DOI:10.15360/1813-9779-2017-1-34-44

Патогенетические факторы развития отдаленных осложнений острого деструктивного панкреатита

А. В. Ершов, В. Т. Долгих, О. В. Корпачева, В. В. Русаков, Н. А. Николаев, С. В. Пальянов

Омский государственный медицинский университет Минздрава России,
Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

Pathogenetic Factors Contributing to the Development of Delayed Complications of Acute Destructive Pancreatitis

Anton V. Ershov, Vladimir T. Dolgikh, Olga V. Korpacheva,
Vladimir V. Rusakov, Nikolay N. Nikolaev, Sergey V. Palianov

Omsk State Medical University, Ministry of Healthcare of Russia,
12 Lenin Str., Omsk 644099, Russia

Цель — раскрыть патогенетические факторы развития отдаленных осложнений впервые возникшего острого деструктивного панкреатита.

Материал и методы. Провели комплексное обследование, лечение и 5-летнее наблюдение 83-х пациентов, перенесших впервые приступ острого деструктивного панкреатита. Контрольными этапами исследования выбрали день поступления пациента в стационар, 24 часа от начала интенсивной терапии, а также 3-и и 5-е сутки. Повторно полный объем диагностических манипуляций проводили через каждые 6 месяцев со дня госпитализации на протяжении 5 лет. Контроль состояния пациентов осуществляли каждый месяц. В зависимости от дальнейшей эволюции острого деструктивного панкреатита пациентов разделили на 4 группы. В группу I (n=27) включили пациентов, у которых острый панкреатит в ходе наблюдения эволюционировал с развитием псевдокист поджелудочной железы. В группу II (n=43) включили пациентов с хроническим панкреатитом, в группу III (n=8) — пациентов, у которых в течение последующих 5-и лет не наблюдали патологических процессов, связанных со структурно-функциональными изменениями поджелудочной железы, и в группу IV (n=5) включили пациентов с панкреатогенным сахарным диабетом.

Результаты. Доказали роль аутоиммунных механизмов и локализации патологического очага в хвосте поджелудочной железы в развитии панкреатогенного сахарного диабета; роль площади воспалительного процесса в развитии постнекротических псевдокист поджелудочной железы; значимость приверженности врачебным назначениям для вероятности развития хронического панкреатита на фоне перенесенного обширного поражения поджелудочной железы.

Заключение. На основании результатов статистического анализа многолетнего наблюдения за пациентами установлено отношение шансов эволюции острого панкреатита в зависимости от его исходных характеристик. При этом учитывались параметры характеристик, исследование и интерпретация которых возможны в первые дни госпитализации.

Ключевые слова: *острый деструктивный панкреатит; хронический панкреатит; постнекротические кисты поджелудочной железы; панкреатогенный сахарный диабет*

Purpose. To evaluate pathogenic factors contributing to the development of delayed complications of newly diagnosed acute destructive pancreatitis (ADP).

Materials and methods. A comprehensive examination, treatment and 5-year follow-up of 83 patients who underwent the first attack of ADP have been conducted. The day of admission to the hospital, 24 hours from the beginning of the intensive care, and Days 3 and 5 after the attack were selected as the timepoints of the study. Complete diagnostic procedures were performed once every six months after hospitalization for five years. The patients were followed-up every month. Depending on the further progression of ADP, the patients were divided into four groups. Group I included 27 patients with acute pancreatitis which evolved into pancreatic pseudocysts. Group II (n=43) was comprized of the patients with chronic pancreatitis; group III (n=8) included the patients who presented no pathological processes associated with structural and functional pancreatic changes over the next 5 years; and group IV (n=5) included the patients with pancreatogenic diabetes mellitus.

Results. The study confirmed the role of autoimmune mechanisms and abnormal foci localization in pancreas in the development of pancreatogenic diabetes mellitus, contribution of inflammation to formation of post-necrot-

Адрес для корреспонденции:

Владимир Долгих
E-mail: prof_dolgih@mail.ru

Correspondence to:

Vladimir Dolgih
E-mail: prof_dolgih@mail.ru

ic pancreatic pseudocysts, as well as the significance of the patient compliance for development of chronic pancreatitis with extensive pancreatic lesions.

Conclusion. Statistical analysis of the long-term monitoring of patients allowed to set the odds ratio evolution acute pancreatitis depending on its initial characteristics. At the same time we take into account the parameters and interpretation of the study which is possible in the first few days hospitalization.

Key words: *acute destructive pancreatitis; chronic pancreatitis; post-necrotic pancreatic cysts; pancreatogenic diabetes*

DOI:10.15360/1813-9779-2017-1-34-44

Введение

У каждого 4—5-го пациента с острым панкреатитом развивается панкреонекроз [1—3]. При этом пик заболеваемости приходится на лиц активного трудоспособного возраста, а летальность при панкреонекрозе как в отечественных, так и в зарубежных клиниках достигает 85% [1, 4]. Среди выживших больных в 73% случаев возникает стойкая утрата трудоспособности [4, 5]. Все перечисленное придает данной проблеме неоспоримую медико-социальную значимость. К наиболее часто встречающимся осложнениям острого панкреатита, вызывающим впоследствии инвалидизацию больного, относятся псевдокисты поджелудочной железы, панкреатогенный сахарный диабет и трансформация его в хронический панкреатит.

Псевдокисты поджелудочной железы — наиболее распространенное местное осложнение острого панкреатита, частота развития которого при деструктивных формах достигает 50—92% [5, 6]. В 81% наблюдений псевдокисты имеют осложненное течение, а летальность при этом достигает 12%. При их инфицировании летальность увеличивается до 41%. Во многом это связано с недостаточной разработанностью методов прогнозирования развития данного осложнения и отсутствием критериев выбора тактики лечения таких больных. Практически у каждого третьего пациента в отдаленном периоде развивается панкреатогенный сахарный диабет [7].

В отличие от хронического панкреатита при панкреонекрозе до настоящего времени известны лишь некоторые факторы, определяющие вероятность дальнейшего нарушения экзо- и эндокринной функций поджелудочной железы и развития панкреатических и внепанкреатических осложнений в ближайшем и отдаленном периодах заболевания. Неизвестен и истинный процент встречаемости отдаленных осложнений острого деструктивного панкреатита.

Согласно литературным данным, нарушения эндокринной функции поджелудочной железы после перенесенного острого воспаления поджелудочной железы встречаются в отдаленной перспективе у 20—80% пациентов [8—11]. Столь существенный разброс данных разных авторов обусловлен неоднородностью когорты больных,

Introduction

Each out of 4—5 patients with acute pancreatitis develops pancreatic necrosis [1—3]. At the same time, the peak incidence is registered in the working-age population, and the mortality rate due to pancreatic necrosis reaches 85% both in Russian and foreign hospitals [1, 4]. Permanent disability has been reported for 73% of survivors [4, 5]. The above factors are of medical and social relevance. The most frequent complications of acute pancreatitis followed by disability of patients include pancreatic pseudocysts, pancreatogenic diabetes mellitus and transformation of the latter into chronic pancreatitis.

