошук // Анналы хирургической гепатологии. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 187.

15. Брискин, Б.С. Внутрибольничные инфекции и их профилактика: взгляд хирурга [Текст] / Б.С. Брискин, Н.Н. Хачатрян // Хирургия. – 2005. – № 2. – С. 26–30.

16. Брусина, Е.Б. Профилактика внутрибольничных гнойно-септических инфекций в хирургических стационарах: новый взгляд на старую проблему [Текст] / Е.Б. Брусина, И.П. Рычагов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 1. – С. 18–21.

17. Варианты хирургического лечения острого деструктивного панкреатита [Текст] / В. К. Гостищев [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. – 2012. – № 13. – С. 72–83.

18. Винник, Ю.С. Современные методы лечения гнойных ран [Текст] / Ю.С. Винник, Н.М. Маркелова, В.С. Тюрюмин // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 1. – С. 18–22.
19. Возможности снижения числа послеоперационных осложнений и летальных исходов при гнойно-деструктивных осложнениях небилиарного острого тяжелого панкреатита [Текст] / А. Г. Бухвалов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С. 41–45.
20. Волков, А.Г. Микробный пейзаж абдоминальных хирургических инфекций у больных многопрофильного стационара [Текст] / А.Г. Волков, М.Ф. Заривчацкий // Пермский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 53–57.
21. Гагуа, А.К. Применение газожидкостной хроматографии для диагностики анаэробной неклостридиальной инфекции при инфицированном панкреонекрозе [Текст] / А.К. Гагуа, И.М. Иваненков, А.Н. Терехов // Вестник ИвГМА. – 2014. – № 1. – С. 44–47.
22. Гагушин, В.А. Ретроперинеостомия в хирургии панкреонекроза [Текст] / В.А. Гагушин, В.А. Соловьев // Хирургия. – 1996. – № 6. – С. 66–68.
23. Галимзянов, Ф. В. Оптимизация миниинвазивного лечения при обширном панкреатогенном некрозе [Текст] / Ф.В. Галимзянов, Б.Б. Гафуров, М.И. Прудков // Анналы хирургической гепатологии. – 2016. – № 2. – С. 73–78.
24. Гнойно-некротический парапанкреатит: эволюция взглядов на тактику лечения [Текст] / В.Р. Гольцев [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2015. – № 3. – С. 75–83.
25. Демин, Д.Б. Малоинвазивный доступ под интраоперационной ультразвуковой навигацией в хирургии жидкостных скоплений брюшной полости и забрюшинного пространства. Опыт разработки и применения [Текст] / Д.Б. Демин, Ю.Ю. Солодов, А.В. Лайков // Эндоскопическая хирургия. – 2016. – № 1. – С. 52–56.

26. Деструктивный панкреатит. Доказательные методы диагностики и лечения: методические рекомендации [Текст] / Б.Р. Гельфанд [и др.]; под ред. акад. РАН и РАМН В.С. Савельева. – М., 2008. – С. 8.
27. Диагностика и лечение острого панкреатита [Текст] / А.С. Ермолов [и др.]. – М.: ВИДАР-М, 2013. – 384 с.
28. Диагностика и лечение острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. Опыт московского здравоохранения 1992–2014 гг. [Текст] / А.С. Ермолов [и др.]; под ред. А. С. Ермолова. – М.: Видар, 2015. – 640 с.
29. Динамика этиологической структуры и антибиотикочувствительности микрофлоры инфицированного панкреонекроза [Текст] / С.В. Миллер [и др.] // *Анналы хирургии*. – 2011. – № 5. – С. 54–61.
30. Елисеева, Е.В. Эпидемиологическая и микробиологическая характеристика нозокомиальных инфекций у пациентов хирургического профиля в отделениях реанимации и интенсивной терапии [Текст] / Е.В. Елисеева, Е.А. Бандурова // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2012. – № 3. – С. 8–12.
31. Заривчацкий, М.Ф. Антимикробные препараты при лечении абдоминальных хирургических инфекций [Текст] / М.Ф. Заривчацкий, А.Г. Волков, В.П. Коробов // *Пермский медицинский журнал*. – 2013. – № 2. – С. 130–140.
32. Затевахин, И.И. Острый панкреатит [Текст] / И.И. Затевахин // *Абдоминальная хирургия. Национальное руководство: краткое издание* / под ред. И.И. Затевахиной, А.И. Кириенко, В.А. Кубышкина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 716–734.
33. Ивлев, В.В. Современные подходы к лечению больных острым деструктивным панкреатитом [Текст] / В.В. Ивлев, С.А. Варзин, А.Н. Шишкин // *Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина*. – 2013. – № 1. – С. 122–125.

