

Școala doctorală interdisciplinară
Domeniul de doctorat: Medicină

TEZĂ DE DOCTORAT

Fereastra terapeutică chirurgicală în
pancreatita acută

rezumat

doctorand:

MIHAI FAUR

conducător științific:

prof. univ. dr. DAN SABĂU

SIBIU, 2021

CUPRINS

MOTIVAȚIA ALEGERII TEMEI DE CERCETARE	p.3
INTRODUCERE	p.4
I. PARTEA TEORETICĂ - PREZENTAREA CADRULUI CERCETĂRII	
Capitolul 1. Noțiuni introductive	p.6
1.1. Terminologie clinică	p.6
1.2. Scurt istoric al pancreatitei acute	p.9
Capitolul 2. Etiopatogenia pancreatitei acute	p.13
2.1. Etiologia pancreatitei acute	p.13
2.2. Epidemiologia pancreatitei acute	p.14
2.3. Patogeneza	p.15
2.4. Teorii patogenice recente	p.20
Capitolul 3. Complicațiile pancreatitei acute	p.23
3.1. Complicații locale	p.23
3.2. Complicații generale	p.24
Capitolul 4. Tratamentul pancreatitei acute	p.25
4.1. Tratamentul medical conservator	p.25
4.2. Tratamentul chirurgical	p.29
4.2.1. Tratamentul necrozei infectate	p.30
4.2.2. Tratamentul abcesului pancreatic	p.31
4.2.3. Metode minim invazive	p.33
4.2.4. Tratamentul pseudochistului pancreatic	p.35
II. PARTEA SPECIALĂ - STUDIU CLINIC PRIVIND DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL PANCREATITEI ACUTE	
Capitolul 5. Prezentarea cadrului cercetării	p.37
5.1. Scopul și obiectivele cercetării	p.37
5.2. Etapele cercetării	p.37
Capitolul 6. Desfășurarea cercetării și interpretarea rezultatelor	p.38
6.1. Caracteristica materialului clinic	p.38
6.2. Diagnosticul pancreatitei acute	p.45
6.2.1. Simptomatologia pacienților la internare	p.45
6.2.2. Investigațiile de laborator	p.46
6.2.2.1. Valorile hemoglobinei și hematocritului	p.47
6.2.2.2. Studiu privind predicția pancreatitei severe în funcție de hemoconcentrație... ..	p.47
6.2.2.3. Valoarea leucocitelor	p.50
6.2.2.4. Studiu privind valorile creatininei și predicția pancreatitei acute severe	p.52
6.2.2.5. Valorile amilazemiei în pancreatita acută	p.54
6.3. Metode imagistice de explorare	p.56
6.4. Aprecierea severității în pancreatita acută în funcție de sistemele de scor	p.60

6.4.1. Analiza comparativă a scorului Ranson și Apache II în predicția severității pancreatitei acute	p.63
6.5. Aplicarea protocolului ferestrei terapeutice chirurgicale în pancreatita acută.....	p.66
6.5.1. Importanța decompresiei biliopancreatice precoce realizată minim invaziv în pancreatită acută	p.66
6.5.2. Rezultate lotul B	p.69
6.6. Tratamentul chirurgical și conservator al pacienților cu pancreatită acută	p.75
6.6.1. Tratamentul conservator	p.75
6.6.2. Tratamentul chirurgical	p.77
6.7. Calitatea vieții	p.84
6.8. Sinteza rezultatelor obținute	p.85
CONCLUZII	p.92
BIBLIOGRAFIE	p.95

MOTIVAȚIA ALEGERII TEMEI DE CERCETARE

„Marea dramă abdominală“ a lui Dieulafoy cum este denumită pancreatita acută reprezintă o patologie complexă cu multiple dificultăți de diagnostic, cu o etiologie multifactorială, a cărei evoluție oferă repercursiuni funcționale asupra întregului organism și a cărui tratament nu are un protocol clar de urmat.

În România incidența pancreatitei este de 40-50 la 100.000 locuitori pe an, cu o distribuție de 25-30% în zona Ardealului și o mortalitatea în proporție de 30-40%.

Mecanismele fiziopatologice ce duc la declanșarea procesului de autodigestie pancreatică sunt încă neelucidate, cu toate că progresele privind cercetarea etiopatogeniei bolii au dus la noi abordări terapeutice cu repercursiuni asupra evoluției bolii.

Profesorul dr. Dan Sabău a propus un nou concept în ceea ce privește etiopatogenia pancreatitei și anume hiperpresiunea apărută în calea biliara principală ce are repercursiuni directe asupra canalelor de vărsare a pancreasului, fiind direct proporțională cu evoluția bolii.

Se introduce conceptul de fereastră terapeutică chirurgicală a pancreatitei acute, ceea ce vizează aplicarea unui protocol de tratament complex ce presupune scăderea presiunii bileopancreatice atât medicamentos cât și chirurgical.

Dezvoltarea neîncetată a chirurgiei minim invazive și a explorărilor imagistice oferă posibilități moderne de tratament în pancreatita acută prin introducerea de noi metode de abordarea a lojei pancreatice.

Datorită frecvenței crescute în regiunea noastră, a evoluției fulminante a bolii și lipsei unui protocol bine stabilit în ceea ce privește tratamentul pancreatitei acute am decis să aleg tema de cercetare doctorală menționată.

Am structurat lucrarea în două componente, respectând cerințele în vigoare referitoare la redactarea unei teze de doctorat, partea teoretică în care se prezintă cadrul cercetării și partea specială care cuprinde un studiu clinic privind diagnosticul și tratamentul pancreatitei acute.

INTRODUCERE

Cercetările și discuțiile din ultimii ani referitoare la diagnosticul și tratamentul pancreatitei acute sunt focalizate pe soluționarea unor probleme majore dintre care, un interes deosebit pentru studiul realizat îl reprezintă stabilirea indicației și momentului operator optim, strategia terapeutică în formele severe și evaluarea unor procedee terapeutice noi: chirurgicale, de radiologie intervențională, endoscopice și asociate.

Cel mai semnificativ progres din ultimii zece ani este reprezentat de scăderea mortalității cauzate de această boală, 5-10% în pancreatitele acute ușoare și 10-20% în pancreatitele severe.

Tratamentul pancreatitei acute necesită abordare complexă, multidisciplinară, care implică chirurgul, gastroenterologul, specialistul ATI și imagistul.

Cercetarea are ca scop identificarea momentului favorabil în diagnosticul și tratamentul pacienților cu pancreatită acută și elaborarea unui protocol diagnostic și terapeutic. Studiul efectuat se centrează pe analiza materialelor de observație clinică și a examenelor paraclinice, fiind axat pe diagnosticul și tratamentul minim invaziv al pancreatitei acute.

Pentru atingerea acestui scop un rol important îl are identificarea pancreatitei acute pe baza investigațiilor de laborator (s-au monitorizat valorile pentru hemoglobină, hematocrit, leucocite, amilazemie, creatinină și ascita pancreatică) precum și prin metodele imagistice de explorare.

În realizarea scopului propus este esențială aprecierea severității în pancreatita acută în funcție de sistemele de scor, predicție care s-a făcut prin analiza comparativă a scorului Ranson și Apache II.

Era abordului minim invaziv a adus noi alternative și în managementul pancreatitei acute. Avantajul acestor tehnici laparoscopice constă în scăderea stress-ului operator la bolnavi cu stare generală critică, iar aplicarea lor a crescut exponențial, s-au dezvoltat metode de tratament minim invaziv care au fost aplicate pacienților în încercarea de a găsi cel mai bun acces la zonele de necroză din retroperitoneu.

Ținta principală a cercetării o reprezintă identificarea ferestrei terapeutice chirurgicale optime și evaluarea decompresiei biliopancreatice precoce realizată minim invaziv în pancreatita acută. Scopul studiului a fost de a prezenta o abordare originală de tratament minim invaziv în pancreatita acută și de a ilustra avantajele acesteia prin expunerea rezultatelor obținute pe un lot de pacienți. Abordarea terapeutică patogenică minim invazivă din pancreatita acută are ca prim

obiectiv întreruperea lanțului patogenic prin decompresie biliopancreatică precoce prin abord laparoscopic, în vederea ameliorării evoluției pancreatitei acute. De asemenea, se urmărește cuparea simptomatologiei: a durerii, sindromului dispeptic, vărsăturilor, ileusului dinamic și prevenirea complicațiilor locale și sistemice. După introducerea decompresiei biliopancreatice precoce se observă scăderea incidenței pancreatitei severe din totalul de pancreatite acute. Studiul realizat conduce la emiterea unor concluzii care sugerează că tratamentul laparoscopic al pancreatitei acute are multe avantaje. Putem explora, iriga, efectua decompresia arborelui biliopancreatic și drena loja pancreatică, de asemenea putem efectua lavajul postoperator prin intermediul tuburilor de dren. Avantajele decompresiei căilor biliare extrahepatice efectuată indiferent de forma etiologică și de severitate (am aplicat-o la toate cazurile de pancreatită edematoasă), permite înlăturarea stazei biliare, poate evita dezvoltarea unei colecistite acute enzimatice sau a angiocolitei ascendente, determină reducerea edemului pancreatic mai ales cefalic, împiedică evoluția spre pancreatită acută severă. Extensia afecțiunii poate fi determinată și astfel putem aplica tratamentul potrivit. Tehnica laparoscopică creează mai puțină traumă în fazele precoce din pancreatita acută. De asemenea lavajul și drenajul postoperator înlătură efectul autodigestiv nociv, iritant al ascitei pancreatice și previne intrarea produșilor toxici în circulația sistemică. Tuburile de dren servesc de asemenea la introducerea de lichid de lavaj, care permite eliminarea sfaceleurilor și detritusurilor necrotice sau introducerea de acid lactic pentru cuparea efectului nociv al sucului pancreatic extravazat intraperitoneal. Abcesul pancreatic poate fi drenat prin abord transcutant sub control ecografic sau CT.

Cazurile prezentate demonstrează o extensie semnificativă a limitelor laparoscopiei cu creșterea indicației și "agresivității" actului chirurgical, cu apelul la procedeul laparoscopic și pentru reintervenție, nici unul din cazuri nefiind soluționat cu ajutorul chirurgiei deschise.

Pancreatita acută rămâne o afecțiune cu evoluție imprevizibilă și de o mare gravitate uneori fatală. Tratamentul optim este cel adaptat fiecărui caz în parte cu mențiunea acreditării ideilor de "fereastră terapeutică". Tratamentul chirurgical laparoscopic în pancreatita acută poate fi prima și uneori unica formă de tratament al unor cazuri (de pancreatita acută), selectate în dinamică.

I. PARTEA TEORETICĂ - PREZENTAREA CADRULUI CERCETĂRII

Prima parte a lucrării este formată din șase capitole în care sunt abordate noțiuni teoretice despre anatomia chirurgicală a pancreasului și la maladia polietiolologică a acestuia – pancreatita acută, cu referire la etiopatogenia, diagnosticul, complicațiile, evaluarea prognostică și tratamentul acesteia.

În **Capitolul 1** intitulat ”**Noțiuni introductive**” sunt prezentate concepte preliminare în legătură expunerea terminologiei clinice specifice pancreatitei acute și o bogată recenzie a eforturilor depuse de-a lungul secolelor de nenumărați clinicieni și cercetători în stabilirea cauzei de geneză a acestei boli.

Capitolul 2 denumit **Etiopatogenia pancreatitei acute** enumeră factorii mecanici obstructivi, metabolici, infecțioși, vasculari și idiopatici determinanți în etiologia pancreatitei acute. Este discutată epidemiologia pancreatitei acute pe baza unor studii publicate cu privire la incidența și mortalitatea în pancreatita acută după anul 2000. Un subcapitol descrie etapa preenzimatică, etapa enzimatică, septicemia enzimatică și citotoxică și etapa postenzimatică ce sistematizează cronologic procesele fiziopatologice din pancreatita acută. În finalul capitolului sunt discutate teoriile patogenice recente care oferă un prognostic în depistarea cauzelor ce stau la baza patologiei.

