

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»
Минздрава России

На правах рукописи

ТРЕТЬЯКОВ ЕВГЕНИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ

ПРОФИЛАКТИКА ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ПАНКРЕОНЕКРОЗА

14.01.17 – Хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д-р мед. наук, М.В. Варганов

Ижевск - 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Общие сведения о панкреонекрозе, его этиология.....	11
1.2 Современный взгляд на проблему инфицирования очагов некроза и развития системной воспалительной реакции при асептическом панкреонекрозе.....	13
1.3 Диагностика острого деструктивного панкреатита.....	16
1.4 Классификация острого панкреатита.....	20
1.5 Современные методы лечения панкреонекроза.....	23
1.5.1 Комплексная интенсивная консервативная терапия панкреонекроза....	23
1.5.2 Иммунотерапия	26
1.5.3 Хирургическое лечение острого деструктивного панкреатита.....	28
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1 Клиническая характеристика исследуемых больных.....	33
2.2 Консервативная терапия	43
2.3 Препарат «Деринат» и методика его применения.....	44
2.4 Хирургическое лечение.....	46
Глава 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ.....	50
3.1 Динамика лабораторных показателей у пациентов с панкреонекрозом в исследуемых группах.....	50
3.2 Оценка иммунологических показателей при асептическом панкреонекрозе.....	56
3.3 Проницаемость слизистой оболочки кишечника по результатам теста	

лактолоза/маннитол.....	64
3.4 Осложнения и хирургическое лечение пациентов в исследуемых группах.....	69
3.5 Лечебно-профилактический алгоритм ведения больных асептическим панкреонекрозом.....	73
Глава 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕКТАЛЬНОГО И ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ПУТЕЙ ВВЕДЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРА «ДЕРИНАТ».....	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	85
ВЫВОДЫ.....	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	98

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

1 РКБ – Первая республиканская клиническая больница

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

БСДК – большой сосочек двенадцатиперстной кишки

ГСО – гнойно-септические осложнения

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИЛ-2- интерлейкин 2

ИЛ-6 – интерлейкин 6

ИЛ-8 – интерлейкин 8

ИЛ-10 – интерлейкин 10

ИЛ-12 – интерлейкин 12

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОДП - острый деструктивный панкреатит

ОП – острый панкреатит

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПИТ – прогностический индекс тяжести

ПКТ – прокальцитонин

ПОН – полиорганная недостаточность

РХПГ – ретроградная холангиопанкреатография

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С – реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

УР – Удмуртская Республика

ФГС – фиброгастроскопия

ФНО – фактор некроза опухолей

ЭДТА – динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты

ЭФГДС – эзофагогастродуоденоскопия

CD19+ - белок, расположенный на поверхности В-лимфоцитов

CD3+ - кластер Т – лимфоцитов

CD4+ - кластер Т-хелперов и моноцитов

CD8+ - кластер Т-супрессоры

GALT – gut-associated lymphoid tissue, лимфоидная ткань ассоциированная с кишечником

rIL-2 – рекомбинантный интерлейкин-2 человека

SIRS - systemic inflammatory response syndrome, синдром системной воспалительной реакции

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

Панкреонекроз – одно из самых тяжелых хирургических заболеваний, при котором максимальная летальность приходится на инфицированные формы и по данным отдельных авторов достигает 40-70 % (М.И. Филимонов и соавт. 2002), причем около 70% летальных исходов возникают в результате гнойных осложнений, таких как абсцессы сальниковой сумки и поджелудочной железы, флегмоны забрюшинного пространства и перитонит.

Пациенты с инфицированным панкреонекрозом считаются наиболее тяжелым контингентом. Основная часть из них - это люди трудоспособного возраста [12, 150]. Возрастающая частота и тяжесть острого деструктивного панкреатита с его высокой летальностью, делает эту проблему одной из наиболее актуальных для хирургии и требует поиска новых и усовершенствования уже имеющихся способов лечения, поэтому имеет высокое медицинское, научное, социальное и практическое значение.

Лечебная тактика в большинстве случаев зависит от фазы заболевания [95, 100, 104, 112]. Первая фаза - панкреатогенный шок и дисфункция органов, вторая — некроз паренхимы железы и последующее инфицирование и формирование парапанкреатических абсцессов и забрюшинной флегмоны. Считается, что основной путь инфицирования панкреонекроза – это поступление микроорганизмов из просвета кишечника, чему чаще всего способствует длительная динамическая кишечная непроходимость при панкреонекрозе [94, 137]. Поэтому одним из принципов лечения является предотвращение контаминации патогенной микрофлоры в некротизированную ткань поджелудочной железы [147, 153]. До сих пор одним из важных вопросов в комплексном лечении больных панкреонекрозом считают определение

необходимости проведения нутриционной поддержки, особенно в раннем периоде заболевания [11, 46, 53, 82, 84, 148, 149, 154]. Применяемое у пациентов длительное лечебное голодание для создания наибольшего покоя для поджелудочной железы (М.М. Cassim et al., 1974) имеет некоторые недостатки, т.к. на фоне гиперметаболического синдрома приводит к питательной и полиорганной недостаточности (А.Вертлинд и соавт., 1990; Ф. Карли, 1996; В.С. Савельев и соавт., 1999; Е.М. Кон, 2000). Поэтому очевидно, что нутриционная поддержка нужна уже с первых суток заболевания [53, 82, 133, 148]. Также известно, что энтеральное питание способствует уменьшению транслокации условно-патогенной микрофлоры из полости кишки в кровь, что приводит к уменьшению гиперметаболического синдрома и улучшению спланхнического кровотока, в отличие от парентерального питания и способствует укреплению иммунной системы [111, 117, 157, 165, 169, 175, 178, 183, 186].

