

DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL PANCREATITEI ACUTE

Pancreatita acută (PA) este o inflamație nebacteriană a pancreasului, determinată de activarea, eliberarea interstițială și digestia glandei de către propriile enzime (H.A.Reber, în Principles of Surgery, 1999). Această definiție, în fond, corectă trebuie completată cu mențiunea, că acest proces de autodigestie este doar inițial abacterian, iar după infectarea endogenă devine complicație septică cu evoluție gravă, eventual fatală.

Etiologia

PA este o patologie polietiolologică, cauzele căreia pot fi verificate clar la 80%-85% din numărul total de bolnavi.^{1,2}

Sunt cunoscute aproximativ 140 cauze clinice ale PA^(2,6), care pot fi clasate în 3 grupe: litiaza biliară (45%), alcoolul (35%) și altele (tabelul 1). (fig. 1-a,b,c,d)

Pancreatita litiatică (fig.1-a) este cea mai frecventă formă de pancreatită acută, femeile în vârstă de aprox. 40 ani fiind mai frecvent afectate, decât bărbații. Mecanismul patogenetic al acestei forme de pancreatită implică obstrucția ductului pancreatic de către calcul și secreția intensivă concomitentă de enzime; uneori poate avea loc și refluxul bilio-pancreatic (sindromul canalului comun, Opie, 1901)^{3,4}. Se presupune că anume bila de stază infectată, care conține lizolecitină, lezează epitelul ductului pancreatic, eliberând citokinele – factorii de activare enzimatică. (fig.1-b)

Etanolul provoacă pancreatita prin inducerea spasmului sfincterului Oddi, determină precipitarea protein-enzimelor în ductele pancreatice și creează multiple puncte de obstrucție ductală cu extravazarea enzimelor active în spațiul interstițial.⁵

În *pancreatita postoperatorie* (iatrogenă), care constituie 0,5%-3,0% din numărul total de pancreatite acute, factorii nocivi sunt multipli: lezarea directă a glandei (biopsie, rezecție), obstrucția papilei și a ductului pancreatic (drenarea transpapilară, dilatarea excesivă^{7,99}, sfincterotomia endoscopică⁸ sau chirurgicală), staza duodenală și refluxul duodeno-pancreatic (după rezecția Billroth – II cu stază în ansa aferentă), ischemia celiacă sau sistemică în caz de operații traumatizante. (fig.1-c)

Traumatismele abdominale. PA a fost observată la aprox. 1%-2% din pacienții cu traumă abdominală, contuzia parenchimului pancreatic și leziunea ductală fiind cauza extravazării enzimelor active pentru inițierea procesului.⁶

Hipercalcemia la bolnavii cu hiperparatiroidism favorizează precipitarea calciului în ductele pancreatice și mărește permeabilitatea de membrană, permițând extravazarea enzimelor și distrucția țesutului. PA a fost raportată de la 1% până la 19% din pacienții endocrini cu hiperparatiroidism.⁶

Hiperlipoproteinemia (de tip I și V) în capilarele pancreasului induce sludge-ul hematiilor, staza, edemul glandei și inflamația prin distrucția endoteliului microvascular de către cristalii de colesterol.⁹

Deficitul proteic la copiii cu malnutriție protein-calorică poate determina kwashiorkor-ul și o formă de pancreatită cronică.¹

Pancreasul divisum se asociază cu episoade recurente de pancreatita acută la adulții tineri, care evaluează ulterior în pancreatită cronică. Eliminarea obstrucției papilei duodenale minore în unele cazuri de pancreatită acută poate fi eficientă, iar la pacienții cu pancreatită cronică ar fi indicată rezecția și drenajul.¹

Pancreatita ereditară este o formă foarte rară de PA, fiind datorată mutației unei gene a tripsinogenului și degradării mecanismului normal de protecție. Au fost raportate peste 250 cazuri de PA la copiii între 12 și 14 ani.^{1,10}

Sarcina. PA în timpul sarcinei a fost observată cu o incidență de 0,01%-0,1%.¹¹ Deoarece în multiple raporturi au fost incluse paciente cu litiază biliară sau consum de etanol nu este clar rolul independent al sarcinei ca factor de risc.

Pancreatita idiopatică este încă responsabilă pentru 15% până la 20% din total, deși investigațiile iterative ulterioare au descoperit la o treime din cazuri microcolelitiaza. De aceea

înainte de catalogarea pancreatitei ca idiopatică este necesară o examinare amănunțită pentru a găsi o cauză concretă.¹

Patofiziologia pancreatitei acute.

Deși cauzele activării intraglandulare enzimatică în patologia umană nu sunt pe deplin deslușite, se pot presupune pe baza investigațiilor experimentale coraborate cu observațiile clinice următoarele teorii ale PA.

Teoria obstrucției ductale și secreției enzimatică concomitentă. Explică mecanismul apariției pancreatitei litiazice și a pancreatitei alcoolice cu excepția a însăși cauzei inițiale de activare enzimatică.

Teoria canalului comun (Opie, 1901) demonstrează valabilitatea refluxului bilio-pancreatic și rolul declanșator al bilei infectate, dar acest „canal comun” în majoritatea cazurilor de pancreatită acută nu se realizează.

Teoria refluxului duodeno-pancreatic ar explica cazurile de pancreatită postoperatorie cu stază și hipertonie duodenală, dacă ar exista dovezi că în patologia umană n-ar funcționa mecanismele de prevenție ale refluxului duodeno-pancreatic.

Permeabilitatea crescută a ductului pancreatic are loc în modelele experimentale de PA, dar nu explică cauza autoactivării enzimatică în patologia umană.

Autoactivarea enzimatică a tripsinogenului în condiții experimentale poate fi obținută prin stimularea excesivă a secreției pancreatice cu doze supramaximale de ceruleină sau prin administrarea unei diete deficiente în colină suplimentate cu etionină. Astfel are loc autoactivarea tripsinogenului, transformarea lui în tripsină activă fără expunere la enterokinaza duodenală. Dar nu există nici o conexiune aparentă a acestui fenomen experimental cu pancreatita acută la oameni¹².

Studiile experimentale au demonstrat că activarea tripsinogenului și declanșarea PA poate fi rezultatul dereglării secvenței ordinare secretorii¹³. În pancreatita acută experimentală granulele de zimogen se pot contopi cu vacuolele autofagale de lizozome în urma unei alterații citoscheletale și prăbușirea polarității canalelor citoplasmice bazolaterale pentru lizozome și acinare apicale pentru granulele de zimogen.¹ Tripsina intracelulară declanșează activarea deplină a cascadei de zimogen, enzimele active și fragmentele celulare, pătrunse în spațiul interstițial la rândul lor declanșează răspunsul inflamator regional și sistemic (SIRS). Neutrofilele activează erupția mediației superoxide și enzimelor proteolitice (catepsina B,D și G; colagenaza și elastaza). Macrofagele eliberează citokinele și mediază continuarea răspunsului inflamator atât local cât și sistemic. Mediatorii inițiali definiți sunt factorul necrozei tumorale (TNF- α), interleukina 6 (IL-6) și IL-1.^{14,15} Acești mediatorii ai inflamației măresc permeabilitatea vasculară în pancreas, provoacă hemoragii, edemul și eventual, necroza pancreatică, iar pătrunși în circulația sistemică devin cauza complicațiilor – translocării florei intestinale, ARDS, efuziilor pleurale și peritoneale, hemoragiilor digestive și intraperitoneale. Pot fi cauza insuficienței de organe, a insuficienței acute hemodinamice și a decesului. Administrarea unui antagonist a IL-1, a anticorpilor anti-TNF- α limitează gradul inflamației pancreatice.^{14,16,17} Dereglarea microcirculației pancreatice se extinde la microcirculația sistemică, în organele țintă apar leziuni endoteliale ale microcirculației, apare insuficiența acestor organe, mai frecvent ARDS, dar posibil și a altor complicații în ficat, rinichi, cord, deși mecanismul acestui proces nu este suficient de clar.

Patomorfologia pancreatitei acute

Activarea enzimatică intraglandulară și răspunsul inflamator local și sistemic sunt cauza declanșării cascadei de fenomene patologice cunoscute sub denumirea pancreatită acută.

Conferința de la Atlanta din 1992 a formulat interpretarea contemporană a PA și a formelor ei evolutive, inclusiv complicațiile principale.¹⁸

Majoritatea manifestărilor clinice ale PA (80%) sunt ușoare (se manifestă prin edemul pancreasului) și autolimitate cu recuperare spontană în 3-5 zile. Pancreatita acută ușoară (PAU) determină o mortalitate sub 1% și acești pacienți nu cer tratament intensiv sau chirurgical.¹⁹

Dimpotrivă, pancreatita acută severă (PAS) declanșează în 10-20% din cazuri necroza unei porțiuni de pancreas și țesut înconjurător. PAS progresează în două faze.¹⁸ Primele 2 săptămâni de la debut se caracterizează prin sindromul răspunsului inflamator sistemic (SIRS). Eliberarea mediatorilor proinflamatori contribuie la patogenia insuficienței pulmonare, cardiovasculare și renale asociate cu SIRS, iar necroza pancreatică se dezvoltă paralel în timpul primelor 4 zile de la debut.²⁰

Faza a 2-a se începe a doua sau a treia săptămână de la debutul simptomelor cu dezvoltarea complicațiilor pancreatice infecțioase: necroza pancreatică infectată, și abcesul pancreatic. Infectarea necrozei a fost raportată la 40-70% din pacienții cu pancreatită necrozantă.^{21,22,23}

Astfel, PA se clasifică în plan morfologic în pancreatită edematoasă ușoară (PAU) și pancreatită necrozantă severă (PAS). Rata mortalității în caz de pancreatită edematoasă este sub 1%, la pacienții cu necroză sterilă de la 0 la 11%^{24,25} și la cei cu necroză infectată în jur de 40%.²⁶

Clasificarea corectă și amplă a pancreatitei acute devine astfel baza clinico-morfologică a tacticii chirurgicale și tratamentului acestei grave patologii.

Expunem în continuare una din cele mai moderne și ample clasificări (tabelul 2), care diferențiază principalele forme clinice de pancreatită (edematoasă, pancreonecroza sterilă și pancreonecroza infectată), menționează complicațiile locale (în faza sterilă și în faza infectată) și cele sistemice.² În trecut formele clinice erau considerate etape de evoluție a pancreatitei. Astăzi formele de pancreatită edematoasă și pancreonecroză sterilă au gravitate și bază morfopatologică definită din primele ore de evoluție, deci sunt entități clinice; iar pancreonecroza infectată este o complicație evolutivă a pancreonecrozei sterile.²⁷ (Tabelul 2)

Incidența și demografia pancreatitei acute.

Determinarea precisă a incidenței pancreatitei acute întâmpină dificultăți deoarece pacienții cu PA ușoară nu întotdeauna se adresează după ajutor medical și nu sunt înregistrați, iar spitalele folosesc criterii și metode de diagnostic diferite. În Marea Britanie în 4 regiuni cu populație omogenă incidența PA variază de la 5,38 la 23,8 la 100 000 populație, iar rata mortalității generale de la sub 10% până la 20,5%.⁶

În SUA incidența PA este variabilă și în creștere, în medie 80:100 000 populație, iar studiile necroptice sugerează că boala este subapreciată.²⁸ În 1998 au fost admiși în spitale și înregistrați 183 000 pacienți cu PA, în a.2002 numărul bolnavilor spitalizați s-a majorat până la 230 000. Aceste date corespund unei incidențe de aprox. 84,33 (în a. 1998) și 105,9 (în a. 2002) la 100 000 populație și caracterizează o incidență înaltă în permanentă creștere.²⁹ O altă sursă literară³⁰ comunică o incidență mai moderată de 40:100 000.