Capitolul 3, Complicațiile pancreatitei acute descrie complicațiile locale ale patologiei acute (hemoragia, sechestrul pancreatic, abcesul pancreatic, chistul pancreatic postnecrotic) și complicații generale datorate coafectărilor viscerale multiple (metabolice, neuropsihice, miocardice, pleuropulmonare și renale).

Capitolul 4 dezbate aspecte legate de **Tratamentul pancreatitei acute** cu referire la Tratamentul medical conservator ca tratament de elecție al fazei precoce (primele 12 – 14 zile) și care are ca obiectiv primordial restabilirea volemiei și balanței electrolitice, suportul nutrițional și prevenirea complicațiilor sistemice. Acesta implică reechilibrarea hidroelectrolitică, suplimentarea electrolitică, transfuzia de sânge dacă hematocritul scade sub 25%, tratamentul durerii, antibioterapia cu eficacitate în prevenția complicațiilor septice pancreatice și peripancreatice, folosind antibiotice cu bună penetrabilitate în țesutul pancreatic și cu concentrații eficiente local. Tratamentele specifice au ca obiectiv antagonizarea autodigestiei enzimatică a pancreasului, controlul secreției pancreatice sau neutralizarea mediatorilor

inflamației, iar tratamentul insuficiențelor organice (ARDS, insuficiența renală acută, insuficiența cardiocirculatorie, coagularea intravasculară diseminată, insuficiența hepatică sau encefalopatia metabolică). Tratamentul chirurgical al pancreatitei acute este obiectiv central în prezenta cercetare. Sunt prezentate în lucrare tratamentul necrozei infectate, tratamentul abcesului pancreatic, metode minim invazive și tratamentul pseudochistului pancreatic după studiile de specialitate, conferințele de consens și ghidurile de diagnostic și tratament.

II. PARTEA SPECIALĂ - STUDIU CLINIC PRIVIND DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL PANCREATITEI ACUTE

Partea specială prezintă un studiu prospectiv efectuat în perioada cercetării și elaborării tezei, cuprinzând 118 pacienți diagnosticați cu pancreatită acută, internați și tratați în Clinica Chirurgie I și II a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu, în intervalul de timp ianuarie 2016 - decembrie 2020.

Capitolul 5 fixează **Cadrul cercetării**, precizând scopul, obiectivele și etapele cercetării.

Scopul lucrării este identificarea momentului favorabil în diagnosticul și tratamentul pacienților cu pancreatită acută. În urma analizei acestei cazuistici și a raportării rezultatelor la datele din literatura de specialitate mi-am propus elaborarea unui protocol diagnostic și terapeutic. Studiul efectuat se centrează pe analiza materialelor de observație clinică și a examenelor paraclinice, fiind axat pe diagnosticul și tratamentul minim invaziv al pancreatitei acute.

Obiectivele cercetării

1. identificarea și clasificarea pancreatitei acute din punct de vedere imagistic;
2. aplicarea ferestrei chirurgicale optime în pancreatita acută;
3. valoarea decompresiei biliopancreatice precoce realizată minim invaziv în pancreatita acută;
4. compararea rezultatelor tratamentului minim invaziv cu cele ale tratamentului conservator și chirurgical din eșantionul de pacienți studiați.

Etapele cercetării

1. stabilirea diagnosticului pozitiv și a formei clinice de boală;
2. calcularea scorurilor Ranson și Apache II și efectuarea unei balanțe comparative a celor două scoruri în evaluarea severității pancreatitei acute;
3. aplicarea protocolului ferestrei terapeutice chirurgicale pentru subiecții lotului B;

4. sinteza morfologiei macroscopice lezionale în cazurile de pancreatită acută necrotică studiate;
5. monitorizarea clinică, biochimică și imagistică a evoluției pe parcursul internării.

În **Capitolul 6** este detaliată desfășurarea cercetării și interpretarea rezultatelor.

Inițial este prezentată caracteristica materialului clinic. Lotul general care cuprinde cei 118 pacienți a fost împărțit în trei loturi.

Lotul A este format din pacienții care au beneficiat de tratament conservator, lot format din 28 de pacienți (23,72%).

Lotul B alcătuit din pacienții care au beneficiat de protocolului ferestrei terapeutice chirurgicale, lot cu un număr de 60 de pacienți (32,43%).

Lotul C cuprinde pacienții ce au urmat tratamentul chirurgical al complicațiilor pancreatitei acute, cu un număr de 30 pacienți (25,42%).

Clasificarea lotului general s-a făcut în funcție de următoarele criterii: gen, vârstă, mediul de proveniență, gradul de severitate a pancreatitei acute cu respectarea criteriilor Atlanta.

În privința severității pancreatitei, 86 de pancreatite au fost forme ușoare (72,88%), și 32 de pancreatite forme severe (27,11%).

Pacienții luați în studiu au fost împărțiți în funcție de etiologia pancreatitei acute după cum arată următorul grafic.

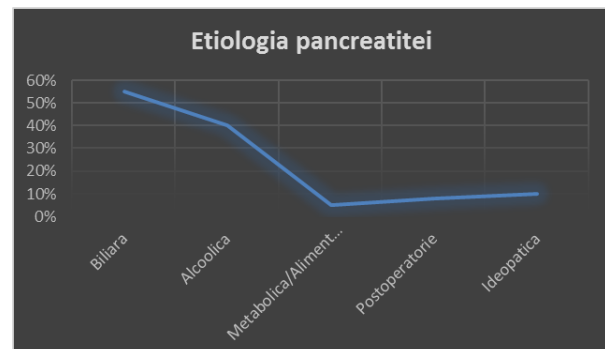


Fig. 1 Etiologia pancreatitei acute

Literatura de specialitate indică o frecvență situată între 35-49 % a pancreatitei acute de etiologie biliară și un procent de aproximativ 20% pentru pancreatita de origine alcoolică. [46, 47, 48, 49, 224, 225] Conform studiului nostru frecvența pancreatitei de origine biliară este de 45% și evidențiem o frecvență mai mare a pancreatitei acute de etiologie alcoolică (30%), comparativ cu datele din literatura de specialitate, ceea ce explică o frecvență mai mare la noi în țară, a consumului de băuturi alcoolice. Ca și în literatura de specialitate am descoperit un procent important reprezentat de pancreatitele acute de origine idiopatică de aproximativ 10 % și 15% pancreatite de alte cauze. Absența unui “gold standard” de diagnostic al acestei afecțiuni

poate explica frecvența crescută de pancreatită acută de etiologie necunoscută și face astfel dificilă evaluarea testelor propuse pentru diagnostic. [46, 47, 48, 225, 226, 227]

Preluarea informațiilor în studiul prospectiv efectuat sunt din fișele de observații ale bolnavilor și anume:

- informații de ordin general-vârstă, sex, antecedente heredocolaterale, boli asociate, mod de debut al bolii, greutate;
- date clinice - semne și simptome clinice;
- date de laborator - la internare, în evoluția bolii, preoperator și postoperator;
- investigații imagistice - ecografie, radiografie pulmonară, radiografie abdominală, tomografie computerizată;
- datele obținute intraoperator - extensia necrozei pancreatice peripancreatice, starea colecistului și a căilor biliare extrahepatice, existența lichidelor patologice cu recoltarea acestora pentru cultură și antibiogramă, leziuni visceral asociate;
- tratament - conservator, minim invaziv și chirurgical deschis;
- rezultatele terapeutice - vindecare, complicații, recidive, decese.

Lotul a fost analizat în funcție de formele etiologice, decizia terapeutică și tratament specific formei etiologice, intervalul de timp între internare și ziua în care pacientul a fost supus intervenției chirurgicale (moment operator).

Intervenția chirurgicală minim invazivă/laparoscopic propusă și efectuată pacienților din lotul B, a fost analizată din mai multe puncte de vedere: moment operator, localizarea necrozelor în pancreatitele necrotice, durata de spitalizare, reintervenții, complicații postoperatorii, decese. Colectarea tuturor acestor informații au conturat valoarea laparoscopiei în pancreatita acută.

Pentru identificarea și stabilirea severității am utilizat criteriile Atlanta și anume:

- scor Glasgow la internare ≥ 3
- scor Apache II ≥ 8
- prezența uneia sau mai multor disfuncții de organe (șoc, sindrom de detresă respiratorie acută, insuficiență renală acută, hemoragie digestivă superioară, coagulare intravasculară diseminată)
- prezența uneia sau mai multor complicații locale (pseudochist, abces sau necroza pancreatică)

Pentru informațiile oferite de tomografia computerizată am folosit criteriile Balthazar.

Datele obținute au fost prelucrate computerizat, cu aplicarea setului de programe statistice Microsoft Excel și Medcalc-MedCalc trial version 11.6.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium). Pentru reflectarea demonstrativă a rezultatelor obținute datele au fost prezentate în tabele și grafice.

Variabilele cantitative sunt prezentate cu valoare medie și intervale (\pm limite). Pentru comparații între grupe de analize s-a utilizat testul Mann-Whitney, testul t Student. Pentru asociere de valori categorice s-a utilizat testul chi-square sau χ^2 .

Scorurile predictive, de specificitate, sensibilitate, de acuratețe sau prognostic au fost stabilite prin utilizarea curbei de analiză a receptorilor de operare statistică (ROC). Rezultatele cu valoare $p < 0,05$ au fost considerate semnificative statistic.

Punctul zero al cercetării îl reprezintă stabilirea diagnosticului pancreatitei acute pe baza informațiilor oferite de simptomatologia pacienților la internare, investigațiile de laborator, metodele imagistice de explorare și sistemele de scor.

Datele clinice obținute în urma examenului clinic obiectiv și a semnelor și simptomelor pacienților au permis ridicarea suspiciunii în majoritatea cazurilor a unei patologii pancreatice, iar în cazul bolnavilor cu stare generală gravă s-au continuat investigațiile până în momentul stabilirii diagnosticului de pancreatită acută.

Pentru aprecierea gravității de evoluție s-au luat în considerație anamneza și acuzele prezente, inspecția clinică primară și s-au examinat următorii parametri clinici:

- durerea
- indicii hemodinamici (puls, T/A)
- frecvența respirației
- febra

Tabloul clinic al simptomelor pancreatitei acute la internare este ilustrat de tabelul de mai jos:

Tabel 1. Manifestări clinice ale pancreatitei acute la internare

Semnele clinice la internare	Lot A	Lot B	Lot C	Total	%
Dureri abdominale	28	60	30	118	100
Ileusul dinamic	14	46	15	75	63
Semne dispeptice	25	57	28	110	93
Prezența formațiunii tumorale abdominale	4	9	11	24	20
Semnul Cullen și Grey-Turner	0	1	3	4	3
Icter mecanic	0	0	8	8	6

Tahicardie	20	48	17	85	72
Semne de abdomen acut chirurgical	0	19	9	28	23
Febră, frison	1	24	11	36	30
Stare de șoc	0	7	4	11	9

Studiul de laborator a inclus următoarele examinări clinice și biochimice: hemograma, examenul sumar de urină, analiza biochimică sanguină: bilirubina serică, ASAT (aspartat-aminotransferaza), ALAT (alanin - aminotransferaza), fosfataza alcalină, gama GT, indicele protrombinic, ureea, creatinina, glicemia, ionograma (K⁺, Na⁺, Ca total, Ca ionizant). S-a efectuat determinarea enzimelor serice, a amilazei și lipazei pancreatice în diagnosticul biochimic, mult mai specific și cu timp de înjumătățire mai mare decât amilazele.

Studii privind predicția pancreatitei severe s-au efectuat în funcție de hemoconcentrație, valoarea leucocitelor, valorile creatininei, valorile amilazemiei.