34. Исследование *in vitro* микробной биопленки на поверхности синтетических макропористых эндопротезов для пластики брюшной стенки [Текст] / В.В. Паршиков [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2012. – № 1. – С. 15–20.
35. Классификация острого панкреатита: современное состояние проблемы [Текст] / С.Ф. Багненко [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2015. – Т. 174, № 5. – С. 86–92.
36. Комплексная оценка тяжести и эффективности интенсивной терапии панкреонекроза [Текст] / А.Ц. Буткевич [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2014. – № 3. – С. 28–32.
37. Комплексная оценка уровня эндогенной интоксикации у больных в стерильной фазе панкреонекроза [Текст] / М.М. Винокуров [и др.] // Хирургия. – 2012. – № 10. – С. 21–26.
38. Комплексный подход к ведению послеоперационного периода у больных с постнекротическими кистами поджелудочной железы [Текст] / А.С. Мухин [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2015. – №2. – С. 43-48.
39. Конфигурация некроза поджелудочной железы и дифференцированное лечение острого панкреатита [Текст] / Т.Г. Дюжева [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – № 18 (1) . – С. 92–102.
40. Коррекция свободнорадикальных процессов и эндотоксемии у больных панкреонекрозом [Текст] / Ю.П. Орлов [и др.] // Хирургия. – 2015. – № 10. – С. 36-42.
41. Кричмар, А.М. Прогнозирование релапаротомии при хирургическом лечении тяжелого острого панкреатита [Текст] / А.М. Кричмар // Известия Самарского научного центра РАН. – 2015. – Т. 17, № 5(3). – С. 803–809.
42. Кубышкин, В.А. Острый панкреатит [Текст] / В.А. Кубышкин // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 48–52.

43. Кубышкин, В.А. Современный подход к лечению гнойно-некротических осложнений деструктивного панкреатита [Текст] / В.А. Кубышкин, О.В. Мороз, Ю.В. Кулезнева // Материалы Пленума правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Самара, 2015. – С. 81–82.
44. Кукош, М.В. Лечебно-диагностический алгоритм для больных с внутрибрюшными послеоперационными осложнениями [Текст] / М.В. Кукош, В.И. Демченко, Г.И. Гомозов // Медицинский альманах. – 2011. – № 2. – С. 96–98.
45. Кукош, М.В. Острый деструктивный панкреатит [Текст] / М.В. Кукош, М.С. Петров. – Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2006. – 124 с.
46. Лаптев, В.В. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита [Текст] / В.В. Лаптев, Ю.А. Нестеренко, С.В. Михайлузов. – М. : Бином, 2004. – 304 с.
47. Лащевкер, В.М. Дренирование брюшной полости и забрюшинного пространства при остром панкреатите [Текст] / В.М. Лащевкер // Клиническая хирургия. – 1984. – № 11. – С. 51–53.
48. Литвин, А.А. Хирургическое лечение инфицированного панкреонекроза [Текст] / А.А. Литвин // Новости хирургии. – 2011. – № 6. – С. 38–44.
49. Малков, И.С. Прогнозирование, профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений в абдоминальной хирургии [Текст] / И.С. Малков, М.И. Шакиров, В.А. Филиппов // Раны и раневая инфекция: материалы I Международного конгресса. – М., 2012. – С. 212–213.
50. Малоинвазивные методы хирургического лечения панкреонекроза [Текст] / Ю.В. Иванов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2014. – № 2. – С. 3–13.
51. Малоинвазивные хирургические вмешательства в лечении больных с острым деструктивным панкреатитом [Текст] / А.В. Абдульянов [и др.] // Практическая медицина. – 2013. – № 2 (67). – С. 97–101.
52. Маркелова, Н.М. Современные представления о хирургической тактике дренирующих операций при остром деструктивном панкреатите [Текст] /

Н.М. Маркелова, В.С. Тюрюмин, Ю.С. Винник // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – № 2. – С. 6–11.