În Federația Rusă bolnavii cu PA constituie 5%-10% din numărul celor cu patologie abdominală de urgență, ocupând locul III după colecistita acută și apendicita acută; 25% din numărul total de pacienți cu PA îl constituie bolnavii cu pancreonecroză.²

În studiile europene recente incidența PA variază între 20 și 70 cazuri la 100 000 locuitori.³¹ Astfel în Germania incidența PA este de 17,5:100 000, iar în Finlanda de 4 ori mai înaltă – 73,4:100 000.²⁹

În Japonia indicatorii incidenței variază de la 18,7 la 34,7 cazuri de PA la 100 000 populație, iar cazurile fatale (mortalitatea generală) de la 0,2% a pacienților cu PA ușoară la 9% în caz de PA severă.⁷

În sfârșit, Banks (2002) totalizează pentru țările dezvoltate o frecvență între 5 și 80 la 100 000 populație, cea mai înaltă incidență fiind înregistrată în USA și Finlanda.³²

În republica Moldova incidența PA în perioada aa. 1991-2005 a crescut de la 26,1 la 98,6 la 100 000, iar mortalitatea generală în a. 2005 a fost 12,74%. Mortalitatea postoperatorie a pacienților cu PA distructivă (pancreonecroză) în a. 2005 a fost 31,8%.³³

Prezintă interes repartizarea diferitelor forme etiologice de PA în diferite țări.^{6,34,35}

Țara	Numărul pacienților	Cauzele %			
		Calculi biliari	Etanol	Idiopatică	Altele
USA	7147	28	53	8	11
Marea Britanie	1539	52	7	34	7
Germania	279	51	22	24	3
Franța	294	34	33	-	-
Suedia	207	48	21	15	16
Danemarca	163	33	42	21	4
India	42	17	23	31	29
Hong Kong	483	41	10	39	10

Pancreatita acută poate să apară în orice vârstă, dar, de regulă, la adulții între 30 și 70 ani. Pacienții cu pancreatită biliară sunt mai bătrâni (40-60ani), cei cu pancreatită cauzată de alcool - mai tineri (30-40 ani). În raport cu sexul, femeile predomină în PA biliară (68%), bărbații - în pancreatita alcoolică.⁶

Mortalitatea generală la bolnavii cu PA variază de la 6% până la 20,5% în raport cu gravitatea și formele etiologice ale PA.³⁶⁻³⁷ Pancreonecroza provoacă mortalitate înaltă – aprox. 50%.

Tabloul clinic al PA

Diagnosticul PA se bazează pe rezultatele examinării clinice, interpretarea corectă a analizelor de laborator și confirmarea prin investigațiile imagistice.

Manifestările clinice.^{1,2,27} Simptomele inițiale ale PA sunt durerea, voma și meteorismul (triada Mondor).

Durerea este severă și persistentă în forma necrozantă a PA și de intensitate moderată în forma edematoasă. Apare în cadranul superior drept sau în regiunea periombilicală. Iradiază spre spate, de-a lungul rebordului costal, în regiunea lombară stângă sau unghiul costo-vertebral stâng. Deseori durerile sunt în „bară” sau în „centură”. Pacienții sunt agitați își schimbă mereu poziția cu scopul de a-și diminua durerea.

Durerea apare brusc, frecvent după ingestia de alimente grase, prăjite și alcool.

Localizarea focarului de inflamație influențează caracterul durerii: afecțiunea cefalo-pancreasului – durerea simulează colica hepatică; afecțiunea corporală - simulează patologia gastrică; afecțiunea caudală – simulează patologia renală și cardiacă.

Durerea în PA are un debut brusc, atinge intensitatea maximă în câteva ore și persistă cel puțin 1-2 zile.

Voma și greața apare concomitent cu durerea. Voma are un caracter reflector fără semne de stază intestinală și nu ușurează discomfortul.

Anorexia este prezentă în majoritatea cazurilor.

De regulă pacientul are constipații, dar uneori diaree (semn de insuficiență pancreatică exocrină).

Examinarea obiectivă descoperă următoarele semne.

Febra este moderat crescută (37,5°-38°); în caz de complicații necrotice și septice – înaltă (39°-40°), precedată de frison.

Inspecția descoperă *discolorația* – cianoza facială, în cazurile tardive hiperemia „facies de kaliceină”;

-în regiunea periombilicală apare o colorație albăstruie (*semnul Cullen*);

-pete violacee pe flancuri (*semnul Grey Turner*) și în regiunile inghinale (*semnul Fox*).

Cauzele discolorației – hemoragia retroperitoneală și infiltrația țesutului adipos cu elemente sangvine, (hiperfermentemia).

Abdomenul este distens și sensibil la palpate. Sensibilitatea este foarte marcată în zona epigastrală (localizarea pancreasului), dar poate fi generalizată (peritonita fermentativă).

Palparea poate descoperi o zonă transversală supraombilicală de sensibilitate și contractură musculară (simptomul Körte).

Palparea unghiului costo-vertebral stâng provoacă durere puternică (simptomul Mayo-Robson).

În perioada incipientă a PA nu există nici o formațiune palpabilă, abdomenul este distens și fără contractură musculară difuză, în caz de pancreatită necrozantă conține exsudat fermentativ și poate determina un revărsat pleural lichidian pe stânga.

Nu se percepe la palpate pulsația aortei abdominale (simptomul Voskresenski).

În perioada tardivă se poate palpa plastronul parapancreatic (după 1-2 săptămâni), abcesul pancreatogen (săptămâna 2-3), și pseudochistul (după aprox. 1 lună).

Unii pacienți au dispnee, care poate fi cauzată de iritația diafragmului prin exsudat fermentativ, efuziuni pleurale, sau declanșarea ARDS.

În cazurile grave instabilitatea hemodinamică este consecința șocului hipovolemic sau septic.

Investigațiile paraclinice

Investigațiile de laborator ^{1,2,6,27}

Rezultatele analizelor de laborator confirmă diagnosticul clinic, favorizează definirea etiologiei și descoperirea complicațiilor.

Amilaza și lipaza.

- Concentrația serică a amilazei și lipazei este de regulă înaltă la persoanele cu PA. Un nivel de cel puțin 3 ori mai ridicat decât nivelul de referință este caracteristic pentru PA.

- - Amilaza serică este o analiză de rutină, dar nu e specifică pentru PA. Concentrații ridicate au fost observate în caz de ocluzie intestinală, ischemie mezenterică, insuficiență renală, patologie tubo-ovariană și macroamilazemie.

- Durata amilazemiei este scurtă și concentrația scade până la nivelul de referință în primele zile.

- Concentrația înaltă a lipazei se menține în sânge 12 zile, și confirmă diagnosticul de PA și după liniștirea episodului dolo. Lipazemia înaltă este mai specifică pentru patologia pancreasului, decât amilazemia.

- Nivelul amilazei și lipazei serice nu caracterizează gravitatea PA – ușoară sau severă, și nu prevede pronosticul.

Enzimele hepatice.

- Determinarea nivelului fosfatazei alcaline, bilirubinei, aspartat-aminotransferazei și alanin-aminotransferazei evidențiază pancreatită biliară.

- Nivelul de alanin-transferază mai înalt decât 150u/l presupune pancreatită biliară cu evoluție fulminantă.

Calciul, colesterolul și trigliceridele permit descoperirea etiologiei PA (hipercalcemia sau hiperlipidemia) sau complicațiilor PA (hipocalcemia fiind rezultatul saponificării grăsimilor în focarele de necroză retroperitoneale).

Ionograma, ureea sangvină, creatinina și glucoza: aceste determinări arată disbalanța electrolitică, insuficiența renală și disfuncția pancreatică endocrină.

Analiza sângelui:

- Hemoconcentrația la internare (Ht>47%) presupune un grad mai ridicat de severitate a patologiei.

- Leucocitoza (>12000) caracterizează gradul de inflamație sau infecție.

Proteina C-reactivă (CRP)

- Valoarea CRP poate fi obținută 24-48 ore după internare. Nivelul înalt corelează cu posibilitatea insuficienței de organe.

- Valoarea dublă ($\geq 10\text{mg/dl}$) caracterizează pancreonecroza severă. CRP este un reactivant de fază acută nespecifică .

Gazele arteriale

Determinarea ABG dacă pacientul e dispneic din cauza ARDS sau iritației (inflamației) diafragmale.

Metodele radioimunologice de determinare a tripsinei și elastazei (markeri sensibili pentru inflamația pancreatică) nu au, deocamdată, utilitate practică.

Examinările imagistice ¹

Explorările imagistice pot confirma modificările morfologice în pancreas și oferă informații privind etiologia și complicațiile PA.

Radiografia abdominală simplă în ortostatism poate să evidențieze:

- o ansă distensă în vecinătatea pancreasului („ansa santinelă”);
- absența aerocoliei mai jos de unghiul splenic („semnul colonului amputat”);
- ileusul paralytic difuz;
- pneumoperitoneul în caz de complicații perforative a PA sau a patologiei non-pancreatice;
- ansa duodenală dilatată;
- calcificarea pancreasului;
- calculi radioopaci în regiunea colecistului.

Radiografia toracică evidențiază:

- hidrotoraxul stâng,
- infiltrate alveolare difuze,
- atelectazia pulmonară bazală.

Ecografia (US) (fig.2)

- confirmă prezența de calculi (pancreatita biliară);
- poate evidenția un pancreas mărit, edemațiat cu reducerea ecogenității parenchimatose (PA ușoară sau benignă);
- pancreasul și grăsimea peripancreatică devin heterogene cu prezența colecțiilor lichidiene (PA severă) și pseudochisturilor.

La 20% din pacienții cu PA ecografia este nesatisfăcătoare din cauza meteorismului anselor jejunale supraiacente.

Computer – tomografia (CT) cu contrast ar trebui efectuată la toți pacienții cu PA, ale căror simptome nu se ameliorează în primele 72 ore, sau când sunt suspectate complicațiile.

- Nu este indicată pacienților cu pancreatită ușoară.

Administrarea substanței de contrast realizează mai bine diferențierea între PA edematoasă (forma ușoară) și PA necrozantă (forma severă), delimitarea exactă a glandei și a complicațiilor locale și este folosită ca scor în stabilirea pronosticului.

- CT abdominală descoperă informație cu importanță de prognostic bazată pe următoarele grade (scorul Balthazar):

A – Pancreasul normal

B – Mărirea în dimensiuni a pancreasului cu conservarea conturului

C – Inflamația peripancreatică cu pierderea conturului glandei

D – Colecție lichidiană singulară

E – Colecții lichidiene multiple sau extinse (peripancreatice sau la distanță de pancreas)

Șansele de progresare a infecției-necrozante și decesului sunt virtual nule în gradele A și B și treptat mărite în gradele C,D și E. Pacienții cu gradul E de pancreatită au 50% șanse de progresare a infecției - necrozei și 15% șanse de deces.^{38,39,45}

Aceeași gradație a fenomenelor morfopatologice în caz de PA necrozantă poate fi evidențiată prin examinare RMN. În fig. 4 sunt arătate rezultatele examenului tomografic RMN-multiplanar al unei paciente cu PA necrozantă sterilă (neinfectată). Centrul RMN al Spitalului Clinic Republican (dr.S.Marga). (Fig. 4)

Colangio-pancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP) poate stabili etiologia PA, care complică coledocolitiază și poate fi completată cu papilosfincterotomie endoscopică (ES), dar ERCP și ES poate ameliora pancreatita doar în caz de coledocolitiază. În caz de PA de altă origine procedurile endoscopice pot agrava evoluția pancreatitei.

O altă investigație imagistică de evidențiere a etiologiei PA biliare este colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică (MRCP). (fig.5)

MRCP cu contrast evidențiază imaginea ductelor biliare și pancreatice, litiiza și permeabilitatea papilei duodenale.

Descoperirea calculului sau stenozei papilare este indicație justificată pentru ES, care devine măsură eficientă de tratament a PA.

Ultrasonografia endoscopică (EUS) permite o vizualizare mai clară a pancreasului și arborelui biliar, decât US simplă.

EUS este o metodă de evaluare a PA severe, provocată de microlitiază și sludge biliar și poate identifica leziunile periampulare mai bine, decât orice altă metodă.

Puncția percutană și aspirația ghidată de CT sau US (FNAB) este o procedură de diferențiere a necrozei sterile și infectate.^{22,40,41}

- Se punctează colecțiile lichidiene peripancreatice la pacientul cu febră, tahicardie sau alte semne ale sindromului de răspuns sistemic inflamator, după prima săptămână de pancreatită severă.

- Aspiratul este prompt examinat prin bacterioscopie cu colorație Gram și însămânțare - sensitivitate.

- Dacă bacterioscopia-bacteriologia descoperă bacterii, este indicată debridarea chirurgicală.

În unele centre, inclusiv în clinicele universitare din Rep.Moldova, se practică *laparoscopia* pentru confirmarea diagnosticului, vizualizarea leziunilor, prelevarea – aspirația exsudatului pentru evaluarea gravității PA și pentru drenaj și antibioticoterapie locală. Deși metoda este contraversată, practica centrului de pancreatologie din Rep.Moldova (acad. Gh.Ghidirim) și a Spitalului Clinic Republican n-a înregistrat inconveniențe).^{42,2}

Metodele complicate de examinare imagistică CT, MRI, MRCP, EUS, ERCP și , bineînțeles, ES și puncția percutană pot fi folosite doar în centrele chirurgicale bine dotate și cu experiență în diagnosticul și tratamentul PA.

Diagnosticul diferențial

Diferențierea PA de alte forme ale abdomenului acut chirurgical se începe în faza de examinare clinică a bolnavului. Deși tabloul clinic este în majoritatea cazurilor clar, se menționează că „pancreatita acută este un diagnostic de excludere”¹, căci unele afecțiuni patologice din etajul abdominal superior (de exemplu, ulcerul gastro-duodenal perforat, colecistita acută distructivă, ocluzia intestinală gangrenoasă, embolia și tromboza mezenterică, anevrismul aortei abdominale rupt) necesită operații de urgență imediată.