S-a realizat un studiu ce urmărește dacă hematocritul la internare și la 24 ore de la internare se asociază cu severitatea pancreatitei acute și a necrozei pancreatice. S-a calculat valoarea hematocritului la internare la toți pacienții și la 104 (88%) dintre pacienți la 24 ore de la internare, dintre aceștia 75 (87%) au avut pancreatită ușoară și 29 (90%) pancreatită severă, obținându-se rezultatele următoare:

Tabel 2. Hemoconcentrația la internare ca marker pentru severitatea pancreatitei acute

	Hemoconcentrație Htc>46% M, Htc >42%F	Fără Hemoconcentrație Htc <46%M, Htc<42% F
Pancreatita acută ușoară n = 86	18	68
Pancreatita acută severă n = 32	23	9

Tabel 3. Hemoconcentrația la 24 de ore ca marker pentru severitatea pancreatitei acute

	Hemoconcentrație Htc>46% M, Htc>42%F	Fără Hemoconcentrație Htc<46% M, Htc<42%F
Pancreatita ușoară n = 75	24	51
Pancreatita severă n = 29	8	21

Din studiul efectuat reiese că hemoconcentrația analizată în raport cu sexul, la internare și la 24 de ore are o valoare prognostică bună privind severitatea pancreatitei acute, pacienții fără hemoconcentrație au șanse mici de a dezvolta necroză pancreatică sau insuficiență organică.

Valorile hemoglobinei s-au calculat la internare, la 72 de ore, la 12 zile și la externare pentru pancreatita acută ușoară și severă, rezultatele fiind prezentate în figurile 2 și 3:

Figura 2. Dinamica valorilor hemoglobinei în pancreatita acută edematoasă

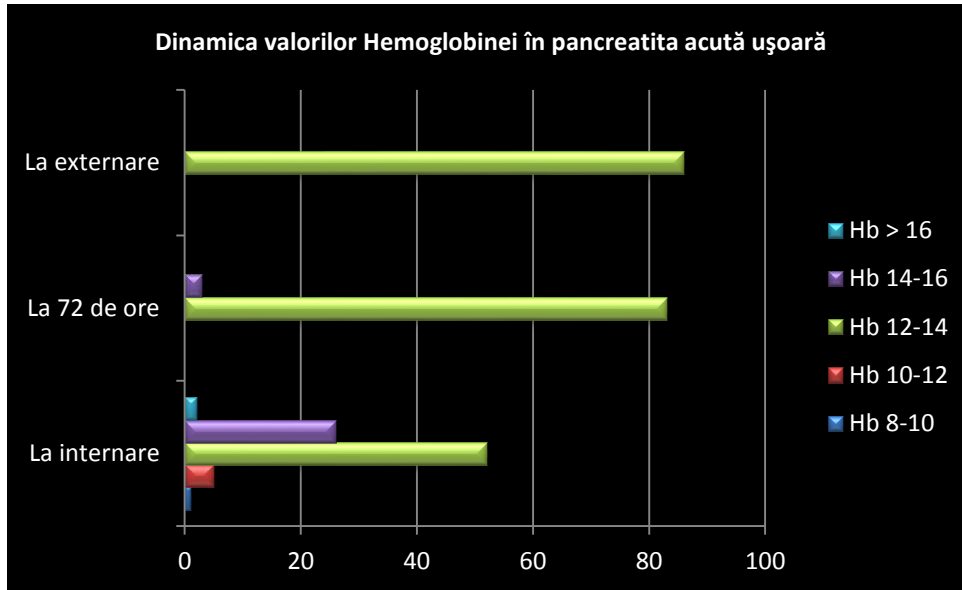
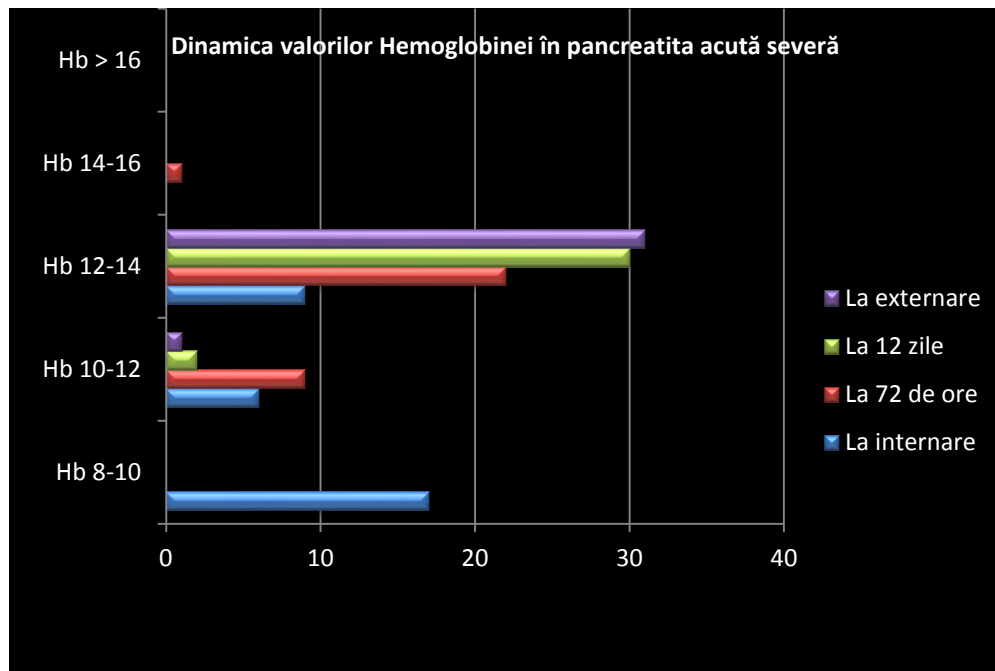


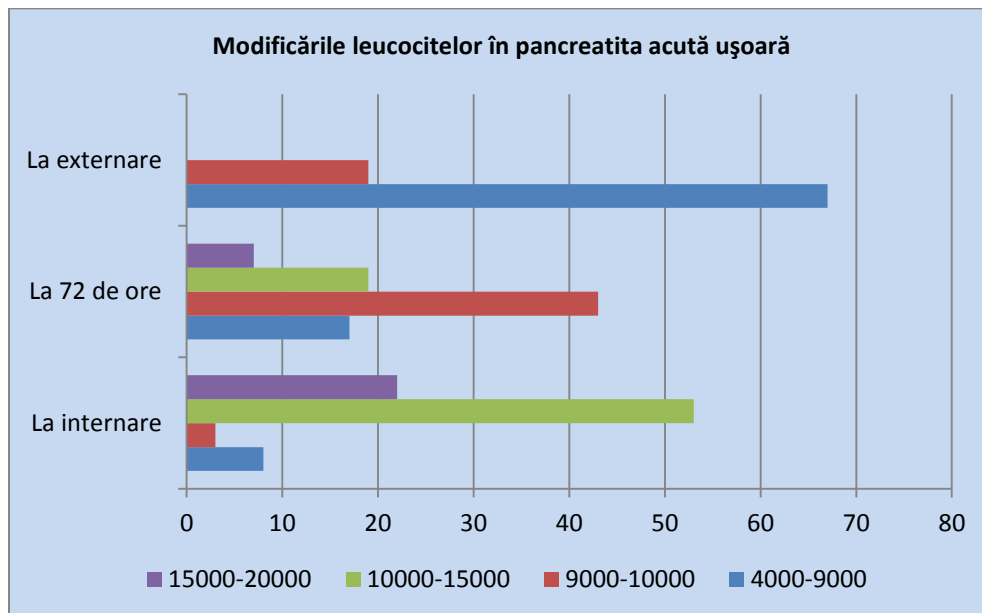
Figura 3. Dinamica valorilor hemoglobinei în pancreatita acută severă



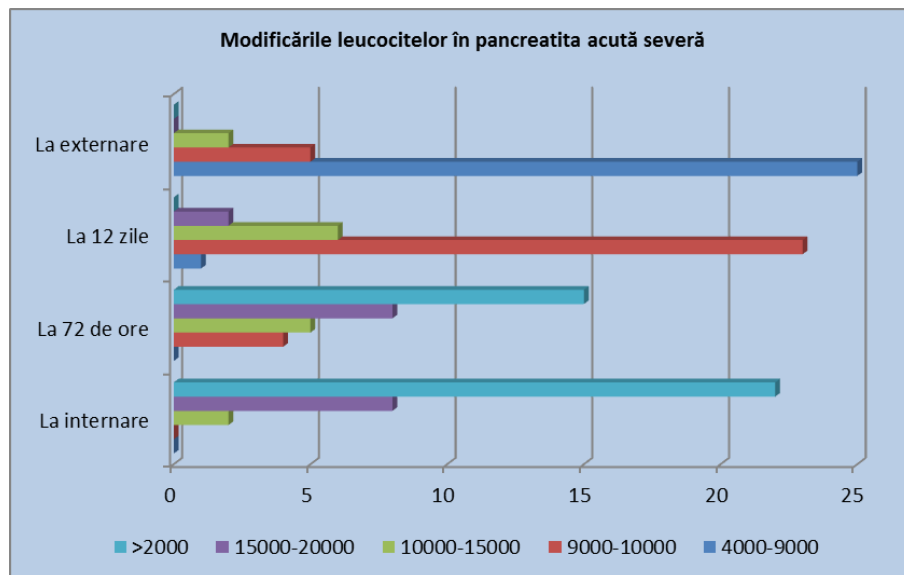
Conform studiului nostru se evidențiază valori crescute ale leucocitelor. Această leucocitoză poate fi explicată pe de o parte prin "septicemia enzimatico-umorală" și pe de altă

parte prin prezența la unii pacienți a altor infecții asociate. Modificările leucocitelor în pancreatita acută sunt reprezentate în figurile 4 și 5.

Figura 4. Variația valorilor leucocitelor în pancreatita acută ușoară



5. Modificările leucocitelor în pancreatita acută severă



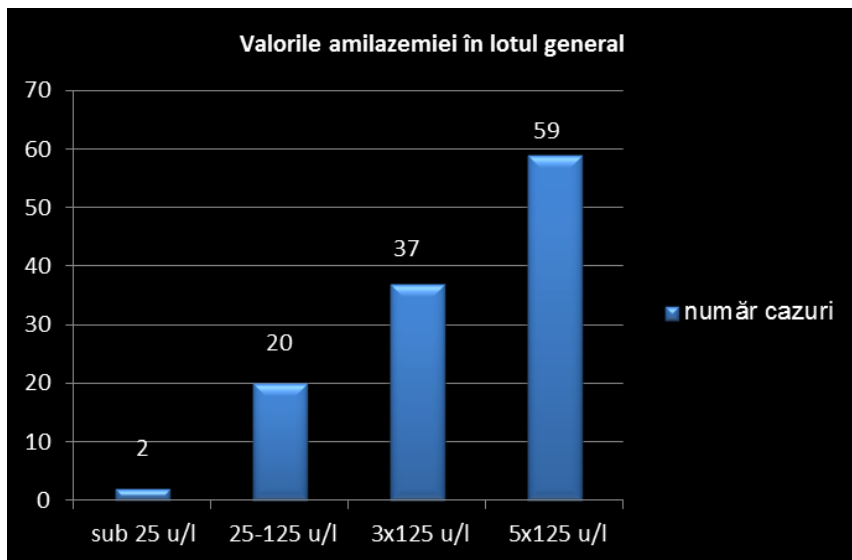
S-a efectuat pe un studiu prospectiv compus din 118 de pacienți, s-a determinat creatinina la internare la 85 pacienți și la 48 de ore după internare 118 pacienți și s-a evaluat severitatea pancreatitei în funcție de aceste rezultate. S-a calculat valoarea p privind relația între creatinină și

severitatea pancreatitei acute cu o valoare p la internare și la 48 de ore <0.001 , ceea ce arată o valoare înalt semnificativ statistic cu privire la relația între valorile creatininei peste 1,8 mg/dl și severitatea pancreatitei acute. Studiul nostru relevă că la valorile creatininei mai mari de 1.8 mg/dl la 48 de ore de la internare există o asociere puternică cu dezvoltarea necrozei pancreatice, cu o valoare predictiv pozitivă de 89% având valori apropiate prezentate și de alte studii, Muddana prezintă un VPP de 93%. [147] În asociere cu pleurezia pulmonară este un factor util de prognostic al severității în primele 24 de ore.

Ca și recomandare clinică considerăm că pacienții cu valori ale creatininei $>1,8\text{mg/dl}$ la 24 de ore de la internare, trebuie monitorizați atent, deoarece există risc crescut în dezvoltarea pancreatitei severe în ciuda evoluției clinice inițiale favorabile.