Цель исследования.

Улучшить результаты лечения асептического панкреонекроза включением в комплексное лечение ректального введения иммуномодулятора «Деринат». Разработать лечебно – профилактический алгоритм для оптимизации лечебной тактики при асептическом панкреонекрозе.

Задачи исследования.

1. Изучить изменения иммунного статуса при энтеральном питании и ректальном введении препарата «Деринат» у пациентов с асептическим панкреонекрозом.
2. Оценить результаты лечения асептического панкреонекроза при энтеральном питании с ректальным введением препарата «Деринат».
3. Сравнить эффективность лечения при ректальном и внутримышечном введении иммуномодулятора «Деринат».

4. Разработать лечебно-профилактический алгоритм энтерального питания с введением препарата «Деринат» в прямую кишку пациентам с диагнозом асептический панкреонекроз.

Научная новизна работы.

1. Проанализирован иммунный статус пациентов с диагнозом асептический панкреонекроз, получавших энтеральное питание с ректальным введением «Деринат». Выявлены статистически значимые улучшения показателей иммунограмм: процентное соотношение CD3, CD4-клеток и фагоцитирующих лимфоцитов на 7-е и 14-е сутки от начала заболевания достоверно больше, чем в группе сравнения ($p \leq 0,05$). Процентное соотношение CD8 и CD19-клеток на 14-е сутки от начала заболевания достоверно больше, чем в группе сравнения ($p \leq 0,05$).
2. Разработан лечебно-профилактический алгоритм ведения больных асептическим панкреонекрозом. Получен патент: РФ RU 2 494 743 C1 «Способ профилактики гнойных осложнений при панкреонекрозе».
3. Доказана большая эффективность ректального введения иммуномодулятора «Деринат» перед внутримышечным у пациентов с асептическим панкреонекрозом. Выявлены следующие статистически значимые различия: Показатель СРБ на 7-е сутки ниже во II подгруппе, чем в III подгруппе. Процентное отношение Т-лимфоцитов на 7-е сутки и фагоцитирующих лимфоцитов на 7-е и 14-е сутки во II подгруппе достоверно выше ($p \leq 0,05$), чем в III подгруппе. Показатели теста лактулоза/маннитол во II подгруппе на 8-е и 14-е сутки достоверно ($p \leq 0,05$) ниже, чем в III подгруппе основной группы. Ширина и высота ворсинок при морфометрическом исследовании препарата слизистой начального отдела тонкого кишечника на 14-е сутки от начала заболевания достоверно больше ($p \leq 0,05$) во II подгруппе, чем в III подгруппе основной группы. Внутренний диаметр артериол больше во II

подгруппе, чем в III подгруппе на 14-е сутки с достоверностью $p \leq 0,05$.

Практическое значение.

Проведенная работа показала целесообразность применения энтерального питания с ректальным введением препарата «Деринат» в комплексном лечении панкреонекроза, что позволило повысить иммунологическую резистентность больных, снизить сроки лечения, уменьшить летальность.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Энтеральное питание с введением препарата «Деринат» через прямую кишку оказывает иммуномодулирующее действие при асептическом панкреонекрозе.
2. Использование ректального введения препарата «Деринат» при лечении асептического панкреонекроза оказывает более выраженный эффект, чем введение препарата в мышцу, что подтверждается уменьшением проницаемости кишечной стенки, улучшением её барьерных свойств, выражающееся в уменьшении показателя теста лактулоза/маннитол, увеличении высоты и ширины кишечных ворсинок, улучшении состояния микроциркуляции. Также улучшаются показатели общего иммунитета.
3. Иммунокоррекция препаратом «Деринат», введенным через прямую кишку с энтеральным питанием позволяет улучшить результаты лечения асептического панкреонекроза, уменьшить количество инфицированных форм и уменьшить летальность.
4. Разработанный лечебно-профилактический алгоритм позволяет дифференцированно подходить к назначению иммунокоррекции.

Внедрение в практику.

Разработанный лечебно-профилактический алгоритм был внедрен в практическую работу отделений реанимации и хирургии БУЗ УР "1 РКБ МЗ УР".

Полученные результаты используются в учебном процессе на кафедрах факультетской и общей хирургии Ижевской государственной медицинской академии (издано учебное пособие «Энтеральное питание в клинической практике»).

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации:

Третьяков Е.В. непосредственно принимал участие в диагностике и лечении пациентов с асептическим панкреонекрозом. При помощи эзофагогастродуоденоскопа проводил питательный зонд за связку Трейца всем пациентам обеих подгрупп основной группы и выполнял биопсию слизистой начального отдела тощей кишки. Контролировал методику проведения энтерального питания и энтеральной иммунокоррекции. Участвовал в 30 оперативных вмешательствах («Лапаротомия. Мобилизация поджелудочной железы. Некрсеквестрэктомия. Дренажирование гнойно-некротических забрюшинных очагов») в качестве ассистента. Провел 10 пункций под ультразвуковым контролем при оментобурсите. Ассистировал на 25 лапароскопиях с санацией и дренированием сальниковой сумки. Весь материал для диссертационной работы был набран, проанализирован, статистически обработан аспирантом лично.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ в местной и центральной печати, из них 3 статьи опубликованы в журналах, входящих в перечень научных журналов, рекомендованных ВАК для публикации научных результатов на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, получен один патент на изобретение (Пат. № 2494743 С1 «Способ профилактики гнойных осложнений при панкреонекрозе» / М.В. Варганов, Е.В. Третьяков //), издано одно учебно - методическое пособие.

Объем и структура работы.

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы: 193 источника (135 отечественных и 58 зарубежных).

Работа изложена на 121 странице, иллюстрирована 21 таблицей, 7 рисунками.