53. Методы экстракорпоральной детоксикации в лечении деструктивного панкреатита [Текст] / Е.Л. Исмаилов [и др.] // Общ. реаниматология. – 2015. – № 3. – С. 65–74.

54. Миниинвазивное лечение панкреатогенных забрюшинных абсцессов [Текст] / М.П. Королев [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2016. – № 1. – С. 83–87.

55. Миронов, А.Ю. Архитектоника микробной экологии в отделении гнойной хирургии ГКБ [Текст] / А.Ю. Миронов, С.В. Жилина, О.А. Дмитренко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 7. – С. 53–58.

56. Михайлузов, С.В. Миниинвазивные вмешательства под контролем УЗИ при панкреонекрозе [Текст] / С.В. Михайлузов, Е.В. Моисеев, Р.Ю. Тронин // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – № 2. – С. 72–78.

57. Мухин, А.С. К вопросу профилактики осложнений у больных старшей возрастной группы после операций по поводу распространенного перитонита на поздних стадиях [Текст] / А.С. Мухин, Б.Ф. Шейнер // Сборник материалов I съезда хирургов ПФО.– Нижний Новгород, 2016.– С.155–156.

58. Мухин, А.С. Оптимизация хирургической тактики при лечении кист поджелудочной железы [Текст] / А.С. Мухин, Л.А. Отдельнов // Сборник материалов I съезда хирургов ПФО. – Нижний Новгород, 2016.– С.128–129.

59. Некротическое поражение толстой кишки в условиях инфицированного панкреонекроза: этиология, патогенез, микробный пейзаж, лечение [Текст] / М.В. Садах [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 4–2. – С. 162–168.

60. Опыт лечения септических забрюшинных флегмон при панкреонекрозе [Текст] / В.А. Бахтин [и др.] // Материалы Пленума правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – М.,2015. – С. 24.

61. Оригинальные инструменты и методики чрескожного лечения больных панкреонекрозом и распространенным парапанкреатитом [Текст] / В.Г. Ившин [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2014. – № 1. – С. 30–39.
62. Открытые дренирующие операции в хирургическом лечении распространенного инфицированного панкреонекроза [Текст] / А.Ц. Буткевич [и др.]. – М.: *Граница*, 2009. – 390 с.
63. Оценка роли октреотида в лечении панкреонекроза [Текст] / И.А. Колотушкин [и др.] // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2015. – № 6. – С. 21–25.
64. Панкреонекроз: диагностика, прогнозирование и лечение [Текст] / И.И. Затевахин [и др.]. – М., 2007. – 223 с.
65. Парапанкреатит. Этиология, патогенез, диагностика, лечение [Текст] / А.Д. Толстой [и др.]. – СПб. : *Ясный свет*, 2003. – 256 с.
66. Патент 2343940 РФ. МПК А61М27/00. Неприсасывающаяся трехпросветная дренажная трубка [Текст] / В.И. Оноприев, Г.И. Смычков, А.В. Самородский. – 2006108744/14. – заявл. 20.03.2006; опубли. 20.01.2009.
67. Патент 75577 РФ. Устройство для проточно аспирационного дренирования сальниковой сумки [Текст] / В.С. Тюрюмин [и др.]. – опубли. 20.08.2008.
68. Петрова, Е.В. Интраабдоминальная госпитальная инфекция у больных панкреонекрозом [Текст] / Е.В. Петрова, Н.Т. Алексеева, А.Ю. Корольков // *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. – 2007. – № 2. – С. 67–72.
69. Пушкарев, В.П. 20 летний опыт лечения панкреонекроза и его осложнений [Текст] / В.П. Пушкарев, Б.А. Лекомцев, Д.А. Бабаев // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – № 6-0. – С. 245.
70. Пушкарев, В.П. Хронический рецидивирующий гнойный панкреонекроз [Текст] / В.П. Пушкарев, Б.А. Лекомцев, Д.А. Бабаев // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015.– № 6-0. – С. 300.