A fost studiată valoarea amilazemiei la cei 118 pacienți din lotul general. Amilazele au fost determinate prin metoda fotometrică, intervalul de referință fiind între 25-125u/l și de 5 ori peste valoarea superioară, rezultatele sunt prezentate în figura 6. Din această diagramă rezultă faptul că la un număr de 96 (81,3%) din cazuri amilazemia s-a dovedit a fi un test util în orientarea spre diagnosticului de pancreatită acută.

Figura 6. Valorile amilazemiei în lotul general



Investigațiile imagistice au un rol important în evaluarea pacienților cu pancreatită acută, în stabilirea diagnosticului, stadializarea severității procesului inflamator și monitorizarea apariției complicațiilor.

Tehnicile imagistice includ evaluarea pancreasului prin ecografie abdominală, computer tomografia, rezonanța magnetică nucleară, colangiopancreatografia endoscopică retrogradă și angiografia.

Explorările imagistice oferă informații valoroase privind etiologia și complicațiile locale ale pancreatitei acute.

Radiografia toracică și radiografia abdominală pe gol rămân un indicator paraclinic important în urgență pentru excluderea abdomenului acut chirurgical.

Tabel 4. Modificările observate la n=118 cazuri la radiografia abdominală simplă și toracică (modificat după Ranson J.H.C.) [21]

Semn radiologic	Incidența
Ileusul primei anse jejunale	35%
Distensia colonului transvers	13%
Ștergerea marginilor psoasului	9%
Ileusul paralytic difuz	9%
Atonie duodenală	3%
Creșterea densității radiologice a țesuturilor din epigastru	7%
Revărsat pleural	26%
Asocieri de semne	74%

Ecografia abdominală efectuată la toți pacienții a evidențiat o modificare de volum a glandei pancreatice la 56 de pacienți 47,5% dar cu foarte puține informații legate de morfologia pancreatică.

Beneficiul ecografiei abdominale a constat mai mult în depistarea litiazei veziculare, apariția modificărilor la nivelul căii biliare principale, urmărirea în evoluție a colecțiilor patologice pancreatice și peripancreatice.

Tomografia are două roluri majore în evaluarea pacienților cu pancreatită și anume:

- stadializarea inițială a severității procesului inflamator - detectarea precoce a complicațiilor, identificarea necrozelor pancreatice, peripancreatice și parenchimotoase.
- ca metodă de monitorizare și în cazul deteriorării stării generale sau în cazul lipsei răspunsului terapeutic la bolnavii confirmați ca având pancreatită acută.

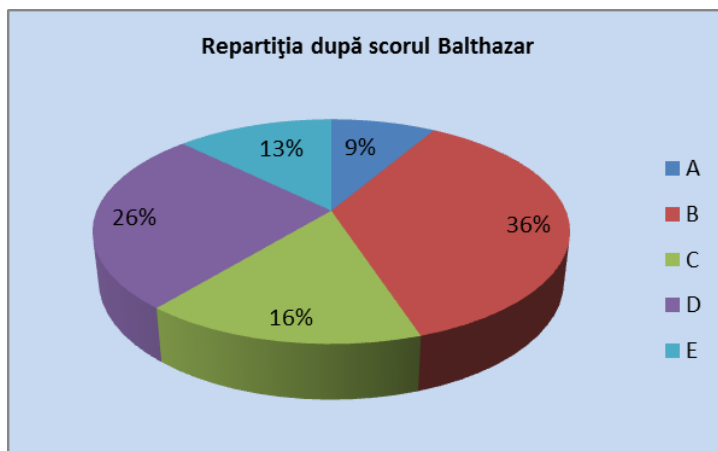
Computer tomografia rămâne o metodă ce oferă un maxim de informații prin comparații în dinamică a modificărilor morfologice. O indicație majoră o reprezintă CT în evaluarea

extensiei necrozei și a abceselor peripancreatice, precum și în evidențierea recidivei abceselor după intervenții chirurgicale.

Indexul de severitate computer tomografică a fost conceput în vederea existenței unui sistem gradual numeric dat de modificările apărute la computer tomograf, care să reflecte scala severității pancreatitei. [151] Astfel, acest sistem numerotat de la 0 la 10 este corelat cu rata morbidității și mortalității: un scor de severitate de 7-10 corespunde unui procent de 92% rată a complicațiilor și de 17% rată a mortalității, în timp ce un scor de 0-1 corespunde unei rate a morbidității și mortalității de 0%. [151] Prezența sau absența necrozei pancreatice reprezintă un element important în această scală.

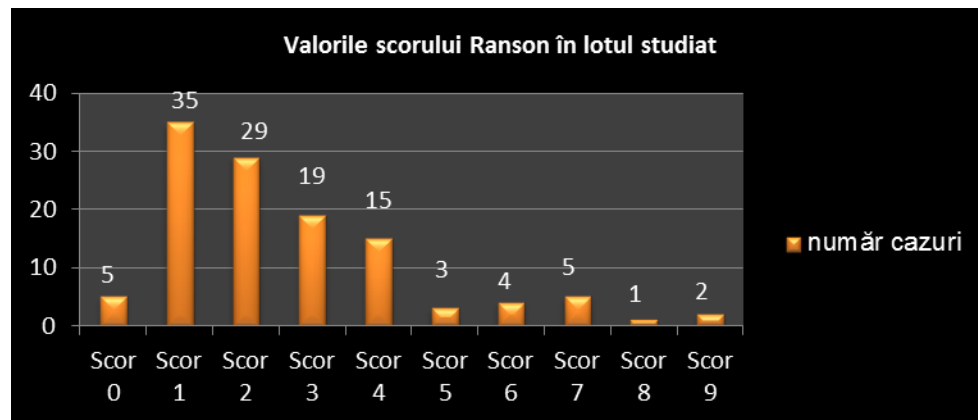
Examenul CT a fost efectuat la internare la toți pacienții luați în studiu. Dintre aceștia la doar 32 s-a putut efectua CT cu contrast la internare din motive obiective.

Figura 7. Stadializarea după scorul Balthazar



Aprecierea severității în pancreatita acută s-a realizat în funcție de sistemele de scor Ranson și Apache II.

Figura 8. Scorul Ranson la pacienții din lotul general



Din tabelul de mai sus se observă că majoritatea cazurilor au fost incluse în scor Ranson 1 și 2 corespunzătoare formei ușoare de pancreatită.

Pentru cei 118 pacienți diagnosticați cu pancreatită acută incluși în studiu prospectiv Severitatea pancreatitei acute a fost stabilită în primele 24 de ore prin criteriile Apache II și la 48 de ore de la internare prin criteriile Ranson. Datele de laborator și parametri fiziologici au fost prelevate la 24 de ore pentru scorul Apache II și la 48 de ore pentru scorul Ranson.

Tabel 5. Valorile medii ale scorurilor Ranson și Apache II cu Pancreatită acută ușoară și Pancreatită acută severă^a

	PAU (n=70)	PAS (n=48)	Valoare p
Ranson	1.70±1.23	3.73±1.80	<0.0001
Apache II 24ore	7.62±3.49	9.47±4.25	<0.004

^a Datele sunt prezentate ca medii ±deviații standard (SD) . Calculul s-a efectuat cu testul U Mann-Whitney

Valorile medii ale scorurilor Ranson și Apache II s-au dovedit fiabile în predicția severității pancreatitei acute.

Din studiul efectuat reiese că testul Apache II nu diferă mult de Scorul Ranson cu privire la predicția severității pancreatitei acute. Rezultatele obținute în studiul nostru sunt asemănătoare cu cele publicate în literatură cu valori cuprinse între 67% și 93%. [154]

Ținta principală a cercetării o reprezintă aplicarea protocolului ferestrei terapeutice chirurgicale în pancreatita acută și evaluarea decompresiei biliopancreatice precoce realizată minim invaziv în această maladie. **Scopul** studiului de față este de a prezenta o abordare originală de tratament minim invaziv în pancreatita acută și de a etala avantajele acesteia prin prezentarea rezultatelor obținute pe un lot de pacienți.

Pancreatita acută apare cel mai frecvent ca urmare creșterii presiunii din calea biliară principală, intracaniculare, având ca și consecință refluxul enzimelor din canalul Wirsung. Această hiperpresiune apare prin următoarele mecanisme de producere:

- prin obstrucție papilară dată de inclavarea unui calcul sau edem papilar determinat de leziunile provocate de pasajul unui calcul prin papilă, mecanism patogenetic care apare în pancreatita biliară
- prin refluxul conținutului duodenal dată de relaxarea sfîncterului Oddi sau refluxul de bilă prin spasmul sfîncterului Oddi în sistemul canalicular pancreatic, mecanism întâlnit în pancreatita alcoolică.

Evoluția spre o pancreatită acută severă este rezultatul menținerii unei hiperpresiuni în calea biliară principal și intracanaliculară, fiind influențată și de durata persistenței acesteia. Intervenția de decompresie precoce a arborelui bilio-pancreatic este necesară pentru a preveni evoluția către o pancreatită acută severă. Decompresia o realizăm medical și chirurgical minim invaziv.

Abordarea terapeutică patogenică minim invazivă din pancreatita acută constă în decompresia arborelui biliar pe cale laparoscopică prin

- colecistostoma
- drenaj transcistic
- drenaj Kehr-adaptat la caz

Obiective:

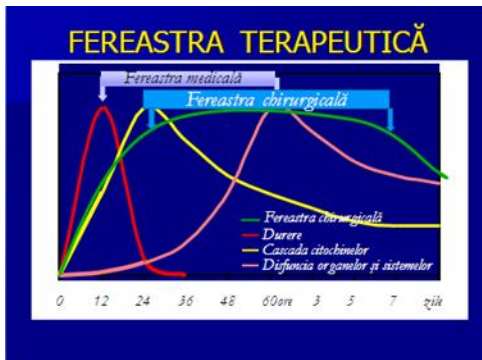
1. cuparea verigilor lanțului patogenic din pancreatita acută prin decompresie biliopancreatică precoce prin abord laparoscopic, având ca scop ameliorării evoluției pancreatitei acute
2. cuparea durerii, sindromului dispeptic, vărsături-lor, ileusului dinamic
3. prevenirea complicațiilor locale și sistemice.

Norman (Am. J. Surg. 1998) [30, 155] a introdus termenul de fereastră terapeutică în tratamentul pancreatitelor acute.

Studiul acestuia a fost concentrat asupra citokinelor și rolul acestora în patogeneza pancreatitei acute, știind faptul că acestea sunt responsabile pentru complicațiile sistemice ale pancreatitei acute, ajungând până la MSOF, lucru dovedit prin studii experimentale pe animale. [30, 155] Cunoașterea modului de producere a acestora și acțiunea lor sistemică pot permite dezvoltarea unor terapii noi în pancreatita acută.

Majoritatea pacienților cu pancreatită se prezintă la medic în medie la 24 ore de la debutul durerii. Următoarea etapă este producția de citokine care durează câteva zile. Deși manifestări ale SIRS-ului pot fi de la internare, majoritatea prezintă manifestări sistemice severe ale pancreatitei după 2-4 zile. Acest tip de prezentare permite, în fereastra terapeutică, administrarea antagoniștilor citokinelor care pot atenua sau bloca dezvoltarea MODS-ului.

Figura 9. Fereastra terapeutică în pancreatita acută după Normann [30], modificat Sabău



Având ca bază aceste argumente considerăm efectuarea decompresiei biliopancreatice precoce combinat medical și chirurgical minim invaziv, ca un pion de bază în stoparea mecanismului de declanșare a SIRS-ului și complicațiilor locale și generale din pancreatita acută severă. Examinările complementare paraclinice precum monitorizarea biochimică și CT-urile repetate duc la evitarea laparotomiei exploratorii precoce, cu rezultate de mortalitate crescută.

Terapia medicală a cuprins următorul protocol:

1. Decompresie canalară rapidă efectuată prin
 - spasmoliză odiană prin anestezie papilară de contact (Xilină 1%) și liza spasmului oddian pe cale generală (coronarodilatatoare)
 - blocarea secreției efectuată prin vacuitate digestivă (sondă gastrică) și farmacologic prin antisecretorii specifice-Sandostatin și generale-Atropină și antisecretorii gastrice
2. Analgezice (uneori analgezie peridurală la pacienții cu pancreatită severă)
3. Antibioticoterapie, prin administrarea de principiu a Meronemului. Acesta s-a administrat la toți pacienții cu pancreatită severă (100%), în doze de 3 grame/zi minimum 10 zile
4. Montarea de cateter venor central pentru reechilibrare hidroelectrolitică prin administrarea de soluții cristaloidice și coloidale și administrarea de alimentație parenterală
5. Refrigerare locală externă.