Patologiile, care trebuie luate în considerație în procesul diferențierii sunt aproximativ următoarele: ulcerul gastro-duodenal perforat, ulcerul penetrant, ocluzia intestinală, colecistita acută și colica biliară, coledocolitiază, inclusiv litiiza papilară; ischemia mezenterică, anevrismul aortal rupt, infarctul de miocard, pneumoniile, intoxicațiile alimentare...

Examinarea clinică, rezultatele analizelor de laborator și investigațiile imagistice sunt, de regulă, suficiente pentru un diagnostic corect. Laparotomia exploratorie trebuie evitată, deoarece poate fi periculoasă pentru evoluția ulterioară a pancreatitei acute. În cazurile de incertitudine considerăm necesară laparoscopia diagnostică.^{2,42}

Evaluarea prognostică și tactica chirurgicală.

Evaluarea prognostică are scopul identificării oportune a formelor clinice ale PA în raport cu severitatea procesului patologic, riscul complicațiilor și adoptarea unui tratament adecvat pentru scăderea ratei mortalității. În primul rând se are în vedere diferențierea pancreatitei edematoase (ușoare) de pancreatita necrozantă și pancreonecroza infectată (severă).

1. A fost studiată evaluarea gravității pe baza analizei *markerilor biochimici specifici ai inflamației*. Markerii răspunsului local inflamator permit diferențierea între peritonita edematoasă și cea necrozantă, care are o rată mai mare de complicații. Din multitudinea de markeri studiați (dinamica amilazemiei și lipazemiei, ribonucleaza, fosfolipaza A2, PMN-elastaza, interleukinele IL-6, IL-1; factorul de necroză tumorală TNF- α , proteina C reactivă - CRP) cele mai valoroase rezultate au fost obținute cu cuantificarea proteinei C reactive și a PMN-elastazei. Dacă nivelul acestor markeri depășește valoarea-prag (pentru CRP 120ng/l și pentru PMN-elastaza 300 μ g/l ELIZA și 120g/l IMAC) este necesară monitorizarea clinică și CT cu contrast, deoarece posibilitatea PA necrozante este foarte înaltă.²⁷

2. J.H.Ranson (1972), studiind criteriile biochimice și fiziologice înregistrate la internare și apărute în timpul primelor 48 ore, a elaborat sistemul de prognozare al severității PA (tabelul 3). Deși propus încă în 1979 și supus unor modificări, sistemul de criterii prognostice Ranson este utilizat în forma sa inițială cel mai frecvent.^{43,44} (Tabelul 3)

3. Deoarece în prezent bolnavii cu pancreatită necrozantă sunt, de regulă; spitalizați în secțiile de reanimare și terapie intensivă, aprecierea gravității acestor pacienți se face pe baza sistemului APACHE-II (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation - II).

Pentru evaluarea prognozei a fost realizată scala – scor, care reprezintă relația între mortalitatea prezisă și observată. Scala include 34 parametri a 7 sisteme fiziologice, vârsta pacientului și patologia asociată cu punctaj de la 0 la 42.^{46,27,47}

Scorul APACHE-II >6 puncte caracterizează forma gravă a PA (pancreonecroza); scorul >13 puncte – evoluția fatală.²

4. Examinarea computer-tomografică (CT) cu contrast oferă astăzi informațiile cele mai obiective cu privire la extinderea procesului inflamator și a gradului de necroză pancreatică.^{48,38,39} Aceste informații în mod real influențează tratamentul și pronosticul, dar testul, fiind invaziv și costisitor, nu poate fi efectuat tuturor pacienților cu PA. Este indicat bolnavilor, care au un risc de gravitate mai înalt (de ex., criterii Ranson >3), starea cărora nu se ameliorează după 2-3 zile de la internare, și când este suspectată o complicație¹.

Evaluarea CT cu contrast, care descoperă patologie de gradul D sau E este indicație pentru puncția percutană și bacterioscopia, cultura bacteriologică și histologia punctatului.¹ Astfel se obține un spectru foarte larg de criterii pentru o prognoză corectă și indicații chirurgicale precise. Acest test bacterial are sensibilitate și specificitate înaltă (respectiv 88% și 90%) și confirmă infectarea necrozei.⁴⁹

5. În clinicile chirurgicale din Rep.Moldova un rol important în diagnosticul PA și diferențierea formelor ei evolutive aparține *laparoscopiei*. Se consideră că laparoscopia trebuie utilizată în toate cazurile care necesită drenarea cavității peritoneale și în toate situațiile confuze.⁴² Laparoscopia vizualizează exudatul peritoneal, petele de steatonecroză pe peritoneu, imbiția și infiltrația formațiunilor tisulare cu exsudat seros, sero-fibrinos, hemoragic; în multe cazuri este posibilă examinarea bursei omentale și a pancreasului. Laparoscopia permite recoltarea exsudatului pentru examinarea bacteriologică și biopsia pentru investigația histologică.

6. Comitetul Japonez pentru patologii intractabile ale pancreasului, considerând sistemele Ranson și APACHE-II depășite în timp de evoluția rapidă a formelor grave (necrozante) a PA, a publicat în iulie 2003 ghidul practic de diagnostic și tratament al PA, în cadrul căruia este expus sistemul japonez de prognozare al severității PA.⁵⁰ Acest sistem este bazat pe 3 factori de prognoză, care includ criteriile clinice și biologice, care, pot fi observate

și obținute în primele ore după internare. (Tabelul 4) Sistemul prevede stratificarea pacienților cu PA în 5 grupe: cu PA ușoară (pancreatita edematoasă), moderată și gravă (severă I, severă II și foarte severă) (Tabelul 5). Astfel, în primele 24 ore după internare medicii (reanimatolog, chirurg și alți specialiști) au informația necesară despre pacienții cu PA severă și foarte severă, și pot adopta un tratament „agresiv” adecvat pentru evitarea infectării necrozei și profilaxia apariției complicațiilor. Tratamentul „agresiv” prevede antibioticoterapia regională (intraarterială!) și sistemică⁵¹, introducerea inhibitorilor de proteaze^{52,53,54}, hemodiafiltrația continuă⁵⁵ și decontaminarea selectivă pentru a preveni translocația⁵⁶. Pentru a fi eficient, tratamentul trebuie început cât mai precoce în primele 24 ore.

Acest tratament foarte costisitor este susținut de către guvernul Japoniei, iar pacienții cu PA necrozantă (severă și foarte severă) sunt spitalizați sau transferați cât mai urgent în secțiile de terapie intensivă de specializare înaltă⁵⁷.

Rezultatele obținute datorită aplicării acestui sistem de evaluare prognostică și tratament în plan național (a. 2003) sunt pozitive, mortalitatea pacienților cu pancreatită severă (stadiile 2,3, și 4) au fost 8,9%, iar mortalitatea generală – 2,9%⁵⁰. (Tabelul 5)

Organizarea tratamentului pacienților cu pancreatită acută

Criteriile diagnostice ale pacienților cu PA sunt (1) durerea abdominală acută și sensibilitatea la palpare în abdomenul superior, (2) concentrația înaltă a enzimelor pancreatice în sânge și urină, (3) semnele radiologice ale PA (meteorism și ansa sentinelă)^{1,2,6,27}.

Acești bolnavi se spitalizează în secțiile chirurgie sau reanimare ale spitalelor teritoriale, care asigură asistența chirurgicală de urgență și sunt supuși tratamentului medical inițial concomitent cu examinarea clinică și paraclinică (vezi algoritmul îngrijirilor primare pentru primele 24-48 ore, și schema tratamentului ulterior al pacientului cu PA. (Fig.5) În cadrul acestui tratament inițial are loc evaluarea prognostică a gravității PA conform criteriilor Ranson și stratificarea pacienților.

Pacienții cu pancreatită severă (scorul Ranson ≥ 3) în mod urgent se transferă în secțiile terapie intensivă – reanimare ale spitalelor universitare, unde este asigurată experiența clinică adecvată și există dotarea tehnică necesară (CT, RMN, condițiile și experiența puncției percutane și aspirației pentru bacteriologie - FNAB).

Pacienții cu pancreatită ușoară (scorul Ranson < 3), care au pancreatită edematoasă se pot trata în secțiile chirurgie ale spitalelor raionale/municipale.

Instrucția de transfer.

Transferul trebuie să fie autorizat de spitalul-destinație. Pacientul va fi însoțit de asistenta medicală, care va monitoriza presiunea arterială, pulsul, rata respirației și va asigura infuzia i.v.

Resuscitarea și tratamentul medical al PA

Pacienții cu PA se spitalizează în spitalele, care asigură asistența chirurgicală de urgență, în secțiile de chirurgie sau reanimare-terapie intensivă. Bolnavii cu PA severă se spitalizează inițial sau se transferă după evaluarea prognostică în secțiile de terapie intensivă ale spitalelor universitare.

La toți pacienții conștiința, presiunea arterială, presiunea venoasă centrală, pulsul, rata respirației, saturația cu oxigen, temperatura corpului, diureza orară vor fi monitorizate cronologic⁵⁸.

1. Resuscitarea fluidă se realizează printr-o rehidratare viguroasă cu scopul compensării deshidratării extracelulare acute, hipovolemiei (șocului hipovolemic), normalizării microcirculației în pancreas și limitării pancreonecrozei, profilaxiei insuficienței renale și stabilizării hemodinamice.³⁷

Volumul soluțiilor electrolitice (Ringer acetat sau lactat), glucozate și coloidale va fi 60-160ml/kg greutate corporală sau 3600-9600ml/24ore, din care ½-1/3 vor fi infuzate în

primele 6 ore. Dacă șocul sau preșocul este prezent la internare se va administra rapid intravenos 500-1000ml de lichid.

Menținerea insuficienței circulatorii în condițiile acestei resuscitări fluide este indicație pentru administrarea dopaminei sau a dobutaminei.

Resuscitarea fluidă insuficientă la un pacient cu pancreatită severă (mai puțin de 3500ml/24 ore) în prima zi de internare poate fi fatală³⁸. A fost stabilit, ca pacientul cu resuscitare fluidă inadecvată (mai puțin decât 4000ml), evidențiată prin persistența hemoconcentrației timp de 24 ore dezvoltă pancreatită necrozantă⁶⁰.

Calea de infuzie. Este recomandată cava-cateterizarea pentru asigurarea determinării presiunii venoase centrale cu scopul controlului volumului și vitezei infuziei (profilaxia insuficienței cardiace congestive și edemului pulmonar).

Dacă accesul venelor centrale este dificil din cauza permeabilității vasculare crescute și a colapsului vascular, se admite infuzia temporară în venele periferice, cu excepția venelor femurale sau tibiale pentru profilaxia tromboflebitelor.

Se va controla în timpul resuscitării fluide ionograma, concentrația potasiului și calciului și echilibrul acido-bazic, cu scopul profilaxiei sau corecției tetaniei (alcalozei hipokaliemice).

2. Analgeticele. Deoarece PA cauzează frecvent dureri abdominale violente, care pot deregla funcția cardiopulmonară, este necesară calmarea durerii prin injecția subcutană a 1ml de morfină (10mg) în asocieră cu 1ml de atropină(0,3mg).

În loc de morfină poate fi folosită meperidina (demerol) 50-150mg.

O acțiune analgetică înaltă asigură anestezia epidurală.

În caz de dureri ușoare și moderate este indicat diclofenacul și indometacina în supozitorii, Tramadolul și tilenolul per os.

3. Antibioticele. Rolul antibioticoterapiei sistemice în profilaxia infectării necrozei pancreatice este contraversat. Datele experimentale⁶¹ și clinice⁶² sugestionează posibilitatea blocării translocației microbiene din ductul pancreatic în pancreas și ameliorarea severității pancreatitei.

În caz de pancreatită ușoară sau moderată administrarea profilactică a antibioticelor este inutilă, deoarece incidența infecției fatale a pancreasului și exsudatului înconjurător este foarte scăzută.

Dimpotrivă, la pacienții cu pancreatită severă administrarea profilactică a antibioticelor în stadiul precoce (incipient) al procesului este recomandată.^{51,63,64} Antibioticele de spectru larg și cu penetrare bună în pancreas⁴⁴, cum este imipenemul^{51,63} și meropenemul⁶⁴ sunt preferate.

Dacă este suspectată infecția tractului biliar sunt indicate cefalosporinele de generația a doua sau a treia. Se va ține cont de rezistența microbiană la antibiotice și complicația cu infecție fungală.

Doza de antibiotic trebuie să fie înaltă pentru ca să asigure concentrația suficientă în jurul pancreasului. Se recomandă infuzia intravenoasă a 1-3g/pe zi de imipenem sau meropenem, împărțită în 3 fracții (1g de imipenem sau meropenem se dizolvă în 100ml ser fiziologic salin sau glucoză 5% și se infuzează timp de 30 min).