Работа выполнена в клинике факультетской хирургии Ижевской государственной медицинской академии (заведующий кафедрой, доктор медицинских наук, профессор В.В. Проничев) на базе 1 Республиканской клинической больницы г. Ижевска Удмуртской Республики.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общие сведения о панкреонекрозе, его этиология

Одной из актуальных и нерешенных проблем urgentной хирургии является острый деструктивный панкреатит [11, 67, 83, 89].

Острый панкреатит занимает третье место в структуре острой хирургической патологии после аппендицита и острого холецистита. Стремительный рост заболеваемости острым панкреатитом чаще вызван возрастающей алкоголизацией населения и изменениями в характере питания. Среди больных острым панкреатитом число деструктивных форм заболевания в среднем составляет 20-44% [11, 54, 114, 120, 131, 143, 179].

Летальность при деструктивных формах острого панкреатита составляет 20-30% по Российской Федерации в зависимости от тяжести процесса [23, 24, 89, 97, 124, 192]. При инфицированном панкреонекрозе смертность достигает 40-70 %, при фульминантном течении заболевания - 100% [28, 108]. Основной причиной смерти больных по-прежнему остаются ранние токсемические и поздние септические осложнения деструктивного панкреатита [146, 160, 161, 168, 188]. Высокая смертность при инфицированном панкреонекрозе непосредственно связана с полиорганной недостаточностью, которая следует за нарушениями гемодинамики [97, 114].

Острый панкреатит - полиэтиологическое заболевание, В.С. Савельев и соавторы (2000 г.) среди причин развития панкреатита выделяют три тесно взаимосвязанных группы повреждающих факторов: 1) механические (нарушение эвакуации панкреатического секрета по протоковой системе поджелудочной железы); 2) нейрогуморальные (нарушение иннервации и метаболических функций поджелудочной железы и печени); 3) токсические (присутствие экзо- и эндогенных токсических метаболитов различной природы) [115]. В.В. Бойко с соавт. условно объединяет все причины поражения

ацинарных клеток поджелудочной железы с развитием заболевания в три группы:

1) преацинарные факторы – поражения сосудов, обусловленные атеросклерозом, ангиитом, портальной гипертензией, общими расстройствами кровообращения (гипоксия, ацидоз) и др.;

2) ацинарные факторы (алкоголь, травма поджелудочной железы, метаболические нарушения, вирусы и др.);

3) постацинарные факторы (нарушения функции большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК), вклиненные камни, врожденные поражения БСДК, общего желчного протока, протока поджелудочной железы, кольцевидная поджелудочная железа и др.).

Часто развитие острого панкреатита является результатом одновременного воздействия не одного, а многих факторов, поэтому такое деление достаточно условно [20, 115, 142, 182].

Раньше на долю заболеваний внепеченочных желчных путей приходилось около 45 % наблюдений и именно это считалось основным этиологическим фактором в развитии острого панкреатита [98, 114]. Сейчас же растет значимость такого этиологического фактора как хронический алкоголизм от 35% до 70% (в среднем 50%), а желчнокаменная болезнь (билиарный панкреатит) занимает второе место. Другие причины составляют около 20%, к ним относятся:

-рак поджелудочной железы и метастазы поджелудочной железы.

-хирургические вмешательства (операции на поджелудочной железе, желудке, двенадцатиперстной кишке, эндоскопические манипуляции на фатеровом соске, бужирование и стентирование холедоха, наложение билиодегестивных соустьев и т.д.).

-заболевания большого дуоденального сосочка и периампулярной области (дискинезии, парапапиллярные дивертикулы и т.д.)

-патология двенадцатиперстной кишки (дуоденостаз, дуоденальные язвы, болезнь Крона с локализацией в двенадцатиперстной кишке и др.)

-лекарственные препараты (азатиоприн, эстрогены, фуросемид и др.)

-метаболические расстройства (гиперкальциемия, гипертриглицеридемия, муковисцидоз, уремия).

- беременность (панкреатит, не обусловленный холелитиазом и гиперпаратиреозом);

- травма (абдоминальная, послеоперационная, в том числе после эндобилиарных вмешательств);

- инфекции (эпидемический паротит и др.)

- васкулиты

- неспецифические воспалительные заболевания

В некоторых исследованиях причину острого панкреатита установить практически не удастся. Но для проведения адекватного лечения и прогноза последующего течения заболевания установить причину панкреатита является одной из главных задач [59, 60, 63, 90, 99, 102, 98].

1.2 Современный взгляд на проблему инфицирования очагов некроза и развития системной воспалительной реакции при асептическом панкреонекрозе

Гнойно-септические осложнения выявляются у 40-50% пациентов с асептическим панкреонекрозом и у 5-9 % пациентов с диагнозом острый панкреатит. Одной из причин инфицирования очагов некроза считается микробная транслокация из просвета тонкого кишечника [137, 164]. Впервые микробную транслокацию описывает Дюрвандиринг в 1881 году [94]. R.Berg дает определение транслокации как прохождение жизнеспособных бактерий и их токсинов из ЖКТ через слизистую оболочку в экстраинтестинальные участки макроорганизма (в мезентериальные лимфатические узлы, кровотоки, печень, селезенку) [144, 177]. В дальнейшем формировалось представление о

том, что микробная транслокация из просвета тонкого кишечника является главным звеном в этиопатогенезе полиорганной недостаточности в критических состояниях [174]. Основными факторами, обеспечивающими барьерные свойства слизистой оболочки кишечника, являются неповрежденный эпителиальный слой с тесно прилегающими друг к другу энтероцитами, а также наличие лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов в подслизистом слое и Пейеровых бляшках и вырабатываемого здесь же в кишечнике иммуноглобулина А, т.е. нормально функционирующая система GALT.