Tratamentul chirurgical-laparoscopic precoce efectuat în fereaștra terapeutică chirurgicală are următoarele obiective:

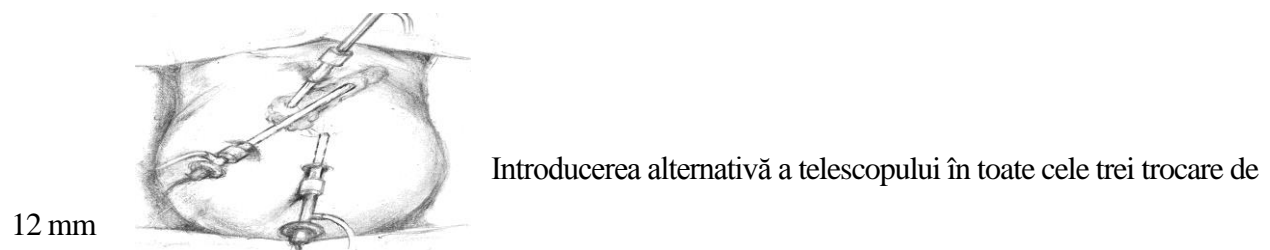
- exploratorie - cu stadializarea pancreatitei, prelevarea ascitei pancreatice, evaluarea citostea-tonecrozei și a necrozei pancreatice;

- patogenică - decompresie biliopancreatică (colecistostomă), vagoliză de contact prin introducerea laparoscopic a unui cateter periesofagian, analgezie capsulară continuă, prin administrarea de anestezice de contact (Xilină, Lidocaină);
- indicații radicale - prin drenajul colecțiilor peripancreatice cu lavaj-drenaj, necrectomii efectuate în cazuri selecționate laparoscopic, dacă nu efectuate prin chirurgie deschisă și tratament patogenic.

Procedeeul tehnic a constat în:

- abordul celioscopic al etajului abdominal superior prin inserția trocarelor după efectuarea pneumoperitoneului - primul trocar, cel optic este introdus supraumbilical, următoarele fiind introduse sub control optic
- explorarea cavității peritoneale, cu confirmarea diagnosticului de pancreatită acută și cu stabilirea bilanțului lezional intraabdominal
- decompresie - drenaj biliar efectuat prin colecistostomă, drenaj transcistic sau Kehr
- analgezie capsulară continuă: prin administrarea de anestezice de contact (Xilină, Lidocaină)
- drenaj al bursei omentale prin secțiunea ligamentului gastrocolic
- necrectomie în fazele avansate
- drenaj și lavaj continuu postoperator în formele severe se efectuează cu tuburi de calibru mare pentru a permite evacuarea secrețiilor purulente și sfacelurilor, cu lavarea acestora postoperator cu ser fiziologic, acid lactic.

Figura 10. Introducerea alternativă a telescopului pentru vizualizarea cât mai bună a leziunilor



- ☞ introducerea alternativă a telescopului în toate cele trei trocare de 12 mm (supraumbilical, epigastric și în flancul drept);
- ☞ telescopul introdus prin flancul drept permite abordarea pancreasului până la nivelul cozii;
- ☞ telescopul cu canal de lucru facilitează accesul la zonele necrotice corporeocaudale.

Figura 11. Telescop cu canal de lucru

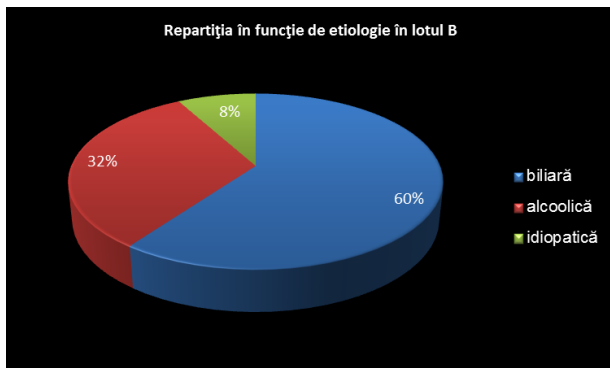


Studiul s-a efectuat pe un lot de 60 de bolnavi cu pancreatită acută, internați și tratați în perioada ianuarie 2016 - decembrie 2020. Dintre aceștia 36 au fost bărbați și 24 femei, cu o vârstă medie de 51,6 ani \pm 11 ($p=0.57$). Repartiția pe vârstă evidențiază o vârstă medie 55 de ani femeile și 51 de ani bărbați, valoare $p=0.087$.

Din punct de vedere al etiologiei predomină cea litiazică cu 36 de cazuri (60%). Se observă o etiologie alcoolică la grupa de vârstă 25-45 de ani cu un număr de 19 cazuri.

Din punct de vedere biochimic s-au evidențiat valori crescute ale amilazemiei de cel puțin 3 ori valoarea normală, leucocitoza $>16.000 \text{ mm}^3$ este semnificativ atât statistic ($p<0,001$) cât și procentual pentru pacienții cu pancreatită severă ($n = 15$; 25%).

Figura 12. Repartiția în funcție de etiologie în lotul B



Etiologia la pacienții din lotul B a fost asemănătoare cu cea din lotul general.

Severitatea pancreatitei acute a fost stabilită prin:

- criteriile Atlanta - prezența disfuncțiilor viscerale, prezența complicațiilor evolutive locale;
- scorul Ranson > 3
- valoarea amilazelor > 3 ori valoarea normală

După aceste criterii am întâlnit 45 de pancreatite formă ușoară și 15 pancreatite formă severă.

Pacienții au fost incluși în protocolul terapeutic medico-chirurgical complex aplicat în pancreatita acută începând cu ianuarie 2016 în Clinica Chirurgie II a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu.

Pacienții au fost internați prin urgență în 95% din cazuri, iar 5% prin transfer din alte secții nonchirurgicale.

S-au utilizat următoarele investigații paraclinice la internare: radiografia abdominală simplă, radiografia toraco-pleuro-pulmonară, electrocardiograma, biochimie, hemoleucograma, ionograma, probe inflamatorii, probe de coagulare.

Ecografia a fost folosită la toate cazurile internate, ca investigație de rutină, dar în special pentru depistarea litiazei biliare.

Explorarea CT a fost efectuată în toate cazurile, severitatea pancreatitei apreciată prin CT conform scorului Balthazar conform tabelului 6.

Tabel 6. Scorul Balthazar

<i>Stadiu</i>	<i>Număr cazuri</i>	<i>%</i>
A	17	24
B	29	42
C	4	15
D	6	12
E	4	7
Total	60	100

Intervențiile chirurgicale laparoscopice s-au realizat conform protocolului terapeutic prezentat, majoritatea efectuate în primele 7 zile (n=60), fiind practicate în toate cazurile de pancreatită acută edematoasă, realizând astfel decompresia arborelui biliar și cuparea lanțului patogenic, cu diminuarea SIRS-ului și a complicațiilor locale și sistemice.

Tabel 7. Intervențiile chirurgicale realizate laparoscopic

Intervenția chirurgicală laparoscopică	Cazuri
Colecistostomie+lavaj/drenaj bursă omentală + plex celiac și pericolecistic	36
Colecistectomie+drenajtrancistic/Kehr+lavaj/drenaj bursă omentală și plex celiac	15
Colecistectomie +drenaj	12
Necrectomie pancreatică+colecistostomie	

+drenaj/lavaj bursa omentala și plex celiac	8
Laparoscopie exploratorie+drenaj	6

S-au realizat 77 de intervenții la cei 60 de pacienți din lotul B, ceea ce arată că la unii pacienți au fost efectuate mai multe intervenții pe parcursul aceași spitalizări.

Complicațiile postoperatorii locale au fost prezente la n=9 cazuri, iar complicațiile generale au apărut la 7 pacienți.

Tabel 8. Media zilelor de spitalizare la pacienții din lotul B

<i>Spitalizare</i>	<i>Timp mediu de spitalizare</i>	<i>Limite</i>
Total	13.2 zile	7-34 zile
ATI	7.6 zile	5-22 zile

Mortalitatea pentru lotul B a fost de 5% (n = 2). Cele 2 cazuri au decedat prin MSOF, pacienți cu forme de pancreatită severă încă de la internare.

Din studiul prezentat am putut emite niște concluzii care sugerează că tratamentul laparoscopic al pancreatitei acute are multe avantaje. Putem explora, iriga, efectua decompresia arborelui biliopancreatic și drena loja pancreatică, de asemenea putem efectua lavajul postoperator prin intermediul tuburilor de dren. Avantajele decompresiei căilor biliare extrahepatice efectuată indiferent de forma etiologică și de severitate (am aplicat-o la toate cazurile de pancreatită edematoasă), permite înlăturarea stazei biliare, poate evita dezvoltarea unei colecistite acute enzimatice sau a angiocolitei ascendente, determină reducerea edemului pancreatic mai ales cefalic, împiedică evoluția spre pancreatită acută severă.

Extensia afecțiunii poate fi determinată și astfel putem aplica tratamentul potrivit. Tehnica laparoscopică creează mai puțină traumă în fazele precoce din pancreatita acută. De asemenea, lavajul și drenajul postoperator înlătură efectul autodigestiv nociv, iritant al ascitei pancreatice și previne intrarea produșilor toxici în circulația sistemică. Tuburile de dren servesc de asemenea la introducerea de lichid de lavaj, care permite eliminarea sfaceleurilor și detritusurilor necrotice sau introducerea de acid lactic pentru cuparea efectului nociv al sucului pancreatic extravazat intraperitoneal. Abcesul pancreatic poate fi drenat prin abord transcutant sub control ecografic sau CT, efectuat și de către noi în două cazuri, cu evoluție ulterioară favorabilă.

Chirurgia laparoscopică este unul din aspectele de tratament al pancreatitei acute. Terapia medicală este la fel de importantă în recuperarea pacientului și constă în reechilibrarea hidroelectrolitică pentru compensarea pierderilor din spațiul al III-lea, decompresie gastrică, terapie antienzimatică,

tratamentul insuficiențelor de organ în pancreatita acută severă, antibioticoterapie, nutriție parenterală, respectând pe cât posibil protocolul medical propus.

Cazurile prezentate demonstrează o extensie semnificativă a limitelor laparoscopiei cu creșterea indicației și "agresivității" actului chirurgical, cu apelul la procedeul laparoscopic și pentru reintervenție, nici unul din cazuri nefiind soluționat cu ajutorul chirurgiei deschise.

Evoluția favorabilă a cazurilor tratate laparoscopic, precum și perioada de spitalizare cu variații între 7 și 34 de zile, impun evaluarea laparoscopiei în tratamentul chirurgical al pancreatitelor acute, ca prima și uneori unica formă chirurgicală de tratament al unor cazuri de pancreatită acută, selectate în dinamică.

Pacienții incluși în primul lot, Lotul A cel cu terapie conservatoare, au fost în număr de 28. Dintre aceștia 11 au fost femei și 17 bărbați. Media de vârstă a fost de $55,75 \pm 0,7$ ani. Diagnosticul de severitate a fost stabilit după criteriile clinice și paraclinice cunoscute. Astfel, 17 cazuri au fost încadrate în pancreatite acute severe, iar 11 în pancreatite acute ușoare.

Obiectivele tratamentului conservator pe secția de terapie intensivă a avut ca scop tratarea sindromului de răspuns inflamator sistemic și a disfuncțiilor organice, prevenirea și tratarea complicațiilor.