Pancreatic pseudocysts belong to the most common complications of acute pancreatitis; their incidence is about 50—92% in destructive pancreatitis [5, 6]. In 81% of cases, pseudocysts demonstrate a complicated course, and the mortality rate reaches 12%. In case of infected pseudocysts, the mortality rate increases to 41%. This is largely due to failure of deployed methods to predict complications and lack of criteria for the selection of treatment tactics. Pancreatogenic diabetes develops in almost every third patient [7].

Unlike chronic pancreatitis, only few factors determining the probability of further impairment of exocrine and endocrine pancreatic functions and development of pancreatic and extrapancreatic complications in early and late periods of the disease are known for the pancreatic necrosis.

According to published data, disorders of pancreatic endocrine function after acute inflammation of the pancreas are registered in 20—80% of patients in the delayed period [8—11]. This significant variability of data in various studies is explained by significanr heterogeneity of patient cohorts. For example, in one study, data on patients with both complicated and uncomplicated acute pancreatitis, pancreatitis with various localization and severity were included in one group; the incidence of the underlying disease had not benn properly not consideredand contribution of surgical interventions had not been analyzed. The impact of the latter on disease outcome seems significant: in patients with calcification of the pancreas and a history of extensive pancreatic necrosis various endocrine dysfunctions are detected on average in

DOI:10.15360/1813-9779-2017-1-34-44

включенных в статистический анализ. Так, например, в одной группе учитываются показатели пациентов с осложненным и неосложненным острым панкреатитом, с панкреатитом различной локализации и различной распространенностью процесса, не учитывается также кратность основного заболевания, не подвергаются анализу и выполненные хирургические вмешательства. Влияние только последнего фактора на исход заболевания весьма существенно: у больных с кальцинозом поджелудочной железы, перенесших обширный панкреонекроз, нарушения эндокринной функции разной степени выявляются в среднем в 90% случаев, в то время как у пациентов, которым была проведена только консервативная терапия, недостаточность эндокринной функции в отдаленном периоде возникает не более чем в 10% случаев [9, 12, 13]. С учетом изложенного, цель настоящего исследования — раскрыть патогенетические факторы развития отдаленных осложнений впервые возникшего острого деструктивного панкреатита.

Материал и методы

Выполнили открытое одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое сравнительное кросс-секционное исследование, включавшее комплексное обследование, лечение и динамическое наблюдение за 83 пациентами, в числе которых 52 мужчины (62,6%) и 31 женщина (37,4%) в возрасте от 21 до 53 лет (средний возраст 33,0±2,9 года). Основанием для включения пациента в исследовательскую когорту было возникновение первого приступа острого деструктивного панкреатита. Критерии включения и исключения из исследования были ранжированы на основные, характерные для всех групп и подгрупп, и дополнительные, совпадение по которым было необходимо для включения только в строго определенную группу.

Основные критерии включения: письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании; впервые развившийся приступ острого деструктивного панкреатита; госпитализация в течение первых 24 часов с момента появления первых симптомов заболевания; соблюдение в течение 5 лет врачебных назначений и полное информирование исследователя о состоянии его здоровья.

Основные критерии исключения: отказ пациента подписать добровольное информированное согласие; непонимание пациентом цели исследования; возраст пациента менее 20 или более 53 лет; наличие у пациента признаков хронического панкреатита в анамнезе; доброкачественного или злокачественного новообразования; беременности на момент включения в исследование или ее наступление в ходе исследования; соматических заболеваний с неблагоприятным или благоприятным прогнозом; противопоказаний к применению, либо известная непереносимость препаратов, применяемых в исследовании, либо прием запрещенных в ходе исследования препаратов; наркотическая и/или токсическая (в т. ч. алкогольная) зависимость, установленная на основании анамнестических данных, либо выявленная на любом этапе исследования.

90% of cases. However, in patients underwent only conservative therapy the endocrine dysfunction in the delayed period occurred not more than in 10% of cases [8, 11, 12].Thus, the objective of the study was to determine the pathogenic factors for the development of delayed complications of primary acute destructive pancreatitis (ADP).

Materials and Methods

An open, single-center, prospective, randomized, controlled, comparative, cross-sectional study was carried out. It included a comprehensive examination, treatment and follow-up of 83 patients, including 52 men (62.6%) and 31 women (37.4%) aged 21 to 53 (median age: 33.0±2.9 years). The first episode of acute destructive pancreatitis was the inclusion criteria. Inclusion and exclusion criteria were ranked on the basic criteria, which were typical for all groups and subgroups, and additional ones, their matching was necessary to include a patient into a certain group.

Main inclusion criteria included a written voluntary informed consent to participate in the study; the first episode of ADP; hospitalization within the first 24 hours from the onset of first symptoms of the disease; following medical recommendations over 5 years and presenting the complete information about the health to the investigator.

Basic exclusion criteria included refusal to sign the consent; misunderstanding of the objective of the study; age less than 20 or more than 53 years; signs of chronic pancreatitis in history; benign or malignant tumors; pregnancy at the time of inclusion into the study or during the study; somatic diseases with unfavorable or favorable prognosis; contraindications for or known intolerance to the drugs used in the study, or administration of drugs forbidden during the study; drug and/or toxic (including alcohol) abuse, detected as per anamnesis data, or identified at any stage of the study.

Participation of a subject who had given his/her written informed consent to participate and had been enrolled in the study could be discontinued at any time, if the investigator considered the participation of this subject undesirable, if the subject refused to continue the study, and if any exclusion criterion had been developed during the study.

Group I was included 27 patients (16 men and 11 women) diagnosed with severe acute destructive pancreatitis at admission, which later evolved into pancreatic pseudocysts. Group II (n=43) included 27 men and 16 women with severe acute pancreatitis developed into chronic pancreatitis. In this group, signs of chronic pancreatitis have been confirmed by laboratory and instrumental tests for five years. Group III (n=8, 6 men and 2 women) consisted of patients, who had no indications of pathological process related to structural and functional changes in the pancreas after the first episode of acute pancreatitis over 5 years. It should be noted that a gallstone caused the hypertension in the ductal system and became an etiological factor of acute pancreatitis in all patients in this group. No new episodes of pancreatitis were observed in this group, perhaps, due to cholecystectomy and diet restrictions. Group IV (n=5) consisted of 3 men and 2 women, in whom the episode of acute pancreatitis resulted in pancreatogenic diabetes between the second and third year of follow-up.

DOI:10.15360/1813-9779-2017-1-34-44

Участие в исследовании лица, ранее выразившего в письменной форме информированное согласие на такое участие и включенного в выборку, могло быть прекращено на любом этапе: при решении исследователя, что продолжение участия в исследовании является нежелательным для данного пациента; отказе участника от продолжения участия в исследовании; появлении или усугублении признаков, относившихся к критериям исключения.