Нарушение барьерных свойств слизистой оболочки кишечника возникает из-за отсутствия адекватной перфузии и оксигенации органов желудочно-кишечного тракта как результат гиповолемических нарушений, также отрицательно влияет избыточный бактериальный рост, длительное отсутствие нутриентов в просвете желудочно-кишечного тракта (энтероциты получают питание в значительной степени непосредственно из химуса) и нарушение системы местного и общего иммунитета. Все эти факторы приводят к инфицированию очагов некроза и развитию гнойно-септических осложнений, развитию системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности [157].

Основные причины ишемии кишечника при асептическом панкреонекрозе: системное токсическое влияние медиаторов воспаления (свободные кислородные радикалы, цитокины, активированные нейтрофилы), системные нарушения кровоснабжения кишечника (артериальная гипотония, централизация кровообращения, снижение сердечного выброса), нарушение микроциркуляции и периферического шунтирования крови (нарушение реологии, чрезмерный выброс цитокинов и вазоактивных веществ, активация эластиназы) [4, 9, 15, 16, 17]. Ишемия приводит к анаэробному метаболизму, ацидозу, истощению энергетических запасов клетки, что ведет к необратимым

изменениям. Данные изменения наступают очень быстро и уже на 4-е сутки развивается атрофия слизистой оболочки кишки и ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани (gut-associated lymphoid tissue – GALT) [170.]. При морфологическом исследовании слизистой оболочки кишечника обнаруживается смещение некротических энтероцитов, эрозии- и язвообразование.

Фактором повышенной транслокации бактерий является воспаление слизистой кишечника, которое неизбежно присутствует при остром деструктивном панкреатите. Способствует этому общая иммуносупрессия, избыточный бактериальный рост, как следствие дисбактериоза, вызванного массивной антибиотикотерапией, нарушение микроциркуляции и др. Как известно, при воспалительных заболеваниях кишечника появляется иммунологический дисбаланс - усиление выработки провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИФ- γ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12), отсутствующих в условиях толерантности и снижение синтеза противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11), что в итоге приводит к агрессивному иммунному ответу на нормальную кишечную микрофлору (Ardizzone, B.G 2005, M.M. Fortatall 2005). Доказано, что простое поддержание нормального питания через кишечник будет способствовать поддержанию иммунитета всего организма в нормальном состоянии (Napolitano, L.Metall 2000).

Одним из важных условий, влияющих на миграцию бактерий через стенку кишки является численность бактерий и пребывание микрофлоры в устойчивом конкурирующем равновесии. В норме кишечные бактерии вместе с эпителием формируют естественный защитный барьер против экзогенных микроорганизмов (Falk P.G., etall 1998, Danielsen M., etall 2003). При деструктивном панкреатите происходит нарушение устойчивого равновесия микрофлоры кишечника из-за применения антибиотиков, отсутствие

поступления питательных веществ, перевариваемой и неперевариваемой клетчатки, а также отсутствие межмикробного антагонизма, что приводит к избыточному бактериальному росту с преобладанием в микробной популяции грамотрицательной микрофлоры [58]. Тем самым повышается риск микробной транслокации и возникновение гнойно-септических осложнений.

1.3 Диагностика острого деструктивного панкреатита

Диагноз острого панкреатита должен быть верифицирован в течение первых 2-х суток госпитализации больного в хирургический стационар [73, 96]. Однако на сегодня не существует однозначных критериев дифференциальной диагностики, ограниченной и распространенной, асептической и септической форм ОП. Согласно С.Ф. Багненко и соавт. (2004), признаками тяжелого ОДП являются: а) клинические данные - перитонеальный синдром, нестабильная гемодинамика, энцефалопатия, кожные проявления, олигурия; б) уровень гемоглобина свыше 150 г/л, лейкоцитоз больше 14×10^9 /л; в) уровень глюкозы больше 10 ммоль/л, мочевины - более 12 ммоль/л; г) признаки ишемии миокарда или выраженных метаболических нарушений на ЭКГ; д) интенсивный болевой синдром, быстро прогрессирующая желтуха, отсутствие желчи в двенадцатиперстной кишке по данным ЭГДС, билиарная гипертензия по данным УЗИ.

Для диагностики панкреонекроза используются следующие лабораторные и инструментальные методы диагностики.

Общий анализ крови не имеет строгой специфичности. Наличие инфицирования очагов некроза возможно предположить только в динамике. О развитии инфицированного панкреонекроза свидетельствует увеличение уровня лейкоцитов крови в динамике. Чаще всего регистрируют лейкоцитоз $12-15 \times 10^9$ /л, но при обширных панкреонекрозах, особенно при развитии септических осложнений, может отмечаться значительный лейкоцитоз ($\sim 35 \times 10^9$ /л) за счет сегментоядерных нейтрофилов и палочкоядерных форм, а

также увеличение расчетного показателя лейкоцитарного индекса интоксикации. Отмечается палочкоядерный сдвиг, лимфопения, эозинофилия. Одним из косвенных признаков инфицирования считают тромбоцитопению, анемию и ацидоз. Гемоконцентрация наиболее характерна для деструктивных форм острого панкреатита. На развитие панкреонекроза может указывать увеличение уровня гематокрита более 47% на момент госпитализации больного в стационар и отсутствие его снижения в течение 24 часов интенсивной терапии [14, 85, 91, 109].