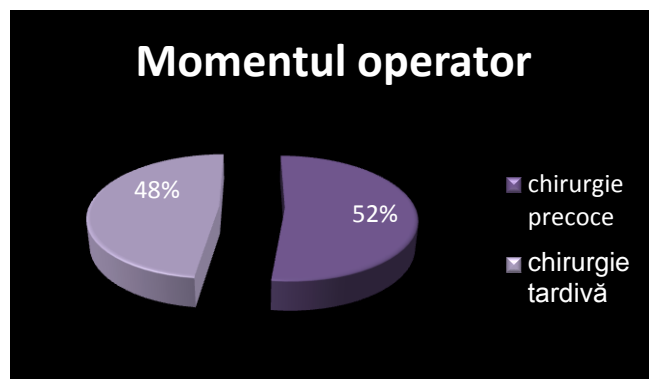
Tratamentul conservator al pancreatitei acute a cuprins: tratamentul durerii, tratament patogenetic, tratament de suport al funcțiilor și echilibrelor homeostatice, suport hidro-electrolitic, antibiopprofilaxie, terapie antienzimatică, suport nutrițional.

Media zilelor de spitalizare pentru pacienții din lotul A a fost de 21,2 zile, cu limite între 16 și 55 de zile.

90 bolnavi (76%) din lotul general au fost operați, tipul intervențiilor chirurgicale fiind diferite în funcție de momentul operator (chirurgie precoce sau chirurgie tardivă).

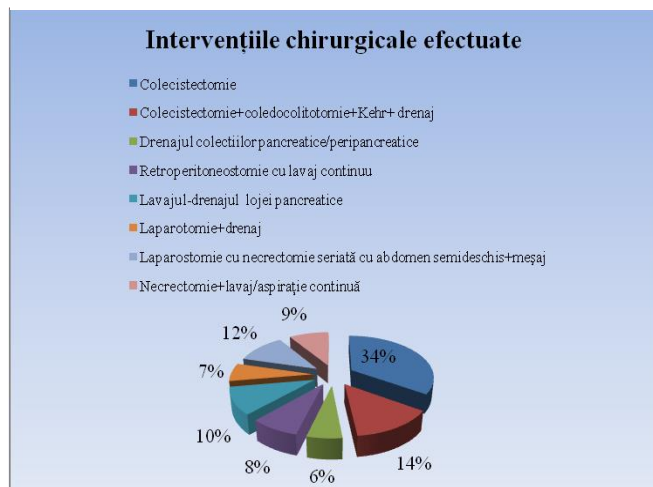
Indicațiile și tipul intervențiilor chirurgicale au fost diferite în funcție de etiologia pancreatitei, momentul operator, vârstă, tare asociate, aspectul CT, suspiciune de infecție pancreatică, șoc septic, intervenții în urgență, MODS persistentă.

Figura 13. Repartiția intervențiilor după momentul operator



Cea mai frecventă tehnică chirurgicală aplicată este reprezentată de colecistectomie, din care 22 colecistectomii laparoscopice, urmată de colecistec-tomie și drenajul căii biliare principale, acest fapt datorându-se etiologiei biliare a pancreatitei acute care în lotul de 118 pacienți este de 45%.

Figura 14. Tipul de intervenții chirurgicale



Chirurgia precoce (primele 14 zile) a fost practică la 47 bolnavi (52%), în condițiile prezentate în tabelul 9:

Tabel 9. Intervenții chirurgicale precoce

Intervenții chirurgicale precoce (primele 14 zile)	
Tipul operației	Număr cazuri
Colecistectomie+drenaj	24
Colecistectomie+coledocolitotomie+Kehr+drenaj	12
Necrectomie+drenaj	5
Laparotomie+drenaj	6

Chirurgia tardivă (peste 14 zile) a fost efectuată în 43 (48%) cazuri cu indicațiile prezentate în tabelul 10:

Tabel 10. Intervenții chirurgicale tardive

Intervenții chirurgicale tardive (peste 14 zile)	
Tipul operației	Număr cazuri
Laparostomie+necrectomie seriată+meșaj	18
Evacuarea colecțiilor pancreatice și peripancreatice	9
Retroperitoneostomie+necrectomie cu lavaj continuu	9
Necrectomie și lavaj/aspirație continuă	7

Mortalitatea în funcție de momentul operator este reprezentată în tabelul 11.

Tabel 11. Mortalitatea în funcție de momentul operator

Moment operator	Cazuri (n = 90)	Mortalitate (n=26)
Operații precoce	47	16
Operații tardive	43	10

Timpul mediu de spitalizare a fost de 35,5 de zile cu limitele de 15 zile la 56 de zile. În ATI media de spitalizare a fost de 26 de zile cu limite de la 12 zile la 40 de zile.

Tabel 12. Perioada de spitalizare

<i>Spitalizare</i>	<i>Timp mediu de spitalizare</i>	<i>Limite</i>
Total	35,5 zile	15-56 zile
ATI	26 zile	12-40 zile

CONCLUZII

1. Diagnosticul corect al pancreatitei acute trebuie definitivat în primele 24 de ore de la internare. În caz contrar, amânarea tratamentului de urgență în favoarea unor investigații complete poate conduce la "catastrofe" intraabdominale.
2. Din studiul prospectiv a 118 de pacienți reiese că frecvența de apariție a pancreatitei acute este de 1,5 ori mai mare la bărbați decât la femei.
3. Frecvența de apariție a pancreatitei acute este de 2,5 ori mai mare la pacienții din mediu urban comparativ cu pacienții din mediu rural.
4. În funcție de vârsta la care a apărut această afecțiune, vârsta medie de apariție a fost 53,2 ani, cu un vârf între 40-49 ani, cu maxim între 60-69 ani pentru femei și 50-59 ani respectiv pentru bărbați.
5. Cea mai incriminată etiologie este cea biliară (45%), urmată de etiologia etanolică (30%), alte cauze fiind cele necunoscute, posttraumatice, respectiv metabolice (25%).
6. Stadializarea precoce și precisă a severității pancreatitei acute trebuie realizată printr-o evaluare clinică atentă, iar în formele clinice severe utilizând scorurile Ranson, APACHE II, precum și tomografia computerizată cu substanță de contrast non-ionică.

7. Datele clinice, singure, nu sunt predictive și pot determina erori de clasificare a formelor bolii în 50 % din cazuri. Prezența unor insuficiențe de organ (pulmonare, circulatorii sau renale) detectate clinic este un indiciu de severitate a episodului de pancreatită acută.
8. Evaluarea clinică este foarte importantă și nu trebuie subestimată în practica medicală.
9. Etiologia pancreatitei acute trebuie determinată în cel puțin 75-80% din cazuri și nu mai mult de 20-25 % să fie clasificate ca idiopatice.
10. După inițierea pancreatitei acute, evoluția bolii nu mai este influențată de factorii etiologici ce stau la baza declanșării ei.
11. Rata mortalității este influențată mai curând de vârsta pacienților, tarele asociate decât de diversele etiologii ale afecțiunii.
12. Culoarea lichidului peritoneal din pancreatita acută variază de la clar, galben-pai până la aspect brun-maroniu și are importanță prognostică.
13. În ciuda specificității scăzute, ecografia este recomandată ca examinare inițială la toți pacienții suspecți de pancreatită acută și poate fi repetată ori de câte ori condițiile clinice o impun. Valoarea sa este limitată adesea de ileusul dinamic însoțitor pancreatitei acute, prin gazele acumulate intestinal (ansa santinelă).
14. Tomografia computerizată este cea importantă explorare imagistică pentru diagnosticul pancreatitei acute. Maximul de informații despre remanierele morfologice pancreatice și peripancreatice sunt obținute în zilele 3-4 de la debut. Tomografia computerizată trebuie efectuată la toate cazurile între a 3-a și a 10-a zi de la internare, cu substanțe de contrast non-ionice.
15. Radiografia toracică efectuată în primele 24 de ore de la internare în combinație cu valorile creatininei $>1,8$ mg/dl pot fi markeri utili de predicție a severității pancreatitei acute.
16. Radiografia toracică și radiografia abdominală pe gol rămân indicate în urgență și pentru excluderea abdomenului acut chirurgical.
17. Pancreatita acută rămâne o afecțiune cu evoluție imprezvizibilă și de o mare gravitate uneori fatală.
18. Tratamentul laparoscopic în pancreatita acută are multiple avantaje, permite explorarea cavității abdominale, decompresia biliară și pancreatică, drenajul substanțelor toxice din

cavitatea abdominală și efectuarea lavajului postoperator care elimină efectul toxic enzimatic din cavitatea abdominală și previne apariția SIRS-ului și a MODS-ului.

19. Tratamentul optim este cel adaptat fiecărui caz în parte cu mențiunea acreditării ideilor de "fereastră terapeutică", tratament patogenic și minim invazivitate. Abordul laparoscopic este de elecție, agresiunea asupra unui organism deja dezechilibrat este minimală.
20. Recomandăm sistematic laparoscopia cazurilor chirurgicale, în intervalul ferestrei terapeutice chirurgicale (prima săptămână), pentru diagnosticul de stadiu al pancreatitei acute, tratament precoce în fazele edematoase cu întreruperea virajului spre agravare prin decompresie biliară și neroliză, tratamentul "responsabil" al necrozei pancreatice, în revizuirea chirurgicală.
21. Actualmente, odată cu îmbunătățirea tratamentului pacienților critici, mulți pacienți cu pancreatită acută severă supraviețuiesc în faza inițială a răspunsului inflamator sistemic și intră în faza secundă, dominată de complicații septice și consecințele disfuncției multiple de organe.
22. Abordarea terapeutică patogenică, minim invazivă din pancreatita acută care constă în decompresia arborelui biliar pe cale laparoscopică (colecistostoma, drenaj transcistic, drenaj Kehr-adaptat la caz), a arătat o evoluție favorabilă a cazurilor, cu perioade de spitalizare mai redusă față de pacienții tratați chirurgical deschis, complicații postoperatorii în procent mai redus, costuri de spitalizare mai reduse.
23. Tratamentul chirurgical laparoscopic în pancreatita acută poate fi prima și uneori unica formă de tratament al unor cazuri (de pancreatita acută), selectate în dinamică.
24. Tratamentul pancreatitei acute necesită abordare complexă, multidisciplinară, care implică chirurgul, gastroenterologul, specialistul ATI și imagistul.
25. Toate cazurile de pancreatită acută severă vor fi tratate și monitorizate în unitățile de terapie intensivă, unde vor beneficia de întreg arsenalul terapeutic.

Bibliografie

1. Bradley el. *A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis*, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. Arch Surg, vol.128, no.5, p.586-90.
2. Anderson R., Eckerwall G., Haraldsen P. *Novel Strategies for the Management of Severe Acute Pancreatitis*, Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2000, edited by J.L. Vincent, Springer Verlag, 379-389.
3. British Society of Gastroenterology. *United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis*. Gut 2005; 54; 1-9.
4. Beger H.G., Rau B., Mayer J., Pralle U. *Natural Course of Acute Pancreatitis*, World J. Surg., 1997, vol.21, nr.2, 130-135.
5. Uhl W, Warshaw A, Imrie CW, et al. *IAP Guidelines for the surgical management of acute pancreatitis*. Pancreatology 2002; 2: 565–73.
6. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, et al. *JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis*. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2006; 3 :10–24.
7. Bratucu E, Marincas M, Lucenco L, Ungurianu L, Calu V, Cirimbei C. *Combaterea factorului septic în pancreatitele acute supurate*. Chirurgia. 2002; 97(1): 11-18.
8. Beger HG, Rau B, Isenmann R. *Natural history of necrotizing pancreatitis*. Pancreatology 2003; 3: 93–101.
9. A Peter Wysocki, C Ross Carter, *Acute Pancreatitis*, SURGERY 2007, 25:2.
10. Clancy TE, Ashley SW. *Current management of necrotizing pancreatitis*. Adv Surg 2002; 36: 103–21.
11. Cochior Daniel. *Pancreatita acută severă-tendințe terapeutice actuale*; Editura Electra, 2003, ISBN 973-8067-83-9.
12. Sachs M. *Study of the pancreas and its inflamatory diseases from the 16th-19th century*. Zentralb Chir. 1993; 118 (11):702-11.
13. Fitzgerald P. *Medical anecdotes concerning some diseases of the pancreas*. In:Fitzgerald P.J.(ed). The Pancreas. Baltimore, William&Wilkins 1980
14. Aubert J. *Progynasmata (1579)*. In: Lowendes E, editor. *Adrenochoriadelogia, or an exact Anatomical Treatise of the Glandules*. London, 1684; 142-143.

