

**ЧАСТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ "МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
"РЕАВИЗ"**

На правах рукописи

**Дубякова Елена Юрьевна**

**КОРРЕКЦИЯ СИНДРОМА КИШЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В  
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАНКРЕОНЕКРОЗА**

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
доцент С.Е. Урядов

Саратов – 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	<b>Список сокращений</b>	4
	<b>Введение</b>	5
<b>Глава 1.</b>	<b>Обзор литературы</b>	11
1.1.	Современные представления о классификации, клиническом течении и основных направлениях лечения острого панкреатита	11
1.2.	Инфицированный панкреонекроз	16
1.3.	Основные направления профилактики гнойно-воспалительных осложнений панкреонекроза	20
1.3.1.	Антибактериальная терапия и селективная деконтаминации кишечника в профилактике инфицирования панкреонекроза	21
1.3.2.	Энтеральная поддержка больных панкреонекрозом	22
1.3.3.	Энтеросорбция в коррекции СКН	24
<b>ГЛАВА 2.</b>	<b>Материалы и методы исследования</b>	26
2.1.	Клиническая характеристика больных	26
2.1.1.	Общая характеристика больных панкреонекрозом	26
2.1.2.	Формирование групп исследования	26
2.2.	Характеристика проводимого лечения в группах	29
2.2.1.	Общая характеристика медикаментозной терапии панкреонекроза	29
2.2.2.	Общая характеристика хирургических методов лечения больных	29
2.3.	Нутритивная поддержка больных панкреонекрозом	30
2.4.	Методы коррекции синдрома кишечной недостаточности при панкреонекрозе	32
2.4.1.	Характеристика препарата ФИШант-С®	32
2.4.2.	Методика установки зонда для энтеросорбции	35
2.4.3.	Проведение энтеросорбции	36
2.5.	Методы определения тяжести состояния больных	37

2.6.	Характеристика лабораторных методов определения тяжести синдрома кишечной недостаточности	41
2.7.	Методы статистического исследования	42
<b>ГЛАВА 3.</b>	<b>Клинические результаты исследования</b>	43
3.1.	Результаты изучения динамики уровня эндотоксина и LBP в группах сравнения	43
3.2.	Клинико-лабораторная эффективность применения ранней энтеральной поддержки	47
3.2.1.	Исходы заболевания в 1-й группе сравнения	47
3.3.	Характеристика непереносимости энтерального питания	48
3.3.1.	Клиническая характеристика непереносимости энтерального питания	48
3.3.2.	Лабораторная характеристика непереносимости энтерального питания	50
3.4.	Клинико-лабораторная оценка эффективности энтеросорбции в основной группе	60
3.4.1.	Клиническая характеристика исходов у больных основной группы	60
3.4.2.	Лабораторная характеристика эффективности энтеросорбции у больных основной группы	65
3.5.	Анализ результатов лечения в группах	68
	<b>Заключение</b>	71
	<b>Выводы</b>	78
	<b>Практические рекомендации</b>	79
	<b>Список литературы</b>	81

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

**АД** – Артериальное давление

**ИМТ** – Индекс массы тела

**КТ** – Компьютерная томография

**ОП** – Острый панкреатит

**ПЖ** – Поджелудочная железа

**ПИТ** – Палата интенсивной терапии

**ПОН** – Полиорганная недостаточность

**ПЯЛ** – Полиморфноядерный лейкоцит

**СКН** – Синдром кишечной (энтеральной) недостаточности

**ССВР(SIRS)** – Синдром системной воспалительной реакции (system inflammatory response syndrome)

**УЗИ** – Ультразвуковое исследование

**ХО** – Хирургическое отделение

**ЭКНИИ** – Эндоскопическая капиллярная нозоинтестинальная интубация

**ЭТ** – Эндотоксин

**LBP** – Липолисахаридсвязывающий белок

**LPS** – Липополисахарид А

**SOFA** – Оценка органной недостаточности SOFA (Sepsis -related Organ Failure)

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Панкреонекроз продолжает оставаться одной из нерешенных задач экстренной хирургии (Багненко С.Ф., 2008). В отечественных и зарубежных исследованиях широко представлены результаты лечения больных панкреонекрозом, при этом отмечается сохранение высокой летальности при данной патологии, достигающей 12,3-46.7%.

Обобщая результаты основных работ последних лет по лечению больных панкреонекрозом, можно отметить, что в настоящее время реальную возможность улучшения исходов лечения таких больных большинство исследователей видят в поиске методов профилактики гнойных осложнений, а при их развитии в оптимизации сроков и методов хирургического лечения. Для решения первой задачи предлагаются множественные лечебно-диагностические алгоритмы, схемы интенсивной терапии, варианты антибактериальной терапии, а также инвазивные мероприятия (Березкина С.Ю., 2007; Чернов В.Н., 2014; M.L. Freeman et al., 2012). Развитие интоксикации и гнойно-септических осложнений при остром панкреатите в настоящее время рассматривается большинством исследователей с позиций развития и прогрессирования патогенетических звеньев синдрома кишечной недостаточности (СКН), представляющей собой острое нарушение двигательной, секреторной, всасывательной и барьерной функций кишечника (Гаин Ю.М. и др., 2001; Петухов С.В. и др., 2008; Попова Т.С. и др., 2013; Besselink M.G. et al., 2009). Развивающийся парез кишечника является с одной стороны, причиной утяжеления интоксикации, с другой стороны, является пусковым моментом усиления бактериальной транслокации и развития инфекционных осложнений (Маскин С.С. 2014; Flint R.S., 2003). В последние годы именно коррекции проявлений СКН отводится ведущая роль отводится в решении вопросов профилактики инфекционных осложнений панкреонекроза (Дибиров М.Д., 2016).

Большинство авторов считают раннее начало энтерального питания основным направлением для достижения этой цели, активно используются эндоскопические технологии (Верхулецкий И.Е. и др., 2011; Grant J.P. et al., 2011). Некоторые авторы видят выход в селективной деконтаминации тонкой кишки (Мыльников А.Г. и др., 2012). При этом полностью избежать развития гнойных осложнений у больных с массивным поражением поджелудочной железы и клетчаточных пространств не удастся (Чернов В.Н, 2014).

В решении проблемы гнойных осложнений основные моменты связаны с оптимизацией хирургической тактики: определении оптимальных сроков хирургического лечения и варианта хирургического доступа (Волков В.Е., 2014). Во многих исследованиях показано, что рутинных клинико-инструментальных исследований недостаточно для определения своевременных показаний к хирургическому лечению панкреонекроза и встает необходимость поиска дополнительных данных, позволяющих объективизировать наличие гнойных осложнений на ранних сроках (Михайлузов С.В. и др., 2010). Среди таких маркеров широкое внедрение в клиническую практику получает определение прокальцитонина (Мауда Шади Л. А. и др., 2007).

Однако, вопросы сроков начала энтерального кормления и необходимости его проведения также являются дискуссионными. Кроме того, в литературе недостаточно освещены являются возможности оценки эффективности лечения панкреатита с позиций проявлений синдрома энтеральной недостаточности, а также вопросы выбора и непереносимости питательных смесей.

**Цель исследования:** улучшить результаты лечения больных панкреонекрозом за счет оптимизации хирургической тактики путем рационального подбора смеси для энтерального питания и энтеросорбции.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить течение синдрома кишечной недостаточности при панкреонекрозе в различные сроки заболевания в зависимости от времени поступления больных и объёма проведенного лечения, путем определения уровня ЛПС и LBP плазмы.
2. Изучить частоту непереносимости питательных смесей при проведении энтерального кормления у больных панкреонекрозом и её влияние на течение заболевания
3. Определить эффективность энтерального питания и энтеросорбции в коррекции явлений синдрома кишечной недостаточности при панкреонекрозе.
4. Оценить прогностическую значимость динамики клинико-лабораторных проявлений синдрома кишечной недостаточности при панкреонекрозе в аспекте развития гнойных осложнений.

### **Научная новизна**

1. Изучена динамика плазменного ЭТ и LBP у больных панкреонекрозом в зависимости от тяжести поражения железы и исхода заболевания
2. Установлено, что проявления СКН усиливаются и становятся ведущим патогенетическим звеном в развитии инфекционных осложнений панкреонекроза. Клиническим отображением тяжести СКН становится развитие непереносимости энтерального питания.
3. На основании клинических наблюдений, доказано, что энтеросорбция является эффективным методом профилактики развития тяжёлого сепсиса при панкреонекрозе.

### **Теоретическое и практическое значение работы**

В работе изучены патогенетические механизмы инфицирования панкреонекроза на основании динамики уровня плазменного эндотоксина в зависимости от тяжести течения заболевания. Произведен анализ

эффективности различных энтеральной поддержки больных панкреонекрозом с позиций синдрома кишечной недостаточности и представлений о системном воспалительном ответе. Оптимизирована схема энтерального питания в комплексе с энтеросорбцией препаратом ФИШант-С®, позволяющая эффективно корригировать уровень эндотоксинемии, уменьшать клинические проявления синдрома системной воспалительной реакции, уменьшив количество и тяжесть проявлений гнойно-воспалительных осложнений панкреонекроза.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Панкреонекроз характеризуется развитием синдрома кишечной недостаточности с повышением уровня ЛПС и LBP плазмы с момента начала заболевания и его прогрессирующим нарастанием при формировании гнойных осложнений.
2. Индивидуальная непереносимость энтерального кормления отмечается в 35,3% случаев и характеризует клинические проявления СКН сопровождаясь повышением уровня эндотоксина плазмы в 2 раза, увеличивая риск развития гнойных осложнений панкреонекроза в 5,25 раза.
3. Проведение энтерального питания больных панкреонекрозом в сочетании с использованием энтеросорбции препаратом ФИШант-С® позволяет нормализовать уровень эндотоксина при благоприятном исходе заболевания, а при развитии инфекционных осложнений панкреонекроза позволяет достоверно снизить частоту тяжелого сепсиса и септического шока в 1,65 раза, снизить тяжесть состояния больных по шкале SOFA с 11,5 до 5,5 баллов, уменьшить общую летальность с 25,7 до 17,3%.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику и используются в работе экстренного хирургического отделения ГУЗ



«Городская клиническая больница № 6 им. акад. В.Н. Кошелева» г. Саратова, хирургического отделения ГУЗ «Городская клиническая больница № 8» г. Саратова и экстренного хирургического отделения ГУЗ «Городская клиническая больница № 2 им. В.И. Разумовского» г. Саратова.

Материалы работы используются также в учебном процессе (в материалах лекций, семинаров и практических занятий) при обучении студентов 3-6-х курсов, клинических ординаторов, клинических интернов и слушателей факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов на кафедре хирургических болезней «Медицинского университета «Реавиз».

### **Апробация работы**

Результаты исследования обсуждены на: Летнем медицинском интернет-форуме (2014), IV Всероссийской неделе медицинской науки с Международным участием (Саратов, 2015), Всероссийской научно-практической Интернет-конференции студентов и молодых учёных с Международным участием «YSRP-2015» (Саратов, 2015), межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной эндоскопии... и не только» (Йошкар-Ола, 2017).

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертационного исследования опубликованы 6 научных работ, в том числе 3 – в журналах, включенных в перечень периодических научных и научно-практических изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных результатов диссертационного исследования на соискание ученой степени кандидата наук.

### **Связь с планом научных исследований**

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы «Медицинского университета «Реавиз».

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автором лично и самостоятельно проведен анализ фундаментальной современной литературы по теме диссертации, осуществлено формирование групп клинического исследования в объеме, достаточном для получения статистически достоверных результатов; определен дизайн исследования. Автором освоены такие методы хирургического лечения больных острым панкреатитом, как лапароскопическое дренирование брюшной полости, эндоскопическая постановка назоеюнального зонда и проведение энтеросрбции. Самостоятельно проведена аналитическая и вариационно-статистическая обработка полученных данных, на основе которых сделаны достоверные и обоснованные обобщения и выводы; оформлены рукописи автореферата и диссертации. Постановка цели и задач диссертационного исследования, обсуждение полученных результатов проводились совместно с научными руководителями.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 107 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 201 отечественный и 48 зарубежных литературных источников. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами и 20 рисунками (фотографии, схемы, диаграммы, графики).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современные представления о классификации, клиническом течении и основных направлениях лечения острого панкреатита

**Острый панкреатит** – это первоначально асептическое воспаление поджелудочной железы, при котором возможно поражение окружающих тканей и отдаленных органов, а также систем.

#### **Классификация острого панкреатита Российского общества хирургов (2014)**

Разработана с учётом классификации Атланта–92 и её модификаций, предложенных в г. Кочин в 2011 г. (Международная Ассоциация Панкреатологов, International Association of Pancreatology) и Международной рабочей группой по классификации острого панкреатита (Acute Pancreatitis Classification Working Group) в 2012 г. [83,114,202, 203,210,214,217,218, 246].

1. **Острый панкреатит лёгкой степени.** Панкреонекроз при данной форме острого панкреатита не образуется (отёчный панкреатит) и органная недостаточность не развивается.
2. **Острый панкреатит средней степени.** Характеризуется наличием либо одного из местных проявлений заболевания: перипанкреатический инфильтрат, псевдокиста, отграниченный инфицированный панкреонекроз (абсцесс), – или/и развитием общих проявлений в виде транзиторной органной недостаточности (не более 48 часов).
3. **Острый панкреатит тяжёлой степени.** Характеризуется наличием либо неотграниченного инфицированного панкреонекроза (гнойно-некротического парапанкреатита), или/и развитием персистирующей органной недостаточности (более 48 часов) [243].

Диагноз острого панкреатита лёгкой, средней или тяжёлой степени устанавливается по факту законченного случая заболевания.

Доля панкреонекроза достигает порядка 20% среди всех больных, госпитализируемых в хирургические стационары по поводу острого панкреатита. Клиническая картина заболевания неотъемлемо характеризуется средней или тяжёлыми проявлениями, фазностью течения патологического процесса с двумя пиками летальности – ранней и поздней. После ранней фазы, которая обычно длится первые 14 суток, следует вторая, или поздняя фаза, которая может затягиваться на период от нескольких недель до нескольких месяцев. Целесообразно рассматривать эти две фазы отдельно, так как каждой фазе соответствует определённая клиническая форма, и, следовательно, определённый лечебно-диагностический алгоритм, [9,39,40,129130,165].

***I фаза – ранняя***, в свою очередь подразделяется на два периода:

- **IA фаза**, как правило, первая неделя заболевания. В этот период происходит формирование очагов некроза в паренхиме поджелудочной железы или парапанкреатической клетчатке с развитием эндотоксикоза. Панкреатический эндотоксикоз проявляется лёгкими или глубокими системными нарушениями в виде органной (полиорганной) недостаточности [8]. Максимальный срок формирования некроза в поджелудочной железе обычно составляет трое суток, после этого срока он в дальнейшем не прогрессирует. Однако, при тяжёлом панкреатите период его формирования гораздо меньше (как правило, 24-36 часов). В брюшной полости происходит накопление ферментативного выпота (ферментативные перитонит и парапанкреатит), который становится ведущим источником эндотоксикоза. Средняя степень тяжести течения заболевания проявляется преходящей дисфункцией отдельных органов или систем. При тяжёлых формах заболевания в клинической картине могут преобладать явления органной (полиорганной) недостаточности: сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной, печеночной, психические нарушения.

- **IB фаза**, как правило, вторая неделя заболевания. Характеризуется реакцией организма на сформировавшиеся очаги некроза (как в поджелудочной

железе, так и в парапанкреатической клетчатке). Клинически преобладают явления резорбтивной лихорадки, формируется перипанкреатический инфильтрат.

**II фаза – поздняя, фаза секвестрации** (начинается, как правило, с 3-й недели заболевания, может длиться несколько месяцев). Секвестры в поджелудочной железе и в забрюшинной клетчатке обычно начинают формироваться с 14-х суток от начала заболевания. При отторжении крупных фрагментов некротизированной ткани поджелудочной железы может происходить деструкция её протоковой системы и образование внутреннего панкреатического свища. От конфигурации панкреонекроза (локализации, глубины, отношения к главному панкреатическому протоку и др.) и объёма поражённых забрюшинных клетчаточных пространств зависят: количество, масштабы и скорость распространённости жидкостного образования в забрюшинном пространстве, риск инфицирования и развития других осложнений. Возможно два варианта течения этой фазы:

- **асептическая секвестрация** – стерильный **панкреонекроз** характеризуется образованием изолированного скопления жидкости в области поджелудочной железы и постнекротических **псевдокист поджелудочной железы**;
- **септическая секвестрация** возникает при инфицировании некроза паренхимы поджелудочной железы и парапанкреальной клетчатки с дальнейшим развитием гнойных осложнений. Клинической формой данной фазы заболевания является **инфицированный панкреонекроз**, который может быть **отграниченным (абсцесс)** или **неотграниченным (гнойно-некротический парапанкреатит)**. При прогрессировании гнойных осложнений инфицированный панкреонекроз может иметь собственные осложнения (гнойно-некротические затёки, абсцессы забрюшинного пространства и брюшной полости, гнойный перитонит, аррозионные и

желудочно-кишечные кровотечения, дигестивные свищи, сепсис) с развитием эндотоксикоза инфекционного генеза, органной (полиорганной) недостаточности.

*Современные подходы к лечению острого панкреатита*

1) Для лечения лёгкого панкреатита достаточно проведения базисного лечебного комплекса [120,139,143,208]:

- голод;
- зондирование и аспирация желудочного содержимого;
- местная гипотермия (холод на живот);
- анальгетики;
- спазмолитики;
- инфузионная терапия в объёме до 40 мл на 1 кг массы тела пациента с форсированием диуреза в течение 24-48 часов.

Базисную терапию целесообразно усиливать ингибиторами панкреатической секреции [108,126,171,175].

При отсутствии эффекта от проводимой базисной терапии в течение 6 часов и наличии хотя бы ещё одного из дополнительных признаков панкреатита следует констатировать среднетяжёлый (тяжёлый) панкреатит и перевести больного в отделение реанимации и интенсивной терапии и проводить лечение, соответствующее среднетяжелому острому панкреатиту.

Помимо продолжения направлений базисной терапии, включают следующие направления терапии:

- 1) Ингибирование секреции поджелудочной железы (оптимальный срок – первые трое суток заболевания [30,63,72,174,211,242].
- 2) Активная реологическая терапия [127].
- 3) Инфузионная терапия в общей сложности не менее 40 мл соответствующих инфузионных средств на 1 кг массы тела с

форсированием диуреза при наличии органной дисфункции (при отсутствии противопоказаний) [114,126].

- 4) Антиоксидантная и антигипоксанта́ная терапия [114,151].
- 5) Эвакуация токсических экссудатов по показаниям [114]. При ферментативном перитоните – санационная лапароскопия. Допустимо выполнение чрескожного дренирования брюшной полости под УЗ-наведением или лапароцентеза [15,41,52,125,249].
- б) Применение антибиотиков с профилактической целью не является обязательным [114].

В лечении тяжелого панкреатита основным видом лечения является интенсивная терапия [37,186,197, 223,227,243]. При поступлении больные ОП тяжёлой степени должны быть госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии. Лечебно-диагностический комплекс для больных ОП тяжёлой степени необходимо проводить в условиях ПИТ, после купирования явлений органной недостаточности и стабилизации состояния (купирование делирия, расстройств гемодинамики, дыхательной деятельности и др.) возможен перевод пациентов в хирургическое отделение.

К вышеуказанным направлениям лечения прибавляются [47,139,149,209]:

1. Экстракорпоральные методы детоксикации – по показаниям:
  - а) плазмаферез;
  - б) гемофильтрация.
2. Назогастральное зондирование для декомпрессии и, при возможности, назогастроинтестинальное зондирование – для ранней энтеральной поддержки [106,112,142,146, 147].
2. Коррекция гиповолемических нарушений [128].
3. Целесообразно выполнение эпидуральной блокады [31,54,126,175].
4. Применение антибиотиков с профилактической целью в первые трое суток заболевания не является обязательным [114].

5. Целесообразно назначение дезагрегантной антитромботической терапии [48,49].

## **1.2. Инфицированный панкреонекроз**

### **Роль энтеральной недостаточности в патогенезе инфицирования панкреонекроза**

**Инфицированный панкреонекроз («infected pancreatic necrosis»)** - бактериально обсемененный некроз ткани поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки с гнойным их расплавлением и секвестрацией.

Инфицированный панкреонекроз, не имеющий отграничения от здоровых тканей, называется гнойно-некротический парапанкреатит. Инфицированный панкреонекроз, имеющий отграничение от здоровых тканей, следует расценивать, как панкреатический абсцесс.

У 15-20% пациентов развивается пара- и (или) панкреатический некроз [205, 207]. Инфекционные осложнения панкреонекроза по-прежнему остаются основной причиной смерти у этой наиболее тяжелой категории больных (свыше 80%) [5,21,24,61,130,150,165].

Образование массивных объёмов некротических тканей как в самой поджелудочной железе, так и в окружающей клетчатке является благоприятным условием для возникновения инфекционного процесса в следствие бактериальной транслокации [45,51,207]. Транслокация микрофлоры в очаги некроза может происходить трансмурально (трансперитонеально), гематогенным и контактным путем из двенадцатиперстной кишки или билиарного дерева [107,175,241].

Однако, ведущим источником инфицирования панкреонекроза, реализующегося посредством звеньев синдрома кишечной недостаточности (СКН), в настоящее время считают просвет кишечника. Синдром кишечной недостаточности – это патологический симптомокомплекс, сопровождающийся при различных заболеваниях сочетанным нарушением функций кишечника со



специфическими интестинальными и экстраинтестинальными проявлениями [27,69,135,170]. В настоящее время именно синдром кишечной недостаточности рассматривается, как ведущий патогенетический механизм интоксикации, абдоминального сепсиса, синдрома системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости [55,102,109,163].

В течении синдрома кишечной недостаточности выделяют 3 стадии [170]:

**1 стадия** – угнетение моторики кишечника без нарушения всасывания;

**2 стадия** – резкое нарушение всасывания жидкости, газов; растяжение кишки; венозный стаз; размножение микрофлоры с колонизацией проксимальных участков;

**3 стадия** – нарушение микроциркуляции и отёк стенки кишки; транслокация токсинов и микробов в кровь, лимфу, брюшную полость; метаболические расстройства.

При развитии пареза и нарушении транзита кишечного содержимого резко увеличивается количество и изменяется структура внутрипросветной и пристеночной микрофлоры кишечника, происходит интенсивное размножение условно-патогенных микроорганизмов. Преимущественное развитие получают грамотрицательные формы, продуцирующие эндотоксин, создаются условия для появления возбудителей в новых местах обитания (например, тонкая кишка, брюшина). Активизируются гнилостные и бродильные процессы в кишечнике, образуется избыточное количество высокотоксичных веществ [14,96,231].

Нарушаются барьерные функции кишечной стенки [2,55,65,166,180], ретикулоэндотелиальной системы печени [32,65,167]. Происходит транслокация бактерий и их токсинов из просвета желудочно-кишечного тракта в брюшную полость, порталый и системный кровотоки [135].