Биохимический анализ крови. Наиболее значимыми изменениями биохимического анализа крови являются: диспротеинемия, гипопроtein- и гипоальбуминемия, гиперазотемия и гипергликемия или гипогликемия. Вовлечение в некротический процесс различных отделов железы влияет на содержание уровня глюкозы. Стойкая гипергликемия чаще бывает при обширном некрозе поджелудочной железы, а ее уровень свыше 125 мг/дл (6,9 ммоль/л) считается неблагоприятным прогностическим фактором. При определении липидного спектра характерна триглицеридемия. Высокий уровень аланиновой (АлАт) и аспарагиновой (АсАт) аминотрансфераз свидетельствует о развитии печеночно-клеточной недостаточности, характерной для панкреонекроза. Значительное увеличение концентрации ЛДГ указывает на обширное повреждение панкреацитов [108, 109, 139, 191]. Гипербилирубинемия с преобладанием прямой фракции билирубина наблюдается при билиарном панкреатите, а также при поражении головки поджелудочной железы. Изменение водно-электролитного баланса выражаются в виде гемоконцентрации, дефиците калия, натрия, кальция. Снижение концентрации кальция в плазме крови при обширных формах панкреонекроза объясняется его депонированием в очагах стеатонекроза в виде солей желчных кислот [91, 105, 108, 109, 117, 140, 167, 191].

Серологическая диагностика.

Для острого панкреатита характерен феномен гиперферментемии. Именно поэтому диагностическим стандартом считается определение в плазме крови активности ферментов поджелудочной железы (амилазы, липазы, трипсина, эластазы). Ферменты поджелудочной железы делятся на индикаторные (амилаза, трансаминаза) и патогенетические (липаза, трипсин). Ряд авторов выделяют следующие группы серологических маркеров острого панкреатита: секреты поджелудочной железы, цитокины, другие маркеры [74, 87, 91, 98, 115].

Хотя и гиперамилаземия и гиперлипаземия не являются специфичными, т.к. повышение их уровня в плазме крови возможно и при другой патологии, все же повышение активности липазы в крови в два раза специфичнее для панкреатита, чем гиперамилаземия. При панкреостазе происходит увеличение сывороточного уровня активности общей и панкреатической амилазы в 3 раза и липазы в 2 раза по отношению к верхней границе нормы, что вместе с клиническими симптомами заболевания подтверждает диагноз острого панкреатита [108, 129, 145, 166]. К другим маркерам относят α 2-макроглобулин, СРБ, глюкоза и мочевины, фактор роста гепатоцитов, межклеточная молекула адгезии 1, ЛДГ, неоптерин, нейтрофильная эластаза, оксипролин, прокальцитонин [37, 38, 39, 74, 77, 132, 193]. Прокальцитонин (ПКТ) является видоспецифическим пропептидом кальцитонина и представляет собой белок, состоящий из 116 аминокислотных остатков. Концентрация его в плазме здоровых людей низка ($<0,1$ нг/мл) и находится ниже предела обнаружения существующими в настоящее время тест-системами. Лишь при тяжелых бактериальных инфекциях могут быть высокие концентрации ПКТ. Местом синтеза ПКТ являются нейроэндокринные клетки легких и кишечника. Синтез ПКТ стимулируется бактериальным воспалением [37,38, 132].

Инструментальные методы

Ультразвуковое исследование (УЗИ) считается самым мобильным,

информативным, неинвазивным, безопасным методом диагностики панкреонекроза, а также он пригоден для скринингового исследования и динамического наблюдения [18, 55, 56, 91, 109]. УЗИ в 40-85% случаев позволяет поставить диагноз острого панкреатита, но не всегда удается достоверно верифицировать форму острого панкреатита и характеризовать состояние забрюшинной клетчатки [92].

КТ является «золотым стандартом», точность диагностики его составляет 75-100%, потому это самый чувствительный метод исследования при остром панкреатите и его осложнениях. Благодаря ему можно получить разностороннюю информацию о состоянии ПЖ и забрюшинного пространства, определить вовлечение в процесс желчевыводящих путей, подлежащих сосудистых структур и отделов желудочно-кишечного тракта [40, 54, 92, 135].

Показания к КТ при остром панкреатите:

- определение клинической формы острого панкреатита при недостаточной информации по клиническим, лабораторным и инструментальным (УЗИ, лапароскопия) данным.

- оценка распространенности и характера поражения ПЖ и различных отделов забрюшинной клетчатки при панкреонекрозе.

- ухудшение состояния больного в связи с подозрением на развитие осложненных форм.

- наличие пальпируемого инфильтрата в сочетании с признаками системной воспалительной реакции и интоксикации.

- для планирования и проведения транскутанных диагностических и лечебных пункций и/или дренирования жидкостных образований забрюшинной локализации.

- для определения рационального оперативного доступа и планирования объема хирургического вмешательства [54, 81].

КТ и УЗИ позволяют дифференцировать мягкотканые воспалительно-

некротические массы от жидкостных образований, но не обеспечивают диагностику стерильного и инфицированного характера деструкции [107]. Поэтому для ранней и точной дифференциальной диагностики «стерильного» панкреонекроза и его септических осложнений используют чрезкожную тонкоигольную пункцию под контролем УЗИ или КТ с немедленной окраской мазка биосубстрата по Граму с последующим бактериологическим исследованием для того, чтобы определить вид микроорганизмов и их чувствительность к антибиотикам [25, 26, 64, 67]. При билиарном панкреатите с механической желтухой и холангитом с учетом выявления расширенного в диаметре общего желчного протока по данным УЗИ и неэффективности консервативной комплексной терапии в течение 48 часов показана эндоскопическая визуализация фатерова сосочка и РХПГ, а при необходимости - эндоскопическая папиллотомия [92, 107].

К традиционным методам диагностики острого панкреатита и перитонита неясной этиологии относится лапароскопия, которая является важным и широкодоступным лечебно-диагностическим методом и обладает высокой диагностической информативностью [48, 49, 51, 68, 70, 76, 91, 93, 109].