71. Раповка, В.Г. Современные возможности диагностики деструктивных форм острого панкреатита [Текст] / В.Г. Раповка, К.А. Заводов, О.А. Соболевская // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С. 52–55.
72. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОИТР многопрофильных стационаров России [Текст] / Г.К. Решедько [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. – № 2. – С. 163–179.
73. Результаты микробиологического мониторинга возбудителей инфекции области хирургического вмешательства у больных с толстокишечной непроходимостью опухолевого генеза [Текст] / В.В. Бесчастнов [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 4 (28). – С. 61–69.
74. Результаты микробиологического мониторинга гнойных ран в условиях общехирургического стационара [Текст] / В.В. Бесчастнов [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2009. – № 2. – С. 53–56.
75. Русинов, В.М. Поперечная лапаротомия при лечении инфицированного панкреонекроза [Текст] / В.М. Русинов, А.В. Патласов, В.А. Бахтин // Анналы хирургической гепатологии. – 2016. – № 3. – С. 75–83.
76. Савельев, В.С. Панкреонекрозы [Текст] / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, С.З. Бурневич. – М. : Медицинское информационное агентство, 2008. – 264 с.
77. Сафронова, Н.Н. Сравнительный анализ эффективности комплексного лечения панкреонекроза в зависимости от характера интенсивной терапии и хирургической тактики [Текст] / Н.Н. Сафронова, В.А. Руднов, М.И. Прудков // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 1. – С. 64-67.
78. Современные представления о роли цитокинов в патогенезе острого панкреатита [Текст] / И.П. Парфенов [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – № 16 (111). – С. 40–45.

79. Соловьев, М.М. Устройство для дренирования при остром деструктивном панкреатите [Текст] / М.М. Соловьев, М.Е. Марьина // Хирургия. – 2001. – № 11. – С. 67–68.
80. Структура осложнений «открытых» дренирующих операций при панкреонекрозе и возможности их предупреждения [Текст] / М. Г. Рябков [и др.] // Медицинский альманах. – 2013. – № 5 (28). – С. 87–91.
81. Трубачева, А.В. Возможности диагностического алгоритма и малоинвазивных методов лечения пациентов с панкреонекрозом в зависимости от тяжести заболевания [Текст] / А.В. Трубачева, В.Т. Долгих, Ю.В. Кузнецов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С. 33–37.
82. Тучин, В.В. Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях [Текст] / В.В. Тучин. – М. : Физматлит, 2010.
83. Фадеева, Т.В. Микробиологическая оценка послеоперационной раневой инфекции в многопрофильной хирургической клинике [Текст] / Т.В. Фадеева, С.А. Верещагина, Л.С. Филатова // Инфекции в хирургии. – 2007. – № 4. – С. 14–20.
84. Филин, В.И. О резекции поджелудочной железы у больных некротическим панкреатитом [Текст] / В.И. Филин, О.В. Пронин, Е.И. Зайцев // Вестник хирургии. – 1979. – № 6. – С. 52–57.
85. Хмара, М. Б. Анализ летальности при остром деструктивном панкреатите [Текст] / М.Б. Хмара, В.В. Козлов, П.А. Гнилосыр // Бюл. медицинских Интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 423.
86. Хоттенротт, К. Лапаростома при лечении некротического панкреатита. Хирургия поджелудочной железы на рубеже веков [Текст] / К. Хоттенротт // Материалы российско-германского симпозиума. – Москва, 2000. – С. 164.
87. Чрескожные вмешательства при гнойно-некротических осложнениях панкреонекроза [Текст] / Ю.В. Кулезнёва [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2015. – № 2. – С. 90–97.