Именно СКН принадлежит ведущая роль в определении тяжести острого панкреатита [2,43,172,204,219,239]. Динамическая кишечная непроходимость

при остром панкреатите становится ведущим патогенетическим звеном, определяющим исход заболевания [225,245], а также степень выраженности не менее важного синдрома – внутрибрюшной гипертензии [21,109]. Развитие пареза кишечника при панкреатите связано, в первую очередь, с распространением воспалительного экссудата под листком брюшины, покрывающего поджелудочную железу и на корень брыжейки кишечника; токсическим действием ферментативного выпота брюшной полости на кишечную стенку; синдромом избыточной бактериальной колонизации [3]. В результате, возникает токсический паралич кишечных ганглиев, в том числе, и водителя ритма [3,109]. Помимо этого, угнетение моторной функции кишечника связано с нейрорефлекторным торможением в центральной нервной системе, как ответ на мощную афферентную импульсацию со стороны рецепторов брюшной полости с торможением парасимпатической и гиперраздражением симпатической нервной системы [54]. При кишечном стазе и парезе, независимо от причины их развития, характерно обсеменение тощей кишки, свыше  $10^4$  КОЕ/мл кишечного содержимого, за счет условно-патогенной микрофлоры, вследствие ретроградной транслокации из толстой кишки. Данный феномен в литературе обозначен, как синдром избыточной бактериальной колонизации [3,14,236,240]. Различают несколько основных механизмов, приводящих к развитию избыточной контаминации тонкой кишки. Это нарушение клиренса кишечника, т.е., ослабление способности тонкой кишки элиминировать попавшие в неё патогенные или условно-патогенные микроорганизмы. Нарушение клиренса происходит при снижении активности защитных механизмов, поддерживающих постоянство тонкой кишки: угнетение двигательной активности, снижение синтеза бактерицидных веществ и секреторного иммуноглобулина А, ослабление фагоцитарной функции макрофагов слизистой оболочки кишки, а также недостаточность илеоцекального клапана [54]. Таким образом, развивается дисбаланс в

нормальной микрофлоре тонкой кишки (в первую очередь, тощей, не имеющей лимфоидного аппарата). Избыточная колонизация проксимальных отделов тонкой кишки приводит к уменьшению резистентности кишечного барьера и развитию системной воспалительной реакции. При колонизации проксимальных отделов тонкой кишки флорой толстой кишки, составляющей  $10^6$  и более, создаются условия для развития бактериальной транслокации, при этом, доказано, что сами токсины грамотрицательных бактерий вызывают нарушение сократительной активности кишечника, т.е., патологический круг замыкается, поддерживая ССВР [109].

Источником инфицирования и основными этиологическими факторами, вызывающими инфекционные осложнения панкреонекроза, являются грамотрицательные бактерии толстой кишки, при этом, основным фактором агрессии последних является липополисахарид А – эндотоксин (ЭТ). Эндотоксин представляет собой липополисахаридный комплекс клеточной стенки большинства грамотрицательных бактерий, в котором структура липида А одинаковая для всех известных и изученных на сегодняшний день грамотрицательных бактерий [122]. У здорового человека 95% эндотоксина удаляется вместе с кишечным содержимым, всасывается в стенку лишь 5% от общего количества. Главными акцепторами ЭТ у человека являются полиморфноядерные лейкоциты (ПЯЛ). Они связывают ЭТ с помощью специфических рецепторов на своей мембране, иммобилизируют его и, тем самым, предупреждают токсическое действие ЭТ на эндотелий мезентериальных сосудов и сосудов портальной системы. Активизация нейтрофилов в кишечном кровотоке под воздействием ЭТ предшествует их системной активации. ЭТ в комплексе с ПЯЛ транспортируется в лимфу и кровь, главным образом, в портальный кровоток и лишь частично (около 5%) поступает в системное кровообращение [109,135]. При развитии элементов СКН, а также колонизации флорой некротизированной клетчатки при ОП,

уровень попавшего в системный кровоток ЭТ возрастает многократно, инициируя развитие системного воспалительного ответа (сепсиса и ПОН), в первую очередь, за счет связи с липополисахарид-связывающим белком (LBP).

Комплекс LPS-LBP является пусковым механизмом грамотрицательного сепсиса, а уровень LBP рассматривается некоторыми исследователями в качестве маркера сепсиса наряду с С-реактивным белком и прокальцитонином и другими маркерами ССВР [62,85,158,195] и пресептином [212]. В связи с этим, концентрация свободного эндотоксина в крови является независимым прогностическим признаком исхода синдрома кишечной недостаточности, а выживание пациентов коррелирует с величиной скорости удаления эндотоксина из кишечника и кровотока [135].

### **1.3. Основные направления профилактики гнойно- воспалительных осложнений панкреонекроза**

Профилактика инфицирования стерильного панкреонекроза имеет большое значение в улучшении результатов лечения острого некротизирующего панкреатита [5,6,48,216]. Профилактика панкреатической инфекции рассматривается в двух аспектах:

1) ранняя интенсивная медикаментозная терапия при поступлении больного в стационар с целью купирования процесса деструкции поджелудочной железы («терапия обрыва») [130];

2) профилактика вторичного инфицирования при уже сформировавшемся некрозе поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки.

Если по вопросу «терапии обрыва» мнения исследователей определились единогласно, то по вопросам подходов к профилактике гнойных осложнений мнения специалистов зачастую диаметрально противоположные [216].

Успех реализации полноты возможностей интенсивной терапии связан, в первую очередь, со сроком её начала. Безусловно, здесь имеют значение такие

факторы, как срок поступления больного, а также своевременность начала комплексного лечения, связанная с ранней верификацией тяжёлых форм заболевания [7,34, 58,61,74, 111,155,196, 197]. В данной ситуации применение интегральных шкал оценки тяжести состояния больного, доказавших эффективность при панкреатите [208] ].

### **1.3.1. Антибактериальная терапия и селективная деконтаминации кишечника в профилактике инфицирования панкреонекроза**

В конце прошлого века был доказан положительный эффект раннего парентерального введения антибактериальных препаратов широкого спектра действия, способных создать максимальную концентрацию в ткани поджелудочной железы (ПЖ) [3,15,142]. Хорошо известно, что препаратами выбора для профилактической антибактериальной терапии ОДП являются карбапенемы, несколько уступают им по эффективности цефалоспорины третьего поколения и фторхинолоны [9,45,47,114].

Основным направлением профилактики инфекционных осложнений при панкреонекрозе является использование антибактериальных препаратов (категория А) [68,145]. Несмотря на полученные сведения о необходимости раннего профилактического назначения антибиотиков широкого действия при ТОП, ответ на вопрос о наиболее адекватных режимах антибактериальной терапии остается открытым [110]. После первой позитивной волны с увеличением количества наблюдений ожидаемого значимого снижения летальности при назначении антибиотиков не последовало [8]. Несмотря на имеющиеся данные многоцентровых исследований [202,203], свидетельствующих о том, что профилактическое использование антибиотиков способствует снижению частоты развития инфицированного панкреонекроза и летальности при тяжелом остром панкреатите и приводит к статистически значимому снижению частоты развития инфекционных осложнений тяжёлого острого панкреатита и летальности [202,208,214], в изложенных выше

клинических рекомендациях антибактериальная терапия панкреонекроза на ранних сроках признана в необязательной, а целесообразной при неблагоприятном течении заболевания [114].

Особый интерес у исследователей, занимающихся проблемой острого панкреатита, вызывает альтернативный режим антибактериальной профилактики – селективная деконтаминация кишечника [10,27,73,106,112,187], которая при панкреонекрозе рассматривается как возможный механизм лечения СКН. Энтеральное использование антибактериальных препаратов при панкреонекрозе направлено на элиминацию потенциально патогенной микрофлоры из просвета желудочно-кишечного тракта для предотвращения транслокации бактерий и инфицирования некротических тканей поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки [45,106,160,201,204,206]. Ввиду трудоемкости и немногочисленности исследований в данной области применение данного метода не имеет в настоящее время даже класса доказательности D [213].

### **1.3.2. Энтеральная поддержка больных панкреонекрозом**

Энтеральное питание – вид нутритивной поддержки, при которой питательные вещества в виде смесей определенного состава вводятся перорально через трубочку маленькими глотками (сиппинг) или через внутрикишечный/желудочный зонд при невозможности адекватного обеспечения энергетических и пластических потребностей организма естественным путем при различных заболеваниях и состояниях [75,81,136]. Отсутствие поступления нутриентов из просвета кишки приводит к атрофии слизистой кишечника, нарушению проницаемости кишечного барьера, транслокации бактерий и эндотоксинов, что существенно повышает риск послеоперационных осложнений. С этих позиций ЭП должно назначаться, как можно раньше и расцениваться, как лечебный фактор нормализации

метаболизма структур самого кишечника и раннего восстановления функций желудочно-кишечного тракта [36,138]. Поэтому, энтеральная поддержка в последние годы нашла широкое использование в интенсивной терапии хирургических больных [48,90,94,119,151], позволяя достоверно улучшать результаты лечения, в первую очередь за счет купирования проявлений СКН [27,102], в том числе при лечении острого панкреатита [173]. Стандартом лечения острого панкреатита ранее являлось полное голодание на протяжении 7-10 дней, а иногда и дольше. При этом, белково-энергетическую недостаточность в случае необходимости восполняли путем полного парентерального питания больных [155,224,226]. Однако, как известно, именно поступление пищи в просвет тонкой кишки способствует нормализации всех ее функций [230], что позволяет предотвратить транслокацию микроорганизмов [42,45,179,247]. Экспериментально и клинически было доказано отсутствие какой-либо стимуляции внешней секреции ПЖ при введении пищи дистальнее двенадцатиперстной кишки, а именно, в тощую кишку за связку Трейтца. Подобный путь введения нутриентов в настоящее время осуществляют с помощью эндоскопической установки назоеюнального зонда [201,215,229,234]. Отказом от проведения ЭП считают лишь непереносимость питательной смеси [170,238].

В последнее десятилетие вопросам энтеральной поддержки больных панкреонекрозом уделено значительное количество работ [66, 117,118,134,179,248], прочно закрепив энтеральное питание в лечебном алгоритме при остром панкреатите [38,154,222,244]. Благоприятными клиническими эффектами энтерального питания при панкреонекрозе считают снижение частоты развития полиорганной недостаточности [233] и гнойных осложнений [157,237], в первую очередь, за счет нормализации моторики и восстановления барьерной функции слизистой [33,201,226].

Однако, по мнению Е.Е. Ачкасова и др. (2013) эффективность энтеральной нутритивной поддержки при ряде заболеваний превратила её в «модный тренд» в лечении острого панкреатита. Противники раннего энтерального питания, имеющие точку зрения [50], отличную от модного тренда использования при ОП раннего энтерального питания, полагают, что оно стимулирует секрецию ПЖ, тем самым, способствуя увеличению частоты образования кист и инфекционных осложнений со стороны, как железы, так и брюшинной клетчатки и не рекомендуют назначать его в ранних фазах ОП. Основой же лечения в этот период считают полное парентеральное питание, продолжительность которого зависит от тяжести заболевания [64,205,229] и составляет от 3 до 14 суток и более [132,248].

### **1.3.3. Энтеросорбция в коррекции СКН**

В условиях пареза кишечника при остром панкреатите особое значение приобретает зондовая декомпрессия желудочно-кишечного тракта [53,59, 106,146], особенно, для восстановления его моторики и борьбы с абдоминальным компартмент синдромом, являющимся предиктором неблагоприятного течения панкреатита [109]. Детоксикация и удаление токсичного кишечного содержимого является важным фактором снижения портальной и системной токсемии и бактериемии. Применяемая в настоящее время назоинтестинальная интубация зондами от 0,5 до 1,5 см создает оптимальные условия для декомпрессии и энтеросорбции – эффективным методе борьбы с хирургическим эндотоксикозом [56,201].

Альтернативой стандартной интраоперационной назоинтестинальной интубации может быть эндоскопическая установка в начало тощей кишки капиллярного назоинтестинального зонда малого диаметра - эндоскопическая капиллярная назоинтестинальная интубация (ЭКНИИ). В такой ситуации длительность введения суточной дозы раствора сорбентов возрастает прямо пропорционально уменьшению диаметра зонда. Постановка капиллярного



зонда возможна в случаях отсутствия необходимости тотальной декомпрессии тонкой кишки, или в случаях, когда достаточно только декомпрессия желудка [201].

По эффективности 3–5 сеансов ЭС равны сеансу гемосорбции [135,163] и зависят от типа сорбента. Наибольшую клиническую эффективность доказали пектин представляющие собой энтеросорбенты, стимуляторы моторики кишечника, антисептики и нутриенты. Для обогащения нутритивных свойств пектины применяют вместе с глутамином [170,201]. Их используют для нутритивной поддержки при критических состояниях в хирургии и травматологии, при синдроме гиперметаболизма-гиперкатаболизма [109,135].

Особое значение имеет бактерицидное действие пектинов, что было использовано при лечении кишечных инфекций [120,170]. Применению энтеросорбентов при панкреонекрозе посвящено незначительное количество работ, имеющих противоречивые данные об эффективности [201], что, на наш взгляд, связано с различием в тяжести больных и сроках начала лечения.

Таким образом, из данных литературы мы видим, что ведущая патогенетическая роль в развитии ПОН и гнойных осложнений панкреонекроза принадлежит элементам синдрома кишечной недостаточности. При этом, успешная коррекция звеньев СКН позволяет значительно улучшить результаты лечения данной категории больных. При этом остаются спорными вопросы необходимости ранней антибактериальной терапии острого панкреатита, целесообразности проведения «тотальной» энтеральной поддержки у таких больных, а также неосвещёнными являются аспекты непереносимости питательных смесей. Кроме того, немногочисленными являются исследования в области применения энтеросорбции у больных панкреонекрозом в ранние сроки заболевания. Остаётся неизученной эффективность каждого из направлений профилактики инфицирования панкреонекроза с позиций СКН, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований в данной области.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

### **2.1. Клиническая характеристика больных**

#### **2.1.1. Общая характеристика больных панкреонекрозом**

Работа основана на проспективном анализе результатов лечения 158 больных панкреонекрозом, находившихся на лечении в хирургических отделениях ГУЗ «СГКБ №2 им. В.И. Разумовского», ГУЗ «СГКБ №6 им. акад. В.Н. Кошелева», ГУЗ «СГКБ №8» в период 2009-2014 годов, а также лабораторной оценке уровня ЛПС и LBP у 20 добровольцев (практически здоровых людей). Поведение исследования одобрено локальным этическим комитетом «Медицинского университета «Реавиз».

#### **2.1.2. Формирование групп исследования**

В соответствии с поставленными задачами формировался дизайн исследования. Больные панкреонекрозом составили три группы исследования – основную и две группы сравнения. Критериями включения в первую группу сравнения (113 больных) было наличие деструктивного панкреатита, требовавшего выполнения лапароскопического дренирования брюшной полости в ранние сроки госпитализации с момента заболевания (до 2 суток). 2-ю группу сравнения составили 24 больных панкреонекрозом, госпитализированных в поздние сроки с момента заболевания (7 и более суток), имевших картину абдоминального сепсиса.

Основную группу составили 23 больных панкреонекрозом, в лечении которых активно применялись разработанные нами принципы коррекции синдрома кишечной недостаточности. В соответствии с задачами исследования сформированы критерии исключения:

- билиарная природа заболевания (холедохолитиаз или острый деструктивный холецистит, не сам факт холелитиаза);
- наличие у больного исходного иммунодефицита (ВИЧ), хронического вирусного гепатита, цирроза печени;

- возраст старше 60 лет;
- тяжелая сопутствующая сердечно-сосудистая патология;
- поступление больного позднее 2 суток с момента заболевания при отсутствии абдоминального сепсиса.

Дизайн исследования формировался с целью непосредственного изучения фазности течения синдрома кишечной недостаточности при остром панкреатите (динамике уровня эндотоксина и липополисахаридсвязывающего белка), при этом исключенные клинические ситуации, согласно литературным данным, самостоятельно могут являться причинами развития элементов синдрома кишечной недостаточности, что продиктовало необходимость разработки вышеуказанных критериев исключения из исследования.

Распределение больных по полу и возрасту в группах представлено в табл 1.

Таблица 1

#### Возрастной и половой состав исследуемых групп

Оцениваемый признак		Группа, n		
		основная, 23	1-я сравнения, 113	2-я сравнения, 24
пол	мужчины, n,	18	85	16
	женщины, n,	5	28	8
возраст		42±5,5	37±6,8	40±3,4

С целью наглядности распределение больных по половому и возрастному составу в группах представлено на диаграммах (рис.1,2).

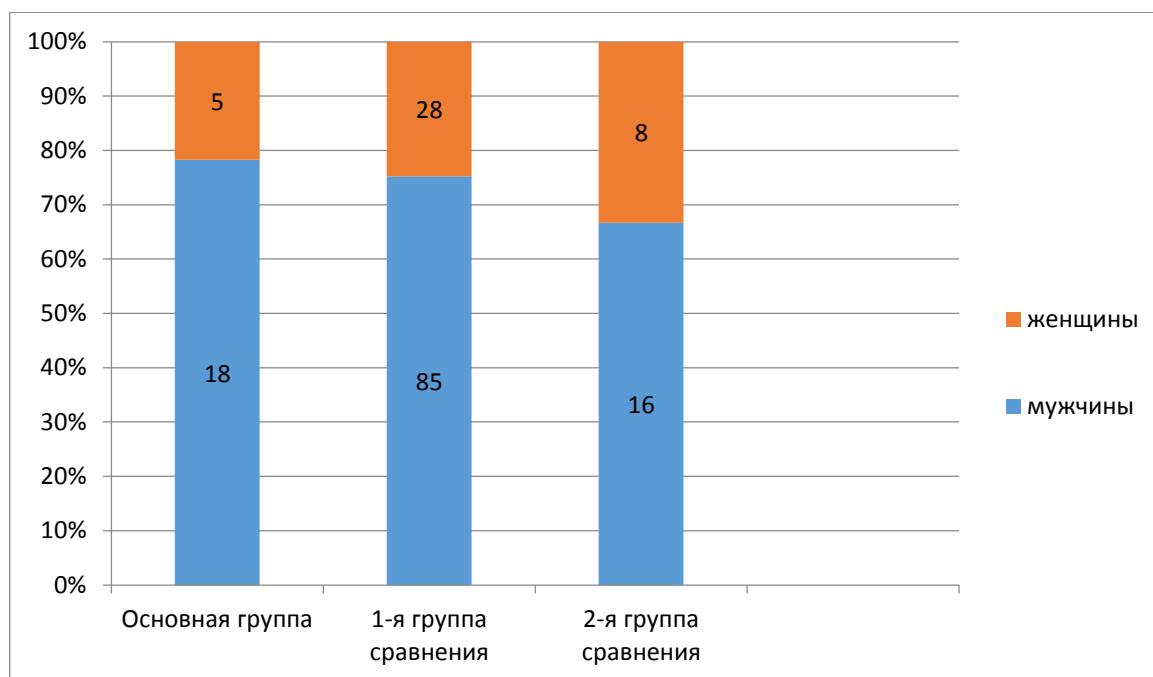


Рисунок 1. Половой состав исследуемых групп

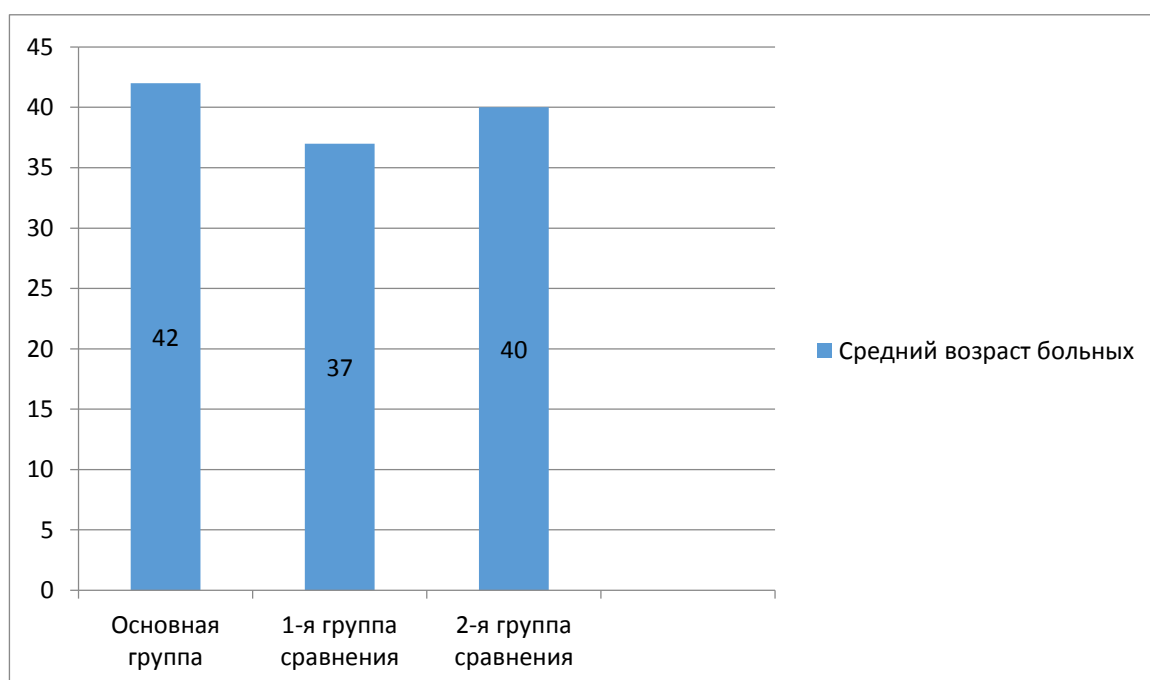


Рисунок 2. Возрастной показатель больных в исследуемых группах

Из представленных данных видно, что достоверных различий возрастного состава групп не наблюдалось, при этом мужчины составили большинство больных в каждой группе.

В 142 (90%) случаях пусковым моментом заболевания явилось злоупотребление алкоголем, в 8 (5%) – случаях переедание, в 8 (5%) – анамнестически этиологический фактор чётко установить не представилось возможным.

## **2.2. Характеристика проводимого лечения в группах**

### **2.2.1. Общая характеристика медикаментозной терапии панкреонекроза**

Медикаментозная поддержка больных проводилась на всем протяжении госпитализации. В ранние сроки заболевания все больные основной группы и 1-й группы сравнения получали адекватную инфузионную дезинтоксикационную терапию (растворы коллоидов и кристаллоидов, «Реамберин»), антисекреторную терапию (платифиллин, квамател, омепразол, препараты соматостатина), эмпирическую антибактериальную терапию с учетом предполагаемого спектра возбудителей (цефалоспорины 3-4 поколения, аминогликозиды, фторхинолоны 2-3 поколений, метронидазол), спазмолитическую, противовоспалительную и обезболивающую терапию (дротаверин, папаверин, анальгин, кеторолак) в хирургическом отделении, при согласовании объёма инфузии с врачом анестезиологом-реаниматологом или в ПИТ, где при необходимости проводилась катетеризация центральных вен, инотропная поддержка, кислородотерапия или проведение ИВЛ.

При развитии гнойных осложнений проводили соответствующую коррекцию инфузионной и антибактериальной терапии на резервные группы препаратов с учетом результатов посевов на чувствительность к антибиотикам.

### **2.2.2. Общая характеристика хирургических методов лечения больных**

Как ведущий хирургический этап лечения, 100% больным основной группы и 1-й группы сравнения выполнялось лапароскопическое дренирование брюшной полости. Больные 2-й группы сравнения в связи с обширностью поражения оперированы открытым способом. При технической

интраоперационной возможности проводили НИИ или установку питательного зонда в тощую кишку.

Кроме того, в 1-й основной группе при нарастании эндогенной интоксикации в связи с обширным некрозом поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки 3 больных (погибших впоследствии от полиорганной недостаточности) оперированы открыто.

При формировании гнойных осложнений панкреонекроза выполнялось вскрытие гнойников под общим обезболиванием с выполнением в последующем программированных санаций брюшной полости и забрюшинной клетчатки.