Показания к лечебно-диагностической лапароскопии [107]:

- дифференциальный диагноз перитонита различной этиологии.
- клинически диагностированный панкреонекроз для верификации его формы и дренирования (лаважа) брюшной полости при ферментативном перитоните.
- МРТ.
- выполнение лапароскопической холецистостомии при гипертензии в билиарном тракте.

1.4 Классификация острого панкреатита

В 1992 году на международной конференции в Атланте, учитывая

потребности практической медицины, была предложена классификация, учитывающая фазовое развитие воспалительного и деструктивного процесса («Атланта-92»).

1. Отечный панкреатит (интерстициальный).
2. Стерильный панкреонекроз.
3. Инфицированный панкреонекроз.
4. Панкреатогенный абсцесс.
5. Псевдокиста (инфицированная киста).

По тяжести течения:

а) легкий острый панкреатит:

1. Минимальная дисфункция поджелудочной железы и других органов (восстановление функционального состояния в течение 48-72 часов).
2. Отсутствие осложнений.
3. Целостность структуры поджелудочной железы по данным КТ.

б) тяжелый острый панкреатит:

1. Выраженная полиорганная недостаточность (шок, дыхательная недостаточность, полиорганная недостаточность, желудочно-кишечные кровотечения).
2. Локальные осложнения (образование жидкостных коллекторов внутри и вне поджелудочной железы, некроз, абсцесс, псевдокисты).
3. Системные осложнения (ДВС-синдром, тяжелые метаболические нарушения).

Достоинством «Атланты-92» служит выделение из клинического массива именно тяжелого панкреатита, требующего принципиально иного подхода, чем усредненный случай острого панкреатита. Но «Атланта-92» имеет недостаток: практическим хирургам неясны границы понятий между тяжелым панкреатитом и панкреонекрозом, инфицированным панкреонекрозом и панкреатическим абсцессом, нет четкого рубрикатора (классификация представляет собой список

клинических ситуаций, требующих дифференцированного подхода, но протоколы этих ситуаций абсолютно не сформулированы) [32, 91, 108, 109, 112]. Эти недостатки были озвучены на IX Всероссийском съезде хирургов в Волгограде (2000) и принята новая классификация:

I. Отечный (интерстициальный) панкреатит.

II. Некротический панкреатит (панкреонекроз) стерильный:

По характеру некротического поражения (жировой, геморрагический, смешанный).

По распространенности поражения (мелкоочаговый, крупноочаговый).

По локализации (поражение головки, тела, хвоста, всех отделов поджелудочной железы).

III. Некротический панкреатит (панкреонекроз) инфицированный.

Осложнения острого панкреатита:1) ранние осложнения эндотоксикоза;2) поздние постнекротические осложнения.

Данная классификация считается одной из лучших для хирургов России, однако, в ней не в полном объеме учтены тяжесть течения и фазы развития заболевания, что важно для определения тактики и оценки результатов лечения больных острым панкреатитом [91, 112]. Принятая во многих лечебных учреждениях РФ классификация острого панкреатита под названием «Фазы и клинические формы острого панкреатита» была предложена В.И. Филиным (1979) на основе патоморфологического подразделения панкреонекрозов. По Н.К. Пермякову (1979) - на ограниченный, распространенный и тотальный [108]. Отдельно выделяют ферментативную фазу (первые 5 суток, развитие эндотоксикоза), реактивную фазу (реакция организма на сформировавшиеся очаги некроза, вторая неделя заболевания, развивается только у пациентов с острым деструктивным панкреатитом), фазу расплавления и секвестрации некротических очагов (начиная с 3-й недели острого деструктивного панкреатита, которая может длиться несколько месяцев), фазу исходов

(наступает к 20-24 неделе заболевания) [31, 108]. Таким образом, в зависимости от фазы заболевания у пациента могут последовательно возникать различные клинические формы острого панкреатита.

1.5 Современные методы лечения панкреонекроза

1.5.1 Комплексная интенсивная консервативная терапия панкреонекроза

При выборе тактики лечения панкреонекроза необходимо учитывать фазу течения заболевания, инфицированность очагов некроза и наличие осложнений. Лечение стерильного панкреонекроза основано на общих принципах интенсивной консервативной терапии, включающей следующие важные моменты: 1) подавление секреции поджелудочной железы, желудка и двенадцатиперстной кишки; 2) снижение ферментной токсинемии; 3) ликвидация гиповолемии, водно-электролитных и метаболических расстройств; 4) коррекция центральной гемодинамики и периферического кровообращения; 5) борьба с гипоксемией; 6) лечение пареза желудочно-кишечного тракта; 7) купирование болевого синдрома; 8) нутритивная и метаболическая поддержка; 9) профилактика инфицирования очагов некроза. Лечение панкреонекроза необходимо проводить в условиях реанимационного отделения [1, 5, 6, 7, 8, 10, 16, 41, 42, 43, 65, 79, 103, 109, 123, 184].