În caz de inflamație avansată peripancreatică este indicată decontaminarea intestinală selectivă pentru a preveni translocația bacteriană.⁵⁶

Declanșarea infecției pancreatice, una din cele mai grave forme de sepsis abdominal, este indicație imperativă pentru antibioticoterapia curativă sistemică, regională și locală asociată cu intervenția chirurgicală adecvată.

4. Inhibitorii de proteaze. Deși efectul inhibitorilor de proteaze – aprotinina, trasilolul, contrical, gordox – este contraversat și aceste forme de antifermenți nu pot fi astăzi recomandate pentru utilizare, experții japonezi în pancreatită consideră, că formele noi de inhibitori – gabexate mesilate (FDG) ; nafamostat mesilate (FVT) și ulinastatin (UTI) – pot reduce mortalitatea la pacienții cu pancreatită acută severă și moderată.^{52,65,66} Acești

inhibitori provoacă unele efecte adverse: hiperproteinemie, inflamație, ulcer și necroză a pielii în zona de injecție, iar administrarea repetată poate provoca șocul anafilactic.⁶⁷⁻⁷¹ Probabil, recomandarea ghidului japonez pentru pancreatita acută nu poate fi acceptată fără rezerve.

5. Nutriția enterală. Bolnavii cu PA în perioada acută a bolii în legătură cu voma, anorexia, obstipația și ileusul paralic sunt supuși unui regim alimentar auster: NPO cu decompresie - aspirație naso-gastrală. Apare o stare hipermetabolică și hiperdinamică de stres catabolic⁷², cu derglarea balanței de nitrogen, care influențează mărirea morbidității și mortalității la bolnavii cu PA severă^{73,72}.

Tradițional, această stare de hipermetabolism este compensată prin includerea în terapia infuzională a nutriției parenterale totale (TPN) sau parțiale. La bolnavii cu PA severă perioada de TPN poate fi îndelungată și asociată cu incidențe septice. TPN este costisitoare atât pentru spitale și sistemele de asigurare, și greu suportată de pacienți, care uneori manifestă intoleranță pentru glucoză sau hiperlipidemie. TPN îndelungată poate provoca dereglări electrolitice și metabolice, alterarea barierei intestinale și creșterea permeabilității intestinale. Observațiile clinice randomizate au demonstrat, că bolnavii cu PA în afara perioadei cu simptome de ileus sau hemoragie gastro-intestinală, suportă bine alimentația enterală prin sonda naso-gastrică sau jejunală, prin microjejunostoma Delaney cu o rată minimală de complicații septice și metabolice⁷³.

Astfel TPN își păstrează importanța la bolnavii gravi în perioada acută cu simptome de ileus sau complicații hemoragice, iar în afara acestei perioade pacienții cu PA severă suportă bine nutriția enterală, pe sondă⁷⁴.

6. Măsuri speciale de tratament.

Autorii ghidului Japonez pentru PA cu scopul reducerii necrozei pancreatice și profilaxiei infectării, care are loc la pacienții cu forme grave (severe) recomandă infuzia regională arterială continuă de inhibitori de proteaze (FUT sau FOY) și antibiotice (imipinem sau meropenem).

Introducerea selectivă intraarterială creează în pancreas o concentrație de 5-10 ori mai mare de antifermenți și antibiotice, decât introducerea intravenoasă a acestor preparate^{75,76}.

O altă măsură specială de tratament în perioada precoce (primele 48 ore) a PA severe este hemodiafiltrația continuă cu scopul dezintoxicației mediate și calmării sindromului răspunsului sistemic inflamator^{77,78}.

Pentru aceste măsuri de tratament este necesar consimțământul pacientului informat.

Tratamentul chirurgical al pancreatitei acute severe*

Indicațiile pentru tratamentul chirurgical al PA după o evoluție de studii clinice și experimentale timp de peste 100 de ani s-au concretizat pe baza conferinței de la Atlanta (1992), noilor abordări terapeutice și ghidurilor moderne de management al PA^{3,14,15}.

Pancreatita severă, de regulă se manifestă prin apariția unui plastron inflamator în regiunea epigastrică sau în cadranul superior stâng după cel puțin o săptămână de la debut. Acest plastron poate fi format din pancreasul inflamă și edemațiat, inflamația și edemul țesutului adipos peripancreatic, pancreonecroza sterilă sau infectată, abcesul pancreatic și pseudochistul infectat. Extinderea inflamației în spațiul adipos retroperitoneal se manifestă prin inflamație seroasă, flegmon retroperitoneal necrotic steril și flegmon supurativ.

Deși necroza pancreatică se începe în primele zile de la debut²⁰, ea se extinde și se manifestă prin plastron palpabil săptămâna a 2-a, iar infecția necrozei pancreatice se declanșează în faza secundă a bolii (mai frecvent, a 2-a și a 3-a săptămână după apariția simptomelor de pancreatită) și a fost detectată la peste 40-70% din pacienții cu pancreatită necrozantă^{21,22,23}. Riscul infecției crește paralel cu extensia necrozei intra- și extrapancreatice^{21,80}.

Pentru a reduce rata infecției pancreatitei necrozante este recomandată antibioticoterapia profilactică cu preparate cu spectru larg de acțiune^{81,82,83}. Acest tratament reduce frecvența infectării, dar nu ameliorează supraviețuirea⁷⁹.

Evidențierea necrozei pancreatice este posibilă cu CT, care este indicată după spitalizare/transfer și după 2-3 zile mai târziu pentru reevaluare²⁰. Examinarea CT cu contrast evidențiază necroza și gradul ei de extensie (clasificarea Balthazar). Necroza pancreatică de gradul D și E este indicație directă pentru puncția percutană cu ac fin ghidată CT și US și aspirație pentru bacteriologie (FNAB) a necrozei pancreatice și peripancreatice.

Identificarea necrozei pancreatice infectate este indicație clară pentru tratamentul chirurgical^{24,85,86,87}.

Rata mortalității PAS cu necroză infectată întrece nivelul de 30%, iar majoritatea deceselor este provocată de complicațiile septică^{21,88}.

Tratamentul conservator al pancreonecrozei infectate se complică cu insuficiența multiplă de organe și o mortalitate de aproape 100%,⁸⁹ pe când tratamentul chirurgical în condițiile clinicilor specializate se caracterizează cu o mortalitate mult mai scăzută de 10%-30%.^{84,90,91}

Pacienții cu necroză pancreatică sterilă (FNAB negativi), deși au scor Ranson și APACHE înalt, răspund pozitiv la tratamentul medical nechirurgical, iar rata mortalității coboară sub 10%⁹², deși în unele cazuri starea pacienților se agravează și apar semne clinice de insuficiență de organe în legătură cu extinderea necrozei pancreatice.⁸⁰

Din aceste motive, *pacienții cu necroză pancreatică sterilă (FNAB – negativi), de regulă sunt supuși tratamentului conservator*, deși uneori în cazuri selectate intervenția chirurgicală este justificată.⁷⁹ În fig.4 sunt demonstrate imaginile examinării RM-multiplanare a unui pacient FNAB negativ cu evoluție pozitivă.

Termenul intervenției chirurgicale. În perioada precoce a PAS pacientul are un risc înalt de deces din cauza insuficienței cardiovasculare sau pulmonare. În perioada aa. 70-80 intervențiile precoce chirurgicale pentru PAS s-au soldat cu o mortalitate de aproape 65%.^{93,94,95}

În prezent, majoritatea chirurgilor amână momentul intervenției chirurgicale, dacă pacientul răspunde pozitiv la resuscitarea intensivă, cu scopul obținerii unor condiții mai bune pentru debridarea chirurgicală, adică a demarcației și delimitării focarelor sau zonelor de necroză. Această perioadă este a 3-a sau a 4-a săptămână de la debutul bolii.

Aceste intervenții amânate (cel puțin 12 zile de la debut) de rezecție - debridare la pacienții cu PAS s-au caracterizat cu scăderea mortalității până la 27%.⁹⁵

Astfel, *chirurgia precoce în timpul primelor 14 zile de la debutul bolii nu este recomandată la pacienții cu pancreatită necrozantă în afară de cazurile cu indicații specifice.*⁷⁹

*În acest capitol este expus ghidul Societății Internaționale de pancreatologie (Pancreatology 2002; 2:565-573)⁷⁹

Intervențiile chirurgicale. Scopul chirurgiei la pacientul cu pancreatită necrozantă este eliminarea zonelor de necroză pancreatică și a țesuturilor necrotice infectate adiacente pentru micșorarea complicațiilor ulterioare, și reducerea diseminării necrozei – infecției și eliberării mediatorilor proinflamatori. Realizarea acestui scop cu operațiile de pancreatectomie parțială sau subtotală a provocat o creștere inacceptabilă a mortalității postoperatorii și a insuficienței exocrine și endocrine^{96,97,98}.

Dar laparotomia precoce în forma laparotomiei exploratorii la bolnavii cu PAS este totuși justificată când agravarea stării generale se asociază cu simptome de peritonită sau hemoragie intraperitoneală^{3,26,32,33,34}.

În clinicele universitare ale Rep. Moldova în asemenea situații se practică laparoscopia diagnostică, care confirmă diagnosticul de pancreatită (petele de steatonecroză, exsudatul seros sau hemoragic, uneori este posibilă vizualizarea pancreasului) și exclude suspiciunile.¹¹ Abordul laparoscopic permite aspirația exudatului și instalarea drenajelor cu lumen dublu în canalele parietocolice, subhepatic și în bursa omentală pentru lavajul peritoneal (fig.6). Rațiunea lavajului peritoneal constă în îndepărtarea toxinelor prezumtive (proteazelor pancreatice, substanțelor mediate TNF α , Il-1, Il-6 și exudatului inflamator). În majoritatea cazurilor această laparoscopie de diagnostic și asanare ameliorează starea pacienților, iar evoluția ulterioară este în raport cu extensia necrozei, infectarea ei, precum și intervențiile chirurgicale de debridare – necrosectomie.

În prezent tehnicile chirurgicale de tratament a PAS necrozante sunt variate, iar metoda ideală este permanent discutată. Majoritatea chirurgilor acceptă chirurgia organo-menajantă, debridarea sau necrosectomia cu minimalizarea hemoragiei intraoperatorii și crearea condițiilor pentru eliminarea postoperatorie a detritului și exudatului retroperitoneal.

Sunt folosite trei tehnici cu rezultate aparent comparabile¹⁰⁰

a) *Necrosectomia cu drenaj aspirativ închis convențional al retroperitoneului*^{101,102,103}

b) *Necrosectomia cu drenaj aspirativ închis și lavaj peritoneal continuu*^{104,105,106}

c) *Necrosectomia cu drenaj deschis (laparotomie) și relaparotomii programate cu tamponament și/sau lavaj*^{107,108,109}

Rezultatele, obținute cu ajutorul acestor tehnici chirurgicale sunt următoarele: tehnica (a) – 60 pacienți și mortalitatea 23,3%; tehnica (b) – respectiv 267 și 10,5%; tehnica (c) – 276 și 28,3%.

În centrul specializat de pancreatologie din Rep.Moldova (acad. Gh.Ghidirim) se practică o metodă originală de laparostomie (marsupilizare), care permite cu ajutorul instrumentarului optic și laparoscopic adaptat extragerea iterativă a sechestrelor necrotice și necrosectomia cu control optic⁴². (Fig.7-a,b)

Au fost propuse pentru tratamentul PAS necrozante tehnici minimal invazive, inclusiv metodele percutane, radiologice și laparoscopice de necrosectomie și drenaj^{110,111,112,113}.

Experiența în utilizarea acestor tehnici este limitată și ele n-au trecut controlul unui triaj randomizat.

Astfel, *metodele chirurgicale și alte tehnici de tratament intervențional favorizează atitudinea organ – menajantă, care include debridarea sau necrosectomia, asociată cu tehnicile postoperatorii de evacuare maximală a detritului și exudatului retroperitoneal.*⁷⁹

Pancreatita acută biliară.

Dacă diagnosticul de pancreatită acută biliară este stabilit tratamentul ulterior va fi în raport direct cu severitatea inflamației pancreatice și prezența icterului obstructiv sau colangitei acute^{114,115,116,117}.

În caz de PAS (scorul Ranson >3), complicată cu icter obstructiv sau colangită acută intervenția chirurgicală cu scopul extragerii calculului coledocian sau papilar și colecistectomia poate agrava evoluția pancreatitei. Într-o asemenea situație intervenția chirurgicală trebuie evitată, iar complicația biliară trebuie rezolvată printr-o colangiografie retrogradă endoscopică (ERCP) și sfincterotomie (ES) endoscopică. Pentru a micșora traumatismul investigației

radiologice pentru confirmarea calculului coledocian / papilar obstructiv poate fi efectuată colangiografia prin rezonanță magnetică (MRCP) și apoi ES cu indicație directă. Colecistectomia trebuie amânată și poate fi efectuată după cel puțin 6 săptămâni după vindecarea bolnavului de pancreatită și externare.