### **2.3. Нутритивная поддержка больных панкреонекрозом**

Ключевым моментом в комплексном лечении данной категории больных считали эндоскопическую установку назоеюнального зонда для проведения энтерального питания и начало раннего энтерального кормления. Сроком начала нутритивной энтеральной поддержки считали 2-4 сутки заболевания, при уменьшении явлений пареза, возобновления перистальтики и уменьшении застойного отделяемого по назонастральному зонду.

В своей практике мы использовали стандартные (заводские) назоеюнальные зонды для эндоскопически-ассистированной установки (рис.3).

В начале манипуляции получали согласие больного с дальнейшим объяснением необходимости данной процедуры, согласно протоколу исследования, утвержденному локальным этическим комитетом Медицинского университета «Реавиз». Далее больной доставлялся в кабинет фиброэзофагогастродуоденоскопии.



Рисунок 3. Общий вид набора для энтерального питания

В условиях эндоскопического кабинета проводится установка зонда в начальный отдел тощей кишки через канал фиброгастродуоденоскопа (рис.4).



Рисунок 4. Установка зонда через фиброгастродуоденоскоп с дальнейшим выведением зонда через носовые ходы



Рисунок 5. Назоюнальный зонд установлен

В дальнейшем проводили инфузию питательных смесей и осуществляли мероприятия по уходу за зондом. В медико-экономических условиях работы больницы скорой медицинской помощи выбор смеси для энтеральной поддержки ограничен средствами, имеющимися в арсенале ЛПУ на момент лечения конкретного больного. В своей работе мы применяли следующие питательные смеси: «Берламин<sup>®</sup> Модуляр», «Нутризон», «Фрезубин оригинал с пищевыми волокнами».

Сроки нахождения зонда варьировали в соответствии с тяжестью течения патологического процесса от 5 до 27 суток.

## **2.4. Методы коррекции синдрома кишечной недостаточности при панкреонекрозе**

### **2.4.1. Характеристика препарата ФИШант-С<sup>®</sup>**

С учетом текущей оценки полученных результатов лечения и изучения динамики уровня эндотоксина при панкреонекрозе, а также активно развивающегося в последние годы направления энтеросорбции, мы сочли



необходимым изучить течение СКН при панкреонекрозе на фоне проведения энтеросорбции, а также оценить эффективность энтеросорбции в коррекции проявлений энтеральной недостаточности при развитии непереносимости питательных смесей.

С учетом накопленных литературных данных доступным и эффективным средством в коррекции СКН является препарат ФИШант-С® (разрешение Минздрава России №77.99.23.3.У.11600.10.06; санитарно-эпидемиологическое заключение Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека № 77.99.03.003.Т.002070.10.06 от 31.10.06 о соответствии государственным санитарно-эпидемиологическим правилам и нормативам; Свидетельство о государственной регистрации №RU.77.99.11.003.Е.021389.06.11 от 20.06.11). Препарат выпускается компанией «Пента Мед» ([www.pentamed.ru](http://www.pentamed.ru). Москва, Россия).

Энтеросорбент ФИШант-С® представляет совершенно новый инновационный класс активных энтеросорбентов, созданных на основе нанотехнологий в виде композиции биологически инертных компонентов – белого масла (специально выделенная узкая фракция вазелинового масла высокой степени очистки) и пребиотиков (пектина и агара-агара) в форме сложной капсулированной микроэмульсии. Каждая мицелла устроена следующим образом: внутри микрокапсулы из пектина и агар-агара (полисахаридной мембраны) с внешним диаметром менее 0,01 мкм находится белое (вазелиновое) масло. Вследствие того, что энтеросорбент ФИШант-С® – это эмульсия, состоящая из огромного числа таких микрокапсул, он с одной стороны обладает избыточной поверхностной энергией, с другой – термодинамически устойчив (не разрушается) в кислой и щелочной средах. При повышении температуры или при охлаждении он активизирует многочисленные ферментативные системы организма, принимает участие в

активном поглощении (сорбции) из химуса различных химических субстратов. Высокая клиническая эффективность и полное отсутствие осложнений при лечении энтеросорбентом ФИШант-С® объясняется абсолютно нейтральными для организма компонентами (вазелиновое масло, яблочный пектин и агар-агар морских водорослей).

Типовая упаковка препарата представлена на рис.б.

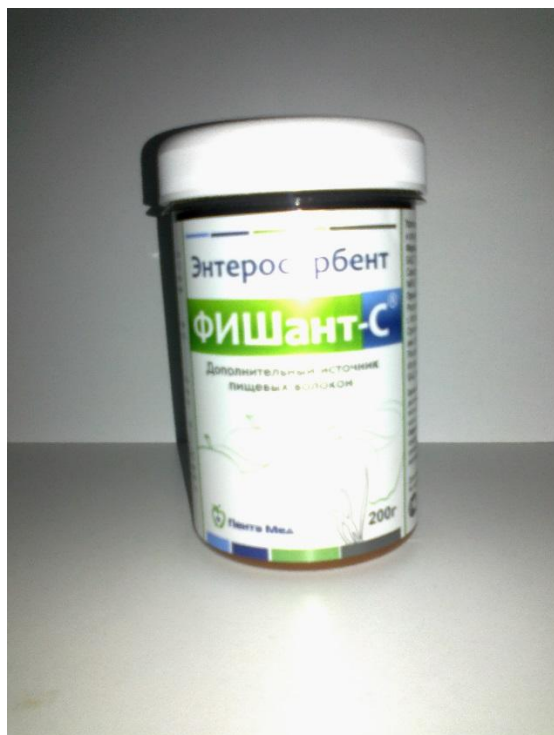


Рисунок б. Типовая форма выпуска препарата

Энтеросорбент ФИШант-С® после приёма смешивается с химусом и покрывает тонкую кишку пленкой. Далее с помощью двух механизмов действия (пассивного и активного) временно (на 24–26 ч) блокируется обратное всасывание желчных кислот, прерывается их энтерогепатическая циркуляция.

Параллельно с этим осуществляется активное связывание сорбентом эндотоксина.

Первый механизм (пассивный) – тонкая пленка микроэмульсии препятствует всасыванию желчных кислот и эндотоксина в стенке тонкой кишки.

Второй механизм (активный) – ФИШант-С® хорошо поглощает желчные кислоты и их комплексы с эндотоксином: они легко переносятся через пектино-агаровую (полисахаридную) мембрану мицеллы энтеросорбента, растворяются в вазелиновом масле и внутри микрокапсулы вместе с кишечным содержимым транспортируются в толстую кишку, где органично встраиваются в физиологический метаболический каскад с неизменным участием ферментов микрофлоры [109].

#### **2.4.2. Методика установки зонда для энтеросорбции**

С учетом структурных свойств используемого энтеросорбента (эмульсия) и незначительного диаметра энтерального зонда для проведения энтеросорбции мы сочли необходимым проводить эндоскопически-ассистированную установку типового энтерального питательного зонда (рис.7).



Рисунок 7. Стандартный питательный зонд (125 мм)

Для этого производили эндоскопическую установку питательного зонда по описанной ранее методике и далее использовали его в качестве проводника (по типу Сельдингера) с последующей установкой типового дуоденального зонда с обрезанием «кончика» (рис. 8) и формированием от одного до трёх (в

зависимости от типа телосложения) дополнительных боковых апертур с целью улучшения дренажных свойств зонда.



Рисунок 8. Вид торца питательного зонда

Контроль осуществляли при рентгеноскопии.



Рисунок 9. Вид установленного зонда (проводник в процессе удаления)

### 2.4.3. Проведение энтеросорбции

Описанную ранее манипуляции провели у 23 больных основной группы в течение суток с момента поступления, неудач при установке не наблюдали. Уже с первых суток до начала энтерального питания осуществляли введение эмульсии из 100 г препарата ФИШант-С® о и 100 мл 5% раствора глюкозы в назоеюнальный зонд 4 раза в сутки, оставляя зонд открытым. С учетом

имеющихся результатов определения уровня эндотоксина в 1-й группе сравнения считали данной дозировки достаточной. Нутритивную поддержку осуществляли при отсутствии ретроградного сброса по установленному зонду. С началом энтерального питания введение энтеросорбента осуществляли через 1 час после завершения введения смеси, ввиду доказанного нами усиления проявлений СКН при развитии элементов непереносимости кормления (см. Главу 3). Энтеросорбцию проводили в течение всего срока зондового питания, при выписке больным рекомендовали проведение энтеросорбции по методике клиники В.С. Савельева – ФИШант-С® 1- 2 раза в неделю по 200 г (4 – 12 месяцев).

## **2.5. Методы определения тяжести состояния больных**

Формирование групп сравнения при панкреонекрозе является достаточно тяжёлой задачей. С учетом индивидуальных особенностей течения заболевания, по мнению А.Д. Толстого, хирург занимается лечением «не панкреатита, а панкреатитов». Несмотря на это, мы всё-таки можем выделить определенные категории в общей массе больных. В нашем исследовании все больные имели «тяжёлый панкреатит».

Признаки, характерные для тяжёлого ОП, следующие [114]:

### **а) клинические:**

- перитонеальный синдром;
- нестабильная гемодинамика - тахи- ( $>120$  в 1мин) или брадикардия ( $<60$  в 1мин); снижение систолического АД ниже 100 мм.рт.ст.;
- олигурия (менее 250мл за последние 12 часов);
- энцефалопатия (заторможенность или возбуждение, делирий);
- наличие "кожных" симптомов (гиперемия лица, мраморность и др.);

### **б) общий анализ крови:**

- гемоглобин выше 150г/л;
- лейкоцитоз выше  $14 \times 10^9$ /л;

### **в) биохимический анализ крови:**

- глюкоза выше 10 ммоль/л;

– мочевины выше 12 ммоль/л;

г) ЭКГ

– ишемия миокарда или выраженные метаболические нарушения.

Определяющим моментом в развитии тяжелого состояния оценке тяжести состояния больного острым панкреатитом на ранних сроках является объём поражения ткани поджелудочной железы. При этом, необходимо отметить, что тяжесть состояния больного в настоящее время большинство исследователей рекомендуют объективизировать с помощью различных интегральных шкал, ввиду вклада в определения тяжести состояния не только самого заболевания, но и имеющейся сопутствующей патологии. С учетом формирования дизайна исследования и ретроспективного анализа показателей исхода заболевания (клинических данных, данных УЗИ, КТ, интраоперационных данных и результатов аутопсии) оценку тяжести СКН проводили в зависимости от объёма поражения поджелудочной железы.

Таблица 2

Характер поражения поджелудочной железы в группах

Тип поражения поджелудочной железы	Число больных	
	1-я группа сравнения	основная
мелкоочаговое	43	8
крупноочаговое	44	11
тотально-субтотальное	26	4
итого	113	23

Графическое соотношение тяжести поражения поджелудочной железы в группах представлено на диаграмме (рис 10.)

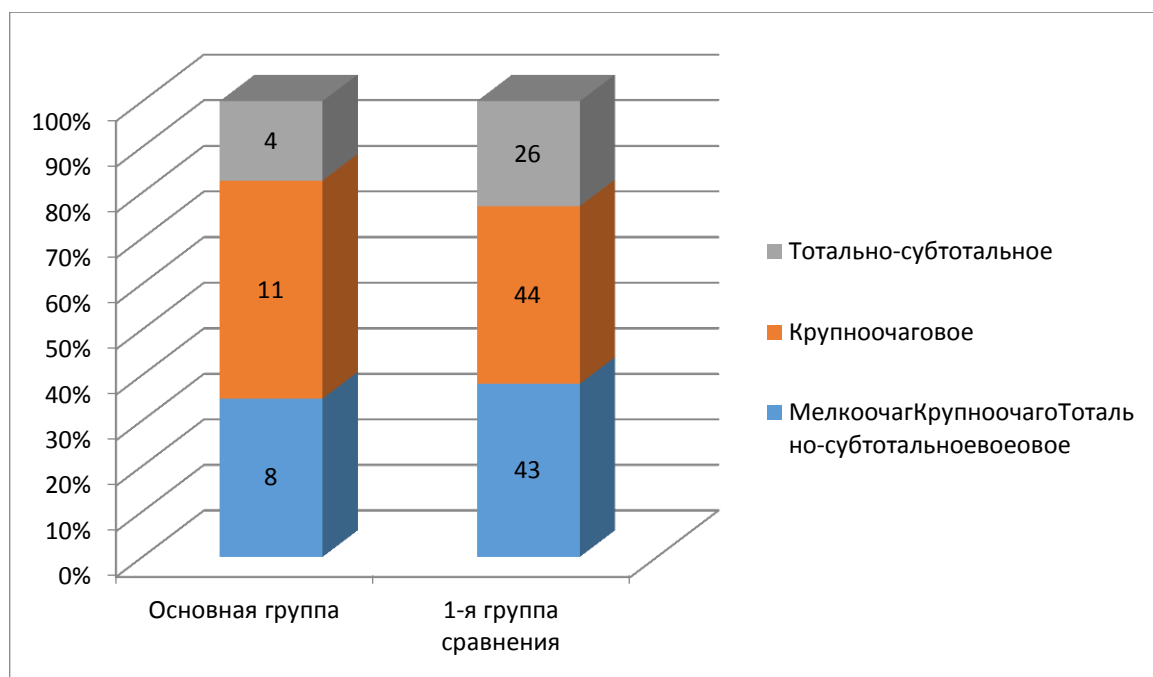


Рисунок 10. Соотношение тяжести поражения поджелудочной железы в группах сравнения

Как наглядно видно из представленных данных, достоверных различий в тяжести поражения поджелудочной железы в группах нет отмечено.

При развитии гнойно-септических осложнений заболевания ведущим фактором, определяющим тяжесть больного и прогноз, является тяжесть проявлений явлений ССВР. Поэтому, для клинической оценки различий проявлений СКН при развитии гнойных осложнений проводили сравнение общего состояния больных по шкале SOFA а также по степени выраженности проявлений системного воспаления. Оценка органной недостаточности SOFA (Sepsis-related Organ Failure) является балльной шкалой для оценки полиорганной недостаточности у больных с септическим синдромом, находящихся на интенсивной терапии. Эта шкала была создана для быстрого расчета и описания ряда осложнений у больных в критическом состоянии. Шкала больше предназначена для быстрого подсчета баллов и описания ряда осложнений, чем для прогноза исхода заболевания. Она была разработана Рабочей Группой по проблемам сепсиса Европейского Общества Медицины Критических Состояний и доказала свою высокую информативность во многих

исследованиях. Шкала имеет ряд преимуществ перед золотым стандартом шкальной оценки тяжести (APACHE II), во-первых, ввиду меньшего количества показателей, а также ввиду возможности динамической оценки тяжести состояния больного. Параметры шкалы SOFA представлены на рис.11.

Расчетные значения определяли с помощью доступной в сети Интернет html-файла по адресу <http://criticare.chat.ru/s-003.html> (дата обращения 10.12.2015).

CRITICARE.chat.ru

переводные статьи и обзоры по анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, текущие зарубежные гайдлайны

<< вернуться на главную ... CRITICARE.chat.ru ... анестезиология и реаниматология

### SOFA

(Sepsis-related Organ Failure Assessments Score / Sequential Organ Failure Assessment)

<p>Дыхательная система</p> <p><input type="text" value="0"/></p>	<p>Коагуляция</p> <p><input type="text" value="0"/></p>
<p>Сердечно-сосудистая система</p> <p><input type="text" value="0"/></p>	<p>Нервная система - Шкала Глазго (Help)</p> <p><input type="text" value="0"/></p>
<p>Печень (билирубин)</p> <p><input type="text" value="0"/></p>	<p>Почечная (Креатинин или диурез)</p> <p><input type="text" value="0"/></p>
<p>Общий балл SOFA = <input type="text" value="0"/> <input type="button" value="Очистить"/></p>	

Рисунок 11. Оболочка программы для расчета с датой доступа

Тяжесть системной воспалительной реакции определяли согласно критериям диагностики сепсиса и классификации ACCP\SCCM(1992), представленным ниже.

**Синдром системной воспалительной реакции (SIRS)** – системная реакция организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.) характеризуется двумя или более из



следующих признаков: – температура  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  или  $\leq 36^{\circ}\text{C}$  – ЧСС  $\geq 90/\text{мин}$  – ЧД  $> 20/\text{мин}$  или гипервентиляция ( $\text{PaCO}_2 \leq 32\text{мм.рт.ст.}$ ) – Лейкоциты крови  $> 12 \times 10^9 /\text{мл}$  или менее  $4 \times 10^9 /\text{мл}$

**Сепсис** – синдром системной воспалительной реакции на инвазию микроорганизмов. Наличие очага инфекции и 2-х или более признаков синдрома системного воспалительного ответа.

**Тяжелый сепсис** – сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипотензией, нарушениями тканевой перфузии. Проявлением последней, в частности, является повышение концентрации лактата, олигурия, острое нарушение сознания.

**Септический шок** – тяжелый сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии, и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов.

**Синдром полиорганной дисфункции (ПОН)** – дисфункция по 2 и более системам.

**Рефрактерный септический шок** - сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию, применение инотропной и вазопрессорной поддержки.

## **2.6. Характеристика лабораторных методов определения тяжести синдрома кишечной недостаточности**

Определение уровня липополисахаридов проводили с помощью LAL-теста (хромогенный тест) набора реактивов (НТ302) Hycult Biotech, Голландия. LBP методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием набора реактивов (НК315-02) Hycult Biotech, Голландия. Забор крови в основной группе и определение исследуемых показателей проводили при поступлении больного и далее ежедневно до 10 суток при положительной динамике заболевания и 14 суток при тяжелом течении процесса, т.е., срока формирования гнойников. Во 2-й группе сравнения исследования проводили

только при поступлении. Полученные показатели оценивали в сопоставлении с клиническими проявлениями заболевания.

## 2.7. Методы статистического исследования

Статистическую обработку результатов проводили вариационно-статистическим методом с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2013, а также пакет Mathcad 14.0. на IBM PC/AT «Pentium-IV» и «iCore 7» в среде Windows XP и Windows 7.

По результатам анализа распределений значений изучаемых признаков принимали нулевую (распределение исследуемого признака в генеральной совокупности соответствует закону нормального распределения) или альтернативную (распределение исследуемого признака в генеральной совокупности не соответствует закону нормального распределения) гипотезы распределения признака. Нулевую гипотезу отвергали при 95%-ном ( $p < 0,05$ ). Для изученных количественных параметров определяли минимальное (Min) и максимальное (Max) значения, среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m), стандартное отклонение (s), медиану (Me), 25 и 75%-ные процентиля.

Для определения значимости различий между исследуемыми признаками использовали параметрические и непараметрические методы статистики (t-критерий Стьюдента – для количественных признаков и Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) для качественных признаков. Из непараметрических методик использовался критерий U-критерия Манна-Уитни, для оценки малых групп критерий Вилкоксона. При оценке динамики лабораторных показателей выраженности СКН в группе применяли дисперсионный анализ повторных измерений. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Результаты изучения динамики уровня эндотоксина и LBP в группах сравнения

Оценку уровня эндотоксина в плазме крови у больных проводили ретроспективно в зависимости от течения и исхода заболевания.

Результаты изучения исследованного показателя представлены в табл.3.

Таблица 3

Динамика содержания LPS сыворотки больных групп сравнения

Исход заболевания, число больных, n	Срок заболевания - сутки, концентрация эндотоксина Ед/мл								
	1	2	3	4	5	6	7	8-10	11-14
выздоровление, (n=68)	0,78± 0,04	0,68± 0,12	0,57± 0,18	0,54± 0,14*	0,54± 0,09*	0,48± 0,09	0,45± 0,08	0,45± 0,08	0,36± 0,08*
развитие гнойных осложнений, (n=40)	0,74± 0,08	0,88± 0,14	0,92± 0,32	1,1± 0,24**	0,94± 0,28	1,02± 0,44	1,1± 0,32	1,3± 0,24	1,3± 0,4
летальный исход до развития гнойно-септических осложнений, (n=5)	0,9± 0,4	1,1± 0,17	1,5± 0,34	1,6± 0,24**	2,1± 0,34	1,6± 0,43	-	-	-
позднее поступление с гнойными осложнениями, (n=24)	1,38±0,47								
нормальные значения, (n=20)	0,25±0,064								

\*\* - (p<0,05) различия достоверны с показателями соответствующих суток неблагоприятного исхода

\*- (p<0,05) различия достоверны с показателями соответствующих нормальными значениями

С целью наглядности отражение динамики ЭТ в группе представлено на диаграмме (рис. 12).

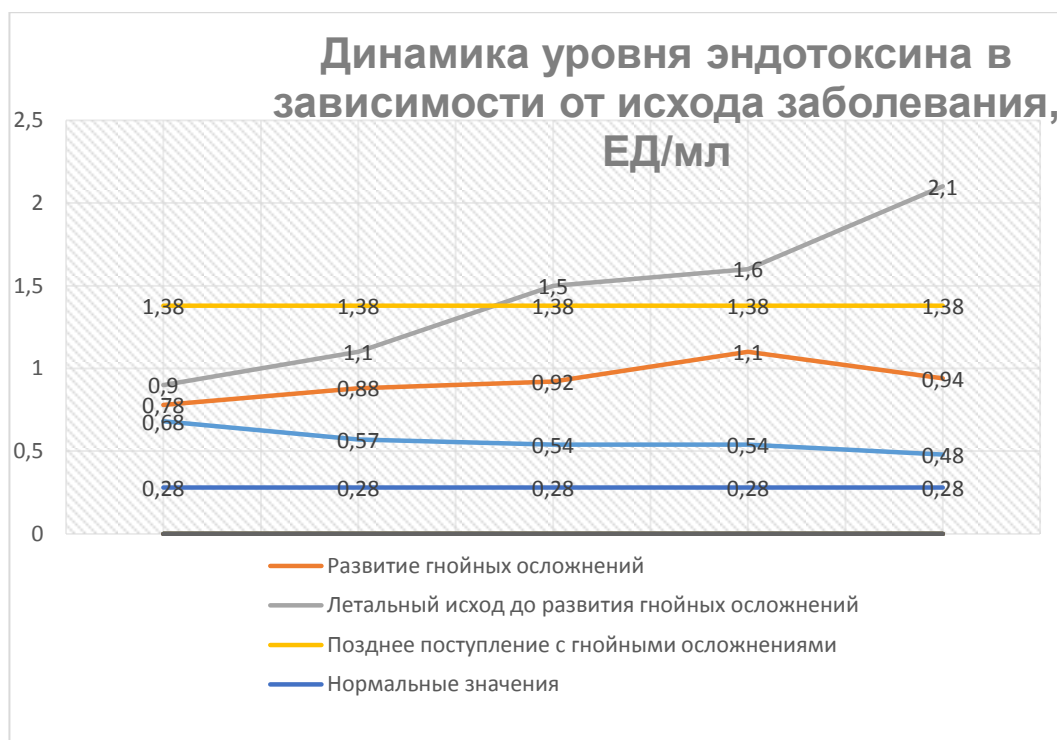


Рисунок 12. Динамика изменения уровня эндотоксина в группах сравнения в сопоставлении с исходом заболевания

Из представленных данных мы видим, что избыточная бактериальная транслокация (повышение уровня плазменного эндотоксина) отмечается с самого начала заболевания, что говорит о том раннем инфицировании панкреонекроза. Уровень плазменного экзотоксина даже при нетяжелом течении процесса с самого начала заболевания остается достоверно выше нормальных значений и сохраняется до момента клинического выздоровления.