15. Opie E. *The reallion of cholelithiasis to disease of the pancreas and to fat necrosis*. Am j Med Sci, 1901.
16. Elman R, Arneson N, Graham E: *Value of bood amylase estimations in the diagnosis pancreatic disease: a clinical study*. Arch Surg 1929.
17. Iacobovici I., Mureșan I., *Considerații asupra pancreatitei acute*, Rev. Șt. Med., 1930, 9, 995.
18. Hortolomei N, Herscovici M, Burghel Th, *Indicații chirurgicale în pancreatita hemoragică*, Rev. De Chir., 1933, 455.
19. Iacobovici I, *Patrusprezece cazuri de pancreatită acută*, Soc. Naț.de Chir., Paris, 1933
20. Petru Marin , *Pancreatitele acute* vol.I, vol.II, Editura Dacia 1981.
21. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, et al. *Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis*. Surg Gynecol Obstet 1974; 139: 69–81.
22. Warshaw AL, Jin G: *Improved survival in 45 patients with pancreatic abscess*, Ann.Surg. 202:408, 1985.
23. Richter JM, Schapiro RH, Mulley AG, et al. *Association of pancreatitis and its treatment by sphincteroplasty of the accessory ampulla*. Gastroenterology 1981;81:1104
24. Beger HG, Buchler M, Bittner R, Block S, Nevalien T, Roscher R. *Necrosectomy and postoperative local lavage in necrotizing pancreatitis*. Br.J. Surg
25. Burlui D, Popescu R, Miulescu I, Vasilescu D, *Perfuzia mezenterului cu novocaină în trtatmentul pancreatitei acute*, Chirurgia, 1966, 15, 6, 511.
26. Juvara I, Fux I, Prișcu AL., *Chirurgia Pancreasului*, Editura Medicală, București, 1957
27. Țurai I, Ciurel M, *Chirurgia pancreasului. Cercetări clinice și experimentale*. Ed. Acad. , București, 1970
28. Litarczek George-coordonator. *Tratat de patologie chirurgicală vol. 2: Terapie pre-, intra-și postoperatorie a bolnavului chirurgical*-Ed. Medicală, București, 1998
29. Litarczek George, *Anestezie Terapie intensivă*-Ed. Printech, București, 1999.
30. *Fereastra terapeutică chirurgicală în pancreatita acută-concept inovativ*. Dan Sabău, Dan Bratu, Laurențiu Beli, Alin Mihețiu, Catalin Gabriel Smarandache, Lupu Petria Alexandra, Alexandru Sabău - Reuniunea Internaționala de Chirurgie : 6-8 Oct 2016 – Iași

31. Go, V.L.W.: *Etiology of pancreatitis in the United States. In Acute Pancreatitis: Diagnosis and Therapy*, E.L. Bradley, editor. New York, Raven, 1994, pp. 235–239
32. Bockus, H.L., Kalser, M.H., Roth, J.L.A., Bogoch, A.L., Stein, G.: *Clinical features of acute inflammation of the pancreas*. Arch. Intern. Med. 96:308, 1955
33. Paxton, J.R., Payne, J.H.: *Acute pancreatitis: a statistical review of 307 established cases of acute pancreatitis*. Surg. Gynecol. Obstet. 86:69, 1948
34. Banks PA. *Practice guidelines in acute pancreatitis*. Am J Gastroenterol. 1997;92:377-86.
35. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M. *JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis*. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2006;13:10-24.
36. Ranson JH. *Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review*. Am J Gastroenterol 1982;77:633–8.
37. Lankisch PG, Banks PA (eds): *Pancreatitis*. Berlin, Springer, 1998
38. Yadav D, Lowenfels AB. *Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review*. Pancreas 2006;33:323–30
39. Lund H, Tonnesen H, Tonnesen MH, Olsen O. *Long-term recurrence and death rates after acute pancreatitis*. Scand J Gastroenterol 2006;41:234–8
40. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. *Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis*. Br J Surg 2002; 89 298–302.
41. A Peter Wysocki, C Ross Carter, *Acute Pancreatitis*, SURGERY 2007, 25:2
42. Beger HG, Mayer J, *Natural course of acute pancreatitis*, World J. Surg. 21, 130-135, 1997
43. Grintescu Ioana, Grecu Alina, Ologoiu Alina, *Actualități in patologia pancreatică: Ghid de terapie intensivă in pancreatita acută*, Ed. Medicala Universitară "Iuliu Hateganu", 2005, pag 91-103.
44. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. *Acute pancreatitis*. Lancet 2008;371: 143e52.
45. B.W.M. Spanier, M.G.W. Dijkgraaf, *Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update*, Best Practice & Research Clinical Gastroenterology Vol. 22, No. 1, pp. 45–63, 2008

46. Sakorafas GH & Tsiotou AG. *Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis: current concepts*. J ClinGastroenterol 2000; 30: 343–356.
47. Cochior Daniel, Cochior Mariana. *Actualități în fiziopatologia pancreatitei acute*; Editura Electra, 2003, ISBN-973-8067-84-7
48. Al Mofleh IA. *Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors*. World J Gastroenterol 2008;14:675–84
49. Cicalese L, Sahai A, Sileri P, et al. *Acute pancreatitis and bacterial translocation*. Dig Dis Sci 2001;46:1127–32
50. Sargent S. *Pathophysiology, diagnosis and management of acute pancreatitis*. Br J Nurs, 2006, vol.15, no.18, p.999-1005.
51. Dugernier T., Starkel P., Laterre P., Reynaert M. *Severe acute pancreatitis: pathophysiologic mechanisms underlying pancreatic necrosis and remote organ damage*. Acta Gastroenterol Belg, 1996, vol.59, no.3, p.178-185
52. Ghidirim Gh., Gagauz I., Misin I. și coaut. - *Pancreatita necrotică*; Chirurgia (București). 2005;100(3):341-344. (ISSN 1221-9118)
53. Grigoraș Ioana - *Pancreatita acută - forma severă*; Jurnalul de chirurgie, 2005; Vol 1, Nr.1, ISSN 1584-9341.
54. Hotineanu V.F., I.M. Balica, V.I. Bogdan - *Sepsisul în pancreatita acută severă* Chirurgia, 101(3):249-258 Numărul 3/2006
55. Popescu I, Georgescu S, Maher Al-Atlas. *Supurațiile pancreatice și peripancreatice*, ed. Medicală 1990.
56. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. *Acute pancreatitis*. Lancet 2008;371:143–52
57. Van Acker GJ, Perides G, Steer ML. *Co-localization hypothesis: a mechanism for the intrapancreatic activation of digestive enzymes during the early phases of acute pancreatitis*. World J Gastroenterol 2006;12:1985–90
58. Hirota M, Ohmuraya M, Baba H. *The role of trypsin, trypsin inhibitor, and trypsin receptor in the onset and aggravation of pancreatitis*. J Gastroenterol 2006;41:832–6
59. Criddle DN, McLaughlin E, Murphy JA, Petersen OH, Sutton R. *The pancreas misled signals to pancreatitis*. Pancreatology 2007;7:436–46
60. Kornfeld S. *Trafficking of lysosomal enzymes in normal and disease states*. J Clin Invest 1986 77:1–6

61. Hirano T, Saluja A, Ramarao P, Lerch MM, Saluja M, Steer ML. *Apical secretion of lysosomal enzymes in rabbit pancreas occurs via a secretagogue regulated pathway and is increased after pancreatic duct obstruction.* J Clin Invest 1991 87:865–869
62. Bossi G, Griffiths GM . *CTL secretory lysosomes: biogenesis and secretion of a harmful organelle.* Semin Immunol 2005 17:87–94
63. Figarella C, Mischczuk-Jamska B, Barrett AJ. *Possible lysosomal activation of pancreatic zymogens. Activation of both human trypsinogens by cathepsin B and spontaneous acid. Activation of human trypsinogen I.* Biol Chem Hoppe Seyler 1988 369 Suppl:293–298
64. Steer ML, Meldolesi J, Figarella C. *Pancreatitis. The role of lysosomes.* Dig Dis Sci 1984 29:934–938
65. Koike H, Steer ML, Meldolesi J. *Pancreatic effects of ethionine: blockade of exocytosis and appearance of crinophagy and autophagy precede cellular necrosis.* Am J Physiol 1982 242:G297–30
66. Lerch MM, Saluja AK, Runzi M, Dawra R, Steer ML. *Luminal endocytosis and intracellular targeting by acinar cells during early biliary pancreatitis in the opossum.* J Clin Invest 1995 95:2222–2231
67. 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:G508–516
68. Saluja A, Saluja M, Villa A, Leli U, Rutledge P, Meldolesi J, Steer M *Pancreatic duct obstruction in rabbits causes digestive zymogen and lysosomal enzyme colocalization.* J Clin Invest 1989 84:1260–1266
69. Grady T, Saluja A, Kaiser A, Steer M. *Edema and intrapancreatic trypsinogen activation precede glutathione depletion during caerulein pancreatitis.* Am J Physiol 1996 271:G20–26
70. Steer ML. *Primary intracellular events in pancreatitis. Novel concepts in pancreatitis.* Blackwell science; 1999. p. 3-11.
71. Steer ML. *The early intra-acinar cell events which occur during acute pancreatitis.* Pancreas. 1998;17:31-37.
72. D. Cochior, S. Constantinoiu. *Factori implicați în patogeneza pancreatitei acute,* Chirurgia 2010 105: 445-453

73. Lerch M, Saluja A, Dawra R, Ramarao P, Saluja M, Steer ML. *Acute necrotizing pancreatitis in the opossum: earliest morphological changes involve acinar cells.* Gastroenterology.1992;103:205-213.
74. Marija-Leena Kylänpää-Bäck. *Acute pancreatitis: diagnosis and assessment of severity with markers of inflammation. Academic Dissertation.* University of Helsinki; 2001.p.11-14.
75. Karne S, Gorelick F. *Etiopathogenesis of acute pancreatitis.* Surg Clin North Am. 1999;79:699-710.
76. Puolakkainen P. *Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study.* Lancet. 2000;355(9219):1924-5.
77. Giroir B. *Pancreatitis, cytokines, and SIRS: Dé ja vu all over again?* Crit Care Med. 1999;27(4):680-1.
78. Gloor B, Reber HA. *The duct permeability concept. Novel concepts in pancreatitis.* Blackwell science; 1999. p. 45-47.
79. R. Pezzilli, et al. *Ospedali Italiani Chirurgia* 2004; 10: 314-23.
80. Visconti M., Rabbiti P., Uomo G. et.al. *The multiple organ failure syndrome in acute pancreatitis. Its pathogenesis and treatment.* Recenti Prog Med, 1995, vol.86, no.2, p.81-85.
81. Dugernier T., Reynaert M., Laterre P. *Early multi system organ failure associated with acute pancreatitis: a plea for a conservative therapeutic strategy.* Acta Gastroenterol Belg, 2003, vol.66, no.2, p.177-183.
82. Beger H, Gansauge F, Mayer J. *The role of immunocytes in acute and chronic pancreatitis: When friends turn into enemies.* Gastroenterology. 2000;118:626-629.
83. Ikei S, Ogawa M, Yamaguchi Y. *Blood concentrations of polymorphonuclear leucocyte elastase and interleukin-6 are indicators for the occurrence of multiple organ failures at the early stage of acute pancreatitis.* J Gastroenterol Hepatol. 1998; 13:1274-1283.
84. Donnelly S, Haslett C, Dransfield I, Robertson C, Carter D, Ross J, et al. *Role of selectins in development of adult respiratory distress syndrome.* Lancet. 1994;344:215-9
85. Bone R. *Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation.* Crit Care Med. 1996;24(1):163-172.