Pacienții cu pancreatită edematoasă (PAU) au o evoluție pozitivă, în timp de 3-5 zile simptomele de inflamație se liniștesc și pacienții pot fi externați. În asemenea situații a fost observată frecvent recidiva pancreatitei acute în 29-63% din cazuri, dacă nu a fost efectuată colecistectomia.^{118,119,120} Din aceste motive termenul colecistectomiei depinde de evoluția clinică a pancreatitei acute biliare. În caz de pancreatită ușoară, dacă litiata biliară a fost confirmată prin US, este indicată colecistectomia în timpul aceleiași spitalizări.^{85,121,122}

Colecistectomia la pacienții cu pancreatită acută este rațional să fie rezolvată pe cale laparoscopică. Rata de succes este între 80 și 100% cu o rată de conversie între 0 și 16%.^{122,123,124}

Astfel, *colecistectomia trebuie efectuată pentru a evita recurența pancreatitei acute biliare.*

În caz de pancreatită acută biliară cu evoluție ușoară este rațional ca intervenția chirurgicală să fie efectuată după însănătoșirea pacientului și ideal în timpul aceleiași spitalizări.

În pancreatita biliară severă colecistectomia va fi amânată până când va avea loc o rezoluție a răspunsului inflamator și o asanare clinică suficientă.

Concluzii

În republica Moldova PA ocupă un loc important în patologia chirurgicală de urgență, datorită incidenței înalte și în continuă creștere a acestei patologii. Mortalitatea generală și postoperatorie se menține la un nivel comparabil cu indicatorii PA în Europa occidentală, datorită activității centrului republican de pancreatologie (clinica acad. Gh.Ghidirim) și organizării relativ raționale a asistenței chirurgicale acestui contingent de bolnavi.

Totuși se impun următoarele măsuri de perfecționare și reorganizare a tratamentului pancreatitei acute:

- a) este vital necesară dotarea spitalelor regionale de asistență chirurgicală de urgență (în primul rând a spitalelor interraionale) cu aparataj modern de diagnostic (US, Tomografie computerizată) și tratament chirurgical (echipament și instrumentar de chirurgie laparoscopică);
- b) chirurgii din spitalele raionale și interraionale trebuie să asigure evaluarea prognostică și risc – stratificarea pacienților cu pancreatită acută și să transfere urgent în primele 24-48 ore de la debutul bolii bolnavii cu pancreatită acută severă în clinicele universitare specializate;
- c) pentru diagnosticul pancreonecrozei infectate este necesară implimentarea în toate clinicile universitare a puncției percutane ghidate US sau CT, aspirației și investigației bacteriologice a punctatului colecțiilor lichidiene peripancreatice (FNAB);
- d) merită interes implimentarea ghidului japonez de tratament a PA cel puțin în clinicele, care vor găsi asigurarea materială a acestor metode costisitoare de tratament.

FACTORII ETIOLOGICI AI PANCREATITEI ACUTE

(modificat după V.S.Saveliev, 2004)

Patologia	Concretizarea etiologică
I. Patologia căilor biliare – 45%	<ol style="list-style-type: none"> 1.Litიაza caili biliare principale 2.Patologia papilei duodenale (papilită, stenoză, diverticul) 3.Anomalii congenitale (pancreas divisum)
II. Pancreatita alcoolică – 35%	Intoxicația cu Alcool
III. Intoxicația cu diferite substanțe toxice	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diferite substanțe toxice (fosfororganice, săruri ale acidului tetraboric) 2. Veninul de scorpion
IV. Traumatisme	<ol style="list-style-type: none"> 1. Traumatisme abdominale 2. Intervențiile chirurgicale, inclusiv explorările endoscopice
V. Patologia gastro-duodenală	<ol style="list-style-type: none"> 1.Ulcerul duodenal penetrant 2.Tumorile cefalopancreasului 3.Duodenostaza funcțională / mecanică
VI. Tulburările metabolice	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hiperlipidemia 2. Diabetul zaharat 3. Hipercalcemia 4. Hiperparatireoza

Cauzele din grupele III, IV, V și VI însumând din numărul total doar 20%.

CLASIFICAREA PANCREATITEI ACUTE

(după V.Saveliev și S.Schwartz)

Formele clinice

- I. Pancreatita (interstițială) edematoasă (PAU)**
- II. Pancreonecroza sterilă (PAS sterilă)**
limitată sau difuză
steatonecroză, necrotico-hemoragică și mixtă.
- III. Pancreonecroză infectată sau supurată (PAS infectată)**

Complicațiile locale**În perioada sterilă:**

1. *Plastronul parapancreatic* (omentobursita, colecțiile lichidiene retroperitoneale)
2. *Flegmonul necrotic (abacterial) retroperitoneal* (parapancreatic, paracolic, paranefral, pelvin etc.)
3. *Peritonita fermentativă* (abacteriană)
4. *Pseudochistul* (steril)
5. *Hemoragiile erozive* (intraperitoneale și digestive)

În perioada de infecție:

1. *Flegmonul septic retroperitoneal*: parapancreal, paracolic, paranefral, pelvin.
2. *Abcesul pancreatogen* (retro- sau intraperitoneal)
3. *Peritonita supurativă* (locală, difuză)
4. *Pseudochistul infectat*
5. *Fistulele interne sau externe* (gastrice, pancreatice sau intestinale).

Complicațiile sistemice

1. *Șocul pancreatogen* (în perioada sterilă)
2. *Șocul septic*
3. *Insuficiența poliorganică* în perioada pancreonecrozei sterile sau infectate.

CRITERIILE PROGNOSTICE ALE LUI RANSON PENTRU PA²

Prezența la internare	Apărute în timpul primelor 48 ore
Vârsta > 55 ani	Scăderea hematocritului >10%
Nr. de leucocite >16 000/ml	Creșterea ureei sangvine >8mg/dl
Glicemia > 200mg/dl	Ca seric <8 mg/dl
LDH seric >350I.U./l	PO ₂ arterial <60 mmHg
SGDT (AST) >250I.U./l	Deficitul de baze <4 mEq/l
	Sechestrarea lichidiană >6 000 ml.

Notă: Ratele de morbiditate și mortalitate corelate cu numărul de criterii prezente:

0-2=2% mortalitatea; 3-4=15% mortalitate; 5-6=40% mortalitate; 7-8=100% mortalitate.

CRITERIILE DE PROGNOZARE A SEVERITĂȚII PANCREATITEI ACUTE.

(JPN severity scoring system, 2002 (8))

Factorii de prognoză	Semnele clinice	Datele de laborator
<u>Factorul de prognoză I</u> (2 puncte pentru fiecare criteriu pozitiv)	Șoc Insuficiență respiratorie Tulburări mentale Infecții severe Diateză hemoragică	BE ≤ 3 mEq/l Ht $\leq 30\%$ (după hidratare) BUN ≥ 40 mg/dl Creatinina $\geq 2,0$ mg/dl
<u>Factorul de prognoză II</u> (1 punct pentru fiecare criteriu pozitiv)		PaO ₂ < 60 mmHg FBS (glicemia) ≥ 200 mg/dl Proteina totală ≤ 60 g/l Ca $\leq 7,5$ mg/dl Protrombina (timpul) ≥ 15 sec Trombocitele $\leq 1 \times 10^5$ /mm ³ CT gradul IV sau V
<u>Factorul de prognoză III</u>	Scorul SIRS ≥ 3 (2 puncte) Vârsta ≥ 70 ani (1 punct)	

Notă: BE: excesul de baze, Ht: Hematocritul; BUN: azotul ureei sangvine; FBS: glicemia; LDH: lactatdehidrogenaza; SIRS: sindromul răspunsului inflamator sistemic ($t^0 > 38^0$ sau $< 36^0$; tahicardia > 90 /min; tahipnee > 20 /min sau hiperventilație cu PaCO₂ sub 32; leucocitoză $> 12\ 000$ /mm³ sau leucopenie < 4000 /mm³ sau neutrofile $> 10\%$); CT grade IV sau V. Scorul de severitate : suma punctelor criteriilor pozitive de prognoză.

Criteriile standardizate:

Severă: prezența mai mult decât 1 factor de prognoză I și/sau prezența mai mult decât 2 factori de prognoza II (scorul de severitate ≥ 2 puncte)

Moderată: prezența unui factor de prognoza II (scorul de severitate 1 = punct)

Ușoară: pancreatita acută fără factori de prognoză I sau II (scorul de severitate 0 = puncte)

**CLASIFICAREA PANCREATITEI ACUTE ȘI RATA MORTALITĂȚII ÎN PLAN
NAȚIONAL ÎN JAPONIA, A. 2003**

Stadiul	Scorul - severitate	Severitatea pancreatitei	Nr pacienților (%) [*]	Au decedat ^{**}	Mortalitatea %
Stadiul 0	0 puncte	ușoară	943 (53,3)	1	0,10%
Stadiul 1	1 punct	moderată	280(15,8)	2	0,70%
Stadiul 2	2-8 puncte	severă I	455(25,7)	17	3,70%
Stadiul 3	9-14 puncte	severă II	63(3,6)	16	25,40%
Stadiul 4	≥15 puncte	foarte severă	27(1,5)	16	59,60%
Total			1768(100)	52	2,90%

Nota^{*} studiul național din 2004 a pacienților cu pancreatită acută spitalizați în spitale în anul 2003 (din ianuarie 1 până în decembrie 31), a fost efectuat prin metoda selecției tipice aleatorii.

La prima examinare, numărul total de pacienți tratați pentru pancreatită acută în Japonia în anul 2003 au fost estimați la 35.300 (95% interval prognozat, 30.500-40.000). Recordul clinic de 1768 pacienți cu pancreatită acută a fost obținut la al doilea examen de analiză a etiologiei și consecințelor.

Nota^{**} numărul de pacienți ce au decedat de pancreatită acută sau complicațiile ei.

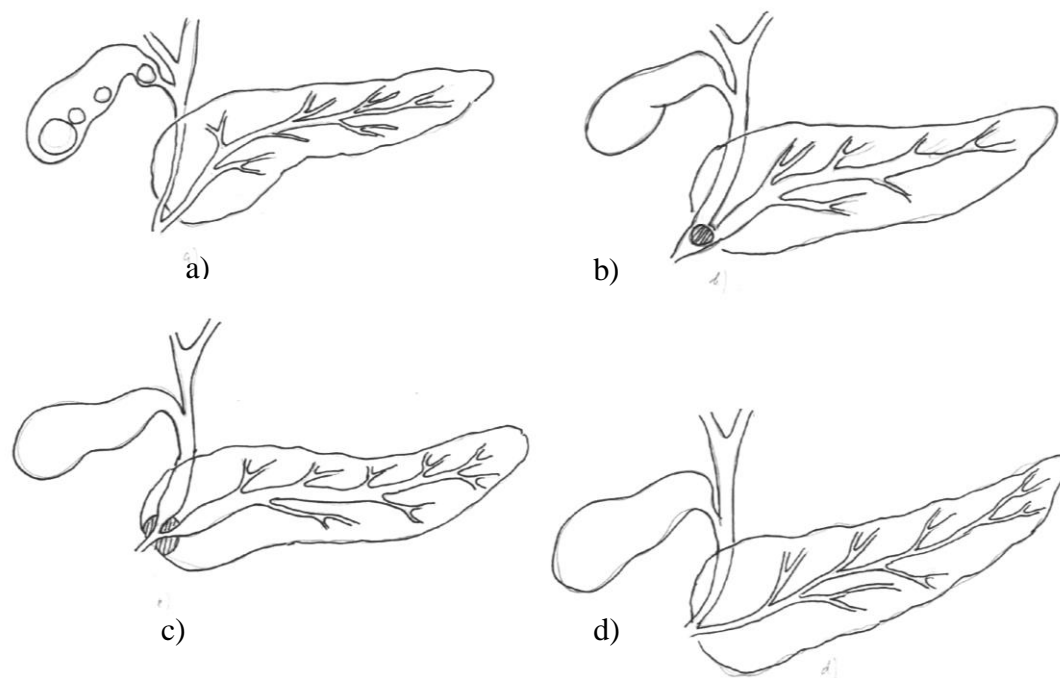


Fig. 1

Formele PA

- a) pancreatita acută litiazică,
- b) sindromul Opie,
- c) pancreatita acută postoperatorie (secundară),
pancreatita primară non-biliară.