При этом, уже с 4-х суток отмечается достоверное нарастание концентрации ЛПС в группе больных, впоследствии имевших гнойные осложнения. При этом источником эндотоксемии, с нашей точки зрения, служит не только кишечник, моторика которого частично восстанавливается к исходу первой недели заболевания, а некротическая парапанкреатическая клетчатка, служащая благоприятной питательной средой.

Уровень ЛПС при неблагоприятном течении панкреонекроза достоверно не отличался от уровня группы сравнения и прогрессивно возрастал с

усугублением полиорганной недостаточности. Данные больные погибали в течение недели с момента заболевания несмотря на интенсивную терапию.

Массивная эндотоксемия является непосредственной причиной развития каскада процессов системного воспаления, в котором важнейшим звеном является связывание ЛПС с LBP.

Динамика содержания липополисахарид-связывающего белка в группах представлена в табл. 4.

Таблица 4

## Динамика уровня LBP в группах сравнения

Исход заболевания, число больных, n	Срок заболевания- сутки, концентрация LBP нг/мл								
	1	2	3	4	5	6	7	8-10	11-14
выздоровление, (n=68)	76± 9,5	74± 24,5*	58± 17,6*	56± 19*	50± 35,6*	43± 48,7*	23± 36,8	23± 32,8	22± 8,9
развитие гнойных осложнений, (n=40)	82± 7,7	97± 12,3	101± 24,5	105± 18,9**	123± 15,8**	154± 24,6	164± 32,5**	174± 41,6	181± 46,3
летальный исход до развития гнойно-септических осложнений, (n=5)	102± 12,4	143± 24,5	150± 35,6	152± 26,6	149± 34	151± 43,5	-	-	-
позднее поступление с гнойными осложнениями, (n=24)	154±67								
нормальные значения, (n=20)	14±9,5								

\* - (p<0,05) различия достоверны с показателями соответствующих суток неблагоприятного исхода

\*\* - (p<0,05) различия достоверны по отношению к предыдущему значению (дисперсионный анализ повторных измерений)

С целью наглядности, динамика уровня липополисахарид-связывающего белка представлена на диаграмме рис. 13.

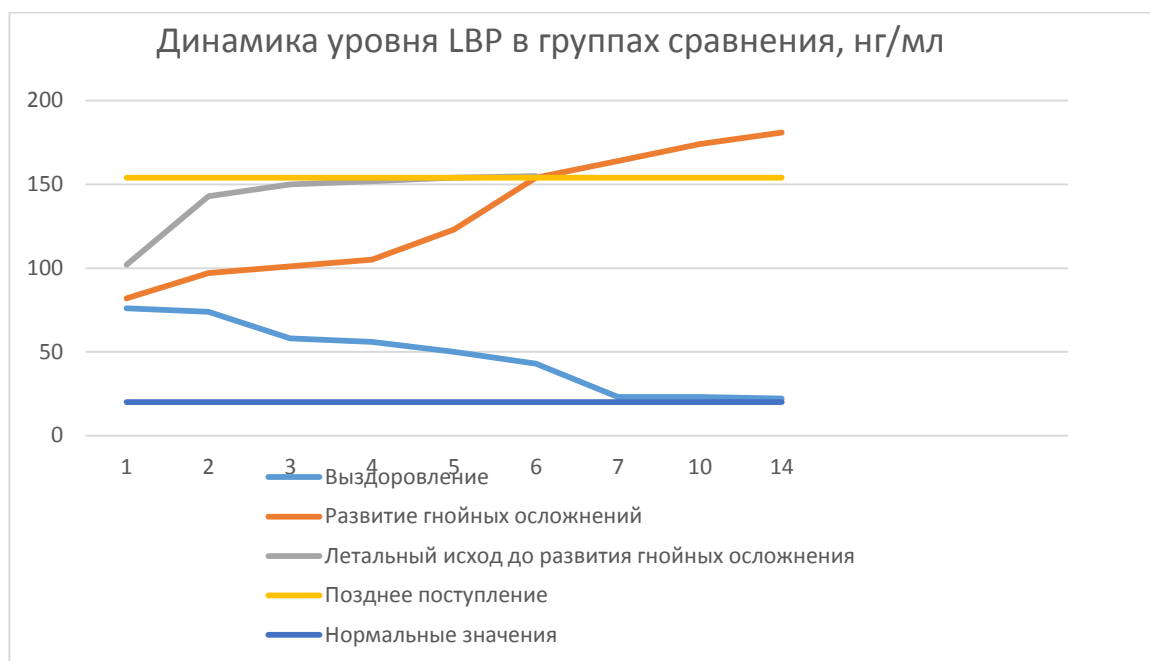


Рисунок 13. Динамика уровня LBP в группах сравнения

Из представленных данных отчетливо прослеживается нарастание концентрации LBP, как белка острой фазы воспаления. При этом, в случае крайне тяжелого течения заболевания отмечается более высокие значения LBP.

Как известно, стимулятором продукции липополисахарид-связывающего белка являются провоспалительные цитокины, продуцируемые макрофагами, которые, в свою очередь, усиливают продукцию цитокинов при образовании комплекса LPS-LBP с CD14. Таким образом, являясь с одной стороны основным нейтрализатором ЛПС, LBP одновременно стимулирует системный воспалительный ответ, формируя «порочный круг».

Ежедневное достоверное нарастание концентрации LBP с 4-х суток заболевания является прогностически неблагоприятным признаком в отношении развития гнойных осложнений и может в комплексе с

дополнительными методами визуализации быть использовано в качестве раннего предиктора формирования гнойника.

### 3.2. Клинико-лабораторная эффективность применения ранней энтеральной поддержки

#### 3.2.1. Исходы заболевания в 1-й группе сравнения

Нами проведено ретроспективное распределение больных групп сравнения по степени поражения поджелудочной железы, развитию гнойных осложнений и летальности (табл.5).

Таблица 5

#### Тяжесть поражения поджелудочной железы в 1-й группе сравнения

Тип поражения поджелудочной железы	Число больных, n	Гнойно-септические осложнения n, (%)	Летальность, n (%)	
			в связи с гнойными осложнениями	общая в группе
мелкоочаговое	43	0	0	0
крупноочаговое	44	19 (41%)	11 (25%)	11 (25%)
тотально-субтотальное	26	21 (80,7%)	13 (50%)	18 (69,2%)
итого	113	41 (36,3%)	24 (21,2%)	29 (25,7%)

Из данных таблицы отчетливо прослеживается увеличение летальности с увеличением объёма поражения поджелудочной железы, при этом при крупноочаговом панкреонекрозе гнойно-септические осложнения являются основной причиной летальности, в то время как при массивном поражении около трети больных погибает до развития гнойного процесса вследствие интоксикации и тяжелого системного воспалительного ответа, ещё треть больных умирает вследствие тяжёлого сепсиса и аррозивных кровотечений при развитии гнойных осложнений.

Характеристика больных 2-й группы сравнения и исходы течения заболевания представлены в табл.6.

Таблица 6

Характер поздних осложнений заболевания – 2-я группа сравнения

Объём гнойно-воспалительных изменений, найденных в ходе операции	Число больных, n	Летальность, n (%)
распространенный гнойный перитонит с минимальными изменениями парапанкреатической клетчатки	4	0
забрюшинная флегмона	8	5 (62,5%)
гнойный перитонит в сочетании с забрюшинным поражением	12	12 (100%)
итого	24	17 (71%)

Из данной таблицы видно, что при распространенном поражении тканей в сочетании с поздним поступлением наблюдается максимальная летальность.

В дальнейшем проводили оценку уровня липополисахаридов в сопоставлении с клинико-морфологической картиной заболевания.

### 3.3. Характеристика непереносимости энтерального питания

#### 3.3.1. Клиническая характеристика непереносимости энтерального питания

С самых ранних этапов использования энтерального зондового кормления в лечении больных панкреонекрозом мы сталкивались с фактом клинической регистрации непереносимости питательных смесей.

Под последним понимаем развитие тошноты, диарея, усиление сброса застойного содержимого по назогастральному зонду, в ряде случаев подобная клиническая ситуация сопровождалась гипернатриемией, гиперкальциемией, азотемией.

Окончательное решение о непереносимости конкретной питательной смеси принимали после коллегиальной оценки отсутствия фактов нарушения режима введения, дозировки смеси или правил ухода за зондом.



Из 113 больных те или иные клинические проявления непереносимости смеси зарегистрированы в 40 (35,3%) случаев.

Характер непереносимости в зависимости от вида питательной смеси представлен в табл. 7.

Таблица 7

## Характер непереносимости смеси

Симптом	Частота использования смеси, количество случаев непереносимости		
	«Берламин® Модуляр», 26	«Нутризон», 35	«Фрезубин оригинал с пищевыми волокнами», 51
вздутие живота	1	1	23
диарея	2	2	20
усиление эвакуаторных расстройств	1	1	5
азотемия	1	2	6
гипернатремия	2	-	2
гипергликемия	1	2	2

С целью наглядности характеристика проявлений непереносимости питательных смесей в группах исследуемых больных представлена на диаграмме (рис. 14).

Из представленных ниже данных мы видим, что явления непереносимости питательных смесей отмечены при использовании каждого препарата.

Однако, мы видим, что наибольшая частота непереносимости смеси, характеризующаяся теми или иными расстройствами моторики кишечника, отмечается при использовании препарат «Фрезубин», при этом при его применении у одного больного может наблюдаться несколько симптомов, при этом непереносимость препарата «Фрезубин», практически в 50% (25 случаев).

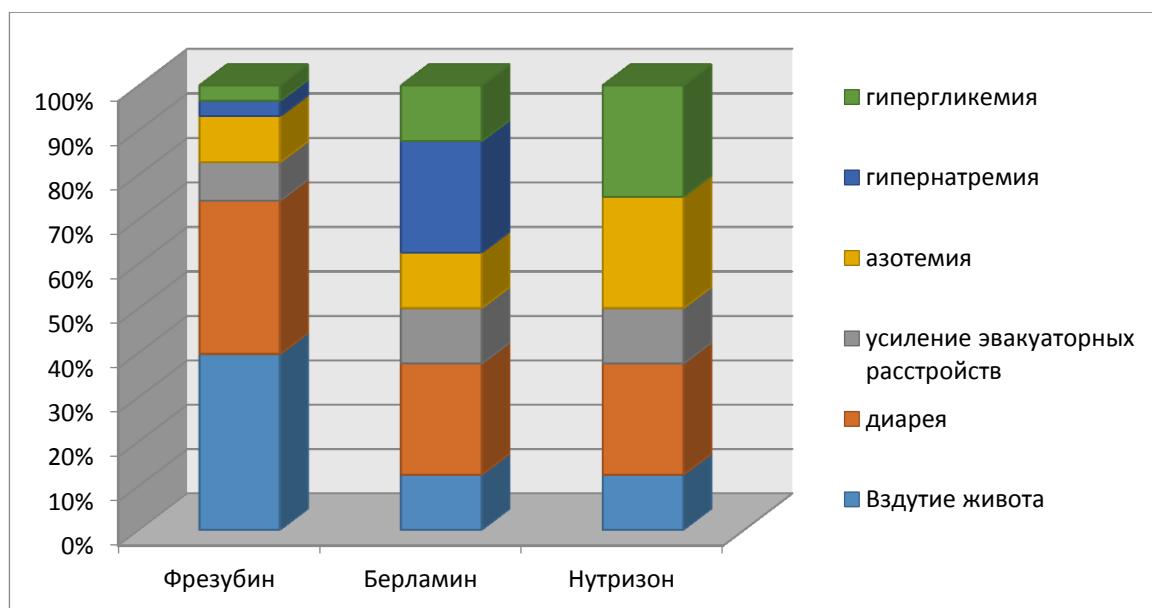


Рисунок 14. Структурное соотношение клинико-лабораторных проявлений непереносимости питательной смеси

Смесь «Нутризон» характеризовалась наибольшей переносимостью – 80%.

### 3.3.2. Лабораторная характеристика непереносимости энтерального питания

Развитие в первую очередь осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, на наш взгляд, не могло не отразиться на течении СКН.

С этой целью, мы оценили динамику ЭТ в 1-й группе сравнения в зависимости от характера усвоения смеси.

Нами ретроспективно оценён данный показатель отдельно среди больных мелкоочаговым панкреонекрозом, а также в группе крупноочагового панкреонекроза, среди пациентов, имевших и не имевших гнойно-септических осложнений.

Динамика уровня ЭТ представлена в табл. 8.

Уровень плазменного ЭТ в зависимости от переносимости энтерального питания в группе мелкоочагового панкреонекроза

Исход заболевания, наличие явлений непереносимости смеси, число больных, n	Срок заболевания - сутки, концентрация эндотоксина Ед/мл								
	1	2	3	4	5	6	7	8-10	11-14
выздоровление без развития гнойных осложнений, имевших эпизоды непереносимости (n=30)	0,78± 0,04	0,8± 0,1	0,8± 0,1	0,8± 0,14*	0,6± 0,1*	0,6± 0,1	0,5± 0,1	0,5± 0,15*	-
выздоровление без развития гнойных осложнений без эпизодов непереносимости (n=13)	0,8± 0,04	0,7± 0,22	0,6± 0,15	0,43± 0,15	0,4± 0,1	0,4± 0,1	0,4± 0,1	0,3± 0,1	-
нормальные значения, (n=20)	0,25±0,064								

\* - примечание - ( $p < 0,05$ ) различия достоверны с показателями соответствующих суток в сравниваемых подгруппах (критерий Манна-Уитни)

С целью наглядности динамика уровня липополисахарид-связывающего белка представлена на диаграмме (рис. 15).

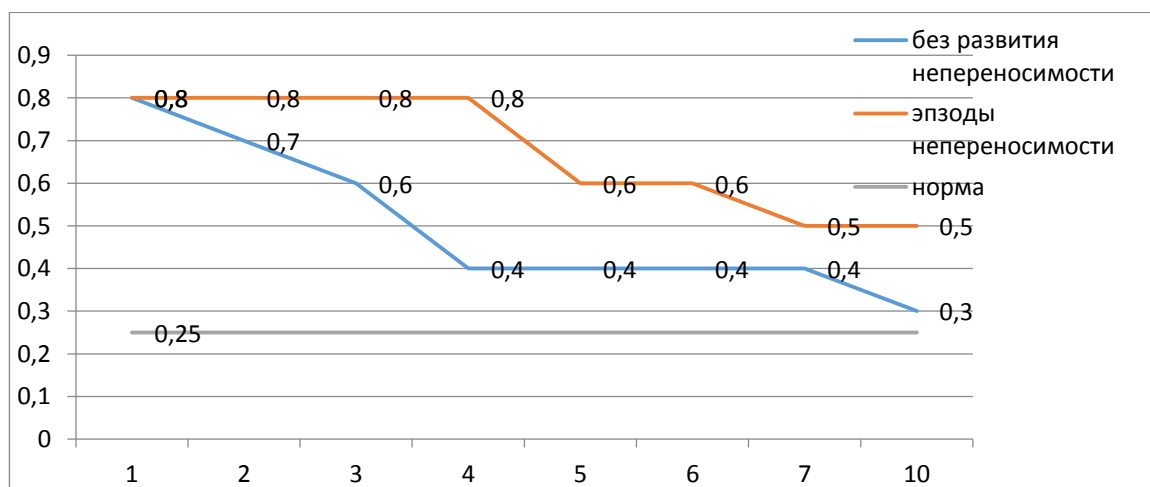


Рисунок 15. Динамика уровня плазменного ЭТ в зависимости от переносимости энтерального питания в группе мелкоочагового панкреонекроза

Из представленных данных мы видим, что острый панкреатит средней тяжести также характеризуется развитием СКН, начиная с первых суток заболевания, при этом несмотря на благоприятный исход, развивающаяся непереносимость энтерального питания поддерживает высокий уровень эндотоксиновой агрессии, сохраняющийся при купировании клинической картины заболевания.

### ***Клиническое наблюдение 1***

Больная П., 40 лет поступила в экстренном порядке через 12 часов с момента заболевания в 1-е ХО 6 ГКБ 09.03.2013 с жалобами на боль в верхних отделах живота, опоясывающего характера, тошноту, неоднократную рвоту, незначительно приносящую облегчение, содержимым тёмного цвета.

Из анамнеза выяснено, что накануне (после празднования Международного женского дня) обильно употребила в пищу жирные продукты после чего появились вышеуказанные жалобы. Больная нормостенического телосложения, повышенного питания ИМТ – 28,7 кг/м<sup>2</sup>.

При осмотре состояние больной расценено как тяжёлое, АД 120 и 80 мм рт.ст. PS 104 в 1 минуту, отмечается тахипноэ до 20 в 1 минуту, в лабораторных анализах отмечается повышение уровня амилазы крови до 1254 ЕД/л, АлАТ- 100 Ед/л, АсАТ- 96 Ед/л., пальпаторно определялась болезненность и локальный дефанс в эпигастрии, а также болезненность в нижних отделах живота.

При поступлении выполнено УЗИ брюшной полости, при котором отмечен отек в области головки поджелудочной железы до 41 мм, отмечено наличие свободной жидкости в области малого таза до 150 мл.

Начата базисная терапия панкреатита с включением антисекреторных препаратов. Установлен назогастральный зонд, мочевого катетер.

За время наблюдения состояние больной без динамики. Через 4 часа несмотря на уменьшение интенсивности боли в верхних отделах живота, сохранялась выраженная болезненность в подвздошных областях.

С учетом вышеизложенного у больной имел место ферментативный перитонит, в связи с чем выставлены показания к лапароскопическому дренированию брюшной полости.

Выполнено промывание желудка, больной первично направлен в кабинет эндоскопии, где установлен дополнительный стандартный назоеюнальный питательный зонд, отмечено эрозивное поражение гастродуоденальной слизистой.

Под наркозом осуществлено лапароскопическое дренирование брюшной полости с установкой 2-х дренажей.

В ходе исследования визуализированы множественные бляшки стеатонекроза, эвакуировано до 250 мл геморрагического экссудата (амилаза 1432 Ед/л). Дальнейшее лечение продолжено в ПИТ.

После выполнения лапароскопического дренирования отмечена явная положительная динамика состояния больной ввиду уменьшения клинико-лабораторных явлений интоксикации.

За время наблюдения по дренажам из брюшной отмечено поступление 350 мл отделяемого, которое к исходу 2-х суток приобрело серозный характер, при контрольном УЗИ жидкостных затеков не обнаружено, дренажи удалены.

Начиная со 2-х суток перед переводом в отделение хирургии начато зондовое кормление препаратом «Фрезубин».

Через 2 часа отмечен первый стул, который отмечали трижды в сутки после завершения эпизодов кормления.

К 5-м суткам больная самостоятельно удалила оба зонда, отказалась от их повторной установки, начато питание per os в рамках стола №5.

К 12-м суткам заболевания у больной наступило клинико-лабораторное выздоровление, и она была выписана с рекомендацией явки для сдачи контрольных анализов изучаемых показателей на 14 сутки.

Динамика уровня эндотоксина и LPS больной П., 40 лет представлена в табл. 9.

Динамика показателей больной П., 40 лет

Изучаемый показатель	Срок заболевания								
	1	2	3	4	5	6	7	10	14
ЭТ, (ЕД/мл)	0,88	0,72	0,7	0,65	0,65	0,65	0,6	0,5	0,44
LBP, (нг/мл)	36	50	65	50	44	30	30	25	16
Температура в вечернее время, °С	37,2	37,5	37,9	38,4	38,6	37,6	37,0	36,6	36,6
Лейкоциты (x10 <sup>9</sup> /л)	12,1	13,4	15,6	14,5	16,2	14,2	10,9	9,0	7,5

Из представленных данных видно, что у больной отмечается прогрессивное нарастание проявлений СКН. Однако, на фоне проведенного лапароскопического дренирования и успешной терапии «обрыва» отмечается стабилизация уровня ЭТ, при этом, с учетом развившейся непереносимости питательной смеси отмечается довольно высокий уровень LPS значительно выше нормальных значений и регистрируется на уровне 0,6-0,7 Ед/мл в дни развившейся непереносимости питательных смесей, практически превышая в 2 раза нормальные значения даже после клинического выздоровления. При этом, уровень LBP остается практически неизменным с момента поступления и плавно нормализуется к выздоровлению больной.

Данное клиническое наблюдение, подтверждает факт неблагоприятного влияния непереносимости энтерального питания при панкреонекрозе, подчеркивая необходимость коррекции энтеральной недостаточности у данной категории больных даже при благоприятном клиническом течении заболевания.

Далее представлена динамика уровня ЭТ у больных с более массивным поражением поджелудочной железы.

Уровень плазменного ЭТ в зависимости от переносимости энтерального питания в группе крупноочагового панкреонекроза

Исход заболевания, наличие явлений непереносимости смеси, число больных, n	Срок заболевания - сутки, концентрация эндотоксина Ед/мл								
	1	2	3	4	5	6	7	8-10	11-14
выздоровление без развития гнойных осложнений, не имевших эпизоды непереносимости (n=21)	0,78± 0,04	0,9± 0,1	0,8± 0,1	0,8± 0,14	0,6± 0,1	0,6± 0,1	0,5± 0,1	0,4± 0,2	0,4± 0,1**
выздоровление без развития гнойных осложнений, имевших эпизоды непереносимости (n=4)	0,8± 0,14	1,0± 0,2	0,8± 0,3	0,8± 0,25	0,75± 0,25	0,8± 0,24	0,65± 0,2	0,6± 0,3	0,5± 0,3**
развитие гнойных осложнений у больных, имевших эпизод непереносимости питания (n=16)	0,8± 0,03	0,9± 0,14	0,92± 0,3	1,1± 0,24*	1,1± 0,28	1,2± 0,44	1,1± 0,3	1,3± 0,3	1,4± 0,4*
развитие гнойных осложнений без эпизодов непереносимости (n=3)	0,8± 0,3	0,9± 0,3	0,92± 0,4	1,1± 0,3	0,94± 0,3	1,02± 0,4	1,1± 0,4	1,3± 0,24	1,2± 0,4
нормальные значения,(n=20)	0,25±0,064								

**Примечание** - \* - (p<0,05) различия достоверны по отношению к предыдущему значению (дисперсионный анализ повторных измерений)

**Примечание** - \*\* - (p>0,05) - отсутствие достоверных различий с нормальными значениями

С целью наглядности динамика уровня плазменного эндотоксина представлена на диаграмме (рис. 16).