Группа I представлена 27 пациентами (16 мужчин и 11 женщин) с диагнозом при поступлении «острый деструктивный панкреатит тяжелой степени», который в ходе наблюдения эволюционировал с развитием псевдокист поджелудочной железы. В группу II (*n*=43) включили 27 мужчин и 16 женщин, у которых острый панкреатит тяжелой степени эволюционировал в хронический панкреатит. В данной группе на протяжении 5 лет выявляли лабораторные и инструментальные признаки хронического воспалительного процесса в поджелудочной железе. Группа III (*n*=8, из них 6 мужчин и 2 женщины) представлена пациентами, у которых после впервые перенесенного эпизода острого панкреатита в течение последующих 5 лет не наблюдали признаков патологических процессов, так или иначе связанных со структурно-функциональными изменениями поджелудочной железы. Примечателен тот факт, что у всех пациентов данной группы этиологическим фактором острого панкреатита послужил желчный конкремент, вызвавший гипертензию в протоковой системе. Вероятно, вследствие выполненной холецистэктомии, а также строго соблюдения диеты, новых приступов панкреатита, развития других осложнений в данной группе не наблюдали. Группа IV (*n*=5) состояла из 3-х мужчин и 2-х женщин, у которых перенесенный эпизод острого панкреатита привел к развитию панкреатогенного сахарного диабета в интервале между вторым и третьим годом наблюдения.

В исследование были включены пациенты, у которых диагноз острого деструктивного панкреатита на момент поступления был установлен на основании клинических и лабораторных данных, результатов ультразвукового исследования, компьютерной томографии и лапароскопии. Инфицированность некротических зон и жидкостных парапанкреатических образований оценивали по клинической картине и результатам бактериологического исследования содержимого псевдокист.

Больные находились на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии, хирургии и гнойной хирургии Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1 и Клинического медико-хирургического центра г. Омска. Причинами, вызвавшими острый деструктивный панкреатит у пациентов, включенных в исследование, являлись желчнокаменная болезнь, злоупотребление алкоголем и нарушение диеты (табл. 1). Тяжесть общего состояния пациентов на момент поступления в стационар по шкале APACHE II в группе I составляла 24,1±2,2 балла, в группе II — 24,3±2,7 балла, в группе III — 26,7±2,8 баллов, в группе IV — 23,8±1,6 (*p*>0,05).

Минимальная длительность наблюдения составила 5 лет, максимальная — 9,5 лет. Этапы исследования: момент поступления пациента в стационар, 24 часа от начала интенсивной терапии, 3-и и 5-е сутки пребывания в

The study included patients, whose diagnosis of acute destructive pancreatitis was confirmed at admission by clinical and laboratory data, sonographic, computed tomography and laparoscopic findings. Infection of necrotic areas and liquid parapancreatic lesions were assessed based on the clinical manifestations and the results of bacteriological study of the pseudocysts content.

Patients were treated in the intensive care unit and in surgery and contaminated surgery wards of Municipal Clinical Emergency Hospital No. 1 and Omsk Clinical Surgical Center. ADP in patients enrolled in the study was caused by cholelithiasis, alcohol abuse and diet violation (Table 1). The severity of patients' general state at admission according to APACHE II Scoring was 24.1±2.2 in group I, 24.3±2.7 in group II, 26.7±2.8 in group III, and 23.8±1.6 in group IV (*P*>0.05).

The minimum follow-up duration was 5 years; the maximum follow-up was 9.5 years. The study consisted of the following stages: the day of admission to the hospital, 24 hours from the beginning of the intensive care, and Days 3 and 5 of hospitalization. Complete diagnostic procedures were repeated once every 6 months after hospitalization for five years. The patients were followed-up every month. The period of time upon completion of which the patient was assigned to one group or another and a decision was made to exclude the patient from the study was equal to 5 years from the first day of hospitalization.

The long period between the date of hospitalization and sampling of biological material (6 months) was associated with the fact that post-necrotic pancreatic pseudocyst had the tendency to spontaneous regression in 42% of cases within 6 weeks after the onset; the regress of pseudocysts after 7 weeks from the onset was possible only in 8% of cases [13—15]. The 6-month interval allowed to avoid the regress of pseudocysts during the examination or immediately before/after it, therefore, to increase the reliability of the results. Moreover, since patients with chronic pancreatitis presented an increase in pro-inflammatory cytokines inducing necrosis and apoptosis even in remission [14—16], this methodological approach allowed prolonging the study, without losing the relevance of immunological changes in the nosological forms under consideration.

The performed studies complied with the ethical standards of the Institutional Bioethics Committee, designed in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki «Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects», as amended in 2000 and «Guidelines for Clinical Practice in the Russian Federation» approved by Order No. 266 of the Ministry of Public Health of the Russian Federation as of 19.06.2003. All study subjects voluntarily signed an informed consent to take part in the study.

Due to the considerable duration of the study, as well as peculiarities of the disease, the mortality rate depended on the underlying disease, comorbidities, and accidents. During the observation period (5 to 9.5 years), 4 lethal outcomes were registered in group I (14.8%); 2 patients (4.4%) with the symptoms of progressing multiple organ failure died in group II.

In accordance with the study design, clinical (CBC, urinalysis, coprogram), immunological (the titer of autoantibodies against B cells of Langerhans islets, B_1 cell count and glycated hemoglobin blood level), hemostatic (D-dimer concentration and antithrombin activity),

DOI:10.15360/1813-9779-2017-1-34-44

Таблица 1. Распределение пациентов с острым деструктивным панкреатитом в зависимости от причины.
Table 1. Distribution of patients with acute destructive pancreatitis depending on the cause.

Etiological factor	Number of patients in groups, abs. (%)				
	1st	2nd	3rd	4th	Total
Cholelithiasis	13 (48.2)	22 (52.4)	8 (50.0)	3 (60.0)	46 (55.4)
Alcohol abuse	7 (25.9)	12 (23.8)	0 (0)	1 (20.0)	20 (24.1)
Diet violations	7 (25.9)	9 (23.8)	0 (0)	1 (20.0)	17 (20.5)
Overall	27	43	8	5	83

Примечание. Etiological factor — этиологический фактор; Cholelithiasis, abs. — желчнокаменная болезнь, абс.; Alcohol abuse — злоупотребление алкоголем; Diet violations — нарушение диеты; Overall — всего; Number of patients and severity of their general state in groups — количество больных и тяжесть их общего состояния по группам; Total — суммарно.

стационаре. Повторные диагностические исследования в полном объеме выполняли через 6 месяцев от первого дня госпитализации. Контроль состояния пациентов проводили каждый месяц. Временной период, по истечении которого пациента относили к той или иной группе, а также принимали решение об исключении из исследования — 5 лет с момента первого дня госпитализации.

Столь существенный интервал забора биологического материала от момента госпитализации (6 месяцев) связан с тем фактом, что постнекротические псевдокисты поджелудочной железы способны подвергаться спонтанному регрессу в 42% случаев в течение 6 недель после появления, регресс же псевдокист после 7 недель от начала заболевания вероятен лишь в 8% случаев [14—16]. Полугодовой интервал позволил избежать вероятности регресса псевдокист во время обследования или непосредственно до/после него, следовательно, повысить достоверность результатов. Более того, учитывая, что у больных хроническим панкреатитом даже в период ремиссии отмечается многократное повышение уровня провоспалительных цитокинов, потенцирующих некроз и апоптоз панкреатоцитов [15—17], данный методический подход позволил пролонгировать исследование, не теряя при этом актуальности иммунологических изменений при выбранных нозологических формах.

Выполненные исследования соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета задействованных лечебно-профилактических учреждений, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвовавшие в исследовании, добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В связи со значительной продолжительностью исследования, а также с особенностями нозологической формы, количество летальных исходов зависело как от основного заболевания, так и от сопутствующей патологии и несчастных случаев. За период наблюдения (от 5 до 9,5 лет) в группе I было 4 летальных исхода (14,8%), в группе II при симптомах нарастающей полиорганной недостаточности умерло 2 пациента (4,4%).