Для защиты пациента от продолжения аутолиза железы ферментами (протеазы – химотрипсин, трипсин, карбоксипептидаза, эластаза, а также фосфолипазы А и В) и образования очагов некроза нужно максимально подавить секрецию, а именно полностью исключить поступление пищи в 12-перстную кишку. Также важно исключить и воду, т.к. при этом стимулируется базальная секреция соляной кислоты желудка. При поступлении кислого желудочного содержимого в 12-перстную кишку стимулируется гидрокинетическая и экболическая функции поджелудочной железы, тем самым ухудшая течение панкреатита. Лекарственные препараты из группы

селективных М- и Н- холинолитиков (квamatел, гастрोцепин, циметидин) эффективно снижают желудочную секрецию, что препятствует закислению содержимого 12-перстной кишки и снижает выработку секретина, способствуя подавлению экзокринной функции поджелудочной железы. Из гормональных препаратов для ингибиции секреции поджелудочной железы используют глюкагон, кальцитонин и соматостатин. Но по результатам последних исследований лишь сандостатин, стиламин и октреотид дают благоприятные результаты [122]. Раньше при лечении панкреатита применяли синтетический пептидный препарат даларгин, который связывался с синапсами рецепторов, воздействуя на эндокринные клетки-мишени поджелудочной железы и тормозил внутриклеточный синтез ферментов, тем самым снижая базальную и стимулированную секреции поджелудочной железы [52, 75, 91, 93]. Но у данного препарата есть недостаток, заключающийся в воздействии на синтез белков во всех клетках организма [93, 108].

Принцип действия ингибиторов протеаз заключается в уменьшении активности протеолитических ферментов в плазме крови. К ним относятся контрикал, гордокс, трасилол. Широко применяемые в предыдущие годы ингибиторы протеаз или «калликреин-инактиваторы» - тканевые ингибиторы трипсина, в настоящее время не используются

Основной причиной развития полиорганной недостаточности является эндогенная интоксикация [86, 185, 190]. С целью детоксикации применяют инфузионную терапию в режиме форсированного диуреза. Известно, что при остром панкреатите возникает дефицит ОЦК за счет потери плазменной части крови, поэтому необходимо введение нативных белков (свежезамороженной плазмы, альбумина). Критерием адекватного объема инфузионных сред является восполнение нормального уровня ОЦК и гематокрита, восстановление уровня центрального венозного давления [125, 187].

Для коррекции водно-электролитного баланса применяют переливание

изотонических растворов, а при гипокалиемии - препараты калия хлорида.

Болевой синдром при панкреонекрозе возникает из-за растяжения капсулы железы, повышения давления в протоках, паралитической кишечной непроходимости и раздражения париетальной брюшины [108]. Предпочтение для обезболивания при остром панкреатите отдают ненаркотическим анальгетикам (анальгин, баралгин, кетонал и др), т.к. применение наркотических анальгетиков ограничено, потому что они являются мощными стимуляторами функции большого сосочка 12-перстной кишки. Схожим эффектом обладает фентанил и морфин. Для обеспечения выраженного анальгезирующего эффекта вводят 1% раствор тримекаина или 2% раствор лидокаина в перидуральное пространство через установленный в нем катетер на уровне Th_{VII}-Th_{VIII}. Важным компонентом интенсивной терапии, помимо устранения болей, даже при панкреатитах тяжелого течения с очагами крупных некрозов, является то, что перидуральная блокада препятствует нарастанию динамической кишечной непроходимости [64, 69, 118].

Обменные нарушения при деструктивном панкреатите характеризуют синдромом гиперметаболизма-гиперкатаболизма. Проявления данного синдрома: повышение расхода углеводов, жиров, аминокислот, как энергетических субстратов, а также значительное возрастание потребления кислорода и продукции CO₂, усиленная потеря азота с мочой.

Существует энтеральное и парентеральное питание, они являются совершенно разными в своей сущности подходами в обеспечения нутритивной поддержки. Даже несмотря на небольшие сложности в обеспечении доступа при энтеральном питании (необходимо исключить стимуляцию пищевым субстратом двенадцатиперстной кишки), данный метод считается наиболее оправданным. О пользе энтерального питания свидетельствуют следующие факты. При отсутствии поступления химуса в просвет кишки возникает атрофия слизистой оболочки кишечника, которая проявляется уже на 4-е сутки.

Энтеральное питание, напротив, предотвращает дегенеративные изменения в слизистой оболочке кишечника [78, 141, 156, 159, 176]. Как известно, при остром панкреатите снижается объём циркулирующей крови за счет секвестрации жидкости. При этом возникает ишемия кишечника, которая приводит к снижению энергетического потенциала энтероцитов и активации перекисного окисления липидов. Энтероциты лишаются энергетического субстрата в виде АТФ и не способны поддерживать межклеточные контакты, барьерные свойства слизистой оболочки кишечника снижаются. Все это ведет к риску инфицирования очагов деструкции поджелудочной железы аутофлорой. При поступлении питательной смеси в кишечник усиливается мезентериальный кровоток, увеличивается энергетический потенциал клетки, т.к. энтероциты получают питание в большей степени непосредственно из химуса [169, 183]. Из всего этого следует, что энтеральное питание эффективно восполняет энергетические и пластические потребности организма, оно более физиологичное чем парентеральное, а также предотвращает атрофические процессы в слизистой оболочке кишечника и улучшает её барьерные свойства. С экономической точки зрения проведение энтерального питания выгоднее, чем парентеральное.

При остром панкреатите энтеральное питание осуществляют посредством зонда, установленного за связку Трейца.

1.5.2 Иммунотерапия

Как средство профилактики гнойно-септических осложнений панкреонекроза иммунотерапия, по данным некоторых авторов по эффективности схожа с антибиотикотерапией. При ее проведении снижается количество ГСО и летальность при панкреонекрозе [101, 40,61, 62]. Вторичный иммунодефицит играет важную роль в патогенезе острого деструктивного панкреатита (ОДП). Существует прямая зависимость выраженности иммунодефицита от тяжести панкреатита. Одним из ранних проявлений

панкреатогенного иммунодефицита является абсолютная лимфопения (ниже 1200 клеток в 1 мм³), за счет снижения лимфоидных субпопуляций CD3+, CD4+ и CD8+ (т.е. Т-хелперов 1 типа и цитотоксических лимфоцитов). Критерием уровня панкреонекроза и соответственно маркером тяжелого панкреатита считаются сниженные значения популяций CD3+ и CD4+. Важную роль в симптоматике эндотоксикоза и генезе ПОН при ОДП отдают провоспалительным цитокинам IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-18 и др., пул которых освобождается из клеток-эффекторов и вызывает повреждение жизненно важных органов - multiple organ failure [71, 72, 161]. К септическому состоянию часто приводят гнойные осложнения панкреонекроза [116, 155, 171, 172]. Основой патогенеза сепсиса является запуск цитокинового каскада, с одной стороны которого провоспалительные цитокины, а с другой - противовоспалительные медиаторы. Баланс между двумя этими группами определяет характер течения и исход заболевания. В настоящее время управление цитокиновым балансом рассматривается как новая цель терапевтических воздействий при лечении гнойно-септических заболеваний.