Fig 2
USG Pancreatita acută (din colecția Centrului Republican de Pancreatologie)

Fig 3

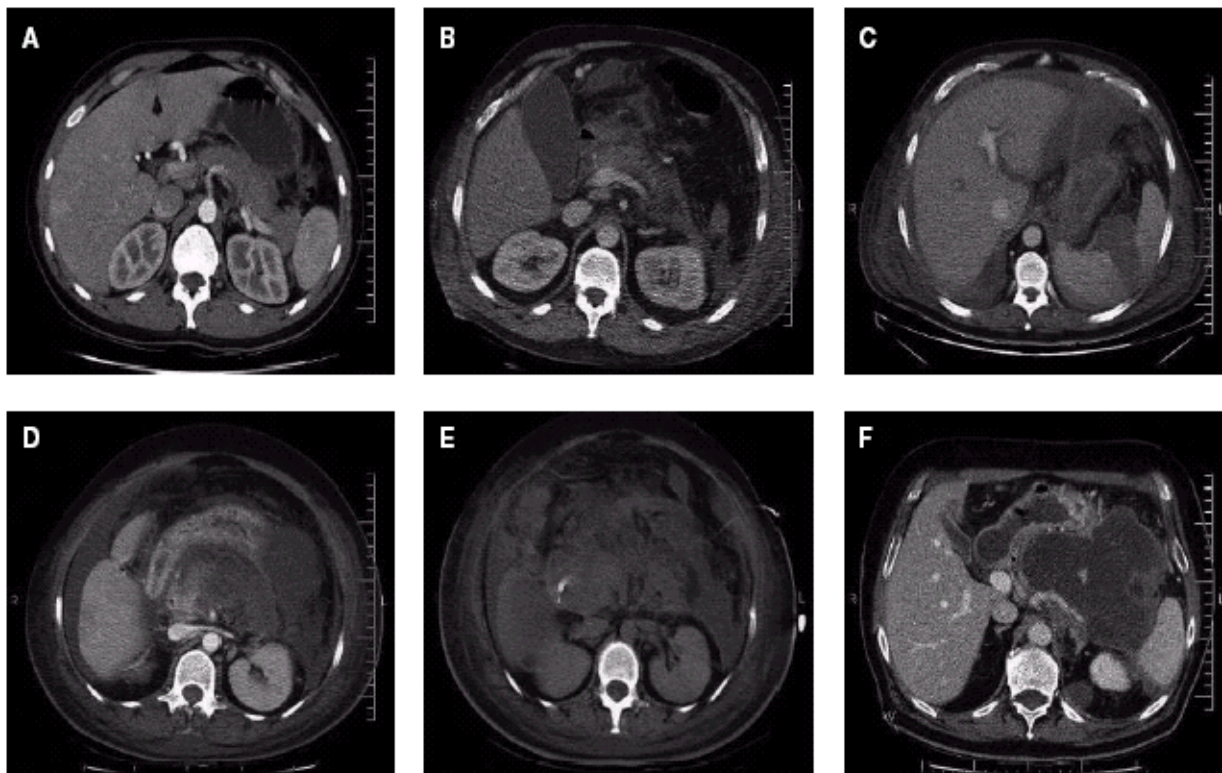
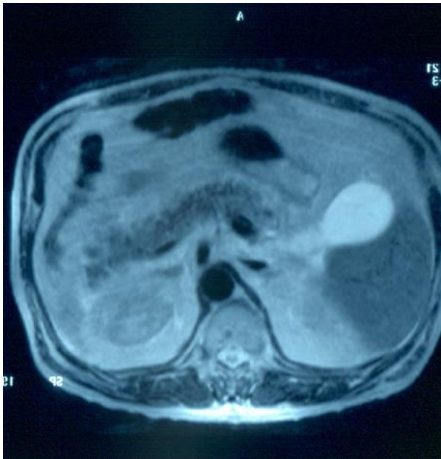


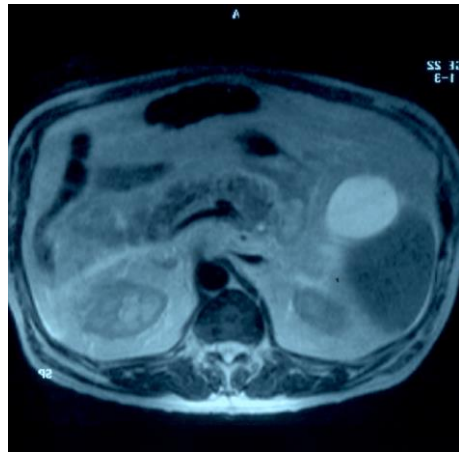
Figura 3 a,b,c,d. CT pancreatitei acute (clasificarea-scorul Balthazar)

- A. pancreatita acută ușoară fără semne de necroză pancreatică
- B. mărirea difuză în volum a glandei pancreatice, inclusiv contur neregulat, atenuarea neomogenă cu inflamație peripancreatică
- C. colecție lichidiană pancreatică și peripancreatică, necroză lipidică peripancreatică, complicații extrapancreatice ca pleurezie și ascită.
- D. colecție lichidiană pancreatică și peripancreatică, necroză lipidică peripancreatică.
- E. necroză peripancreatică și pancreatică completă.
- F. colecție lichidiană pancreatică organizată și dezvoltarea peretelui pseudochistic.

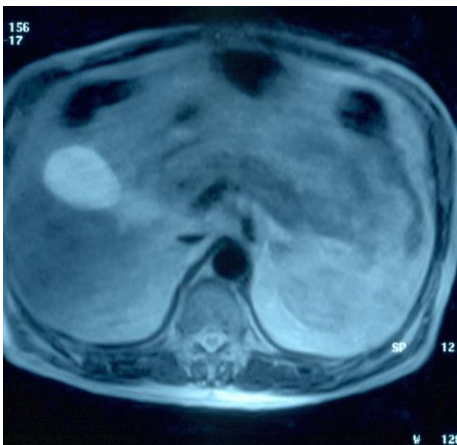
Fig.4
ERCP la pacient cu PA



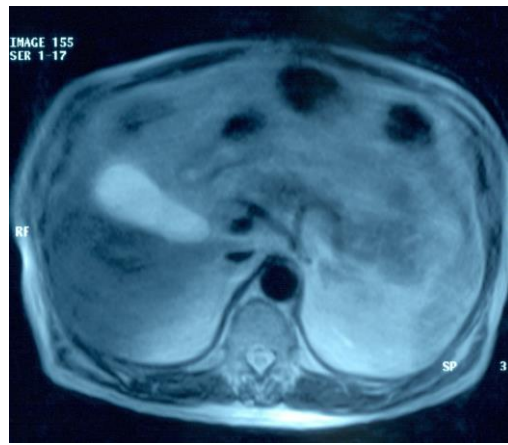
1a



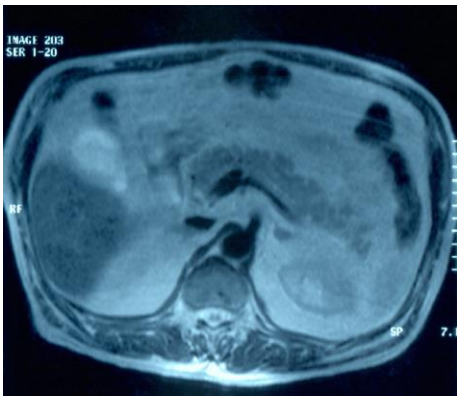
1b



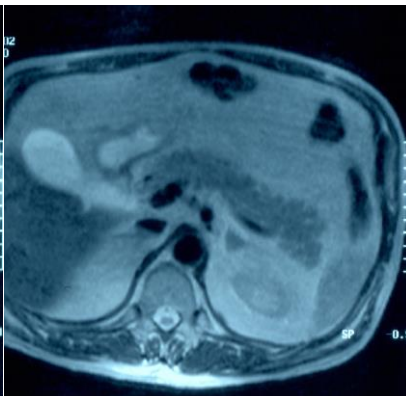
2a



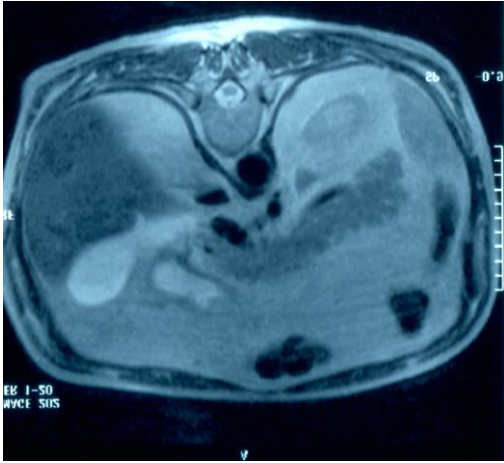
2b



3a



3b



4

Fig.4

Examen tomografic prin RMN-multiplanar (1,2,3,4) al unui pacient cu PA necrozantă sterilă (neinfectată). Centrul RMN al Spitalului Clinic Republican (dr. S.Marga)

1. Mărirea considerabilă a cefalului pancreatic (până la 5,5cm.) cu respectarea structurii granuloase a țesutului glandular, dimensiunile corporocaudale în limitele normei. Colecție lichidiană minoră subcapsulară în acompaniere cu reacția peritoneală și acumulărilichidiene moderate –volumetric retro-splenice și perihepatice. (06.08.07)
2. Omogenizarea textuală a țesutului glandular pancreatic și infiltrație edematoasă parapancreatică, colecția exudativă subcapsulară persistă preponderent în regiunea cefalului care prezintă dimensiuni precedente (până la 5,5cm.). revărsat lichidian abdominal localizat nu se vizualizează. (08.08.07)
3. Diminuarea certă a infiltrației parapancreatice în regiunea corpo-caudală a pancreasului, restabilirea granulozității țesutului glandular. Persistă dimensionarea cefalului cu mici includeri lichidiene dar cu diminuarea colecției exudative subcapsulare. Reacția omentală în regresie. Organizarea limitativă a acumulării lichidiene subhepatice. (16.08.07)
4. Regresarea completă a manifestărilor imagistice inflamatorii parapancreatice și subcapsulare, diminuarea dimensională a cefalului. Imaginea țesutului glandular al pancreasului păstrează granulozitate normală. Persistă o îngroșare ușor accentuată a bursei omentale. (25.09.07)