86. Schölmerich J. *Interleukins in acute pancreatitis*. Scand J Gastroenterol. 1996;31:37-42
87. Norman J, Franz M, Riker A, Fabri P, Gower W. *Rapid elevation of systemic cytokines during acute pancreatitis and their origination within the pancreas*. Surg Forum. 1994;45:148-150.
88. Opal S, DePalo V. *Anti-inflammatory cytokines*. Chest. 2000;117;1162-1172.
89. Glasbrenner B, Adler G. *Pathophysiology of acute pancreatitis*. Hepato-Gastroenterol. 1993;40:517-21.
90. Runzi M, Saluja A, Lerch M, Dawra R, Nishino H, Steer ML. *Early ductal decompression prevents the progression of biliary pancreatitis: an experimental study in the opossum*. Gastroenterology. 1993;105:157-164.
91. Werner J, Z'graggen K, Fernández-del Castillo C, Lewandrowski KB, Compton CC, Warshaw AL. *Specific therapy for local and systemic complications of acute pancreatitis with monoclonal antibodies against ICAM-1*. Ann Surg. 1999;229 (6):834-40;discussion 841-2.
92. McKay C, Gallagher G, Brooks B, Imrie C, Baxter J. *Increased monocyte cytokine production in association with systemic complications in acute pancreatitis*. Br J Surg. 1996;83:919-923.
93. Hirota M, Takada T, Kawarada Y, et al. *JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: severity assessment of acute pancreatitis*. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2006; 13: 33–41.
94. McKay CJ, Imrie CW. *Recent developments in the management of acute pancreatitis*. Dig Surg 2002;19: 129–34.
95. Miculiț F., Vărcuș F., *Boli chirurgicale ale pancreasului. Patologie și tehnici operatorii*. Ed. Orizonturi Universitare, Timișoara, 2005.
96. Bassi C (1994) *Infected pancreatic necrosis*. Int J Pancreatol 16:1–10
97. Balthazar EJ *Complications of acute pancreatitis: clinical and CT evaluation*. Radiol Clin North Am 2002 40:1211–1227
98. Pănescu V., Ioana Bordâncă, C. Popa, Valentina Pop-Began, D. Pop-Began *Ce operăm? Când operăm? Și cum operăm pancreatita acută?* Jurnalul de chirurgie 2006; 2 (4):378-391
99. Popescu I. - *Managementul pancreatitei acute severe*. Chirurgia. 2006; 101(3): 225-228.

100. Schietroma M, Carlei F, Lezoche E, Rossi M, Liakos C, Mattucci S, Lygidakis NJ. *Acute biliary pancreatitis: staging and management*. Hepato-Gastroenterology. 2001; 48(40): 988-993.
101. Schwartz – *Principiile Chirurgiei*, Vol II, Ed. Teora, București 2005
102. *Tratat de Chirurgie*-sub red. Irinel Popescu-vol.VIII și IX, Ed. Academiei Române, București, 2009
103. Toda N, Saito S, Wada R, Komatsu Y, Tada M, Kawabe T, Mitsushita T, Shiratori Y, Omata M. - *Early removal of bile duct stones in patients with acute biliary pancreatitis by endoscopic papillary balloon dilatation*. Hepato-Gastroenterology. 2004; 51(59): 1263-1266.
104. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, Imrie C, Tandon R. World Association of Gastroenterology. - *Guidelines for the management of acute pancreatitis*. J Gastroenterology Hepat. 2002; 17(suppl): S15-S39.
105. Turcu F. *Abordul endoscopic în pancreatitele acute de cauză biliară*; Publicația: Medicina Modernă vol.IX, Nr. 8, pag. 414-417; 2002
106. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, et al.- *IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis*. Pancreatology 2002;2:565–73.
107. Veselu G., Paduraru M., Baciu C., Veselu D. - *Atitudinea terapeutică în complicațiile pancreatitei acute*; Jurnalul de chirurgie 2006; 2 (4):374-377.
108. Yousaf M, McCallion K, Diamond T. - *Management of severe acute pancreatitis*. Br J Surg 2003;90:407-420.
109. Rau B, Bothe A, Beger HG. *Surgical treatment of necrotizing pancreatitis by necrosectomy and closed lavage: changing patient characteristics and outcome in a 19-year, single-center series*. Surgery 2005; 138: 28-39
110. Hartwig W, Werner J, Uhl W, Buchler MW. *Management of infection in acute pancreatitis*. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2002; 9: 423-428
111. Besselink MG, de Bruijn MT, Rutten JP, Boermeester MA, Hofker HS, Gooszen HG. *Surgical intervention in patients with necrotizing pancreatitis*. Br J Surg 2006; 93: 593-599
112. Al-Omran M, Groof A, Wilke D. *Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Art. No. CD002837.
113. Cochior Daniel - *Pancreatita acută severă-tendințe terapeutice actuale*; Editura Electra, 2003, ISBN 973-8067-83-9.

114. Whitcomb DC. *Acute pancreatitis*. N Engl J Med 2006;354:2142–50
115. Ashley SW, Perez A, Pierce EA, Brooks DC, Moore FD Jr Whang EE, Banks PA, Zinner MJ. *Necrotizing pancreatitis: contemporary analysis of 99 consecutive cases*. Ann Surg 2001; 234: 572-579; discussion 579-580
116. Paye F, Rotman N, Radier C, Nourira R, Fagniez PL. *Percutaneous aspiration for bacteriological studies in patients with necrotizing pancreatitis*. Br J Surg 1998; 85: 755-759
117. Beger HG, Rau B, Isenmann R (2000) *Necrosectomy or anatomically guided resection in acute pancreatitis*. Chirurg 71:274–280
118. Beger HG, Rau B. *Surgical treatment of infected necrosis*, World J. Surg.1997, 21, 155-161
119. Bradley EL III (1993) *A fifteen year experience with open drainage for infected pancreatic necrosis*. Surg Gynecol Obstet 177:215–222
120. Orlando R III, Welch JP, Akbari CM, Bloom GP, Macaulay WP (1993) *Techniques and complications of open packing of infected pancreatic necrosis*.Surg Gynecol Obstet 177:65–71
121. Tsiotos GG, Luque-de-Leon E, Soreide JA, Bannon MP, Zietlow SP, Baerga-Varela Y, Sarr MG (1998) *Management of necrotizing pancreatitis by repeated operative necrosectomy using a zipper technique*. Am J Surg 175:91–98
122. Gotzinger P, Sautner T, Kriwanek S, Beckerhinn P, Barlan M, Armbruster C, Wamser P, Fugger R (2002) *Surgical treatment for severe acute pancreatitis: extent and surgical control of necrosis determine outcome*. World J Surg 26:474–478
123. Connor S, Alexakis N, Raraty MG, Ghaneh P, Evans J, Hughes M, Garvey CJ, Sutton R, Neoptolemos JP. *Early and late complication after pancreatic necrosectomy*. Surgery 2005; 137:499-505
124. Freeny PC, Althaus SJ, Hauptmann EM, Traverse LW. *Percutaneous catheter drainage of infected pancreatic necrosis: Techniques and results*. Presented at the RSNA Scientific Assembly, 1996.
125. Parekh D. *Laparoscopic-assisted pancreatic necrosectomy: a new surgical option for treatment of severe necrotizing pancreatitis*. Arch Surg 2006;141:895–902.

126. J. F. Zhu, X. H. Fan, X. H. Zhang. *Laparoscopic treatment of severe acute pancreatitis*. Surg Endosc (2001) 15: 146–148
127. Carter R. *Management of infected necrosis secondary to acute pancreatitis: a balanced role for minimal access techniques*. Pancreatology 2003 3:133–138
128. Gmeinwieser J et al. *Percutaneous treatment of infected necrotizing pancreatitis [abstract]*. In European International Hepato-Pancreato-Biliary Association: 1997 June 8–12; Hamburg, Germany. 575–578
129. Turculeț C., *Actualități în patologia pancreatică-Tratamentul mininvaziv în pancreatita necrotică*, Ed. Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", Cluj, 2005 133-137.
130. Sugawa G, Walt AJ: *Endoscopic retrograde pancreatography in the surgery of pancreatic pseudocysts*. Surgery 86:639-647, 1979.
131. Warshaw AL, Rattner DW. *Timing of surgical drainage for pancreatic pseudocyst. Clinical and chemical criteria*. Ann Surg 1985 202:720–724
132. Howell DA, Elton E, Parsons WG: *Endoscopic management of pseudocysts of the pancreas*. Gastrointest Endosc Clin North Am 8:143-162, 1998
133. Davila-Cervantes A, Gomez F, Chan C, Bezaury P, Robles Diaz G, Uscanga LF, Herrera MF (2004) *Laparoscopic drainage of pancreatic pseudocysts*. Surg Endosc 18:1420–1426
134. Neff R. *Pancreatic pseudocysts and fluid collections: percutaneous approaches*. Surg Clin North Am 2001 81:399–403,
135. Howell DA, Lehman GA, Baron TH: *Endoscopic treatment of pancreatic pseudocysts: A retrospective multicenter analysis*. Gastroenterology 108:A429, 1995
136. Nealon WH, Walser E. *Surgical management of complications associated with percutaneous and/or endoscopic management of pseudocyst of the pancreas*. Ann Surg 2005 241:948–957; discussion 957–960
137. Neoptolemos JP, London NJ, Carr-Locke DL. *Assessment of main pancreatic duct integrity by endoscopic retrograde pancreatography in patients with acute pancreatitis*. Br J Surg 1993 80:94–99
138. Sanfey H, Aguilar M, Jones RS. *Pseudocysts of the pancreas, a review of 97 cases*. Am Surg 1994 60:661–668

139. Bradley EL III, *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
140. Ventrucchi M, Pezzilli R, Gullo L, Plate L, Sprovieri G, Barbara L. *Role of serum pancreatic enzyme assays in diagnosis of pancreatic disease*. Dig Dis Sci 1989 34:39
141. Gwozdz GP, Steinberg WM, Werner M, Henry JP, PauleyC. *Comparative evaluation of the diagnosis of acute pancreatitis based on serum and urine enzyme assays*. ClinChim Acta 1990 187:243–254
142. Lott JA .*The value of clinical laboratory studies in acute pancreatitis*. Arch Pathol Lab Med 1991 115:325–326
143. Baillargeon JD, Orav J, Ramagopal V, Tenner SM, Banks PA. *Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis*. Am J Gastroenterol 1998; 93: 2130-2134
144. Brown A, Orav J, Banks PA. *Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis*. Pancreas 2000; 20: 367-372
145. Gray SH, Rosenman LD. *Acute pancreatitis. The significance of hemoconcentration at admission to the hospital*. Arch Surg 1965; 91: 485-489
146. Talamini G, Bassi C, Falconi M, Sartori N, Frulloni L, Di Francesco V, Vesentini S, Pederzoli P, Cavallini G. *Risk of death from acute pancreatitis. Role of early, simple “routine” data*. Int J Pancreatol 1996; 19: 15-24
147. Venkata Muddana, David C. Whitcomb, Asif Khalid, Adam Slivka, Georgios I. Papachristou. *Elevated Serum Creatinine as a Marker of Pancreatic Necrosis in Acute Pancreatitis*. Am J Gastroenterol 2009; 104:164 – 170
148. Cuschieri A, *Pancreatic necrosis: pathogenesis and endoscopic management*. Semin Laparosc Surg 2002 9:54–63.
149. Gagner M. *Laparoscopic treatment of acute necrotizing pancreatitis*. Semin Laparosc Surg 1996;3:21–28.
150. Hans G. Beger, Seiki Matsuno,John L. Cameron, *Diseases of the Pancreas.Current Surgical Therapy*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2008.
151. Tsiotos GG. Luque-de Leon E. Sarr MG. *Long-term outcome of necrotizing pancreatitis treated by necrosectomy*. Br J Surg 85:1650-3, 1998b

152. Branum G. Galloway J. Hirchowitz W. Fendley M. Hunter J. *Pancreatic necrosis: results of necrosectomy, packing, and ultimate closure over drains.* Ann Surg 227:870-7, 1998
153. Soran A. Chelluri L. Lee KK. Tisherman SA. *Outcome and quality of life of patients with acute pancreatitis requiring intensive care.* J Surg Research. 91:89-94, 2000.
154. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: *APACHE II: A severity of disease classification system.* Critical Care Medicine13:818–829, 1985
155. Norman J., *The Role of Cytokines in the Pathogenesis of Acute Pancreatitis.* Am J Surg.1998;175:76–83.
156. Hans G. Beger,Seiki Matsuno,John L. Cameron, *Diseases of the Pancreas.Current Surgical Therapy,* Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2008.