В соответствии с дизайном исследования клинические (общий анализ крови и мочи, копрограмма), иммунологические (титр аутоантител против В-клеток островков Лангерганса, содержание B_1-лимфоцитов и гликированного гемоглобина в крови), гемостазиологические (концентрация D-димера и активность анти-

genetic (Leiden and MTHFR mutation), and biochemical (blood and urine glucose levels, lipase, amylase, and trypsin activity in plasma) tests were performed for all patients at admission, in 24 hours, on Days 3 and 5 after hospitalization, and in 6 months.

Statistics data processing was carried out using Statistica 6 software, as well as Excel software package for Windows. The normality of distribution of the results obtained in variational series was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. To determine the form of the distribution, the histogram method and frequency analysis were applied. The critical level of the statistical hypothesis significance P for this study was equal to 0.05 or less.

Correlation analysis of parameters was performed using Spearman's correlation coefficient [17]. The lack of correlation between the values was observed at $r=0\pm0.25$, the direct correlation was observed at positive r values, and the inverse correlation was observed at negative r values. In order to determine the probability of any event in the group vs. the reference group, the odds ratio was determined. The sample of relevant observations, the sample of the number of cases, the proportion of significant cases in the cohort (in percentage), and the odds ratio in cohort 1 vs. that cohort 2 were used as a tool of statistical control. The odds ratio was interpreted as follows: when a numerical value was less than 1, the chance for event realization in the selected cohort was less than the chance for event realization in the alternative cohort; when a numerical value was more than 1 the chance of event realization in the selected cohort was more than that in the alternative cohort; when OR was 1, the chances of event realization were equal in both cohorts.

Results and Discussion

Patient's compliance after the disease was taken into account in determining the prognostic criteria for development of delayed complications after acute destructive pancreatitis. The data presented in Table 2 demonstrate a relatively high average percentage of patient's compliance (25%).

In general, the dynamics of patients' compliance with medical recommendations concerning administration of enzymes reflected the increased frequency of adequate therapy of enzyme pancreatic insufficiency. The functional insufficiency of intact pancreocytes may have been progressively growing due to the growth of connective tissue structures caused by gradual transformation of the primary dis-

DOI:10.15360/1813-9779-2017-1-34-44

тромбина в крови), генетические (мутация Лейдена и MTHFR) и биохимические (концентрация глюкозы в крови и моче, активность липазы, амилазы и трипсина в плазме) исследования биоматериала были выполнены всем больным при обращении, через 24 часа, на 3-и и 5-е сутки пребывания в стационаре, а также через 6 месяцев.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica-6, а также при помощи пакета прикладных программ Excel (лицензия № 1e69b3ee-da97-u21f-bed5-abcce247d64e) для Windows (лицензия № 00346-OEM-8949714-96117). Нормальность распределения полученных результатов в вариационном ряду оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, а также согласно правилу двух и трех сигм (σ). Для определения формы распределения показателей использовали метод построения гистограмм и частотного анализа. Критический уровень значимости статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05 (вероятность различия более 95%).

Корреляционный анализ показателей провели с использованием коэффициента корреляции Спирмена [18]. Отсутствие корреляционной связи между величинами наблюдали при r=0±0,25, прямую корреляционную связь — при положительных значениях r, обратную связь — при отрицательных значениях r. С целью определения вероятности развития того или иного события в группе по отношению к сравниваемой группе определяли отношение шансов. В качестве инструментов статистического контроля по этому признаку использовали выборку значимых наблюдений; выборку количества случаев; долю значимых случаев в когорте, выраженную в процентах, и отношение шансов в когорте 1 по отношению к шансам в когорте 2. Отношение шансов интерпретировали следующим образом: при числовом значении менее 1 шанс реализации события в выбранной когорте меньше шанса реализации события в альтернативной когорте; при отношении шансов более 1 шанс реализации события в выбранной когорте больше шанса реализации события в альтернативной когорте; при отношении шансов равном 1 шансы реализации событий в обеих когортах равны.

Результаты и обсуждение

Рассчитывая прогностические критерии развития отдаленных последствий перенесенного острого деструктивного панкреатита, учитывали приверженность пациентов назначениям и рекомендациям, предписанных врачом после перенесенного заболевания. Как следует из данных, приведенных в таблице 2, средний процент соблюдения врачебных рекомендаций оказался достаточно высоким — 25%.

В целом динамика соблюдения пациентами врачебных рекомендаций по приему ферментных препаратов отражала увеличение частоты адекватной терапии ферментной недостаточности поджелудочной железы. Вероятно, в условиях разрастания соединительнотканных структур, обусловленного постепенной трансформацией характера течения основного заболевания в хронический, и сдавления интактных панкреатоцитов.

ease into a chronic one and compression of the intact pancreocytes. The growth was confirmed by clinical manifestations and required more accurate compliance with therapy. One can assume the involvement of the same mechanism in the increase in the percentage of patients who have begun to keep diet. During the first months or even yearsfailure to keep the diet did not lead to the worsening of the disease each time, and the relapses were mild.

The number of patients quitting bad habits (alcohol and smoking) has been increased during the follow-up period. At that, over one third of patients gave up drinking alcohol completely in 5 years, but only one of ten patients quit smoking during the same period of time. In our opinion, this is due to the fact that the patients associated occurrence and recurrence of the primary disease and its complications with alcohol intake, based on their medical history and clinical manifestations. The percentage of patients who quit smoking corresponded to the average percentage of people who quit this habit at this age.

The analysis of patient's compliance allowed concluding that the initial percentage of patients who were following the recommendations had been grown with the lapse of time. This was probably due to the desire of patients to avoid the recurrence of the primary disease and/or its complications.

Figure 1 demonstrates that the peak probability of relapse occurrs in the case of poor patient's compliance. Only 10% of medical recommendations resulted in almost 100% probability for relapse within 6—12 months. In this study, the critical level of patient's compliance related to prevention of complications and relapses was 25—35% of the total number of medical recommendations. When a half and more recommendations were followed, the probability of relapse was more than 50%.

On the contrary, in case of 45—65% patient's compliance with recommendations for prevention of relapses of the disease and/or its complications, the risk of their development was not higher than 33%.

The long-term follow-up of the patients with a history of severe ADP permitted to make the prognostic tables allowing to predict a long-term evolution of the pancreatic inflammation. Among the criteria analyzed only those with the highest diagnostic value were chosen for the tables.

The statistical significance of this or that criterion was calculated by determining the odds ratio. At that, the following criteria were taken into consideration: presence/absence of the pancreas tail damage; a lesion area of the pancreas more than 50—75%; the titer of autoantibodies against β-cells of Langerhans islets more than 1:5; patient's compliance with less than 30% of recommendations in the late period (Table. 3). Odds ratio were calculated for the group of patients with no signs of complications and/or recurrence of the primary disease.

DOI:10.15360/1813-9779-2017-1-34-44

Таблица 2. Динамика степени выполнения врачебных рекомендаций обследуемых пациентов.
Table 2. Dynamics of patient's compliance.