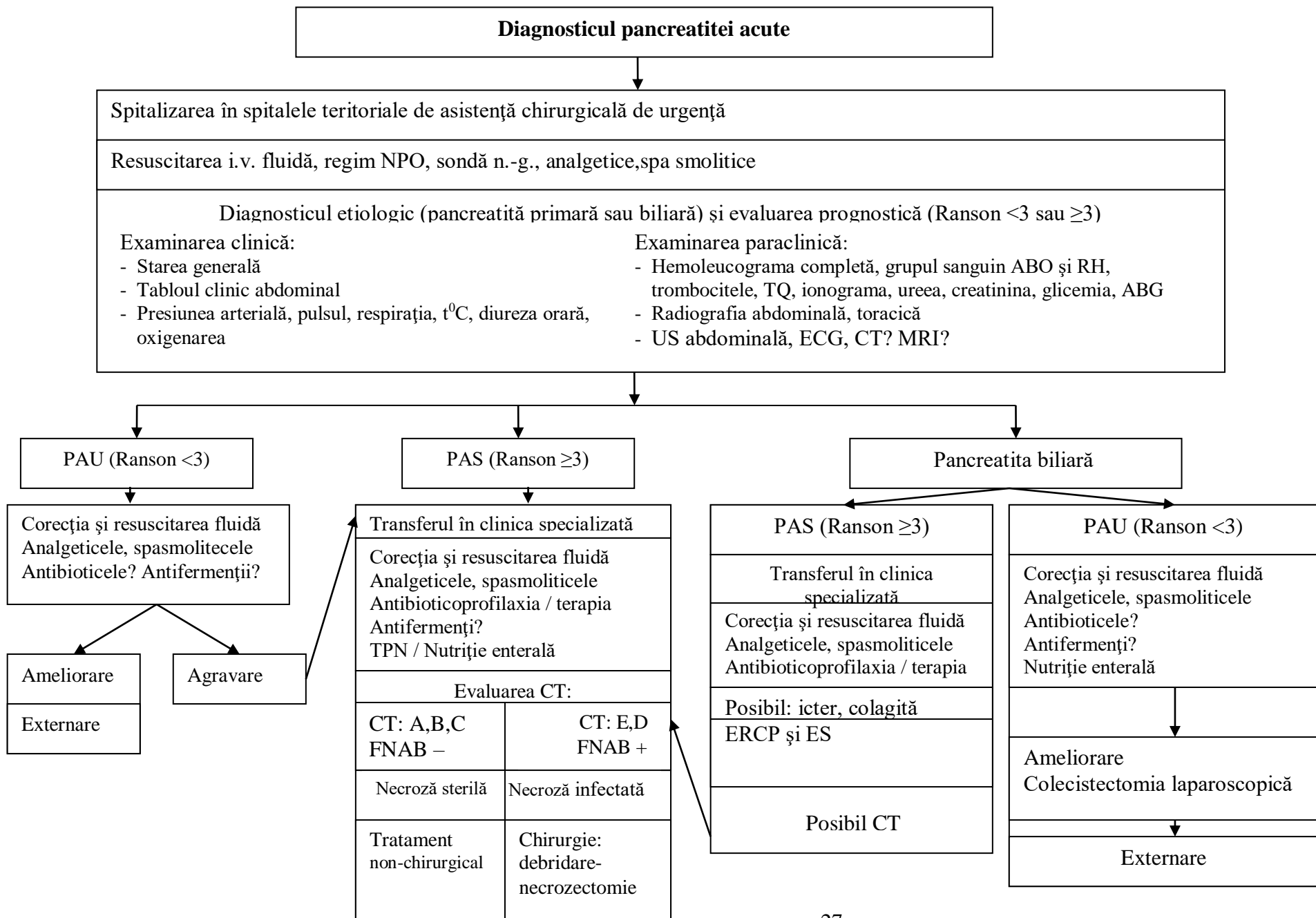


Fig.5 Algoritm diagnosticului și tratamentului pancreatitei acute

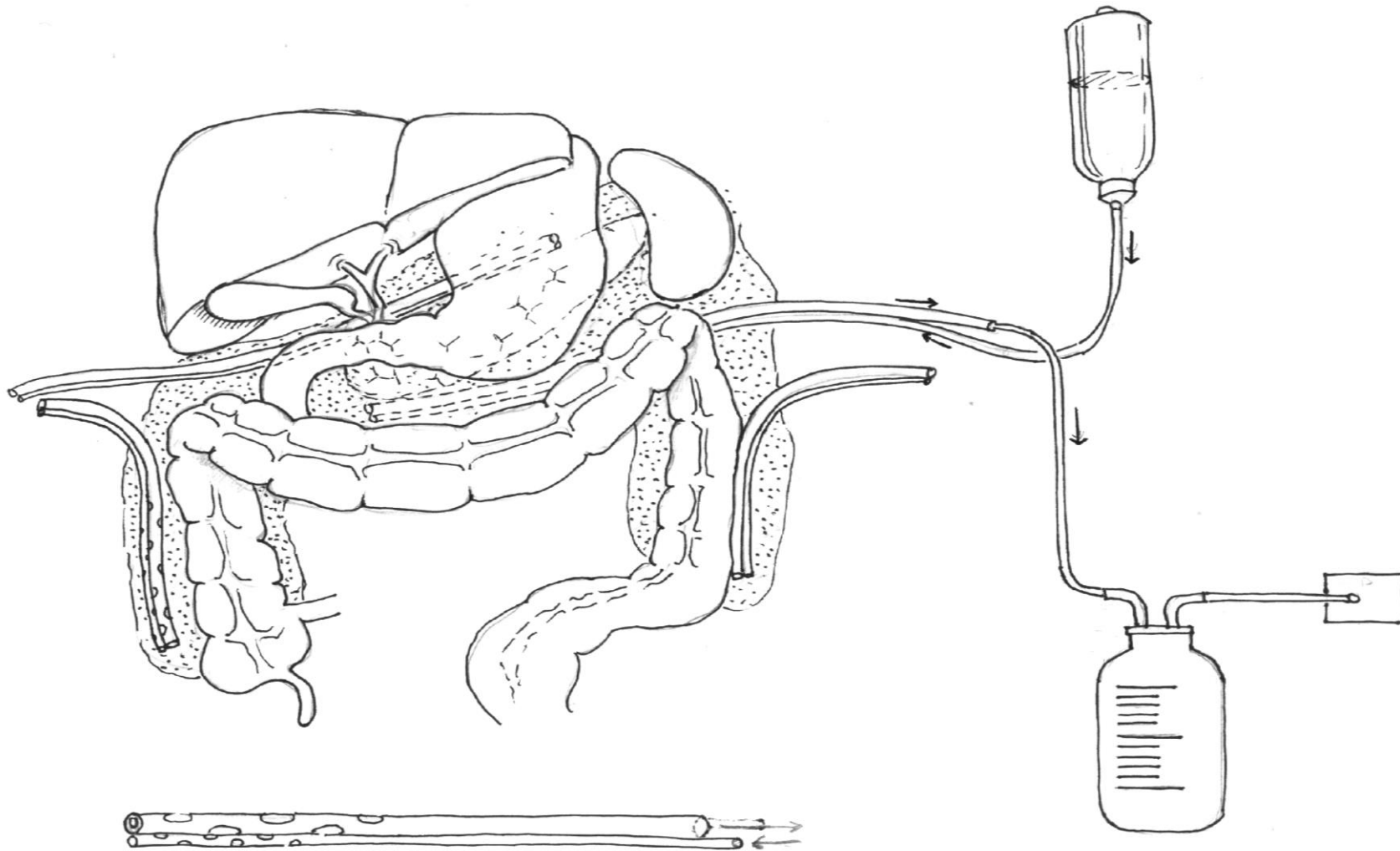
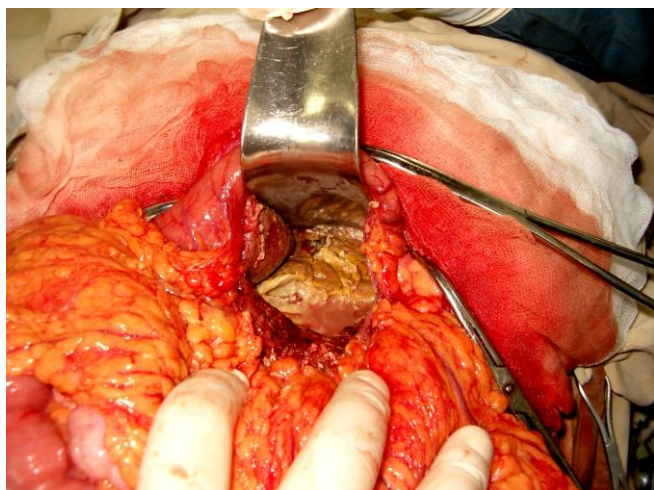


Fig.6 Drenajul cavității peritoneale în caz de PA necrozantă infectată.



b) Sechestrile extrase în procesul operației



Fig. 7 a, b

a) Necrozectomia în caz de PA necrozantă infectată. Imagine operatorie din clinica acad.Gh.Ghidirim

b) Sechestrile extrase în procesul operației

Bibliografie

1. Reber H.A., Pancreasul. – In Principiile chirurgiei. Red. S.Schwartz, 2005, pag.1464-1497
2. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бирневич С.З. – Острый панкреатитию В Руководство по неотложной хирургии... редю В.С.Савельев, «Триада-Х», Москва, 2004, с.367-414
3. Cuilleret J, Guillemin G. Pancreatitis on the continent of Europe. In: Howard JM, Jordan GL Jr, Reber HA, eds. Surgical diseases of the pancreas. Philadelphia, Lea & Febiger, 1987:241.
4. Koo J, Ong GB. Pancreatitis in India and the Orient. In: Howard JM, Jordan GL Jr, Reber HA, eds. Surgical diseases of the pancreas. Philadelphia, Lea & Febiger, 1987:250.
5. Goebell H, Hotz J. Die Aetiologie der akuten Pankreatitin. In: Forell MM, ed. Handbuch der Inneden Medizin, Band 3, Teil 6: Pankreas, 5: Auflage. Berlin, Springer-Verlag, 1976.
6. Guice K.S. Acute Pancreatitis. In: Scientific Prin. And Prac. Red. Greenfield L.J., Copyright 1997, Lippincott-Raven Publishers
7. Sherman S, Lehman G : ERCP and endoscopic sphincterotomy – induced pancreatitis. Pancreas 6:350,1991
8. Fan ST, Lai ECS : Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. N Engl. J. Med 328:228,1993
9. Kelly TR. Gallstone pancreatitis: local predisposing factors. Ann Surg 1984;200:479.
10. Whitcomb DC, Gorry MC, et al: Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. Nature Genet. 14:141, 1996
11. Cotton PB. Progress report: ERCP. Gut 1977;18:316.
12. Rinderknecht H. Activation of pancreatic zymogens: normal activation, premature intrapancreatic activation, protective mechanisms against inappropriate activation. Dig Dis Sci 1986;31:314.
13. Saluja A, Hashimoto S, Saluja M, Powers RE, Meldolesi J, Steer ML. Subcellular redistribution of lysosomal enzymes during caerulein-induced pancreatitis. Am J Physiol 1987; 253:508.
14. Norman J, Franz M, Fabri PJ, Gower WR. Decreased severity of experimental acute pancreatitis by pre or post treatment with interleukin-1 receptor antagonist. Gastroenterology 1994;106:A311.
15. McKay C, Gallagher G, Baxter JN, Imrie CW. Systemic complications in acute pancreatitis are associated with increased monocyte cytokine release. Gut 1994;35:A575.
16. Grewal HP, El Din AM, Gaber L, Kotb M, Gaber AO. Amelioration of the physiologic and biochemical changes of acute pancreatitis using an anti-TNF-a polyclonal antibody. Am J Surg 1994;167:214.
17. Pollack AV. Acute pancreatitis: analysis of 100 patients. Br Med J 1959;1:6.
18. Bradley EL: A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga., September 11–13, 1992. Arch Surg 1993;128:586–590.
19. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, Imrie C, Tandon R. Guidelines for the management of acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17 Suppl: S15-S39
20. Isenmann R, Buchler M, Uhl W, Malfertheiner P, Martini M, Beger HG. Pancreatic necrosis: an early finding in severe acute pancreatitis. Pancreas 1993; 8: 358-361
21. Beger HG, Bittner R, Block S, Bьchler M: Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. Gastroenterology 1986;91:433–438.
22. Gerzof SG, Banks PA, Robbins AH, et al: Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration. Gastroenterology 1987;93:1315–1320.
23. Bassi C, Falconi M, Girelli F, et al: Microbiological findings in severe pancreatitis. Surg Res Commun 1989;5:1–4.

24. Lankisch PG, Burchard-Reckert S, Lehnick D. Underestimation of acute pancreatitis: patients with only a small increase in amylase/lipase levels can also have or develop severe acute pancreatitis. *Gut* 1999; 44: 542-544
25. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1309-1318
26. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1198-1210
27. Andronescu PD, Pancreatita acută. In: *Tratat de patologie chirurgicală*, Red. N.Angelescu. Ed.Medicală, București, 2001 p. 1989-2007
28. Go, V.Z.W. – Etiology and epidemiology of pancreatitis in the United States. In: “Acute pancreatitis: diagnosis and therapy” Sub red. Bradley EL III. Raven Press (New-York) 1994, p.235-239
29. Gardner T.B., Berk B.S., Yakshe P. – Pancreatitis Acute –eMedicine, last updated: Iuli 20,2006
30. Granger J, Remick D. Acute pancreatitis: models, markers, and mediators. *Shock* Dec.2005; 24 Suppl 51
31. Eland I.A, Sturkenboom M.J, Wilson J.H, Stricker B.H. – Incidence And Mortality of acute Pancreatitis between 1985 and 1995. *Scand. J.Gastroenterol.* 1997;92:377-386
32. Banks PA. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 1997, 92:377-386
33. Cazacov V. Evaluarea rezultatelor activității chirurgicale în Republica Moldova – 2005 *Arta Medica*, 2006 Nr.6, p.3-8
34. Aldrete JS, Jimenez H, Halpern NB. Evaluation and treatment of acute and chronic pancreatitis: a review of 380 cases. *Ann Surg* 1980;191:664.
35. Howard JM. Pancreatitis in the United States of America. In: Howard JM, Jordan GL Jr, Reber HA, eds. *Surgical diseases of the pancreas*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1987:231.
36. Imrie CW. Observations on acute pancreatitis. *Br J Surg* 1974;61:539.
37. Trapnell JE, Duncan EHL. Patterns of incidence in acute pancreatitis. *BMJ* 1975;179:83.
38. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174:331-336
39. Balthazar EJ: CT diagnosis and staging of acute pancreatitis. *Radiol. Clin. North Am.* 1989; 27:19-37
40. Banks PA, Gerzof SG, Langevin RE, Silverman SG, Sica GT, Hughes MD: CT-guided aspiration of suspected pancreatic infection: bacteriology and clinical outcome. *Int J Pancreatol* 1995;18:265–270.
41. Hiatt JR, Fink AS, King W, Pitt HA: Percutaneous aspiration of peripancreatic fluid collections: A safe method to detect infection. *Surgery* 1987;101:523–530.
42. Filin VI, Ghidirim GhP. Острый панкреатит и его осложнения. Кишинёв, «Штиинца», 1982
43. Ranson JHC. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol* 1982;77:633.
44. Ranson JH: Acute pancreatitis. *Curr.Probl.Surg.*1979,16:1
45. Balthazar EJ, Ranson JH, Naidich DP: Acute pancreatitis: pronostic value of CT. *Radiology* 1985 sep; 156(3):767-772
46. Larvin M, McMahon MJ. Apache-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989;2:738.
47. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med* 1985 Oct; 13(10):818-829
48. Ranson JH, Balthazar E, Caccavale R, et al: Computed Tomography and the prediction of pancreatic abscess in acute pancreatitis. *Ann Surg* 201:656, 1985
49. Rau B, Pralle U, Mayer JM, Berger HJ : Role of ultrasonographically guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis. *Br.J.Surg* 1998;