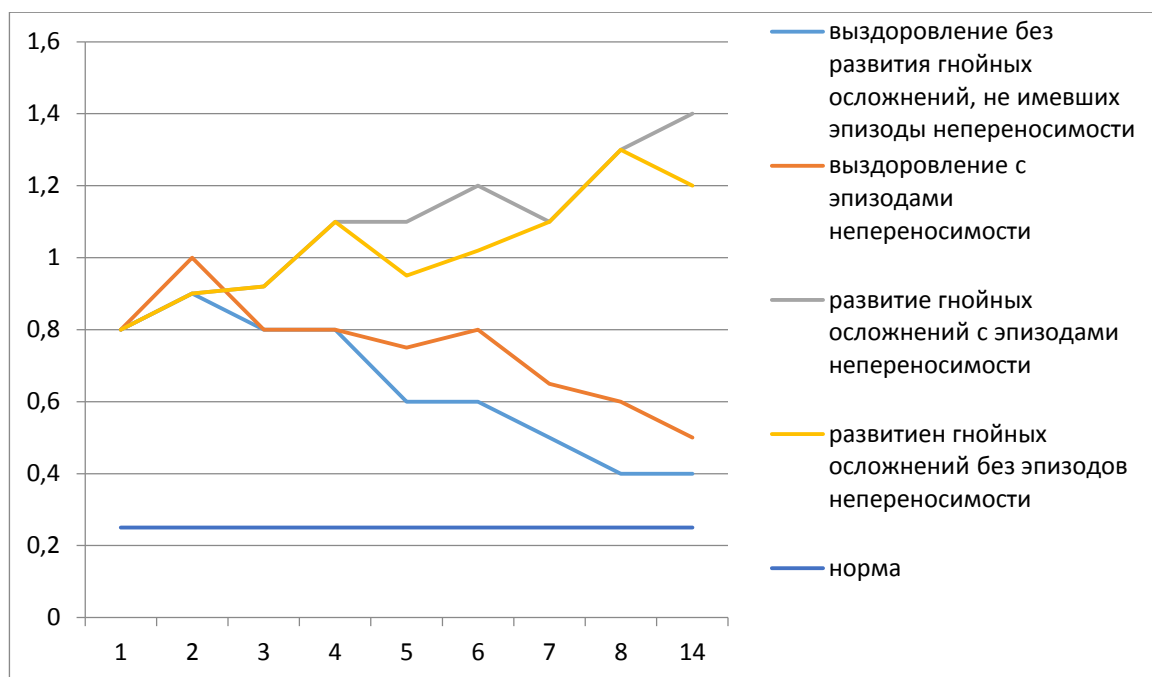


Рисунок 16. Динамика уровня плазменного ЭТ в зависимости от переносимости энтерального питания в группе крупноочагового панкреонекроза

Из представленных данных мы видим, что имеет место нарастание уровня ЭТ в группе больных, имевших эпизоды непереносимости энтерального питания, при достоверно не отличающихся значениях в начале заболевания.

При этом, достоверно отмечаем увеличение частоты гнойных осложнений при увеличении эпизодов непереносимости. В группе тотально-субтотального панкреонекроза выжившие больные в 100% имели гнойные осложнения.

Непереносимость питательной смеси зафиксирована в 7 случаях, при этом, 5 больных погибли до развития гнойных осложнений, связи с чем объективно оценить у них индивидуальную непереносимость энтерального питания не представлялось возможным. С нашей точки зрения, с учетом объема поражения ткани поджелудочной железы и брюшинной клетчатки, говорить о ведущей роли неэффективного энтерального питания в усилении СКН, приведшей к гнойным осложнениям, у данной категории больных считаем неправомерным. Однако, в дальнейшем мы сочли возможным оценить



динамику уровня эндотоксина при проведении энтеросорбции у данной категории больных.

### ***Клиническое наблюдение 2***

Больной Д., 36 лет поступил в экстренном порядке через 6 часов с момента заболевания в 1-е ХО 6 ГКБ 12.04.2015 с жалобами на боль в верхних отделах живота, опоясывающего характера, тошноту, неоднократную рвоту, незначительно приносящую облегчение, содержимым тёмного цвета.

Из анамнеза выяснено, что в течение 3 суток больной злоупотреблял алкоголем, после чего появились вышеуказанные жалобы. Больной гиперстенического телосложения ИМТ -34 кг/м<sup>2</sup>.

При осмотре состояние больного расценено как тяжёлое, АД 110 и 70 мм рт.ст. PS 96 в 1 минуту, отмечается тахипноэ до 22 в 1 минуту, в лабораторных анализах отмечается повышение уровня амилазы крови до 2084 ЕД/л, АлАТ- 140 Ед/л, АсАТ- 154 Ед/л.

Клинических данных за наличие у больного перитонита не отмечено. Больной поступил в ночное время, УЗИ при поступлении не выполнено. Начата базисная терапия панкреатита, учитывая явления интоксикации, объём инфузии согласован с врачом анестезиологом-реаниматологом. Установлен назогастральный зонд, мочевого катетер. За время наблюдения состояние с отрицательной динамикой через 6 часов после поступления при осмотре появилась реакция живота на пальпацию в нижних отделах. По НГЗ застойное отделяемое до 1,5 л, диурез составил 300 мл при инфузии 2,3 л, появились явления энцефалопатии (отсутствовала критика к собственному состоянию, высказывались желания покинуть стационар).

При контрольном УЗИ отмечается размытость контуров ПЖ, отек всей ПЖ, выпот в сальниковой сумке до 250 мл, выпот в свободной брюшной полости, инфильтрация парапанкреатической клетчатки.

С учетом вышеизложенного у больного имел место ферментативный перитонит, в связи с чем выставлены показания к лапароскопическому дренированию брюшной полости. Выполнено промывание желудка, больной первично направлен в кабинет эндоскопии, где установлен дополнительный назоеюнальный зонд, отмечено эрозивное поражение гастродуоденальной слизистой.

Под наркозом осуществлено лапароскопическое дренирование брюшной полости с установкой 3-х дренажей. В ходе исследования эвакуировано до 400 мл геморрагического экссудата (амилаза 2303 Ед/л).

Дальнейшее лечение продолжено в ПИТ, где начата энтеросорбция препаратом «ФИШант-С® о», антибактериальная терапия. По назоеюнальному зонду в течение первых суток регистрировалось поступление 500 мл кишечного отделяемого, на вторые сутки отделяемое прекратилось, по НГЗ сохранялось до 12-х суток заболевания.

За время наблюдения у больного отмечалась медленная положительная динамика, восстановление перистальтики на фоне энтеросорбции отмечено к 39-м суткам, начато энтеральное кормление препаратом «Фрезубин» с параллельной энтеросорбцией. Через 4 часа отмечен первый стул, который отмечали трижды в сутки после завершения эпизодов кормления. К 7-м суткам заболевания у больного клинически отмечается формирование инфильтрата, занимавшего верхние левые отделы живота, на КТ и контрольных УЗИ отмечается инфильтрация параколярной клетчатки слева, сохранение жидкости в сальниковой сумке до 150-200 мл.

У больного отмечаются ежедневные эпизоды гипертермии до  $38,5^{\circ}\text{C}$ , лейкоцитоз  $18,5 \times 10^9/\text{л}$ . Сменена антибактериальная терапия, больной начал самостоятельно питаться, при продолжении энтеросорбции, через рот. К 14-м суткам нормализовалась температура тела, при контрольной УЗИ на 24-е сутки

в сальниковой сумке регистрируется жидкостное образование до 30 мл, клинических признаков заболевания нет, лабораторные показатели в пределах нормы. Динамика уровня эндотоксина и LPS больного Д., 36 лет представлена в табл.11.

Таблица 11

## Динамика показателей больного

Изучаемый показатель	Срок заболевания								
	1	2	3	4	5	6	7	10	14
ЭТ, (ЕД/мл)	0,82	0,76	0,74	0,85	0,8	0,8	0,7	0,85	0,35
LBP, (нг/мл)	40	65	72	90	98	96	94	68	20
Температура в вечернее время (°С)	37,9	38,1	38,2	38,0	38,4	38,4	38,5	37,9	36,8
Лейкоциты ( $\times 10^9$ /л)	17,2	18	24,3	23,4	28,5	22,6	18,5	15,1	9,7

Из представленных данных видно, что у больного отмечается прогрессивное нарастание проявлений СКН. Однако, на фоне начатой энтеросорбции уровень LPS значительно выше нормальных значений, однако, не превышает 0,85 Ед/мл даже в дни формирования инфильтрата и максимального проявления ССВР остается относительно невысоким. При этом, уровень LBP у больного также нарастает к времени формирования инфильтрата, однако, сохраняется на уровне 5-4 кратного увеличения. Данное клиническое наблюдение, во-первых, подчеркивает роль СКН в определении тяжести больного с панкреонекрозом в ранние сроки с момента заболевания, во-вторых, отмечает неинфекционную природу ССВР при панкреонекрозе при отсутствии доказанного очага инфекции. Кроме того, показывает эффективность консервативной терапии больных панкреонекрозом при отсутствии гнойных очагов и демонстрирует успешное лечение при применении

препарата ФИШант-С® даже при развитии явлений непереносимости энтерального питания.

### 3.4. Клинико-лабораторная оценка эффективности энтеросорбции в основной группе

#### 3.4.1. Клиническая характеристика исходов у больных основной группы

Исходы заболевания и летальность больных основной группы представлены в табл. 12.

Таблица 12

#### Летальность и гнойные осложнения в основной группе

Тип поражения поджелудочной железы	Число больных, n	Гнойно-септические осложнения n, (%)	Летальность, n (%)	
			в связи с гнойными осложнениями	общая в группе
мелкоочаговое	8	0	0	0
крупноочаговое	11	4 (%)	1 (9 %)	1 (9%)
тотально-субтотальное	4	3 (75%)	2 (50%)	3 (75%)
итого	23	7 (30,4%)	3 (13,4%)	4 (5,3%)

Из представленных данных видно, что проведение энтеросорбции позволяет значительно снизить частоту развития как гнойных осложнений, так и летальности при крупноочаговом панкреонекрозе, по отношению к 1-й группе сравнения, при этом, при обширных поражениях железы избежать гнойных осложнений также не удаётся.

Снижение же летальности в связи с гнойными осложнениями нам удалось добиться, в первую очередь, за счёт успешной борьбы с проявлениями ССВР, определяющего тяжесть состояния больного в период инфекционных осложнений.

Сравнительная характеристика тяжести состояния больных перед хирургическим вмешательством по поводу инфицированного панкреонекроза

(интегральные показатели больных крупноочаговым и тотально-субтотальным панкреонекрозом) представлены в табл. 13.

Таблица 13

Тяжесть состояния больных перед выполнением вскрытия гнойника  
(шкала SOFA)

Группа, число больных, (n)	Тяжесть больных по шкалеSOFA, балл
1-я сравнения (8)	5,5±0,8*
основная (25)	11,6±2,4*

\* - ( $p < 0,05$ ) различия достоверны с показателями соответствующих суток (критерий Манна-Уитни)

Из данных таблицы отчетливо видно, что применение энтеросорбции в комплексе с ранней энтеральной поддержкой позволяет значительно улучшить общее состояние больного за счет уменьшения проявлений системного воспалительного ответа, т.е. тяжёлого сепсиса и септического шока, что при развитии гнойных осложнений является ведущим фактором, определяющим летальность.

### ***Клиническое наблюдение 3***

Больной К., 45 лет поступил в экстренном порядке на вторые сутки с момента заболевания в 1-е ХО 6 ГКБ 10.05.2013 с жалобами на боль в верхних отделах живота, опоясывающего характера, тошноту, неоднократную рвоту, незначительно приносящую облегчение, содержимым тёмного цвета.

Из анамнеза выяснено, что в течение 2-х суток больной злоупотреблял алкоголем, после чего появились вышеуказанные жалобы. Больной гиперстенического телосложения ИМТ -30 кг/м<sup>2</sup>. При осмотре состояние диагностирована картина перитонита. Состояние больного расценено, как тяжёлое, АД 110 и 70 мм рт.ст. PS 96 в 1 минуту, отмечается тахипноэ до 22 в 1 минуту, в лабораторных анализах отмечается повышение уровня амилазы крови до 2084 ЕД/л, АлАТ- 140 Ед/л, АсАТ- 154 Ед/л.

С учетом анамнеза наиболее вероятной причиной заболевания предположительно является панкреонекроз.

Выполнено УЗИ брюшной полости - отмечается размытость контуров ПЖ, отек всей ПЖ, выпот в сальниковой сумке до 200 мл, выпот в свободной брюшной полости во всех отделах, инфильтрация парапанкреатической и параколярной клетчатки.

Начата инфузионная терапия панкреатита в условиях палаты интенсивной терапии. Установлен назогастральный зонд, мочевого катетер. За время наблюдения (3 часа) состояние стабилизировалось.

По НГЗ застойное отделяемое до 1,5 л, диурез составил 300 мл при инфузии 2,0 л, появились явления энцефалопатии (отсутствовала критика к собственному состоянию, агрессивное поведение в отношении медперсонала).

Выставлены показания к проведению лапароскопического дренирования брюшной полости. Под наркозом осуществлено лапароскопическое дренирование брюшной полости с установкой 3-х дренажей. В ходе исследования эвакуировано до 400 мл геморрагического экссудата (амилаза 2200 Ед/л).

Дальнейшее лечение продолжено в ПИТ, где в течение суток продолжалась вазопрессорная поддержка (дофамин 2мг/кг), начата антибактериальная терапия (цефтриаксон, метрогил).

По стабилизации состояния через 30 часов пребывания в ПИТ удалось отойти от симпатомиметиков и больному установлен назоюнальный зонд для кормления и энтеросорбции. Начато введение препарата ФИШант-С® (до этого препарат вводили в назогастральный зонд). По назоюнальному зонду в течение первых двух суток регистрировалось поступление до 500 мл кишечного отделяемого, на третьи сутки отделяемое прекратилось, начато энтеральное кормление препаратом «Фрезубин» с параллельной энтеросорбцией. Через 4 часа отмечено резкое увеличение в объеме живота без продуктивного стула, в связи с чем кормление прекращено, продолжена энтеросорбция.

После отхождения газов в исходе 5-х суток заболевания кормление возобновлено. В этот раз на фоне метеоризма вновь отмечен стул, который был ежедневно при проведении кормления. Несмотря на достаточное развитие подкожной жировой клетчатки у больного к 5-м суткам заболевания стал отчетливо пальпироваться инфильтрат, занимавший всю область собственно эпигастрия, зарегистрированный при УЗИ, где также определялся жидкостной компонент до 120 мл, сохранялась инфильтрация параколярной клетчатки слева.

Отмечаются ежедневные эпизоды гипертермии до  $38,7^{\circ}\text{C}$ , лейкоцитоз не более  $16-18 \times 10^9/\text{л}$ . Сменена антибактериальная терапия, при этом, возможности удалить НГЗ не было, поскольку сформированный инфильтрат вызывал эвакуаторные нарушения и мы регистрировали гастростаз до 20 суток заболевания. На фоне продолженного лечения к 14 суткам вечерняя температура регистрировалась не выше  $38,0^{\circ}\text{C}$ , сохранялся умеренный лейкоцитоз, при контрольной рентгенографии груди патологии не выявлено, однако, при КТ отмечены признаки абсцесса сальниковой сумки и флегмоны параколон слева. В связи с этим, принято решение о хирургическом лечении. Больной осмотрен врачом-анестезиологом-реаниматологом, состояние оценено в 6 баллов по шкале SOFA.

26.05.13 доступом типа Израэля слева, дополненным доступом к забрюшинной клетчатке, выполнено вскрытие абсцесса в сальниковой сумке до 130 мл и забрюшинной флегмоны (рис. 17).

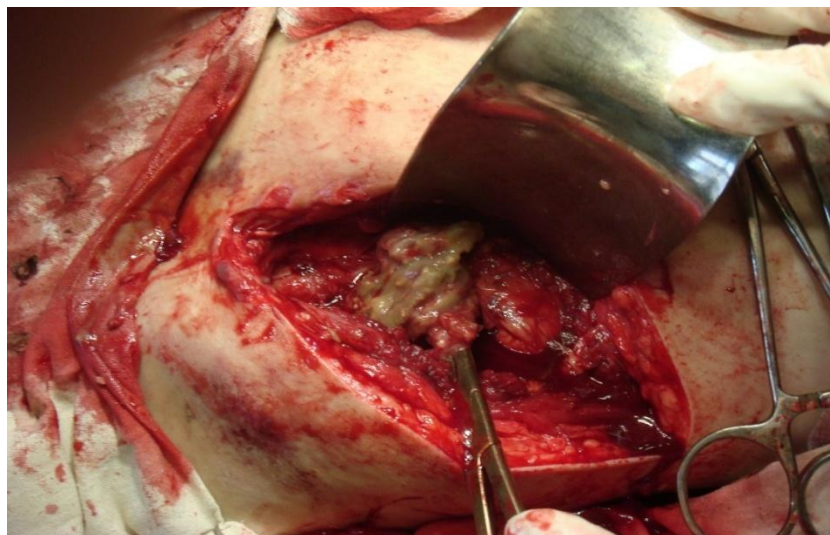


Рисунок 17. Интраоперационная картина больного К. (описание по тексту)

В ходе операции отмечается формирование фиброзного вала в параколоне на границе со здоровыми тканями – изменения по типу абсцесса, явления инфильтрации умеренные.

Послеоперационный период протекал благополучно, релапаротомий не потребовалось, адекватной санации удавалось добиться на перевязках. Через 35 дней госпитализации наступило клиническое выздоровление. Динамика изучаемых показателей больного представлена в табл. 14.

Таблица 14

Динамика показателей больного К., 45 лет

Изучаемый показатель	Срок заболевания								
	1	2	3	4	5	6	7	10	14
ЭТ, (ЕД/мл)	-	0,98	1,00	1,04	1,04	0,8	0,9	0,9	1,1
ЛВР, (нг/мл)	-	60	88	110	112	112	118	120	124
Температура в вечернее время (°С)	37,9	38,1	38,2	38,0	38,4	38,4	38,5	37,9	37,8
Лейкоциты (x10 <sup>9</sup> /л)	17,2	18	18,5	20	18,5	17,6	18,5	15,1	16,4

Из представленных выше данных видно, что у больного отмечается прогрессивное нарастание проявлений СКН и неблагоприятное течение



заболевания уже с 4-х суток заболевания: уровень ЭТ регистрируется выше 1 ЕД/мл, отмечается повышение LBP выше 100 нг/мл, клинически совпадающее с формированием обширного инфильтрата и инфицированием панкреонекроза.

Однако, на фоне начатой энтеросорбции и с учетом интраоперационных находок мы видим, что уровень LBP значительно ниже показателей больных второй группы сравнения, как и общее состояние больного 6 баллов по шкале SOFA.

Данное клиническое наблюдение, во-первых, вновь подчёркивает роль СКН в определении тяжести больного с панкреонекрозом и роль кишечной микрофлоры в развитии инфицированного панкреонекроза и роли непереносимости энтерального кормления в усугублении её проявлений.

Во-вторых, демонстрирует высокую чувствительность определения уровня LBP в прогнозировании гнойных осложнений. Кроме того, показывает эффективность энтеросорбции в купировании явления системного воспалительного ответа, даже при развитии обширных парапанкреатических гнойников.

#### **3.4.2. Лабораторная характеристика эффективности энтеросорбции у больных основной группы**

Все больные основной группы получали препарат «Фрезубин», ввиду чего мы отмечали явления непереносимости у 18 (78,2%) больных.

Именно применение энтеросорбции в комплексе с энтеральным питанием позволили в основной группе максимально купировать проявления СКН, тем самым добиться улучшения результатов лечения.

Полученные клинические данные находят подтверждение в динамике уровня кишечного эндотоксина у больных основной группы (табл.15).

С целью наглядности динамика плазменного ЭТ больных основной группы представлена на диаграмме (рис. 18).

Уровень плазменного ЭТ больных основной группы

Исход заболевания, наличие явлений непереносимости смеси, число больных, n	Срок заболевания - сутки, концентрация эндотоксина Ед/мл								
	1	2	3	4	5	6	7	8-10	11-14
выздоровление без развития гнойных осложнений, имевших эпизоды непереносимости (n=12)	0,78± 0,04*	0,88 ±0,1	0,8± 0,1	0,7± 0,14	0,6± 0,1	0,6± 0,1	0,5± 0,1*	0,4± 0,2**	-
выздоровление без развития гнойных осложнений без эпизодов непереносимости (n=3)	0,8± 0,04*	0,6± 0,22	0,6± 0,15	0,6± 0,15*	0,4± 0,1*	0,4± 0,1*	0,4± 0,1*	0,3± 0,1**	-
нормальные значения, (n=20)	0,25±0,064								

**Примечание \*** - ( $p > 0,05$ ) различия недостоверны по отношению как предыдущему значению (дисперсионный анализ повторных измерений), так и к значению в сравниваемой подгруппе (критерий Манна-Уитни)

**Примечание -\*\*** - ( $p > 0,05$ ) различия недостоверны по отношению к нормальным показателям

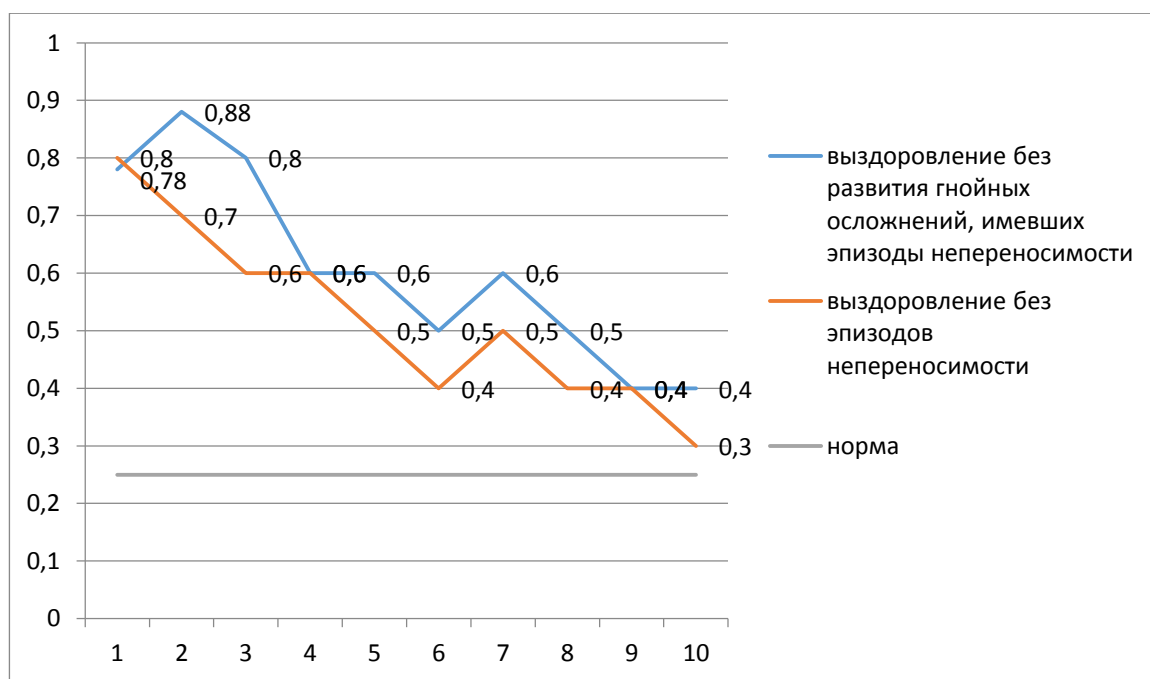


Рисунок 18. Динамика плазменного ЭТ больных основной группы представлена на диаграмме

Из представленных выше данных, мы видим отсутствие различий в уровне ЭТ как между группами, так и по отношению к нормальным значениям в группе больных, имевших эпизоды непереносимости питательной смеси к моменту выздоровления.

Положительная динамика в снижении уровня ЭТ отразилась на уровне LBP в группе (табл.16).

Таблица 16

Уровень липолисахаридсвязывающего белка основной группы  
(крупноочаговое и субтотальное поражение)

Исход заболевания, число больных, n	Срок заболевания- сутки, концентрация нг/мл								
	1	2	3	4	5	6	7	8-10	11-14
развитие гнойных осложнений, (n=8)	82± 7,7	97± 12,3	101± 24,5	90± 19	96± 15	110± 24,6	124± 32,5	113± 41,6	120± 36,8*
позднее поступление с гнойными осложнениями, (n=24)	154±67*								
нормальные значения, (n=20)	14±9,5								

\* (p<0,001) - различия достоверны в сравниваемых подгруппах (критерий Вилкоксона)

С целью наглядности динамика уровня липолисахаридсвязывающего белка основной группы (крупноочаговое и субтотальное поражение) в сопоставлении с показателями тяжёлых больных, поступавших с гнойными осложнениями и не получавшими энтеропротективной терапии с ранних сроков начала заболевания представлена на диаграмме (рис.19).