Medical recommendations	Patient's compliance,%			
	<1 year	1—3 years	3—5 years	>5 years
Administration of enzymatic agents	20.3	24.1	23.6	52.8
Keeping the diet	33.5	24.5	37.2	61.5
Refusal to drink alcohol	15.6	21.3	25.4	38.4
Cessation of smoking	3.1	5.2	8.4	10.2

Примечание. Medical recommendations — врачебные рекомендации; Administration of enzymatic agents — прием ферментных препаратов; Keeping the diet — соблюдение диеты; Refusal to drink alcohol — отказ от приема алкоголя; Cessation of smoking — отказ от курения; Patient's compliance — выполнение врачебных рекомендаций; years — годы.

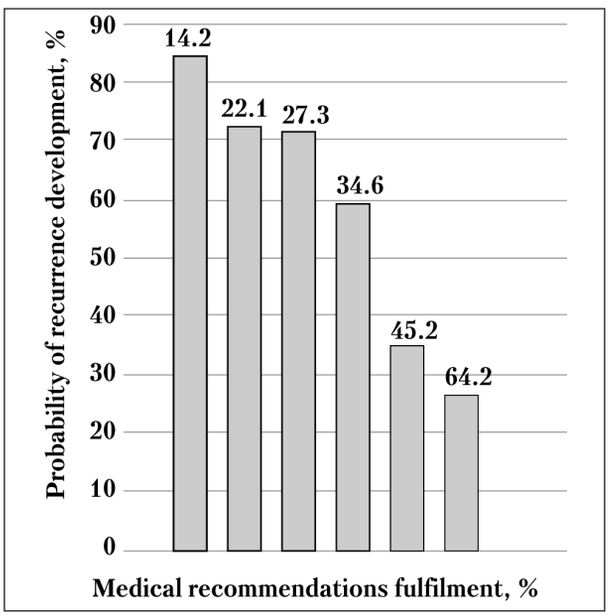
тов функциональная недостаточность последних прогрессивно нарастала, что проявлялось клинически и требовало от пациента более корректного соблюдения терапии. Можно предположить участие того же механизма в увеличении доли пациентов, которые со временем начинали полностью соблюдать диету. В первые месяцы и даже годы погрешности диеты далеко не каждый раз приводили к обострению основного заболевания, а обострения протекали в более легкой форме.

Частота отказа от вредных привычек (алкоголь и курение) в динамике наблюдения увеличивалась. При этом, если через 5 лет более трети пациентов сумели отказаться от приема алкоголя полностью, то от курения через аналогичный промежуток времени отказался только каждый десятый из наблюдавшихся. На наш взгляд, это связано с тем, что пациенты в большей степени субъективно ассоциируют возникновение и рецидивирование основного заболевания и его осложнений с приемом алкогольных напитков. Отказ от курения в принципе соответствует среднестатистическим изменениям, наблюдающимся в популяции при взрослении людей, имеющих данную привычку.

Анализ динамики выполнения пациентами врачебных рекомендаций в целом позволяет констатировать, что доля приверженных к ним пациентов со временем увеличивается. Это, вероятно, связано с желанием больных избежать рецидивов основного заболевания и/или его осложнений.

Как представлено на рисунке, максимальная вероятность развития рецидивов возникает при минимальном выполнении врачебных рекомендаций. В случае выполнения лишь десятой части общего числа врачебных рекомендаций наблюдали практически стопроцентную вероятность развития рецидива в ближайшие 6—12 месяцев. Напротив, при увеличении полноты выполнения рекомендаций по профилактике рецидивов заболевания и/или его осложнений до 45—65% и более риск их развития не превышал 33%.

По результатам многолетнего наблюдения за пациентами, перенесшими впервые острый деструктивный панкреатит тяжелой степени, были сформированы прогностические таблицы, позво-



Влияние выполнения врачебных рекомендаций на вероятность развития рецидива основного заболевания и/или его осложнений после перенесенного острого деструктивного панкреатита в течение 5 лет.
Impact of patient's compliance on the probability of relapses of the underlying disease and/or its complications after acute destructive pancreatitis within 5 years.
Примечание. Medical recommendations fulfilment — выполнение медицинских рекомендаций; Probability of recurrence development — вероятность повторного развития.

It was found that the incidence of endocrine complications in patients with a history of the first attack of acute pancreatitis was 6—10%. At the same time, pancreatogenic diabetes confirmed by WHO criteria was observed in 4.2% of cases, and impaired glucose tolerance was detected in 4% of patients in 5 years.

According to the published data [18, 19], the significant pathogenetic factors for pancreatogenic diabetes included considerable reduction of the number of islets of Langerhans and/or impairment of their function; a reduced incretory effect on the pancreatic elements, structural and functional consequences after the surgical treatment of acute pancreatitis.

According to our data, development of autoimmune mechanisms for pancreatic tissues damage is

DOI:10.15360/1813-9779-2017-1-34-44

Таблица 3. Риск развития отдаленных осложнений острого деструктивного панкреатита тяжелой степени по параметрам, определяемым в течение 30 дней от момента заболевания.
Table 3. OR for the development of delayed complications of severe acute destructive pancreatitis according to parameters determined within 30 days of the disease.

Parameters	Without delayed complications (*n*=8)	Post-necrotic pancreatic cysts (*n*=27)		Chronic pancreatitis (*n*=43)		Pancreatogenic diabetes (*n*=5)	
		Presence	OR	Presence	OR	Presence	OR
Involvement of the pancreatic tail (*n*=24)	1 12.5%	8 29.6%	2.9	12 27.9%	2.7	3 60.0%	10.5
The area of the pancreatic lesion >50—75%	4 50.0%	22 81.5%	4.4	35 81.4%	5	3 60.0%	1,5
Titer of autoantibodies against B-cells of Langerhans islets > 1:5	1 12.5%	2 7.4%	0.56	10 23.3%	2.1	3 60.0%	10.5
Medical compliance with less than 30% of medical recommendations	1 12.5%	18 66.7%	14.0	40 93.0%	93.3	1 20.0%	1.75

Примечание. Parameters — параметры;Involvement of the pancreatic tail — поражение хвоста поджелудочной железы; The area of the pancreatic lesion — площадь поражения поджелудочной железы; Titer of autoantibodies against B-cells of Langerhans islets — титр аутоантител против В-клеток островков Лангерганса; Medical compliance with less than 30% of medical recommendations — выполнение врачебных рекомендаций в отсроченный период менее чем на 30%; Without delayed complications — без отдаленных осложнений; Post-necrotic pancreatic cysts — постнекротические кисты поджелудочной железы; Chronic pancreatitis — хронический панкреатит; Pancreatogenic diabetes — панкреатогенный сахарный диабет; Presence — наличие; OR — отношение шансов.

ляющие с большой долей вероятности прогнозировать долговременную эволюцию ранее перенесенного воспаления поджелудочной железы. Среди множества анализированных критериев были отобраны для включения в прогностические таблицы лишь те, чья диагностическая значимость оказалась максимальной.