50. Consensus of primary care in acute pancreatitis in Japan. Makoto Otsuki, Masahiko Hirota, Shinju Arata, et al: *World J Gastroenterol* 2006 June 7;12(21):3314-3323
51. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 480-483
52. Chen HM, Chen JC, Hwang TL, Jan YY, Chen MF. Prospective and randomized study of gabexate mesilate for the treatment of severe acute pancreatitis with organ dysfunction. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1147-1150
53. Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, Kakugawa Y. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1996; 171: 394-398
54. Takeda K, Matsuno S, Ogawa M, Watanabe S, Atomi Y. Continuous regional arterial infusion (CRAI) therapy reduces the mortality rate of acute necrotizing pancreatitis: results of a cooperative survey in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 216-220
55. Moriguchi T, Hirasawa H, Oda S, Shiga H, Nakanishi K, Matsuda K, Nakamura M, Yokohari K, Hirano T, Hirayama Y, Watanabe E. A patient with severe acute pancreatitis successfully treated with a new critical care procedure. *Ther Apher* 2002; 6: 221-224
56. Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995; 222: 57-65
57. Ogawa M, Hirota M, Hayakawa T, Matsuno S, Watanabe S, Atomi Y, Otsuki M, Kashima K, Koizumi M, Harada H, Yamamoto M, Nishimori I. Development and use of a new staging system for severe acute pancreatitis based on a nationwide survey in Japan. *Pancreas* 2002; 25: 325-330
58. Uhl W, B chler MW, Malfertheiner P, Beger HG, Adler G, Gaus W: A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. *Gut* 1999;45: 97-104.
59. Bassi D, Kollias N, Fernandez-del Castillo C, Foitzik T, Warshaw AL, Rattner DW. Impairment of pancreatic microcirculation correlates with the severity of acute experimental pancreatitis. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 257-263
60. Brown A, Baillargeon JD, Hughes MD, Banks PA. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? *Pancreatology* 2002; 2: 104-107
61. Williams L.F. Jr, Burne JJ: The role of bacteria in hemorrhagic pancreatitis. *Surgery* 64:967, 1968
62. Gregg JA ; Detection of bacterial infection of the pancreatic ducts in patients with pancreatitis and pancreatic cancer during endoscopic cannulation of the pancreatic duct. *Gastroenterology* 73:1005, 1977
63. Sharma VK, Howden CW. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2001; 22: 28-31
64. Manes G, Rabitti PG, Menchise A, Riccio E, Balzano A, Uomo G. Prophylaxis with meropenem of septic complications in acute pancreatitis: a randomized, controlled trial versus imipenem. *Pancreas* 2003; 27: e79-e83
65. Harada H, Miyake H, Ochi K, Tanaka J, Kimura I. Clinical trial with a protease inhibitor gabexate mesilate in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1991; 9: 75-79
66. Seta T, Noguchi Y, Shimada T, Shikata S, Fukui T. Treatment of acute pancreatitis with protease inhibitors: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1287-1293
67. Hayakawa T, Miyazaki I, Bannba T, Takeda Y, Kimura T. The guideline on application and dose of the enzyme inhibitor. In: Saitoh Y, ed. *The severe acute pancreatitis in Japan- Guide book of diagnosis and treatment*. Tokyo: Kokusaitoshoshuppan, 1991: 44-47
68. Kitagawa H, Chang H, Fujita T. Hyperkalemia due to nafamostat mesylate. *N Engl J Med* 1995; 332: 687

69. Muto S, Imai M, Asano Y. Mechanisms of hyperkalemia caused by nafamostat mesilate. *Gen Pharmacol* 1995; 26: 1627-1632
70. Higuchi N, Yamazaki H, Kikuchi H, Gejyo F. Anaphylactoid reaction induced by a protease inhibitor, nafamostat mesilate, following nine administrations in a hemodialysis patient. *Nephron* 2000; 86: 400-401
71. Matsukawa Y, Nishinarita S, Sawada S, Horie T. Fatal cases of gabexate mesilate-induced anaphylaxis. *Int J Clin Pharmacol Res* 2002; 22: 81-83
72. Dickerson RN, Vehe KL, Mullen JL, Feurer ID. Resting energy expenditure in patients with pancreatitis. *Crit Care Med* 1991; 19: 484-490
73. Sitzmann JV, Steinborn PA, Zinner MJ, Cameron JL. Total parenteral nutrition and alternate energy substrates in treatment of severe acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168: 311-317
74. Eatock FC, Chong P, Menezes N, Murray L, McKay CJ, Carter CR, Imrie CW. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 432-439
75. Buchler M, Malfertheiner P, Friess H, Isenmann R, Vanek E, Grimm H, Schlegel P, Friess T, Beger HG. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology* 1992; 103: 1902-1908
76. Fujii S, Hitomi Y. New synthetic inhibitors of C1r, C1 esterase, thrombin, plasmin, kallikrein and trypsin. *Biochim Biophys Acta* 1981; 661: 342-345
77. Nakase H, Itani T, Mimura J, Kawasaki T, Komori H, Okazaki K, Chiba T. Successful treatment of severe acute pancreatitis by the combination therapy of continuous arterial infusion of a protease inhibitor and continuous hemofiltration. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 944-945
78. Oda S, Hirasawa H, Shiga H, Matsuda K, Nakamura M, Watanabe E, Moriguchi T. Management of intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis with continuous hemodiafiltration using a polymethyl methacrylate membrane hemofilter. *Ther Apher Dial* 2005; 9: 355-361
79. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, et al: IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis. *Pancreatology* 2002;2:565–573
80. Isenmann R, Rau B, Beger HG: Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 1999;86:1020–1024.
81. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A: A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:480–483.
82. Delcenserie R, Yzet T, Ducroix JP: Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1996;13:198–201.
83. Nordback I, Sand J, Saaristo R, Paajanen H: Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis – A single-center randomized study. *J Gastrointest Surg* 2001;5:113–120.
84. Büchler MW, Gloor B, Müller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W: Acute necrotizing pancreatitis: Treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg* 2000;232:619–626.
85. British Society of Gastroenterology: United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 1998;42(suppl 2):S1– S13.
86. Bradley EL: A fifteen year experience with open drainage for infected pancreatic necrosis. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177:215–222.
87. Sarr MG, Nagorney DM, Mucha PJ, Farnell MB, Johnson CD: Acute necrotizing pancreatitis: Management by planned, staged pancreatic necrosectomy/debridement and delayed primary wound closure over drains. *Br J Surg* 1991;78:576–581.

88. Gloor B, Müller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Böhler MW: Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001;88:975–979.
89. Widdison AL, Karanja ND: Pancreatic infection complicating acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993;80:148–154.
90. Bradley EL, Allen K: A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1991;161:19–24.
91. Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Makary MA, Mostafavi A, McGrath D, Warshaw AL: Debridement and closed packing for the treatment of necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 1998;228:676–684.
92. Rau B, Pralle U, Uhl W, Schoenberg MH, Beger HG: Management of sterile necrosis in instances of severe acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 1995;181:279–288.
93. Kivilaakso E, Fraki O, Nikki P, Lempinen M: Resection of the pancreas for acute fulminant pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1981;152: 493–498.
94. Fernandez-Cruz L, Navarro S, Valderrama R, et al: Acute necrotizing pancreatitis: A multicenter study. *Hepatogastroenterology* 1994;41: 185–189.
95. Mier J, Leon EL, Castillo A, Robledo F, Blanco R: Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1997;173: 71–75.
96. Alexandre JH, Guerrieri MT: Role of total pancreatectomy in the treatment of necrotizing pancreatitis. *World J Surg* 1981;5:369–377.
97. Edelman G, Boutelier P: Treatment of acute necrotizing pancreatitis through the early surgical ablation of necrotic portions. *Chirurgie* 1974;100:155–167.
98. Nordback IH, Auvinen OA: Long-term results after pancreas resection for acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 1985;72:687–689.
99. Kihara I, Otsuki M, The Research Committee on Intractable Diseases of the Pancreas. National wide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas* 2005; 31:449
100. Isaji Sh, Tadahiro Takada, Kawarada I, et al: JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: surgical management.
101. Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Makary MA, Mostafavi A, McGrath D, Warshaw AL. Debridement and closed packing for the treatment of necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 1998;228:676–84. (Treatment level 2c)
102. Harris JA, Jury RP, Catto J, Glover JL. Closed drainage versus open packing of infected pancreatic necrosis. *Am Surg* 1995;61: 612–7. (Treatment level 3b)
103. Doglietto GB, Gui D, Pacelli F, Brisinda G, Bellantone R, Crucitti P, et al. Open versus closed treatment of secondary pancreatic infections. A review of 42 cases. *Arch Surg* 1994;129:689– 93. (Treatment level 3b)
104. Farkas G, Marton J, Mandi Y, Szederkenyi E, Balogh A. Progress in the management and treatment of infected pancreatic necrosis. *Scan J Gastroenterol* 1998;228:31–7. (Treatment level 3b)
105. Branum G, Galloway J, Hirchowitz W, Fendley M, Hunter J. Pancreatic necrosis: results of necrosectomy, packing, and ultimate closure over drains. *Ann Surg* 1998;227:870–7. (Treatment level 2c)
106. Chaudhary A, Dhar P, Sachdev A, Agarwal AK. Surgical management of pancreatic necrosis presenting with locoregional complications. *Br J Surg* 1997;84:965–8. (Treatment level 4)
107. Kriwanek S, Gschwantler M, Beckerhinn P, Armbruster C, Roka R. Complications after surgery for necrotizing pancreatitis: risk factors and prognosis. *Eur J Surg* 1999;165:952–7. (Treatment level 3b)
108. Bradley EL III. Operative versus nonoperative therapy in necrotizing pancreatitis. *Digestion* 1999;60(Suppl 1):19–21.
109. Fugger R, Schulz F, Rogy M, Herbst F, Mirza D, Fritsch A. Open approach in pancreatic

- and infected pancreatic necrosis: laparostomies and preplanned revisions. *World J Surg* 1991;15: 516–20. (Treatment level 3b)
110. Baron TH, Thaggard WG, Morgan DE, Stanley RJ: Endoscopic therapy for organized pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 1996;111: 755–764.
 111. Freeny PC, Hauptmann E, Althaus SJ, Traverso LW, Sinanan M: Percutaneous CT-guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis: Techniques and results. *Am J Roentgenol* 1998;170:969–975.
 112. Baril NB, Ralls PW, Wren SM, et al: Does an infected peripancreatic fluid collection or abscess mandate operation? *Ann Surg* 2000;231: 361–367.
 113. Carter CR, McKay CJ, Imrie CW: Percutaneous necrosectomy and sinus tract endoscopy in the management of infected pancreatic necrosis: an initial experience. *Ann Surg* 2000; 232:175–180.
 114. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP: Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988; ii:979–983.
 115. Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J: Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993;328:228–232.
 116. Fölsch UR, Nitsche R, Ludtke R, Hilgers RA, Creutzfeldt W: Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 1997;336:237–242.
 117. Liu CL, Lo CM, Fan ST: Acute biliary pancreatitis: Diagnosis and management. *World J Surg* 1997;21:149–154.
 118. Dixon JA, Hillam JD: Surgical treatment of biliary tract disease associated with acute pancreatitis. *Am J Surg* 1970;120:371–375.
 119. Frei GJ, Frei VT, Thirlby RC, McClelland RN: Biliary pancreatitis: Clinical presentation and surgical management. *Am J Surg* 1986;151: 170–175.
 120. Ranson JH: The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1979;189:654–663.
 121. Pellegrini CA: Surgery for gallstone pancreatitis. *Am J Surg* 1993;165:515–518.
 122. Uhl W, Müller CA, Krahenbuhl L, Schmid SW, Scholzel S, Bächler MW: Acute gallstone pancreatitis: Timing of laparoscopic cholecystectomy in mild and severe disease. *Surg Endosc* 1999;13:1070–1076.
 123. Tang E, Stain SC, Tang G, Froes E, Berne TV: Timing of laparoscopic surgery in gallstone pancreatitis. *Arch Surg* 1995;130:496–499.
 124. Soper NJ, Brunt LM, Callery MP, Edmundowicz SA, Aliperti G: Role of laparoscopic cholecystectomy in the management of acute gallstone pancreatitis. *Am J Surg* 1994;167:42–50.