88. Шабунин, А.В. Оптимальное лечение острого панкреатита в зависимости от “модели” панкреонекроза [Текст] / А.В. Шабунин, А.Ю. Лукин, Д.В. Шиков // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2013. – Т.18, №3. – С. 70–78.
89. Шайн, М. Здравый смысл в неотложной абдоминальной хирургии: пер. с англ. [Текст] / М. Шайн; ред. Б. Д. Савчук. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 272 с.
90. Шаповальянц, С.Г. Оперативные вмешательства при остром деструктивном панкреатите [Текст] / С.Г. Шаповальянц, А.Г. Мыльников, А.Г. Паньков // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2010. – № 2. – С. 58–65.
91. Шевченко, Ю.Л. К вопросу о дренировании брюшной полости при перитоните [Текст] / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, В.Ф. Зубрицкий // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. – 2012. – № 2. – С. 376–379.
92. Шеховцова, О.В. Механизм формирования госпитальных штаммов возбудителей внутрибольничных инфекций и способ их предупреждения [Текст] / О.В. Шеховцова, Е.В. Шаталова // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2012. – № 7. – С. 58–61.
93. Шляпников, С.А. Разработка и внедрение новых технологий в диагностику, профилактику и лечение инфекционных хирургических заболеваний и осложнений [Текст] / С.А. Шляпников, Б.М. Аджамов, Н.Р. Насер // *Инфекции в хирургии*. – 2010. – № 4. – С. 81–83.
94. Эффективность иммобилизированной формы гипохлорита натрия в лечении экспериментального инфицированного панкреонекроза [Текст] / Б.С. Суковатых [и др.] // *Новости хирургии*. – 2016. – №1. – С. 5–11.
95. Эффективность малоинвазивных пункционно-дренажных вмешательств в лечении панкреонекроза [Текст] / Е.А. Корымасов [и др.] // *Казанский медицинский журнал*. – 2013. – Выпуск 1. – С. 1–6.

96. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome [Text] / H.C. van Santvoort [et al.] // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 141, № 4. – P. 1254–1263.
97. A minimally invasive multiple percutaneous drainage technique for acute necrotizing pancreatitis [Text] / T. Terayama [et al.] // *World J Emerg Med*. – 2014. – Vol. 5, № 4. – P. 310–2.
98. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis [Text] / H.C. van Santvoort [et al.] // *N Engl J Med*. – 2010. – Vol. 362. – P. 1491–1502.
99. Acute necrotizing pancreatitis: Surgical indications and technical procedures [Text] / J.M. Aranda-Narváez [et al.] // *World J Clin Cases*. – 2014. – Vol. 2, № 12. – P.840-5.
100. Alexandre, J.H. Role of total pancreatectomy in the treatment of necrotizing pancreatitis [Text] / J.H. Alexandre, M.T. Guerrieri // *World J. Surg*. – 1981. – Vol. 5. – P. 369–377.
101. Assesment of apoptosis induced changes in scattering using optical coherence tomography [Text] / D.M. de Bruin [et al.] // *J Biophotonics*. – 2016. – Vol. 9, № 9. – P.913–23.
102. Beger, H.G. Surgical therapy of acute pancreatitis. A status determination / [Text] / H.G. Beger, M. Büchler // *Med Klin (Munich)*. – 1986. – Vol. 81, № 8. – P.281–5.
103. Bradley, E.L. 3rd. Management of infected pancreatic necrosis by open drainage [Text] / E.L. Bradley, 3rd. // *Ann. Surg*. – 1987. – Vol. 206, № 4. – P. 542-550. PMID: 3662663.
104. Bruno, M.J. Improving the Outcome of Acute Pancreatitis [Text] / M.J. Bruno // *Dig Dis*. – 2016. – Vol. 34, № 5. – P.540–5.
105. Chang, Y.C. Is necrosectomy obsolete for infected necrotizing pancreatitis? Is a paradigm shift needed? [Text] / Y.C. Chang // *World J Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 2045. – P.16925–34.

106. Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience [Text] / P.A. Clavien [et al.] // *Ann Surg.* – 2009. – Vol. 250, № 2. – P. 187–196.
107. Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience [Text] / P.A. Clavien [et al.] // *Ann Surg.* – 2009. – Vol. 250, № 2. – P. 187–196.
108. Debridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis: insights into indications and outcomes in 167 patients [Text] / J.R. Rodriguez [et al.] // *Ann Surg.* – 2008. – Vol. 247. – P. 294–299.
109. Experience of minimal-access video-assisted retroperitoneal debridement in treatment of infected pancreatic necrosis [Text] / J. Feng [et al.] // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* – 2016. – Vol. 54, № 11. – P.844–847.
110. Feder, M.E. The stress response and stress proteins *Cell Biology of Trauma* [Text] / M.E. Feder, D.A. Parsell, S. Lindquist. – Boca Raton: CRC Press, 1995. – P. 177–91.
111. First in vivo optical coherence tomography in the human bile duct [Text] / U. Seitz [et al.] // *Endoscopy.* – 2001. – Vol. 33, № 12. – P.1018–21.
112. Freeman, M.L. Interventions for necrotizing Pancreatiti. Summary of Multidisciplinary Consensus Conference [Text] / M.L. Freeman // *Pancreas.* – 2012. – Vol. 41, № 8. – P. 1176–1194.
113. Fujimoto, J.G. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging [Text] / J.G. Fujimoto // *Nat Biotechnol.* – 2003. – Vol. 21, № 11. – P.1361–7.
114. Guo, Q. Late infection of pancreatic necrosis: A separate entity in necrotizing pancreatitis with low mortality [Text] / Q. Guo // *Pancreatology.* – 2015. – Vol. 15, № 4. – P.360–5.
115. Hackert, T. Decision Making in Necrotizing Pancreatitis [Text] / T. Hackert, M.W. Büchler // *Dig Dis.* – 2016. – Vol. 34, № 5. – P.517–24.
116. Hollemans, R.A. Predicting Success of Catheter Drainage in Infected Necrotizing Pancreatitis [Text] / R.A. Hollemans // *Ann Surg.* – 2016. – Vol. 263, № 4. – P.787–92.

117. Hollender, L.F. Emergency pancreatectomy in acute pancreatitis. 13 cases [Text] / L.F. Hollender, M. Gillet, G. Sava // *Ann Chir.* – 1970. – Vol. 24, № 11. – P.647–60.
118. Identification of muscle necrosis in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy using three-dimensional optical coherence tomography [Text] / B.R. Klyen [et al.] // *J Biomed Opt.* – 2011. – Vol. 16, № 7. – P.076013.
119. Ileus is a predictor of local infection in patients with acute necrotizing pancreatitis [Text] / R.A. Moran [et al.] // *Pancreatology.* – 2016. – Vol. 16, № 6. – P.966–972.
120. Karakayali, F. Y. Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis [Text] / F.Y. Karakayali // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 37. – P. 13412–13423.
121. Knol, J. A. Surgical treatment of necrotizing pancreatitis by marsupialization [Text] / J.A. Knol, F.E. Eckhauser, W.E. Strodel // *Am. Surg.* – 1984. – Vol. 50, № 6. – P. 324–328. PMID: 6732059.
122. Kostka, R. Acute necrotizing pancreatitis: traditional laparotomy vs. minimally invasive procedures [Text] / R. Kostka, J. Havlůj // *Rozhl Chir.* – 2015. – Vol. 94, № 4. – P.160–5.
123. Lee, H.S. Emergence of multidrug resistant infection in patients with severe acute pancreatitis [Text] / H.S. Lee // *Pancreatology.* – 2014. – Vol. 14, № 6. – P.450–3.
124. Lim, E. Step-up approach and video assisted retroperitoneal debridement in infected necrotizing pancreatitis: A case complicated by retroperitoneal bleeding and colonic fistula [Text] / E. Lim // *Ann Med Surg (Lond).* – 2015. – Vol. 4, № 3. – P.225–9.
125. Loveday, B.P. A comprehensive classification of invasive procedures for treating the local complications of acute pancreatitis based on visualization, route, and purpose [Text] / B.P. Loveday, M.S. Petrov, S. Connor // *Pancreatology.* – 2011. – Vol. 11. – P. 406–413.