Статистическую значимость того или иного критерия рассчитывали через определение отношения шансов. При этом во внимание принимались следующие анализируемые критерии: наличие/отсутствие поражения хвоста поджелудочной железы, площадь поражения поджелудочной железы >50—75%, титр аутоантител против β-клеток островков Лангерганса более 1:5, выполнение врачебных рекомендаций в отсроченный период менее чем на 30% (табл. 3). Отношение шансов рассчитывали по отношению к группе пациентов, у которых не наблюдали развития тех или иных осложнений и/или рецидивов основного заболевания.

Установлено, что частота развития эндокринных осложнений у пациентов, перенесших впервые острый панкреатит, составила 6—10%. При этом подтвержденный по стандартам ВОЗ панкреатогенный сахарный диабет наблюдали в 4,2% случаев, нарушение толерантности к глюкозе через 5 лет отмечали у 4% пациентов.

По данным литературы [19, 20], значимыми патогенетическими факторами развития панкреатогенного сахарного диабета являются следующие: значительное уменьшение количества островков Лангерганса и/или их функции, сниженное инкреторное воздействие на элементы поджелудочной железы, структурные и функциональные последствия оперативного лечения острого панкреатита.

one of the factors determining the high probability of pancreatogenic diabetes in patients with a history of the first episode of severe acute pancreatitis. Detection of a high titer of antibodies against B-cells of Langerhans islets and high CD5+, CD19+ B1 cell count in the acute stage of the disease increases the development of endocrine pancreatic insufficiency by more than 10-fold. The peak probability of the pancreatogenic diabetes was observed in patients with a titer of autoantibodies against B cells of Langerhans islets of more than 1:5. The highest risk of this endocrine complication was observed in patients with a combination of autoantibody synthesis and a damage of the pancreatic tail. The percentage of so-called «forbidden» B-lymphocytes generating the autoantibodies was an additional independent predictor for the development of pancreatogenic diabetes. The number of CD5+, CD19+ B_1 cells in the blood correlated with the antibody titer (r=0.91 P=0.016) demonstrating a strong link between these parameters.

Other significant prognostic factors for pancreatogenic diabetes in patients with a history of acute pancreatitis included the localization of the pathological process in the tail of the pancreas, the area of the pancreatic necrosis; and the volume of tissue detritus and pancreatic tissue removed during the surgical treatment of the underlying disease (Table. 3). This fact is explained by the anatomical features of the pancreas: the endocrine part of the pancreas is presented by Langerhans islets, most of which are located in the tail of the pancreas, the smallest number is in its head [19, 20].

Thus, the patients with the involvement of the pancreatic tail in the pathological process with a high level of autoantibodies against B-cells of Langerhans

DOI:10.15360/1813-9779-2017-1-34-44

По нашим данным, одним из факторов, определяющих высокую вероятность развития панкреатогенного сахарного диабета у пациентов, перенесших впервые острый панкреатит тяжелой степени, является развитие аутоиммунных механизмов повреждения ткани железы. Обнаружение уже в остром периоде основного заболевания повышенного титра антител против компонентов В-клеток островков Лангерганса, высокой концентрации B_1-лимфоцитов (CD5+/19+) увеличивает шанс развития эндокринной недостаточности поджелудочной железы более чем в 10 раз. Максимальную вероятность развития панкреатогенного сахарного диабета наблюдали у пациентов с титром аутоантител против В-клеток островков Лангерганса более 1:5. Особенно высок риск развития данного эндокринного осложнения у пациентов с сочетанием выработки аутоантител и поражением хвоста поджелудочной железы. Дополнительным независимым прогностическим критерием высокой вероятности развития панкреатогенного сахарного диабета был процент так называемых «запрещенных» В-лимфоцитов, генерирующих аутоантитела. Содержание B_1-лимфоцитов (CD5+/19+) в крови четко коррелировало (r=0,91 при p=0,016) с титром антител, указывая на существенную связь данных процессов.

Другими прогностически значимыми факторами развития панкреатогенного сахарного диабета у пациентов, перенесших острый панкреатит, оказались локализация патологического процесса в хвосте поджелудочной железы, площадь некроза поджелудочной железы и объем удаленного тканевого детрита и ткани поджелудочной железы при хирургическом лечении основного заболевания (табл. 3). Этот факт, очевидно, объясняется анатомическими особенностями поджелудочной железы: эндокринная часть поджелудочной железы представлена островками Лангерганса, подавляющее большинство которых находится в хвостовой части поджелудочной железы, наименьшее — в ее головке [20, 21].

Таким образом, наибольшую вероятность развития панкреатогенного сахарного диабета имели те пациенты, у которых наблюдали вовлечение в патологический процесс хвоста поджелудочной железы при достаточно высоком уровне аутоантител против компонентов В-клеток островков Лангерганса. Невыполнение врачебных рекомендаций в объеме более 70% с большой долей вероятности в отдаленной перспективе может приводить к развитию хронического панкреатита и постнекротических псевдокист поджелудочной железы. Особенно возрастает риск развития этих отдаленных осложнений у пациентов с большой площадью поражения поджелудочной железы.

islets had the highest probability for the development of pancreatogenic diabetes. Fail to comply with more than 70% of medical recommendations more likely led to the development of chronic pancreatitis and post-necrotic pancreatic pseudocysts in the delayed period. The risk of the delayed complications is higher in patients with a larger area of pancreatic lesion.

Additional factors for the development of pancreatogenic diabetes in patients with acute pancreatitis with a destruction area of more than 75% included the peculiarities of the course of chronic pancreatitis. The latter, in case of total and subtotal destruction of the pancreas during the 5-year follow-up developed 4 times more frequently, than in patients with a smaller lesion area. Systematic non-compliance with medical recommendations by more than one fourth contributed to the development of chronic pancreatitis, increasing the chances of evolution of the acute form into a chronic one.

Fibrous process formed a vicious circle on the background of the hypoxic activation of fibroblasts, logically led to a decrease in the endocrine cell count in the pancreas; the latter also occurred due to a higher hypoxia sensitivity of B cells as compared to A cells [19, 21—23]. As a result, progressive fibrosis of the pancreatic parenchyma along with inflammatory and degenerative changes lead to a significant reduction of B-cells of Langerhans islets and natural decrease of endogenous insulin secretion [24, 25].

The pathogenic factors for pancreatocyte destruction in acute and chronic pancreatitis are different. In acute destructive pancreatitis, the enzymatic destruction of pancreatic cells (autolytic process) is observed, followed by autoantibody release, aggravating the destructive processes in the pancreas. In chronic process, the key factor for pancreocytes destruction is hypoxia due to compression of the cells, blood vessels and nerve endings by the connective tissue structures.

Key factors, increasing probability for post-necrotic pancreatic pseudocysts development, in decreasing order of importance, include patient's compliance with less than 30% of medical recommendations in the late period; the area of pancreatic lesions of 50—75%, and involvement of pancreatic tail.

Conclusion

Results demonstrate the dependence of severe ADP development in the delayed period on a number of pathogenetic factors. Data confirm: (i) the role of autoimmune mechanisms and localization of the pathological foci in the pancreatic tail in the development of pancreatogenic diabetes; (ii) the role of the inflammation area in the progression of post-necrotic pancreatic pseudocysts; (iii) the importance of patient's compliance in development of chronic pancreatitis due to extensive destruction of the pancreas.