Из представленных ниже данных, можно отметить по снижению уровня LBP в группах на фоне проведения энтеросорбции. С учетом малой

численности группы произведен расчет проведен с использованием показателей малых групп – различия достоверны с высокой степенью ( $p < 0,001$ ).

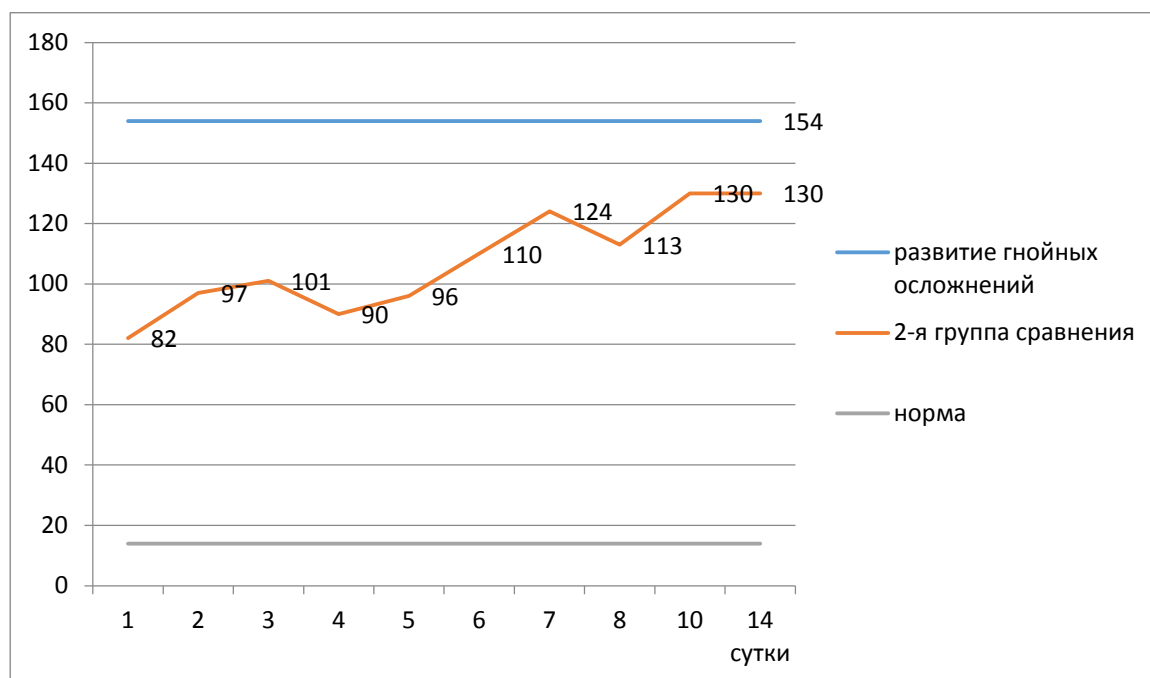


Рисунок 19. Динамика уровня липолисахаридсвязывающего белка (нг/мл) основной группы (крупноочаговое и субтотальное поражение)

Достоверные изменения лабораторных маркеров отражаются в изменениях динамики клинического течения в группах больных (раздел 3.5).

### 3.5. Анализ результатов клинического исследования

Клиническая оценка эффективности проводимого лечения в группах проведена нами при сопоставлении основных проявлений заболевания и лабораторных данных.

Сводные величины изученных нами показателей представлены на диаграмме (рис. 20).

На данной диаграмме мы видим различия в течении и исходе заболевания, частоте осложнений и тяжести состояния больных в исследуемых группах.

И, если результаты второй группы сравнения представлены лишь для сопоставления с самым неблагоприятным развитием заболевания, то результаты исследования в 1-й группе сравнения и основной группе можно подвергнуть сравнительному анализу с обозначением тенденций и достоверных различий.



Рисунок 20. Итоговые значения изучаемых величин в группах

Следует отметить различия уровня эндотоксина при наступлении клинического выздоровления, достоверно различающиеся в группе сравнения и основной группе.

Не менее важным является уровень липополисахаридсвязывающего белка в группах. Применение энтеросорбции позволяет в значительной мере нивелировать проявления явления системного воспалительного ответа, индуцируемого эндотоксином. Клинические проявления данного эффекта также носят достоверный характер и отражаются в достоверном снижении

проявлений признаков ССВР, что, соответственно, достоверно отразилось на тяжести состояния больных при оценке с помощью интегральной шкалы SOFA.

Также важным клиническим наблюдением явилось изучение влияния непереносимости питательной смеси как на лабораторные показатели, так и на клиническое течение заболевания.

Одним из наиболее важных фактов, установленных нами в ходе работы, является достоверное увеличение частоты развития гнойных осложнений панкреонекроза в группе больных, имевших эпизоды непереносимости энтерального питания. Так, 16 из 20 больных с непереносимостью (крупноочаговый панкреонекроз) имели гнойные осложнения, тогда как в случае отсутствия эпизодов, гнойные осложнения развились у трёх из 21 больного ( $p < 0,01$ , критерий хи-квадрат). При этом, если оценивать частоту возникновения данных осложнений в общем количестве, то показатель достоверности лишь увеличивается.

Одновременно установлена связь развивающейся непереносимости с патогенетическими звеньями синдрома кишечной недостаточности. Зафиксированы достоверные различия уровня ЭТ в группе больных, имевших и не имевших эпизоды непереносимости энтеральной смеси, и, как следствие, имевшие более тяжёлые проявления системного воспалительного ответа.

Непереносимость энтерального питания при панкреонекрозе становится клиническим отражением тяжести СКН.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый панкреатит продолжает оставаться одной из наиболее изучаемых проблем ургентной хирургии. В настоящее время достаточно глубоко изучены патогенетические механизмы, приводящие к неблагоприятному исходу заболевания, который в ранние сроки является следствием эндотоксикоза на фоне прогрессирующего некроза железы и окружающих тканей, а в более поздние – следствием сепсиса. Активно идут поиски возможностей улучшения результатов лечения больных в каждом периоде заболевания.

При этом, ведущая роль в определении тяжести состояния больных панкреатитом в настоящее время принадлежит звеньям синдрома кишечной (энтеральной) недостаточности (СКН). Развивающийся парез кишечника является, с одной стороны, причиной утяжеления интоксикации, с другой стороны – пусковым моментом усиления бактериальной транслокации и развития инфекционных осложнений. Именно успешная коррекция СКН, по мнению многих исследователей, позволяет снизить число гнойных осложнений и уменьшить летальность при панкреонекрозе. Однако, несмотря на появляющиеся в последние годы многочисленные публикации о внедрении инновационных подходов в лечебную тактику при панкреонекрозе, результаты лечения таких больных в ведущих специализированных клиниках остаются практически неизменными в течение последних 10 лет.

Действительно переломными моментами в лечении острого панкреатита можно считать, на наш взгляд, лишь некоторые аспекты решения данной проблемы. Так, переход к использованию лапароскопии и отказ от широкой лапаротомии в ранние сроки заболевания в разы улучшил исходы заболевания.

Следующим моментом является поиск путей улучшения результатов лечения больных с гнойными осложнениями. Хирургическая тактика в данной области проходит стадию становления. Здесь немаловажная роль принадлежит

своевременной диагностике гнойников, обеспечению компенсации общего состояния больного, т.е., интенсивной терапии абдоминального сепсиса, в которой ведущая роль принадлежит раннему энтеральному питанию.

Именно во внедрении энтеральной поддержки больных панкреонекрозом мы видим ещё один значительный прогресс в улучшении результатов лечения данной категории больных. При этом, помимо ожидаемой компенсации нутритивного статуса пациентов энтеральное питание частично позволило, по данным ряда авторов, уменьшить количество инфекционных осложнений, что, в первую очередь, связано с коррекцией звеньев СКН.

На практике мы нередко сталкиваемся с фактом непереносимости определенной питательной смеси, что, согласно принципам энтерального питания, требует его прекращения или смены нутриента, что практически не выполнимо в современных медико-экономических условиях стандартной больницы скорой помощи.

Озвученные выше проблемы в лечении острого панкреатита стали причиной оживленной дискуссии на заседании «Круглый стол: диагностика и лечение острого панкреатита» (Санкт-Петербург, 2014), намечены пути решения практических задач, направления дальнейших научных исследований.

Так, решением согласительной комиссии было сочтено более рациональным применение понятия «панкреонекроз», а не «деструктивный панкреатит», поскольку, действительно, в связи с отсутствием единства терминологии в определении формы как самого панкреатита, так и его осложнений, возникают проблемы формирования групп больных, выбора критериев для определения объёма проводимого лечения и эффективности его проведения.

Действительно, в материалах съездов эндоскопических хирургов России 2014-2015 гг. мы можем увидеть колоссальные различия результатов лечения



ОП в различных клиниках от практически нулевой летальности до лечения распространенных забрюшинных флегмон с использованием лапароскопического дренирования.

По материалам данных конгрессов можно четко увидеть, что ряд клиник внедрил «Волгоградские решения» (2000) только в последние годы, действительно, кардинально снизив летальность. Поэтому, единство классификации острого панкреатита является одной из наиболее важных задач, которая впоследствии может стать платформой для проведения мета-анализа российских результатов лечения ОП.

Кроме того, энтеральное питание явилось причиной не менее оживленной дискуссии, в, частности, способ и сроки начала нутритивной поддержки больных панкреонекрозом. Итогом стало включение энтерального питания утверждена в принятый проект «Национальных рекомендаций».

Дискутабельным явился также вопрос сроков начала и необходимости антибактериальной терапии при ОП. При этом, необходимость антибактериальной терапии при лёгком и среднетяжёлом панкреонекрозе в ранние сроки заболевания признана нецелесообразной, а при тяжёлой форме процесса необходимость антибактериальной терапии в ранние сроки утверждена при неблагоприятном течении заболевания, при наличии диаметрально противоположных позиций.

Таким образом, проводимая нами работа ещё раз подтвердила свою актуальность и позволила внести определенные дополнения к наметившимся проблемам лечения панкреонекроза, которые рассмотрены нами с позиций развития СКН – определение динамики уровня ЭТ.

Изученная нами динамика LPS при панкреонекрозе показала развитие СКН уже с первых суток. Так, при панкреонекрозе мы отметили с первых суток трёх и даже четырёхкратное повышение уровня ЭТ до 0,7-1 ЕД/мл и его

прогрессирующее нарастание при неблагоприятном течении заболевания до уровня, определяемого у больных, поступавших уже с гнойными осложнениями. Таким образом, в очередной раз нами показана кишечная природа инфицирования панкреонекроза и с учетом показателей больных даже мелкоочаговым панкреонекрозом становится очевидной необходимость антибактериальной терапии тяжёлого панкреатита с первых суток поступления.

Подобные данные необходимо учесть, с нашей точки зрения, при дальнейшей редакции рекомендаций по лечению панкреатита.

С другой стороны, с учетом последних данных литературы и результатов нашей работы (двух-трёх кратное повышение ЭТ с первых часов заболевания) вопрос о пусковой роли кишечного эндотоксина в запуске каскада воспаления в поджелудочной железе можно считать актуальным [222,242].

Действительно, повышение локальной концентрации ЭТ (ввиду избыточного его содержания в венозной крови, лимфе), «замедленная» реакция со стороны ретикулоэндотелиальной системы печени и доказанное повышение иммуногенности токсина при его связи с алкоголем [235] с учетом этиологии панкреатита (переедание, злоупотребление алкоголем) можно рассматривать, как один из патогенетических вариантов развития острого панкреатита и делает обоснованным продолжение исследований в данной области.

Кроме того, закономерным явилось изучение состояние неспецифической эндотоксиновой резистентности – уровня липополисахаридсвязывающего белка (LBP). Логичным было предположение о повышении уровня данного протеина при индукции воспалительного ответа кишечным эндотоксином. При этом, ретроспективная оценка показала, что нарастание уровня LBP уже с 4 суток выше 100 нг/мл при крупноочаговом поражении становится предиктором инфицированного панкреонекроза. Данный факт вполне объясним с точки зрения СКН, поскольку продолженная эндотоксиновая агрессия вследствие

сохраняющегося пареза кишечника и нарушения барьерной функции кишки становятся «неизбежной» причиной инфицирования.

Клинические данные нашей работы, как отражают динамику, изученных нами показателей, так и самостоятельно дают ответы на сформулированные задачи.

Результаты наблюдения в первой группе сравнения являются зеркальным отражением состояния лечения больных панкреонекрозом в рядовых хирургических отделениях нашей страны. С одной стороны, успех внедрения лапароскопического дренирования в наших клиниках ещё 15 лет назад нашел отражение в улучшении результатов лечения больных, что уже отражено в работах на материалах клиники [15], с другой стороны, системного анализа внедрения энтерального питания под «веянием» многочисленных работ о его «чудотворном влиянии» на исход панкреонекроза проведено не было и остаются нерешенными сформулированные выше проблемы.

Работая в условиях недофинансирования медицины при активном внедрении энтерального питания в комплекс интенсивной терапии панкреонекроза мы в процессе работы были поставлены перед фактом наличия конкретного нутриента в конкретный этап работы ЛПУ. И, если при спорадическом использовании энтерального кормления, также спорадически сталкивались с непереносимостью питания, то при длительном использовании препарата «Фрезубин» число наблюдений непереносимости многократно возросло, стал возможен первый анализ.

Так, первым наблюдением стало, практически, трёхкратное увеличение уровня эндотоксина при развитии непереносимости, что в сравнительном аспекте вылилось в увеличение частоты инфицирования панкреонекроза в 5,25 раза.

Не исключается обратная взаимосвязь полученных данных, т.е., непереносимость энтерального питания может трактоваться, как следствие тяжелого панкреатита.

Однако, с патогенетической точки зрения оба варианта предполагают наличие обширного поражения поджелудочной железы с развитием явления СКН.

Развитие непереносимости энтерального питания становится клиническим отражением тяжести СКН при панкреонекрозе. Действительно, развитие непереносимости, в первую очередь, вызывает метеоризм, увеличение не только внутрибрюшного, но и внутрикишечного давления, что ведет к повышению проницаемости кишечной стенки и, далее, к транслокации и росту эндотоксинемии, увеличению риска инфицирования.

Возможности смены нутриента, в связи с описанными выше причинами, произвести не удавалось, поэтому, при развитии непереносимости происходил отказ от питания или же при менее выраженных клинических проявлениях продолжение использования имеющейся смеси.

Наши результаты в сопоставлении с работами последних лет наметили следующую точку приложения в лечении панкреонекроза – энтеротропная терапия. На фоне предложенных многочисленных схем энтерального введения антибактериальных препаратов, дезагрегантов, препаратов, влияющих на клеточный метаболизм, наше внимание привлекли результаты использование энтеросорбента ФИШант-С® , представленные клиникой В.С. Савельева.

Использование данного препарата в клинике было представлено в коррекции тяжёлых форм энтеральной недостаточности. С учетом полученных нами результатов, о значимости СКН в патогенезе панкреонекроза, мы сочли возможным применить данный препарат в клинической практике. Не менее важным фактором явилась полная сертифицированность и доступность данного

препарата, в отличие от большинства авторских работ, имевших ссылки лишь на патенты.

Несмотря на относительную немногочисленность основной группы, применением препарата ФИШант-С® нам удалось в каждом конкретном случае достоверно снизить уровень плазменного эндотоксина, а также значительно нивелировать проявления ССВР, а при развитии гнойных осложнений проводить вскрытие гнойников не на высоте манифестации сепсиса и органной недостаточности, а выполнять хирургическое вмешательство у относительно стабилизированных больных, снизив общую летальность до 17,6%.

Подводя итог нашей работы, можно отметить, что в ней нам удалось решить, как теоретические, так и практические задачи.

Уточнена роль ЭТ в развитии панкреонекроза, найдено патофизиологическое подтверждение негативного влияния непереносимости энтерального питания, а также найдена возможность успешной коррекции данных проявлений в клинической практике с использованием современного энтеросорбента.

Кроме того, работа наметила дальнейшие направления, как фундаментальных исследований в области расширения знаний о патогенетических механизмах, запускающих столь серьезное заболевание, так и поиск новых направлений в коррекции данных механизмов.

## ВЫВОДЫ

1. Повышение уровня плазменного эндотоксина грамотрицательных бактерий при панкреонекрозе отмечается с первых часов развития панкреонекроза, прогрессивно увеличиваясь со временем и зависит от тяжести поражения поджелудочной железы и сроков поступления больного.

2. В сложившихся медико-экономических условиях выбор препаратов для начала раннего энтерального питания больных панкреонекрозом ограничен, в связи с чем отмечается высокая частота индивидуальной непереносимости питательных смесей, достигающая 35%. Непереносимость питательной становится клиническим отображением тяжести течения СКН при панкреонекрозе и сопровождается повышением плазменного уровня кишечного эндотоксина в 2 раза. Развитие явлений непереносимости энтерального питания становится также клиническим отражением тяжести панкреонекроза, что в совокупности увеличивает риск развития гнойных осложнений в 5,25 раза.

3. Применение препарата ФИШант-С® в комплексе с ранним энтеральным питанием у больных панкреонекрозом позволяет эффективно корректировать явления кишечной недостаточности, нормализуя к моменту выздоровления уровень плазменного ЭТ.

4. Сохранение уровня LBP плазмы у больных панкреонекрозом более 100 нг/мл с 4 суток заболевания является достоверным предиктором развития гнойных осложнений.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С учетом перехода на оказание медицинской помощи в рамках «Национальных рекомендаций» мы рассматриваем разработанные нами рекомендации, как варианты дополнения имеющихся стандартов Российского общества хирургов, при наличии соответственной материально-технической базы в ЛПУ.

1. При оценке тяжести острого панкреатита руководствоваться положениями, принятыми в «Национальных рекомендациях».

2. При постановке диагноза тяжёлого панкреатита лечение проводить в ПИТ, по направлениям, указанным в «Национальных рекомендациях». При этом, обоснованным является начало антибактериальной терапии с первых суток поступления больного. В качестве стартовой терапии предпочтение отдавать цефалоспорином 3-го поколения, фторхинолонам в комбинации с метронидазолом.

3. При поступлении больного оптимальным является эндоскопически-ассистированная постановка назоеюнального зонда для питания и энтеросорбции.

4. Энтеросорбцию целесообразно проводить препаратом ФИШант-С®, готовя эмульсию из 100 мл (1/2 упаковки) и 100 мл 5% раствора глюкозы, вводя эмульсию струйно в установленный зонд через 10-15 минут после окончания энтерального кормления. При невозможности установки зонда энтеросорбцию проводить четырежды в сутки через назогастральный зонд.

Длительность энтеросорбции рекомендуется определять с учётом уровня плазменного эндотоксина (0,2-0,3 Ед/л), при невозможности сроком прекращения энтеросорбции считать клиническое восстановление моторики всего желудочного кишечного тракта, а не только восстановление перистальтики кишечника и самостоятельного стула.

5. При развитии непереносимости питательной смеси необходимо в кратчайшие сроки произвести смену нутриента, при невозможности перейти на

парентеральное кормление с продолжением энтеросорбции по указанным выше принципам.

6. В трудных диагностических ситуациях при определении показаний к широкому хирургическому лечению гнойных осложнений панкреонекроза целесообразным является определение плазменного уровня липополисахаридсвязывающего белка (LBP). Значения выше 100 нг/мл в течение двух суток подряд можно рассматривать в качестве симптома формирующегося гнойника.



**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алиев, С.А. Нерешенные вопросы хирургической тактики при инфицированном панкреонекрозе [Текст] / С.А. Алиев, Э.С. Алиев // Хирургия. – 2015. – №8. – С. 64-69.
2. Андрищенко, Л.В. Клінічні та патоморфологічні прояви синдрому недостатності кишечника в перебігу гострого некротичного панкреатиту [Текст] / Л.В. Андрищенко, В.В. Куновський, В.П. Андрищенко // Харківська хірургічна школа. – 2010. – № 3 (41). – С. 5-7.
3. Ардатская, М.Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания: патогенетическая нутриционная терапия [Текст] / М.Д. Ардатская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 6. – С. 84-96.
4. Ачкасов, Е.Е. Нутритивная поддержка в ранних фазах острого панкреатита: модный тренд и необходимая реальность [Текст] / Е.Е. Ачкасов, А.В. Пугаев, Г.В. Дятчина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – №3. – С. 4-21.
5. Ачкасов, Е.Е. Постнекротические осложнения острого панкреатита: клиника, диагностика, профилактика, лечение [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.Е. Ачкасов. – М., 2008. – 312 с.
6. Бабак, П.П. Влияние раннего смешанного питания на кишечный барьер и исход панкреонекроза [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / П.П. Бабак. – Ярославль, 2012. – 28 с.
7. Багненко, С.Ф. Лучевая диагностика заболеваний поджелудочной железы. Панкреатит острый [Текст] / С.Ф. Багненко, В.Е. Савелло, В.Р. Гольцов // Лучевая диагностика и терапия в гастроэнтерологии. Национальное руководство [Текст] / гл. ред. тома Г.Г.Кармазановский. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С. 349-365.
8. Багненко, С.Ф. Острый панкреатит — современное состояние проблемы и нерешенные вопросы [Текст] / С.Ф. Багненко, В.Р. Гольцов //

- Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2008. – № 3. – С. 104–112.
9. Багненко, С.Ф. Хирургическая панкреатология [Текст] / С.Ф. Багненко, А.А. Курыгин, Г.И. Синенченко. – СПб.: Речь, 2009. – 608 с.
10. Багненко, С.Ф. Эффективность ранней энтеральной терапии и нутриционной поддержки больных с острым деструктивным панкреатитом [Текст] / С.Ф. Багненко // Вестник интенсивной терапии. – 2008. – № 1. – С. 53–59.
11. Балныков, С.И. Лечение больных некротическим панкреатитом [Текст] / С. И. Балныков, Т. Ф. Петренко // Хирургия. – 2009. – №10. – С.24-28.
12. Балныков, С.И. Прогнозирование исхода заболевания у больных некротическим панкреатитом [Текст] / С.И. Балныков, Т.Ф. Петренко // Хирургия. – 2010. – №3. – С.37-40.
13. Безопасность парентерального питания в хирургии и интенсивной терапии: вопросы и ответы [Текст] / Б.Р. Гельфанд [и др.] // Анналы хирургии. – 2012. – №4. – С. 5-11.
14. Белоусова, Е.И. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника: взгляд на тему [Текст] / Е.И. Белоусова // Фарматека. – 2009. – № 2. – С. 8-16.
15. Березкина, С.Ю. Пути улучшения диагностики, прогноза и хирургической тактики при остром панкреатите [Текст]: автореф. дис....канд. мед. наук / С.Ю. Березкина. – Саратов, 2007. – 152 с.
16. Брискин, Б.С. Профилактика и лечение гнойно-некротических осложнений панкреонекроза [Текст] / Б.С. Брискин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – Т.15, №1. – С.50-58.
17. Бурневич, С.З. К вопросу о дифференцированных показателях и сроках хирургического вмешательства при различных формах

- панкреонекроза [Текст] / С.З. Бурневич, Б.Б. Орлов, Ю.Н. Игнатенко // *Анналы хирургии.* – 2003. – №2. – С.64-69.
18. Бурневич, С.З. Прогноз и исходы хирургического лечения больных панкреонекрозом в свете современных представлений о танатогенезе заболевания (сообщение 2) [Текст] / С.З. Бурневич, В.М. Куликов, Ю.Н. Игнатенко // *Анналы хирургии.* – 2004. – №4. – С.37-41.
19. Варианты течения панкреонекроза, определяющие выбор оптимальной тактики хирургического лечения [Текст] / В.С. Савельев [и др.] // *Анналы хирургии.* – 2006. – №1. – С.40-44.
20. Вахрушев, Я.М. Специфическое динамическое действие пищи у больных хроническим панкреатитом с сопутствующим метаболическим синдромом [Текст] / Я. М. Вахрушев, А. А. Волкова // *Терапевт. арх.* – 2012. – Т.83, №2. – С. 49-52.
21. Винник, Ю.С. Значение интраабдоминальной гипертензии у больных с острым панкреатитом [Текст] / Ю.С. Винник, О.В. Теплякова // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* – 2016.– Т.175, № 5.– С. 110-113.
22. Винокуров, М.М. Хирургические вмешательства при инфицированных формах панкреонекроза [Текст] / М.М. Винокуров, В.В. Савельев, В.Г. Аммосов // *Хирургия.* – 2009. – №11. – С.23-26.
23. Влияние раннего энтерального зондового питания на иммунный статус в ближайшем послеоперационном периоде [Текст] / В.В. Казеннов [и др.] // *Анестезиология и реаниматология.* – 2003. – №5. – С.73-77.
24. Волков, В.Е. Острый некротический панкреатит: актуальные вопросы классификации, диагностики и лечения локальных и распространенных гнойно-некротических процессов [Текст] / В.Е. Волков, Н. Н. Чеснокова // *Вестник Чувашского университета.* – 2014. – №2. – С. 211-217.
25. Выбор автоматизированного или «ручного» управления гликемией при проведении полного парентерального питания в хирургии: сравнительное исследование [Текст] / А.И. Ярошецкий [и др.] // *Анналы хирургии.* – 2015. – №2. – С. 31-40.