126. Management of Infected Pancreatic Necrosis –The “Step Up” Approach and Minimal Access Retroperitoneal Pancreatic Necrosectomy [Text] / B.J. John [et al.] // *Indian J Surg.* – 2015. – Vol. 77 (Suppl. 1). – P. 125–127.
127. Minimally invasive intervention for infected necrosis in acute pancreatitis [Text] / R.A. Hollemans [et al.] // *Expert Rev Med Devices.* – 2014. – Vol. 11, № 6. – P.637-48.
128. Minimally invasive necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis [Text] / P. Bucher [et al.] // *Pancreas.* – 2008. – Vol. 36, № 2. – P.113–9.
129. Miyata, Y. The 90 kDa heat shock protein Hsp90 binds and protects casein kinase II from self-aggregation and enhances its kinase activity [Text] / Y. Miyata, I. Yahara // *J. Biol. Chem.* – 1992. – Vol. 267. – P. 7042–7.
130. Necrotizing pancreatitis: a review of multidisciplinary management [Text] / A. Sabo [et al.] // *JOP.* – 2015. – Vol. 16 ,№ 2. – P. 125–135.
131. Necrotizing pancreatitis: challenges and solutions [Text] / V.A. Bendersky [et al.] // *Clin Exp Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 9. – P. 345–350.
132. Optical coherence tomography [Text] / D. Huang [et al.] // *Science.* – 1991. – Vol. 254. – P.1178–1181.
133. Outcomes from minimal access retroperitoneal and open pancreatic necrosectomy in 394 patients with necrotizing pancreatitis [Text] / I.P. Gomas [et al.] // *Ann Surg.* – 2016. – Vol. 263, № 5. – P.992–1001.
134. Prevalence of antimicrobial-resistant pathogens in Canadian hospitals: results of the Canadian Ward Surveillance Study (CANWARD 2008) [Text] / G.G. Zhanel [et al.] // *J. Antimicrob Agents Chemother.* – 2010. – Vol. 54, № 11. – P. 4684–4693.
135. Progress in the management of necrotizing pancreatitis [Text] / C.M. Wilcox [et al.] // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2010. – Vol. 4, № 6. – P. 701–8.
136. Rosenberg, A. Necrotizing pancreatitis: new definitions and a new era in surgical management [Text] / A. Rosenberg, E.A. Steensma, L.M. Napolitano // *Surg Infect (Larchmt).* – 2015. – Vol. 16, № 1. – P.1–13.

137. Schimitt, J.M. Speckle in optical coherence tomography [Text] / J.M. Schimitt, S.H. Xiang, K.M. Yung // *J. Biomed. Opt.* – 1999. – Vol. 4. – P. 95–105.
138. Spectrum of microorganisms in infected walled-off pancreatic necrosis – impact on organ failure and mortality [Text] / P.N. Schmidt [et al.] // *Pancreatology.* – 2014. – Vol. 14, № 6. – P.444–9.
139. Staged multidisciplinary step-up management for necrotizing pancreatitis [Text] / D.W. da Costa [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2014. – Vol. 101, № 1. – P. 65-79. doi: 10.1002/bjs.9346. Epub 2013 Nov 22. Review. PMID: 24272964.
140. Step-up mini-invasive surgery for infected pancreatic necrosis: Results from prospective cohort study [Text] / A. Li [et al.] // *Pancreatology.* – 2016. – Vol. 16, № 4. – P. 508–14.
141. Sugimoto, M. Better Outcomes if Percutaneous Drainage Is Used Early and Proactively in the Course of Necrotizing Pancreatitis [Text] / M. Sugimoto // *J Vasc Interv Radiol.* – 2016. – Vol. 27, № 3. – P.418-25.
142. Sugimoto, M. A percutaneous drainage protocol for severe and moderately severe acute pancreatitis [Text] / M. Sugimoto // *Surg Endosc.* – 2015. – Vol. 29, № 11. – P.3282–91.
143. Testoni, P.A. Optical coherence tomography [Text] / P.A. Testoni // *Scientific World Journal.* – 2007. – Vol. 7. – P.87–108.
144. Timing of catheter drainage in infected necrotizing pancreatitis [Text] / J. van Grinsven [et al.] // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – Vol. 13, № 5. – P. 306–12.
145. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis [Text] / M.G. Besselink [et al.] // *Arch Surg.* – 2007. – Vol. 142, № 12. – P.1194–1201.
146. Treatment of necrotizing pancreatitis [Text] / S. van Brunschot [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2012. – Vol. 10, № 11. – P. 1190–1201.
147. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis [Text] // *Pancreas.* – 2013. – Vol. 13, № 2. – P. 1–15.