DOI:10.15360/1813-9779-2017-1-34-44

Дополнительными факторами развития панкреатогенного сахарного диабета у больных, перенесших острый панкреатит с площадью поражения железы более 75%, явились особенности течения хронического панкреатита. Последний в случае тотального и субтотального поражения поджелудочной железы в течение последующих 5 лет развивался в 4 раза чаще, чем у пациентов с меньшим по площади поражением. Развитию хронического панкреатита также способствовало систематическое несоблюдение врачебных рекомендаций более чем на четверть, увеличивая шансы дальнейшей эволюции острой формы воспаления в хроническую.

Фиброзный процесс, формирующий на фоне гипоксической активации фибробластов порочный круг, закономерно приводил к уменьшению количества эндокринных клеток поджелудочной железы, чему способствовала также большая чувствительность В-клеток к гипоксии, чем А-клеток [20, 22—24]. В итоге прогрессирующий фиброз паренхимы поджелудочной железы наряду с воспалительными и дегенеративными изменениями приводил к существенному уменьшению общего количества В-клеток островков Лангерганса и закономерному снижению секреции эндогенного инсулина [25, 26].

Принципиально различаются патогенетические факторы деструкции панкреатоцитов при остром и хроническом процессе в поджелудочной железе. При остром деструктивном панкреатите имеет место ферментативная деструкция клеток органа (аутолитический процесс) и, как следствие, выработка аутоантител, усугубляющих деструктивные процессы в железе. При хронизации процесса ключевым фактором деструкции панкреатоцитов является гипоксия вследствие сдавления клеток, сосудов и нервных окончаний соединительно-тканными структурами.

Ключевыми факторами, повышающими вероятность развития постнекротических псевдокист поджелудочной железы в порядке уменьшения значимости, являются выполнение врачебных рекомендаций в отсроченный период менее чем на 30%, площадь поражения поджелудочной железы >50—75%, поражение хвоста поджелудочной железы.

Заключение

Таким образом, результаты выполненного исследования свидетельствуют о зависимости характера эволюции острого деструктивного панкреатита тяжелой степени в отдаленном периоде от ряда патогенетических факторов. В частности, доказана роль аутоиммунных механизмов и локализации патологического очага в хвосте поджелудочной железы в развитии панкреатогенного сахарного диабета; роль площади воспалительного процесса в развитии постнекротических псевдокист поджелудочной железы; значимость приверженности врачебным назначениям в вероятности развития хронического панкреатита на фоне перенесенного обширного поражения поджелудочной железы.

Литература

1. *Исмаилов Е.Л., Ералина С.Н., Текесбаев Б.Б., Абдрасулов Р.Б.* Методы экстракорпоральной детоксикации в лечении деструктивного панкреатита. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (3): 65—74. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-65-74
2. *Савельев В.В., Винокуров М.М., Гоголев Н.М., Потапов А.Ф.* Анализ эффективности применения различных методов искусственной детоксикации у больных в стабильной фазе панкреонекроза. *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова*. 2012; 171 (3): 35—38.
3. *Скутова В.А., Абросимов С.Ю., Касумьян С.А., Чайковский Ю.Я.* Вопросы лечебно-диагностической тактики и прогнозирования септических осложнений при остром деструктивном панкреатите. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012; 14 (4): 351—357.
4. *Колотушкин И.А., Балныков С.И., Шубин Л.Б.* Оценка влияния октреотида на летальность и развитие гнойных осложнений у больных с изначально тяжелым течением панкреонекроза. *Анналы хирургии*. 2014; 2: 41—47.
5. *Миронов П.И., Ишмухаметов И.Х., Булатов Р.Д., Тимербулатов В.М.* Преимущества и ограничения нейросетевой модели прогнозирования течения и исходов острого панкреатита. *Анналы хирургии*. 2011; 1: 43—47.
6. *Балныков С.И., Петренко Т.Ф.* Прогнозирование исхода заболевания у больных некротическим панкреатитом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2010; 3: 37—40. PMID: 20517265
7. *Морозов С.В., Полуэктов В.Л., Долгих В.Т., Рейс А.Б., Хомяков В.Д., Тропина И.В., Ершов А.В.* Малоинвазивные технологии в лечении постнекротических псевдокист поджелудочной железы. *Вестн. Уральской мед. акад. науки*. 2010; 1: 80—83.
8. *Баскакова Д.В., Халдин А.А., Брико Н.И.* Клинико-эпидемиологические характеристики заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса. *Рос. журн. кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес»*. 2006; 2: 26—30.
9. *Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З.* Панкреонекрозы. М.: МИА; 2008: 264.

References

1. *Ismailov E.L., Eralina S.N., Tekesbaev B.B., Abdrasulov R.B.* Extracorporeal detoxification methods in the treatment of destructive pancreatitis. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2015; 11 (3): 65—74. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-65-74. [In Russ., In Engl.]
2. *Savelyev V.V., Vinokurov M.M., Gogolev N.M., Potapov A.F.* An analysis of effectiveness of application of various methods of artificial detoxication in patients with sterile phase of pancreatic necroses. *Vestnik Khirurgii Imeni I.I.Grekova*. 2012; 171 (3): 35—38. [In Russ.]
3. *Skutova V.A., Abrosimov S.Yu., Kasumyan S.A., Chaikovsky Yu.Ya.* Diagnosis, treatment strategy, and predictors of septic complications in necrotizing pancreatitis. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2012; 14 (4): 351—357. [In Russ.]
4. *Kolotushkin I.A., Balnykov S.I., Shubin L.B.* Assessing the impact of octreotide on mortality and the development of septic complications in patients with initially severe pancreatic necrosis. *Annaly Khirurgii*. 2014; 2: 41—47. [In Russ.]
5. *Mironov P.I., Ishmukhametov I.Kh., Bulatov R.D., Timerbulatov V.M.* Advantages and limitations of neu-roreticular prognostic model for course and outcomes of acute pancreatitis. *Annaly Khirurgii*. 2011; 1: 43—47. [In Russ.]
6. *Balnykov S.I., Petrenko T.F.* Prediction of the outcome in patients with necrotic pancreatitis. *Khirurgiya. Zhurnal Imeni N.I.Pirogova*. 2010; 3: 37—40. PMID: 20517265. [In Russ.]
7. *Morozov S.V., Poluektov V.L., Dolgikh V.T., Reis A.B., Khomyakov V.D., Tropina I.V., Ershov A.V.* Shortinvasion technologies in treatment of postnecrotic pseudocysts of pancreas. *Vestnik Uralskoi Meditsinskoi Akademicheskoi Nauki*. 2010; 1: 80—83. [In Russ.]
8. *Baskakova D.V., Khaldin A.A., Briko N.I.* Clinical and epidemiological characteristics of diseases caused by the herpes simplex virus. *Rossiisky Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei. Prilozhenie «Gerpes»*. 2006; 2: 26—30. [In Russ.]
9. *Savelyev V.S., Filimonov M.I., Burnevich S.Z.* Pancreonecroses. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2008: 264. [In Russ.]