26. Выбор тактических решений в хирургии крупноочагового инфицированного панкреонекроза [Текст] / В.М. Бенсман [и др.] // Хирургия. – 2013. – №4. – С. 38-42.
27. Гаин, Ю.М. Синдром энтеральной недостаточности при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение [Текст] / Ю.М. Гаин, С.И. Леонович, С.А. Алексеев. – Молодечно, 2001. – 268 с.
28. Галимзянов, Ф.В. Диагностика инфицированного панкреонекроза и лечение с применением операций из мини-доступа [Текст] / Ф.В. Галимзянов // Анналы хирургии. – 2006. – №3. – С.39-42.
29. Галимзянов, Ф.В. Первичная диагностика инфицированного панкреонекроза [Текст] / Ф. В. Галимзянов // Хирургия. – 2006. – №6. – С.8-10.
30. Гальперин, Э.И. О применении сандостатина в абдоминальной хирургии [Текст] / Э.И. Гальперин, А.Ю. Чевокин // Хирургия. – 1994. – № 9. – С. 45–46.
31. Гальперин, Ю.М. Механизмы нарушения моторики тонкой кишки при динамической непроходимости [Текст]: автореф. дис...д-ра мед. наук / Ю.М. Гальперин. – М., 1964. – 312 с.
32. Гастроинтестинальная недостаточность, пути диагностики и лечения [Текст] / Л.А. Мальцева [и др]. – Д.: Видавництво «Нова ідеологія», 2006. – 130 с.
33. Гатагажева, М.М. Оценка эффективности раннего энтерального питания в интенсивной терапии у больных с острым панкреатитом по данным желудочной тонометрии [Текст]: автореф. дис. канд. мед. наук / М.М. Гатагажева. – М., 2010. – 130 с.
34. Глушко, В.А. Диагностика, принципы лечения острого деструктивного панкреатита и постнекротических осложнений [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.А. Глушко. – М., 2001.

35. Гостищев, В.К. Панкреонекроз и его осложнения, основные принципы хирургической тактики [Текст] / В.К. Гостищев, В.А. Глушко // Хирургия. – 2003. – №3. – С.50-54.
36. Григорьев, Е.В. Энтеральное питание при абдоминальном компартмент-синдроме [Текст] / Е.В. Григорьев, Е.А. Каменева, С.С. Коваль // Общая реаниматология. – 2009. – Т.5, №3. – С. 70-73.
37. Данилов, М.В. Панкреатит: основные принципы диагностики и лечения [Текст] / М.В. Данилов // РМЖ. – 2001. – № 9. – С.13 – 14.
38. Дворецкий, Л.Э. Ранняя энтеральная нутритивная поддержка у больных с деструктивным панкреатитом [Текст] / Л.Э. Дворецкий, В.Н. Репин // Тез. докл. IV Междунар. конгр. – М., 2000. – С. 22.
39. Деструктивный панкреатит и парапанкреатит [Текст] / А.Д. Толстой [и др.]. – СПб.: Гиппократ, 1999. – 128 с.
40. Деструктивный панкреатит. Доказательные методы диагностики и лечения: методические рекомендации [Текст] / В.С. Савельев [и др.]. – М., 2008. – 11с.
41. Диагностика и лечение острого панкреатита [Текст] / А.С. Ермолов [и др.]. – М.: ВИДР, 2013. – 382с.
42. Диагностика и лечение пареза кишечника при остром панкреатите [Текст] / С.Х. Каримов [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2007. – Т.166, №2. – С. 35-39.
43. Диагностика и лечение синдрома кишечной недостаточности у больных с острым панкреатитом (обзор) [Текст] / И.Н. Климович [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5. – Электрон. дан. – Режим доступа: [www.science-education.ru/119-15013](http://www.science-education.ru/119-15013) (дата обращения: 18.01.2015).
44. Диагностика и хирургическое лечение панкреонекроза [Текст] / Э.И. Гальперин [и др.] // Хирургия. – 2003. – №3. – С.55-59.

45. Дибиров, М.Д. Панкреонекроз. Протокол диагностики и лечения: учебно-методическое пособие [Текст] / М.Д. Дибиров, А.А. Юанов. – М., 2012. – 366 с.
46. Дифференциальная диагностика и принципы терапии различных форм панкреатита и панкреонекроза [Текст] / Ю.В. Лузганов [и др.] // Рус. мед. журн. – 2005. – Т.13, №27. – С.1842-1845.
47. Дифференцированная лечебно-диагностическая тактика при остром деструктивном панкреатите [Текст] / В.И. Хрупкин [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – Т.7, №2. – С. 125-131.
48. Евсеев, М.А. Нутритивная поддержка у пациентов в хирургической клинике [Текст] / М.А. Евсеев // Хирургическая практика. – 2015.– № 3.– С. 5-21.
49. Ермолов, А.С. Патогенетические подходы к диагностике и лечению острого панкреатита [Текст] / А.С. Ермолов, П.А. Иванов, А.В. Гришин // Хирургия. – 2007. – № 5. – С. 4–8.
50. Ерпулева, Ю.В. Преимущества и недостатки раннего энтерального питания [Текст] / Ю.В. Ерпулева // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 2. – С. 48–50.
51. Жигайлов, А.В. Транслокация бактерий - как фактор инфицирования ран при металлоостеосинтезе закрытых переломов костей конечностей и обоснование нового принципа антибактериальной терапии [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Жигайлов. – М.,1999. - 18 с.
52. Зайцев, В.С. Хирургическое лечение острого некротического панкреатита [Текст] / В.С. Зайцев, И.А. Криворучко, А.М. Тищенко // Актуальные вопросы неотложной хирургии органов брюшной полости. – Харьков, 1998. – С. 28-30.
53. Захарова, Е.В. Эффективность ранней энтеральной терапии и нутритивной поддержки у больных острым деструктивным панкреатитом [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Захарова. – М., 2008. – 130 с.

54. Значение селективной электрогастроэнтероколонографии для диагностики и контроля лечения пареза кишечника при деструктивном панкреатите [Текст] / Ш.Ш. Амонов [и др.] // Актуальные вопросы современной хирургии: материалы Всерос. конф., посвящ. 85-летию Астрахан. обл. науч. мед. о-ва хирургов. – Астрахань, 2006. – С.61-62.
55. Значення динамічної кишкової непрохідності у виникненні гнійно-септичних ускладнень при гострому панкреатиті небіліарного генезу [Текст] / О.Є. Бобров [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2001. – № 3. – С. 87-90.
56. Значимые аспекты и особенности панкреатогенного сепсиса [Текст] / С.С. Маскин [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2014.– Т.12, № 3.– С. 32.
57. Иванов, Ю.В. Современные аспекты диагностики и лечения панкреатонекроза [Текст] / Ю.В. Иванов, А.В. Алехнович // Анналы хирургии. – 2004. – №2. – С.48-52.
58. Ившин, В.Г. Чрескожное лечение больных с панкреонекрозом и распространённым парапанкреатитом [Текст] / В.Г. Ившин, М.В. Иншин. – Тула: Гриф и К, 2013. – 128с.
59. Игнатов, И.Н. Комплексное лечение острого некротического панкреатита с использованием энтеральной терапии [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.Н. Игнатов. – К., 2006. – 205 с.
60. Иммунологические нарушения при панкреонекрозе и их коррекция [Текст] / В.С. Тарасенко [и др.] // Хирургия. – 2013. – №1. – С. 88-95.
61. Инфицированный панкреонекроз [Текст] / В.С. Савельев [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2003. – Т. 1, № 2. – С. 34-39.
62. Использование прокальцитонинового теста для диагностики инфицированного панкреонекроза [Текст] / Л.А. Мауда Шади [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2007. – № 4. – С. 30-34.
63. Калачев, С.В. Подавление секреции поджелудочной железы в комплексном лечении больных острым панкреатитом [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.В. Калачев. – М., 2006. – 153 с.

64. Калашян, Э.В. Смешанное питание в комплексном лечении больных панкреонекрозом [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук / Э.В. Калашян. – Ярославль, 2011. – 112 с.
65. Каримов, Х.Я. Динамика морфологических изменений в тканях поджелудочной железы, печени и слизистой оболочки тонкой кишки при остром панкреатите [Текст] / Х.Я. Каримов, Угли Муродулло Хайрулло // Лікар. справа. – 2002. – № 1. – С. 105-106.
66. Китиашвили, И.З. Периоперационная нутритивная поддержка пациентов с острым панкреатитом [Текст] / И.З. Китиашвили, Н.В. Костенко, Р.Р. Мухамеджанов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – №3(47). – С.117-119.
67. Клинико-морфологическая характеристика панкреонекроза в свете хирургического лечения [Текст] / В.С. Савельев [и др.] // Анналы хирургии. – 2001. – №3. – С.58-62.
68. Клинические аспекты профилактических мероприятий по предупреждению гнойных осложнений при деструктивном панкреатите [Текст] / А.М. Сухоруков [и др.] // Сибирское медицинское обозрение – .3№– .2014– С. 55-58.
69. Колесник, И.П. Патоморфогенез синдрома кишечной недостаточности при остром панкреатите [Текст] / И.П. Колесник // Український журнал хірургії. – 2012. – № 1. – С.121-125.
70. Комбинированные малоинвазивные вмешательства при гнойно-некротических осложнениях панкреонекроза [Текст] / С.М. Чудных [и др.]// Эндоскопическая хирургия. – 2015. – Т.21, №1. – С. 13-19.
71. Комплексный подход в антибиотикопрофилактике гнойных осложнений панкреонекроза [Текст] / А.В. Федосеев [и др.] // Моск. хирургический журн. – 2008. – №3. – С.56-59.
72. Комплексная антисекреторная терапия в системе лечебно-реабилитационных мероприятий у больных острым панкреатитом [Текст] / Е.Е. Ачкасов [и др.] // Хирургическая практика. – 2013. –№2. – С. 5-10.



73. Коновалов, Е.П. Лактулоза: новый перспективный путь коррекции синдрома энтеральной недостаточности у хирургических больных [Текст] / Е.П. Коновалов // Consilium Medicum Ukraina. – 2008. – № 2. – С. 46-48.
74. Конфигурация некроза поджелудочной железы и дифференцированное лечение острого панкреатита [Текст] / Т.Г. Дюжева [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т.18, №1. – С. 92-102.
75. Корейба, К.А. Нутритивная поддержка в гнойно-септической хирургии [Текст] / К.А.Корейба, А.И.Шестаков // Казанский медицинский журнал. – 2006. – Т.87, №4. – С.283-285.
76. Коррекция свободнорадикальных процессов и эндотоксемии у больных панкреонекрозом [Текст] / Ю. П. Орлов [и др.] // Хирургия. – 2015. – №10. – С. 36-42.
77. Косинец, В.А. Нутритивная поддержка организма в условиях критических состояний [Текст] / В. А. Косинец // Новости хирургии. – 2013. – Т.21, №2. – С. 100-104.
78. Костюченко, А.Л. Возможности, реальности и перспективы энтерального искусственного питания в хирургической клинике [Текст] / А.Л. Костюченко // Вестн. хирургии им. Грекова. – 1998. – Т.157, №5. – С.138-143.
79. Костюченко, А.Л. Стратегия и современные возможности парентерального питания в хирургии [Текст] / А.Л. Костюченко // Вестн. хирургии им. Грекова. – 1998. – Т.157, №4. – С.116-120.
80. Костюченко, Л.Н. Метаболические осложнения при парентерально-энтеральном питании [Текст] / Л.Н. Костюченко, М.В. Костюченко, О.А. Смирнова // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. – 2015. – №8. – С. 51-55.
81. Костюченко, А.Л. Энтеральное искусственное питание в клинической медицине [Текст] / А.Л. Костюченко, О.Г. Железный, А.К. Шведов. – Петрозаводск, 2001. –130 с.

82. Котаевб А.Ю. Принципы парентерального питания [Текст] / А.Ю. Котаев // Рус. мед. журн. – 2003. – Т.11, №28. – С.1604-1609.
83. Кубышкин, В.А. Острый панкреатит [Текст] / В.А. Кубышкин // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 48-52.
84. Кучерявый, Ю.А. Особенности микронутриентного статуса пациентов с хроническим панкреатитом [Текст] / Ю.А. Кучерявый // Фарматека. – 2015. – №2. – С. 31-38.
85. Лабораторная диагностика инфицированного панкреонекроза [Текст] / С. В. Михайлузов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 11. – С. 3-7.
86. Лебедев, Н.В. Системы объективных оценок тяжести состояния больных панкреонекрозом [Текст] / Н.В. Лебедев, А.Ю. Корольков // Хирургия. – 2006. – №7. – С.61-65.
87. Лейдерман, И.Н. Современные аспекты периоперативной нутритивной поддержки [Текст] / И.Н. Лейдерман // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – №3. – С.56-59.
88. Лечение больных панкреонекрозом [Текст] / Н.А. Кузнецов [и др.] // Хирургия. - 2004. - №12.-С.22-27.
89. Лечение панкреонекроза [Текст] / Ю.А. Нестеренко [и др.] // Рос. мед. журн. – 2002. – №1. – С.3-10.
90. Лейдерман, И.Н. Принципы создания стандартных алгоритмов нутритивной поддержки в практике отделений реанимации и интенсивной терапии [Текст] / И.Н. Лейдерман, А.Л. Левит, А.А. Белкин // Тихоокеанский медицинский журнал.– 2006. –№ 4.– С.–39-43.
91. Литвин, А.А. Хирургическое лечение инфицированного панкреонекроза [Текст] / А. А. Литвин // Новости хирургии. – 2011. – Т.19, №6. – С. 36-44.
92. Луфт, В.М. Клинические аспекты нутритивной поддержки больных в медицине: идеология, возможности, стандарты [Текст] / В.М. Луфт, А.В. Луфт // Рос. мед. журн. – 2009. – №5. – С.8-14.

93. Луфт, В.М. Роль энтерального питания в нутритивной поддержке больных в хирургической практике [Текст] / В.М. Луфт, А.Л. Костюченко, А.В. Луфт // Вестн. хирургии им. Грекова. – 2001. – Т.160, №6. – С.87-91.
94. Луфт, В.М. Современные возможности нутритивной поддержки больных в интенсивной медицине [Текст] / В.М. Луфт // Вестник анестезиологии и реаниматологии.– 2010.– Т.7, № 5. – С.42-51.
95. Лященко, Ю.Н. Энтеральное питание. История становления и проблемы [Текст] / Ю. Н. Лященко, А. Б. Петухов // Вопр. питания. - 2000. - Т.69, №1/2.- С.66-70.
96. Маджид, А.Т. Мембранопротекторная терапия в коррекции гастроинтестинальных нарушений при остром панкреатите [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Т. Маджид. – Саранск, 2007. – 27 с.
97. Малоинвазивная хирургия панкреонекроза-успехи и проблемы [Текст] / Д. Б. Демин [и др.] // Вестн. хирургии им. Грекова. – 2009. – Т.168, №5. – С.55-58.
98. Малоинвазивные вмешательства в лечении больных с локализованными инфицированными формами панкреонекроза [Текст] / И. С. Малков [и др.] // Анналы хирургии. – 2005. – №4. – С.47-50.
99. Малоинвазивные методы хирургического лечения панкреонекроза / Ю. В. Иванов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2014. – Т.20, №2. – С. 3-13.
100. Малышев, В.Д. Парентеральное питание: современные концепции и методические приемы [Текст] / В.Д. Малышев // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – №1. – С.55-64.
101. Маль, С.В. Нутритивная терапия при панкреонекрозе [Текст] / С.В. Маль, Е.Н. Любых, О.В. Стрыгин // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2007. – №3. – С.112-116.
102. Мальцева, Л.А. Гастроинтестинальная недостаточность, пути диагностики и лечения [Текст] / Л.А. Мальцева, Л.В. Усенко, Н.Ф. Мосенцев. – Д.: Видавництво «Нова ідеологія», 2006. – 130 с.

103. Мамонтова, О.А. Парентеральное питание в хирургии [Текст] / О. А. Мамонтова, А. Н. Мартынов, Е. Б. Гельфанд // Рус. мед. журн. – 2002. – Т.10, №4. – С.172-175.
104. Мануйлов, А.М. Новые хирургические технологии в лечении острого некротизирующего панкреатита [Текст] / А. М. Мануйлов, К. А. Рамадан // Рус. мед. журн. – 2006. – Т.14, №2. – С.147-148.
105. Мареев, Д.В. Этиология, патогенез и лечение абдоминального сепсиса [Текст] / Д.В. Мареев // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т.4, №4. – С. 855-863.
106. Мешков, М.В. Инфузионная зондовая энтеросорбция в профилактике и лечении послеоперационных осложнений абдоминального хирургического эндотоксикоза [Текст]: автореф.дис... канд. мед. наук / М.В. Мешков. – М., 2010. – 23с.
107. Микробиологический пейзаж и антибактериальная терапия при инфицированном панкреонекрозе [Текст] / Т.Н. Малородова [и др.] // Научные ведомости. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – № 11 (182). – С. 45-49.
108. Минушкин, О.Н., Лощина Ю.Н. // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. – 2008. – № 3. – С. 20-24.
109. Миронов, А.В. Синдром кишечной недостаточности при распространенном перитоните: диагностика и методы энтеральной коррекции [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Миронов. – М., 2011. – 23 с.
110. Мосоян, С.С. Роль и место антиоксидантной терапии, экстракорпоральных и оперативных методов детоксикации в лечении острого деструктивного панкреатита [Текст]: автореф. дис... д-ра мед. наук / С.С. Мосоян. – СПб., 2014. – 147с.
111. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике острого панкреатита и локальных парапанкреатических осложнений [Текст] / Т.Г. Дюжева [и др.] // Медицинская визуализация. – 2011. – № 4. – С. 137-139.

112. Мыльников, А.Г. Способ декомпрессии брюшной полости при лечении абдоминального компартмент-синдрома у больных деструктивным панкреатитом [Текст] / А.Г.Мыльников, А.Г. Паньков, Б.Т.Чурадзе // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2012. – № 1. – С. 61-64.
113. Нарушения питания как причинный фактор развития и усугубления панкреатита [Текст] / И. В. Маев [и др.] // Фарматека. – 2011. – №12. – С. 38-45.
114. Национальные рекомендации по лечению острого панкреатита [Текст]. – Электрон. дан. – Режим доступа: [http://www.обществохирургов.рф/upload/nkr\\_or\\_proj-23-12-14.doc](http://www.обществохирургов.рф/upload/nkr_or_proj-23-12-14.doc) (дата обращения: 17.10.15).
115. Нутритивная поддержка в ранних фазах острого панкреатита: модный тренд и необходимая реальность [Текст] / Е.Е. Ачкасов [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т.23, №3. – С. 16-23.
116. Нутритивная поддержка при критических состояниях как технология интенсивной терапии [Текст] / И.Н. Лейдерман [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – №3. – С.67-69.
117. Нутритивная поддержка при остром деструктивном панкреатите [Текст] / А.В. Бутров [и др.] // Вестник Российского Университета Дружбы Народов. Серия: медицина. – 2006. – №2. – С.166-171.
118. Нутритивная поддержка при остром панкреатите [Текст] / А.А. Бабанин [и др.] // КТЖ. – 2007. – Т.2, №2. – С 8-11.
119. Нутритивная поддержка у пострадавших с тяжёлой сочетанной травмой [Текст] / А.Е. Шестопалов [и др.] // Медицинский алфавит. Неотложная медицина. – 2011.– №4.– С. 35-40.
120. О единой тактике и лечении острых хирургических заболеваний органов брюшной полости в лечебно–профилактических учреждениях Департамента здравоохранения г. Москвы [Текст]: Приказ №320 Департамента здравоохранения г. Москвы от 13.04.2011. – М.,2011.

121. Об организации в стационарах службы нутриционной поддержки больным [Текст] / И. Хорошилов [и др.] // Врач. – 1998. – №8. – С.39-40.
122. Опарина, О.Н Биологические свойства эндотоксина кишечной микрофлоры [Текст] / О.Н. Опарина // Современные научные исследования и инновации [Электронный ресурс]. – 2014. – № 1. – URL: <http://web.snauka.ru/issues/2014/01/31034> - дата обращения 14.10.15.
123. Оптимизация лечения панкреонекроза: роль активной хирургической тактики и рациональной антибактериальной терапии [Текст] / В.С. Савельев [и др.] // Анналы хирургии. – 2000. – №2. – С.12-16.
124. Оптимизация лечения больных с энтеральной недостаточностью путем коррекции кишечного дисбиоза [Текст] / А.В. Федосеев [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2012. – № 1. – С.14-18.
125. Острый деструктивный панкреатит: современное хирургическое лечение [Текст] / В.В. Дарвин [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т.19, №4. – С. 76-82.
126. Острый панкреатит (Протоколы диагностики и лечение) [Текст] / С.Ф. Багненко [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – Т.11, №1. – С. 60 – 66.
127. Острый панкреатит: патофизиология и лечение [Текст] / В.В. Бойко [и др.]. – Х.: Торнадо, 2002. – 287 с.
128. Острый послеоперационный панкреатит [Текст] / Ю.С. Полушин [и др.]. – СПб.: Фолиант, 2003. – 160 с.
129. Панкреонекроз [Текст] / И.И. Затевахин [и др.]. – М., 2007. – 223с.
130. Паранекротит (этиология, патогенез, диагностика, лечение) [Текст] / А.Д. Толстой [и др.]. – СПб., 2003. – 256 с.
131. Парентеральное питание в хирургии [Текст] / О.А. Мамонтова [и др.] // Фарматека. – 2003. – №1. – С.42-48.
132. Паскарь, С.В. Особенности парентерального питания при остром деструктивном панкреатите [Текст] / С.В. Паскарь, С.В. Петров, А.А.