DOI:10.15360/1813-9779-2017-1-34-44

10. *Шабунин А.В., Араблинский А.В., Лукин А.Ю.* Панкреонекроз. Диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014: 89.
11. *Weber M., Stallmach A.* Resistant enterococci in infected pancreatic necrosis. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2014; 139 (50): 2603. http://dx.doi.org/10. 1055/s-0034-1387471. PMID: 25469696
12. *Горский В.А., Агапов М.А., Хорева М.В., Леоненко И.В.* Патогенетическая терапия начального периода панкреонекроза. *Кубанский научн. мед. вестник.* 2013; 7: 73—78.
13. *Сафронова Н.Н., Тарасов А.Н.* Применение протокола интенсивной терапии сепсиса при панкреонекрозе. *Медицинская наука и образование Урала.* 2013; 14 (4): 39—42.
14. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А.* Болезни поджелудочной железы. Практическое руководство. М.; 2009: 736.
15. *Толстой А.Д., Гольцов Р.В.* Возможности «обрыва» деструктивного процесса на ранних стадиях панкреонекроза. *Общая реаниматология.* 2005; 1 (3): 58—60. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2005-3-58-60
16. *Хорошилов С.Е., Никулин А.В., Марухов А.В.* Применение плазмафереза в ферментативной фазе тяжелого острого панкреатита. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (6): 53—60. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-53
17. *Гриневич В.Б., Сас Е.И., Ефимов О.И., Щербина Н.Н.* Системная воспалительная реакция в патогенезе развития хронического панкреатита. *Фарматека.* 2012; 10: 68—74.
18. *Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И.* Прикладная медицинская статистика. СПб.: Фолиант; 2003: 432.
19. *Malka D., Hammel P., Sauvanet A., Rufat P., O'Toole D., Bardet P., Belghiti J., Bernades P., Ruszniewski P., Lévy P.* Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2000; 119 (5): 1324—1332. http://dx.doi.org/10.1053/gast.2000.19286. PMID: 11054391
20. *Wakasugi H., Funakoshi A., Iguchi H.* Clinical assessment of pancreatic diabetes caused by chronic pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 1998; 33 (2): 254–259. http://dx.doi.org/10.1007/s005350050079. PMID: 9605958
21. *Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З.* Деструктивный панкреатит – комплексная диагностика и лечение. *Новый мед. журнал.* 1997; 3: 10–13.
22. *Литвин А.А.* Инфицированный панкреонекроз. М.: Интеграция; 2011: 240.
23. *Фирсова В.Г., Паршиков В.В., Градусов В.П.* Острый панкреатит: современные аспекты патогенеза и классификации. *Соврем. технологии в медицине.* 2011; 2: 127—134.
24. *Wu B.U., Pandol S.J., Liu I.L.* Simvastatin is associated with reduced risk of acute pancreatitis: findings from a regional integrated healthcare system. *Gut.* 2015; 64 (1): 133—138. http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306564. PMID: 24742713
25. *Буклис Э.Р., Ивашкин В.Т.* Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2006; 16 (6): 79—86.
26. *Govindarajan M., Mohan V., Deepa R., Ashok S., Pitchumoni C.S.* Histopatology and immunohistochemistry of pancreatic islets in fibrocalculous pancreatic diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2001; 51 (1): 29—38. PMID: 11137179

Поступила 25.12.2016

10. *Shabunin A.V., Arablinsky A.V., Lukin A.Yu.* Pancreonecrosis. Diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2014: 89. [In Russ.]
11. *Weber M., Stallmach A.* Resistant enterococci in infected pancreatic necrosis. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2014; 139 (50): 2603. http://dx.doi.org/10. 1055/s-0034-1387471. PMID: 25469696
12. *Gorsky V.A., Agapov M.A., Khoreva M.V., Leonenko I.V.* Pathogenetic therapy of the initial period of sever acute pancreanecrosis. *Kubansky Nauchnyi Meditsinsky Vestnik.* 2013; 7: 73—78. [In Russ.]
13. *Safronova N.N., Tarasov A.N.* The application of the protocol of intensive care sepsis by pancreanecrosis. *Meditsinskaya Nauka i Obrazovanie Urala.* 2013; 14 (4): 39—42. [In Russ.]
14. *Maev I.V., Kucheryavyi Yu.A.* Disorders of the pancreas. A practical guide. Moscow; 2009: 736. [In Russ.]
15. *Tolstoi A.D., Goltsov R.V.* The potentialities of abolition of a destructive process in early pancreonecrosis. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2005; 1 (3): 58—60. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2005-3-58-60. [In Russ., In Engl.]
16. *Khoroshilov S.E., Nikulin A.V., Marukhov A.V.* Use of plasmapheresis in the enzymatic phase of severe acute pancreatitis. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2013; 9 (6): 53-60. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-53. [In Russ.]
17. *Grinevich V.B., Sas E.I., Efimov O.I., Shcherbina N.N* Systemic inflammatory response in the pathogenesis of chronic pancreatitis. *Farmateka.* 2012; 10: 68—74. [In Russ.]
18. *Zaitsev V.M., Liflyandsky V.G., Marinkin V.I.* Applied medical statistics. Sankt-Peterburg: Foliant; 2003: 432. [In Russ.]
19. *Malka D., Hammel P., Sauvanet A., Rufat P., O'Toole D., Bardet P., Belghiti J., Bernades P., Ruszniewski P., Lévy P.* Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2000; 119 (5): 1324—1332. http://dx.doi.org/10.1053/gast.2000.19286. PMID: 11054391
20. *Wakasugi H., Funakoshi A., Iguchi H.* Clinical assessment of pancreatic diabetes caused by chronic pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 1998; 33 (2): 254–259. http://dx.doi.org/10.1007/s005350050079. PMID: 9605958
21. *Filimonov M.I., Gelfand B.R., Burnevich S.Z.* Destructive pancreatitis — a comprehensive diagnosis and treatment. *Novyi Meditsinsky Zhurnal.* 1997; 3: 10–13. [In Russ.]
22. *Litvin A.A.* Infected pancreonecrosis. Moscow: Integratsiya; 2011: 240. [In Russ.]
23. *Firsova V.G., Parshikov V.V., Gradusov V.P.* Acute pancreatitis: current aspects of pathogenesis and classification. *Sovremennye Tekhnologii v Meditsine.* 2011; 2: 127—134. [In Russ.]
24. *Wu B.U., Pandol S.J., Liu I.L.* Simvastatin is associated with reduced risk of acute pancreatitis: findings from a regional integrated healthcare system. *Gut.* 2015; 64 (1): 133—138. http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306564. PMID: 24742713
25. *Buklis E.R., Ivashkin V.T.* Chronic pancreatitis: etiology, pathophysiology and conservative treatment. *Rossiisky Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii i Koloproktologii.* 2006; 16 (6): 79—86. [In Russ.]
26. *Govindarajan M., Mohan V., Deepa R., Ashok S., Pitchumoni C.S.* Histopatology and immunohistochemistry of pancreatic islets in fibrocalculous pancreatic diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2001; 51 (1): 29—38. PMID: 11137179

Received 25.12.2016

Диссертации на соискание ученой степени доктора наук без опубликования основных научных результатов в ведущих журналах и изданиях, перечень которых утвержден Высшей аттестационной комиссией, будут отклонены в связи с нарушением п. 10 Положения о порядке присуждения ученых степеней.

Перечень журналов ВАК, издаваемых в Российской Федерации по специальности 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология», в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук:

- *Анестезиология и реаниматология;*
- *Общая реаниматология.*