- Сапегин // Тез. докл. IX Междунар. конгр. «Парентеральное и энтеральное питание.» – М., 2005. – С. 62.
133. Персов, М.Ю. Энтеральная нутритивная зондовая поддержка в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Ю. Персов. – М., 2007. – 150 с.
134. Песикин, И.Н. Клинические аспекты нутриционной поддержки при остром деструктивном панкреатите [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.Н. Песикин. – СПб., 2004. – 116 с.
135. Петухов, В.А. СКН в экстренной хирургии органов брюшной полости: к вопросу об определении стадии заболевания [Текст] / В.А. Петухов, А.В. Миронов, Ж.С. Семенов // Медицинская наука и образование Урала. – 2008. – № 3. – 27 с. – (Содерж. журн.: Материалы научно-практ. конф. – Тюмень, 2008).
136. Питательные смеси для энтерального питания [Текст]. – М.: РАПЭП, 2008. – 24 с.
137. Политов, С.Я. Значимость амилазного теста в прогнозе летальности больных панкреонекрозом в первые трое суток от начала заболевания [Текст] / С. Я. Политов, С. И. Балныков // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2016. – №1. – С. 103-108.
138. Попова, Т.С. Нутритивная поддержка в неотложной медицине [Текст] / Т.С. Попова // Неотложная медицинская помощь. – 2013. – №2. – С. – 32-35.
139. Принципы лечения панкреатита [Текст] / Б.С. Брискин [и др.] // Хирургия. – 2001. – № 7. – С. 21–24.
140. Прогноз и исходы хирургического лечения больных панкреонекрозом в свете современных представлений о танатогенезе заболевания(сообщение1) [Текст] / С.З. Бурневич [и др.] // Анналы хирургии. – 2004. – №3. –  
– С.30-32.

141. Прогноз объема некроза поджелудочной железы в ранние сроки развития деструктивного панкреатита [Текст] / С.Я. Политов [и др.] // Наука молодых - Eruditio Juvenium. – 2014. – №4. – С. 114-120.
142. Прокинетики в лечении синдрома кишечной недостаточности [Текст] / Е.В. Алексеева [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2011. – № 4. – С.125-129.
143. Протоколы обследования и лечения больных острым панкреатитом: методические рекомендации [Текст] / под ред. Ю.Л. Шевченко. – М., 2010. – 21с.
144. Профилактика и лечение посттравматического панкреонекроза у больных с закрытой травмой брюшной полости [Текст] / Д. В. Черданцев [и др.] // Хирургия. – 2016. – №1. – С.73-77.
145. Профилактика инфицирования асептического панкреонекроза [Текст] / Т.А. Кадощук [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – Т. 11, № 3. – С. 205–206.
146. Профилактика моторно-эвакуаторных нарушений у больных с острым панкреатитом [Текст] / В.И. Лупальцов [и др.] // Харьківська хірургічна школа. – 2006. – № 1 (20). – С. 239-242.
147. Профилактика моторно-эвакуаторных нарушений у больных с острым панкреатитом [Текст] / В.И. Лупальцов [и др.] // Харьківська хірургічна школа. – 2006. – № 1 (20). – С. 239-242.
148. Проявления вторичного иммунодефицита у пациентов с острым деструктивным панкреатитом [Текст] / В.Т. Долгих [и др.] // Медицинская иммунология. – 2012. – Т.14,№6.– С. 549-554.
149. Прудков, М.И. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи населению Уральского Федерального округа [Текст] / М.И. Прудков. – Екатеринбург, 2013. – С. 23 – 29.
150. Пугаев, А.В. Острый панкреатит [Текст] / А.В. Пугаев, Е.Е. Ачкасов. – М., 2007. – С. 23–37.



151. Пулатов, О.Х. Свободнорадикальные процессы и перекисное окисление липидов и их коррекция при остром деструктивном панкреатите [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.Х. Пулатов. – М., 2008. – 27 с.
152. Пути улучшения результатов лечения больных панкреонекрозом [Текст] / Н.А. Кузнецов [и др.] // Хирургия. – 2008. – №5. – С.40-45.
153. Раннее энтеральное питание после панкреатодуоденальных резекций [Текст] / В.В. Никода [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т.17, №4. – С.73-78.
154. Раннее энтеральное питание в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита [Текст] / И.Е. Верхулецкий [и др.] // Хирург. – 2011. – № 2. – С. 248–251.
155. Раннее энтеральное питание при некротизирующем панкреатите «ЗА» и «ПРОТИВ» [Текст] / И.Н. Лейдерман [и др.] // Тез. докл. IX Междунар. конгр. «Парентеральное и энтеральное питание.» – М., 2005. – С. 45.
156. Ранние КТ-признаки прогнозирования различных форм парапанкреонекроза [Текст] / Т.Г. Дюжева [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 54-63.
157. Ранняя нутритивная поддержка при некротизирующем панкреатите [Текст] / О.Г. Сивков [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2006. – Т.7, №5. – С. 24а-27.
158. Рационализация интенсивной терапии деструктивных форм острого панкреатита: коррекция дезинтоксикационного и нутриционного обеспечения на основе гемофильтрационных мембранных технологий [Текст] / О.Э. Стуликов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. –Т.7, №3.– С. 208-213.
159. Роль коррекции синдромов кишечной недостаточности и внутрибрюшной гипертензии в профилактике инфицирования панкреонекроза [Текст] / М. Д. Дибиров [и др.] // Хирургия. – 2016. – №8. – С. 67-72.

160. Роль коррекции синдромов кишечной недостаточности и внутрибрюшной гипертензии в профилактике инфицирования панкреонекроза [Текст] / М.Д. Дибиров [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016.– № 8.– С. 67-72.
161. Роль многоцентровых исследований в определении эффективности применения нутритивной поддержки [Текст] / И.Н. Лейдерман [и др.] // Рос. мед. журн. – 2008. – №4. – С.35-40.
162. Роль прокальцитонинового теста в диагностике и оценке тяжести инфицированных форм панкреонекроза [Текст] / В.С. Савельев [и др.] // Анналы хирургии. – 2001. – №4. – С.44-49.
163. Руммо, О.О. Интраинтестинальная терапия синдрома энтеральной недостаточности при перитоните, кишечной непроходимости и деструктивном панкреатите [Текст] / О.О. Руммо // Медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 15-19.
164. Савельев, В.С. Хирургическая тактика при панкреонекрозе [Текст] / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич // Анналы хирургии. – 2003. – №3. – С.30-35.
165. Савельев, В.С. Панкреонекрозы [Текст] / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, С.З. Бурневич – М.: МИА, 2008. – 264с.
166. Саенко, В.Ф. Оценка состояния кишечного барьера и его роль в развитии септических осложнений при обтурационной непроходимости левой половины кишки [Текст] / В.Ф. Саенко, Л.С. Белянский, Т.Е. Чурилова // Харківська хірургічна школа. – 2004. – № 1-2. – С. 149-152.
167. Сайдаметов, Р.Р. Роли синдрома ишемии/реперфузии кишечника в патогенезе полиорганной недостаточности [Текст] / Р.Р. Сайдаметов // Харківська хірургічна школа. – 2004. – № 3 (12). – С. 64-67.
168. Свиридов, С.В. Клинические аспекты метаболических осложнений парентерального питания [Текст] / С.В. Свиридов, М.А. Ломова, В.С. Бакушин // Рос. мед. журн. – 2003. – №1. – С.47-51.

169. Свиридов, С.В. Метаболические осложнения парентерального питания [Текст] / С.В. Свиридов, М. А. Ломова // Анестезиология и реаниматология. – 2001. – №2. – С.64-70.
170. Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии (от теории к практике) [Текст] / А.С. Ермолов [и др.]. – М., 2005. – 460 с.
171. Синдром кишечной недостаточности в ургентной абдоминальной хирургии: новые методические подходы к лечению [Текст] / В.С. Савельев [и др.] // Трудный пациент. – 2005. – № 4. – С.14-17.
172. Синдром кишечной недостаточности при остром деструктивном панкреатите и способы его коррекции [Текст] / И.Н. Гера [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2006. – № 6. – С. 88-89.
173. Слесаренко, С.С. Нутритивная поддержка и оперативная гастроинтестинальная эндоскопия в лечении острого панкреатита и различных форм панкреонекроза [Текст] / С.С. Слесаренко, В.Г. Лысенко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 2. –С.44-49.
174. Современные аспекты подавления панкреатической секреции при остром панкреатите [Текст] / Ж.Г. Набиева [и др.] // Хирург. – 2011. – № 7. – С. 42–47.
175. Современные подходы к комплексному лечению билиарного панкреонекроза [Текст] / М.Д. Дибиров [и др.] // Неотложная медицинская помощь. – 2014.– №1. – С.17-24.
176. Солосин, В.В. Эффективность использования лапароскопической техники в комплексном лечении острого панкреонекроза [Текст] / В. В. Солосин, А. Г. Григорьев // Эндоскопическая хирургия. – 2005. – Т.11, №4. –С.24-25.
177. Статус питания больных хроническим панкреатитом [Текст] / И.В. Маев [и др.] // Терапевт. арх. – 2016. – Т.88, №2. – С. 81-89.

178. Тактика хирургического лечения панкреонекроза [Текст] / М. И. Веряев [и др.] // Тенденции, стратегии и развитие медицинской помощи в условиях многопрофильного стационара: сб. науч. тр., посвящ. 25-летию ГУЗ "Ряз. обл. клинич. больница" / ГУЗ "Ряз. обл. клинич. больница", РязГМУ. – Рязань, 2007. – С.31-32.
179. Течение синдрома интоксикации у больных с острым панкреатитом на фоне энтеральной коррекции [Текст] / Х.Д. Таха [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2016. – №2. – С. 86-87.
180. Третьяков, Е.В. Морфологические изменения слизистой оболочки тонкого кишечника под влиянием энтеральной иммунокоррекции и энтерального питания у пациентов с асептическим панкреонекрозом [Текст] / Е.В. Третьяков, М.В. Варганов, С.Н. Стяжкина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1. – Электрон. дан. – Режим доступа: [www.science-education.ru/121-18294](http://www.science-education.ru/121-18294) (дата обращения: 30.08.2015).
181. Успешное лечение больного с множественными осложнениями гнойно-некротического панкреатита [Текст] / Г.В. Динерман [и др.] // Хирургия. – 2006. – №8. – С.63-65.
182. Успешное лечение пациента, перенесшего панкреонекроз с тяжелой полиорганной недостаточностью [Текст] / А.П. Волков [и др.] // Вестн. хирургии им. Грекова. – 2002. – Т.161, №3. – С.96-98.
183. Факторы риска летального исхода при панкреонекрозе [Текст] / Э. И. Романов [и др.] // Вестн. хирургии им. Грекова. – 2014. – Т.173, №4. – С. 39-42.
184. Федосеев, А.В. К вопросу о патогенезе панкреонекроза [Текст] / А. В. Федосеев, С. В. Леонченко // Клинико-экспериментальные аспекты общей патологии: межрегион. сб. науч. тр. / [отв. ред. Ю.Ю. Бяловский, С.В. Булатецкий]; РязГМУ. – Рязань, 2004. – С.212-213.
185. Филимонов, М.И. Оценка качества жизни больных, перенесших панкреонекроз [Текст] / М.И. Филимонов, С.З. Бурневич, Ю.Н. Игнатенко // Анналы хирургии. – 2004. – №3. – С.26-29.

186. Фирсова, В.Г. Растворимые формы антигенов CD95, CD25, CD54 и CD38 при остром панкреатите и их возможное клиническое значение [Текст] / В.Г. Фирсова, В.В. Паршиков // Иммунология. – 2016. – Т. 37, № 4. – С. 219-223.
187. Харченко, Н.В. Современные подходы к коррекции дисбиоза кишечника: метод. рекомендации [Текст] / Н.В. Харченко, В.В. Черненко. – К., 2000. – 64 с.
188. Хирургическое лечение панкреонекроза [Текст] / А.П. Чадаев [и др.] // Рос. мед. журн. – 2002. – №1. – С.21-24.
189. Хорошилов И.Е. Значение открытий А.М. Уголева для развития энтерального и парентерального питания / И.Е. Хорошилов // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. – 2016. – №2. – С. 14-17.
190. Хорошилов, И.Е. Пациенты до и после хирургического вмешательства: голодание или адекватное питание [Текст] / И.Е. Хорошилов// Вестн. хирургии им. Грекова. – 2002. – Т.161, №6. – С.13-15.
191. Хорошилов, И.Е. Энтеральное питание в гастроэнтерологии :вчера, сегодня, завтра [Текст] / И. Е. Хорошилов// Фарматека. – 2005. – №14. – С.32-36.
192. Хорошилов, И.Е. Руководство по парентеральному и энтеральному питанию [Текст] / И.Е. Хорошилов. – СПб., 2006. – 342 с.
193. Цветков, Д.С. Раннее энтеральное питание: эффективность и безопасность применения у хирургических больных [Текст] / Д.С. Цветков // Хирургия. – 2011. – №11. – С. 74-81.
194. Цициашвили, М.Ш. Современные подходы к диагностике панкреонекроза [Текст] / М.Ш. Цициашвили, М.Д. Будурова, Ж.И. Шепилова // Рос. мед. журн. – 2002. – №1. – С.15-21.
195. Чернов, В. Н. Выбор тактики лечения больных с деструктивными формами острого панкреатита с применением прокальцитонинового теста [Текст] / В.Н. Чернов, Б.М. Белик, А.З. Алибеков // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – №1(143). – С.176-178.

196. Чернов, В.Н. Лечение инфицированных форм острого деструктивного панкреатита с использованием малоинвазивных технологий [Текст] / В.Н. Чернов, Б.М. Белик, А.З. Алибеков // Новости хирургии. – 2014. – Т.22, №1. – С. 63-67.
197. Шабунин, А.В. Оптимальное лечение острого панкреатита в зависимости от «модели» панкреонекроза [Текст] / А.В. Шабунин, А.Ю. Лукин, Д.В. Шиков // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18, №3.– С. 70-78.
198. Шестопалов, А.Е. Растворы аминокислот в парентеральном питании [Текст] / А.Е. Шестопалов, А.В. Бутров // Рус. мед. журн. – 2003. – Т.11, №8. – С.496-500.
199. Щербакова, Г.Н. Современные препараты для энтерального питания [Текст] / Г.Н. Щербакова // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – Т.15, №2. – С.82-86.
200. Энтеральное и парентеральное питание больных в раннем послеоперационном периоде [Текст] / Р.Б. Мумладзе [и др.] // Анналы хирургии. – 2008. – №3. – С.69-75.
201. Энтеральное зондовое питание и селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта в лечении острого деструктивного панкреатита [Текст] / А.Г. Мыльников [и др.] // Хирургия. – 2012. – №2. – С. 37-41.
202. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus [Text] / P.A. Banks [et al.] // Gut. –2013. – Vol. 62, №1. – P. 102–111.
203. Acute Pancreatitis Guidelines: IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis [Text] / Working Group IAP/APA (International Association of Pancreatology; American Pancreatic Association) // Pancreatology. – 2013. – №13. – P. 1- 15.

204. Alterations in intestinal permeability and endotoxemia in severe acute pancreatitis [Text] / M. Sharma [et al.] // *Trop Gastroenterol.* – 2012. – Vol.33, № 1. – P.45-50.
205. Artificial nutrition in severe acute pancreatitis: an evolving concept [Text] / G. Mangiante [et al.] // *Chir. Ital.* – 2007. – № 1. – P. 75–81.
206. Baal, M.C. Probiotic treatment with Probioflora in patients with predicted severe acute pancreatitis without organ failure [Text] / M.C. Baal, P. Kohout, M.G. Besselink // *Pancreatology.* – 2012. – Vol.12, № 5. – P.458-462.
207. Bacterial translocation: overview of mechanisms and clinical impact / S. Balzan [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2007. – Vol. 22. – P. 464-471.
208. Banks, P.A. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis [Text] / P.A. Banks, M.L. Freeman // *Am J Gastroenterol.*– 2006. – Vol.101.– P. 2379–2400.
209. Beger, H.G. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management [Text] / H.G. Beger, B.M. Rau // *World J Gastroenterol.* – 2007. – Vol.13, № 38. – P. 5043-5051.
210. Bradley, E.L. 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the international symposium on acute pancreatitis, Atlanta, 1992 [Text] / E.L. Bradley 3rd. // *Arch. Surg.* – 1993. –Vol. 128. –P. 586-590.
211. Cavallini, G. Somatostatin and octreotide in acute pancreatitis: the never-ending story [Text] / G. Cavallini, L. Frulloni // *Dig. Liver Dis.* – 2001. – Vol. 33, № 2. – P. 192–201.
212. Clinical value of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) determinations in acute pancreatitis [Text] / B. Rau [et al.] // *Langenbecks Arch Surg.* – 2003. – Vol. 388, № 3. – P. 181-188. Epub 2003 Jul 11.
213. Curtis, C.S. Nutrition support in pancreatitis [Text] / C.S. Curtis, K.A. Kudsk // *Surg. Clin. North Am.* – 2007. – №6. – P. 1403–1415.

214. Determinant based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation [Text] / E.P. Dellinger [et al.] // *Ann. Surg.* – 2012. – Vol. 256, №6. – P. 875–880.
215. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes [Text] / A. Kumar [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2006. – №5. – P. 431–434.
216. Effect of *Lactobacillus plantarum* enteral feeding on the gut permeability and septic complications in the patients with acute pancreatitis [Text] / H.L. Qin [et al.] // *Eur J Clin Nutr.* – 2008. – Vol.62, № 7. – P.923-930.
217. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas [Text] / R. Meier [et al.] // *Clin. Nutrition.* – 2006. – № 2. – P. 275–284.
218. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: pancreas [Text] / L. Gianotti [et al.] // *Clin.Nutrition.* – 2009. – №4. – P. 428–435.
219. Flint, R.S. The role of the intestine in the pathophysiology and management of sever acute pancreatitis [Text] / R.S. Flint, J.A. Windsor // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2003. – Vol. 5, № 2. – P. 69-85.
220. Grant, J.P. Nutritional support in acute and chronic pancreatitis [Text] / J.P. Grant // *Surg. Clin North Am.* – 2011. – Vol. 91, № 4. – P.805-820.
221. Gu, H. Necro-inflammatory response of pancreatic acinar cells in the pathogenesis of acute alcoholic pancreatitis [Text] / H. Gu, J. Werner, F. Bergmann // *Cell Death and Disease.* – 2013. – № 4. – P. e816; doi:10.1038/cddis.2013.354.
222. Hoque, R. TLR9 and the NLRP3 inflammasome link acinar cell death with inflammation in acute pancreatitis [Text] / R. Hoque, M. Sohail, A. Malik // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol.141, № 1. – P.358-369.
223. Incidence of individual organ dysfunction in fatal acute pancreatitis: analysis of 1024 death records [Text] / D.J. Mole [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2009. – Vol.11, № 2. – P.166-170.



224. Interventions for Necrotizing Pancreatitis. Summary of Multidisciplinary Consensus Conference [Text] / M.L. Freeman [et al.] // *Pancreas*. – 2012. – Vol. 41, №8. – P. 1176–1194.
225. Intestinal barrier dysfunction in a randomized trial of a specific probiotic composition in acute pancreatitis [Text] / M.G. Besselink [et al.] // *Ann Surg*. – 2009. – Vol.250, № 5. – P.712-719.
226. Ioannidis, O. Nutrition support in acute pancreatitis [Text] / O. Ioannidis, A. Lavrentieva, D. Botsios // *JOP*. – 2008. – №9. – P.375-390.
227. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis [Text] / A.B. Nathens [et al.] // *Crit Care ed*. – 2004. – Vol.32, №12. – P.2524-2536.
228. Marik, P.E. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis [Text] / P.E. Marik, G.P. Zaloga // *BMJ*. – 2004. – Vol.328, №12. – P.7453-7459.
229. Marik, P.E. What is the best way to feed patients with pancreatitis? [Text] / P.E. Marik // *Curr. Opin. Crit. Care*. – 2009. – №2. – P. 131–138.
230. McClave, S.A. Drivers of oxidative stress in acute pancreatitis: the role of nutrition therapy [Text] / S.A. McClave // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. – 2012. – Vol.36, № 1. – P.24-35.
231. Meakins, J.L. The gastrointestinal tract: the “motor” of multiple organ failure [Text] / J.L. Meakins, J.C. Marshall // *Arch. Surg*. – 1986. – Vol. 121, № 2. – P. 196-208.
232. Meier, R.F. Nutrition in pancreatic diseases [Text] / R.F. Meier, C. Beglinger // *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. – 2006. – № 3. – P. 507–529.
233. Mossner, J. Nutrition in acute pancreatitis [Text] / J. Mossner, N. Teich // *Z. Gastroenterol*. – 2008. – № 8. – P. 784–789.
234. Nasogastric or nasointestinal feeding in severe acute pancreatitis [Text] / M. Piciocchi [et al.] // *World J. Gastroenterol*. – 2010. – № 8. – P. 3692–3696.

235. Necro-inflammatory response of pancreatic acinar cells in the pathogenesis of acute alcoholic pancreatitis [Text] / H. Gu [et al.] // *Cell Death Dis.* – 2013. – №4. – P.e816. doi: 10.1038/cddis.2013.354.
236. Negro, P. Colonic lesions in pancreatitis [Text] / P. Negro, L. Damore, A. Sapuyelli // *Ann. Ital. Chir.* – 1995. – Vol. 66, № 2. – P. 223-231.
237. Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature [Text] / S.A. McClave [et al.] // *J Parenter Enteral Nutr.* – 2006. – Vol.30,№2. – P.143-156.
238. Olah, A. Early enteral nutrition in acute pancreatitis-benefits and limitations [Text] / A. Olah, L. Romics Jr. // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2008. – № 3. – P. 261–269.
239. Pathophysiology of acute pancreatitis [Text] / M. Bhatia [et al.] // *Pancreatology.* – 2005. – Vol. 5. – P. 132–144.
240. Role of probiotics on gut permeability and endotoxemia in patients with acute pancreatitis: a double-blind randomized controlled trial [Text] / B. Sharma [et al.] // *J ClinGastroenterol.* – 2011. – Vol.45, № 5. – P.442-448.
241. Role of the gut barrier in acute pancreatitis [Text] / G. Capurso [et al.] // *J ClinGastroenterol.* – 2012. – Vol. 46. – P.46-51.
242. Roles of endotoxin-related signaling molecules in the progression of acute necrotizing pancreatitis in mice [Text] / X. Wang [et al.] // *Pancreas.* –2005. – Vol. 31, № 3. – P. 251-257.
243. Splanchnic tissue perfusion in acute experimental pancreatitis [Text] / P.O. Juvonen [et al.] // *Scand J Gastroentero.* – 1999. – Vol.34. – P.308-314.
244. Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis [Text] / M.S. Petrov [et al.] // *Br. J. Surgery.* – 2009. – № 11. – P. 1243–1252.

245. The effect of intestinal permeability and endotoxemia on the prognosis of acute pancreatitis [Text] / Y.Y. Koh [et al.] // Gut Liver. – 2012. – Vol.6, № 4. – P.505-511.
246. Thoeni, Ruedi F. The Revised Atlanta Classification of Acute Pancreatitis: Its Importance for the Radiologist and Its Effecton Treatment [Text] / Ruedi F. Thoeni // Radiology. – 2012. – Vol. 262,№3. – P.751-763.
247. Total enteral nutrition in prevention of pancreatic necrotic infection in severe acute pancreatitis [Text] / X.M. Wu [et al.] // Pancreas. – 2010. – Vol. 39, №.2. – P.248-251.
248. Total enteral nutrition vs. total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis [Text] / M. Casas [et al.] // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2007. – №5. – P. 264–269.
249. Uhl, W. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis [Text] / W. Uhl, A. Warshaw, C. Imrie // Pancreatology. – 2002. – Vol. 2. – P. 565–573.