Перспективными препаратами иммунотерапии считают ронколейкин и иммуноглобулины [101]. Ронколейкин является рекомбинантным препаратом, полученным с помощью генной инженерии. Ронколейкин стимулирует клональную пролиферацию Т-лимфоцитов, в частности, лимфоидных субпопуляций CD4 и CD8. Известно, что именно дефицит Т-лимфоцитов наиболее ощутим и клинически значим с первых суток развития ОДП [35]. К средствам иммуноориентированной терапии относятся иммуноглобулины для внутривенного введения, содержащие широкий спектр антител против бактерий и вирусов. Их использование служит средством коррекции в основном В-системы иммунитета [66]. Данная терапия укрепляет «первую линию защиты организма», обеспечивая заместительную и протезирующую функции. При терапии иммуноглобулинами наблюдается положительная динамика течения

ПОН и профилактика генерализации инфекции и эрадикация патогенов [121].

Уже около 10 лет продолжаются исследования по коррекции иммунитета путем введения активных веществ оказывающих свое действие на слизистую оболочку кишечника на всем его протяжении. В основном данные исследования посвящены формулам энтерального иммунного питания. Благодаря клиническим испытаниям выявлено несколько преимуществ иммуноповышающих диет, включая снижение:

- инфекционных осложнений,
- длительности пребывания на ИВЛ,
- продолжительности интенсивной терапии и времени пребывания в стационаре.

Три мета-анализа подтвердили эти результаты (Биал и соавт., 1999, Хейс и соавт., 1999, Хейланд и соавт., 2001).

Внимание исследователей привлекают следующие вещества:

- глутамин-дипептиды
- глицин
- бутират из трибутирина
- антиоксиданты: Витамин Е, Витамин С, Р-каротин, цинк.

В целом, все исследования были посвящены влиянию аминокислот, жирных кислот, микроэлементов в составе питания на иммунный статус. В литературе практически отсутствует информация о применении для этих целей нуклеиновых кислот. В данном исследовании в качестве препарата, содержащего нуклеиновые кислоты, используется «Деринат», относящийся к группе экзогенных иммуномодуляторов.

1.5.3 Хирургическое лечение острого деструктивного панкреатита.

Несмотря на использование современных методов комплексного консервативного лечения панкреонекроза не удается избежать гнойно –

септических осложнений и полностью отказаться от хирургических методов лечения. Абсолютными показаниями к оперативному вмешательству при панкреонекрозе являются его «инфицированные» формы [34, 36, 151, 152, 162]. Считается, что 3-я неделя является оптимальным сроком для хирургического вмешательства при гнойно-септических осложнениях панкреонекроза. У большинства пациентов (около 70%) к данному сроку показания к хирургическому вмешательству определяются наиболее четко, а в железе формируется демаркационная зона, что значительно облегчает санацию гнойно-некротических очагов [13, 19, 22, 47, 92, 106, 107, 119]. Оперативные вмешательства в более ранние сроки применяют при быстро прогрессирующем гнойно-некротическом панкреатите, субтотальном и тотальном панкреонекрозе и при травматическом оментобурсите [30, 93].

При инфицированном панкреонекрозе традиционное хирургическое вмешательство носит название: «Лапаротомия. Мобилизация поджелудочной железы. Некрсеквестрэктомия. Дренажирование гнойно-некротических забрюшинных очагов». При определенных ситуациях оно может включать и дополнительные оперативные приемы (холецистостомию, что является обязательным практически во всех ситуациях, независимо от наличия конкрементов и признаков гипертензии в желчных путях; холецистэктомию; дренирование холедоха; приемы гемостаза и др.) [2, 3, 44, 45, 50, 109, 115, 123, 138]. Принципы при хирургическом лечении инфицированного панкреонекроза: минимизация кровопотери, некрсеквестрэктомия с максимальным сохранением органа, наиболее полное удаление тканевого детрита и воспалительного экссудата. Секвестрэктомия – удаление свободно лежащих некротических субстратов в пределах погибших тканей – считается эффективной и безопасной манипуляцией при инфицированном панкреонекрозе, выполняется с помощью осторожного дозированного разделения тканей. Некрэктомия – удаление некротизированных тканей в пределах кровоснабжаемых зон, она является

более сложной манипуляцией из-за отсутствия четких анатомических ориентиров, риска повреждения крупных сосудов или смежных органов [136]. В настоящий момент использование резекционных методик и абдоминализация поджелудочной железы не рекомендуется [163].

Хирургические методы некрсеквестрэктомии и последующего дренирования забрюшинной клетчатки весьма разнообразны и вопрос о том, какие приемы являются наилучшими остается открытым [113, 134, 180, 181]. Условное деление методов дренирующих операций на три основные группы: «закрытые», «полуоткрытые» и «открытые».

«Закрытые» методы дренирующих операций показаны при ограниченных (мелко- и крупноочаговых) формах инфицированного панкреонекроза, которые сопровождаются формированием в забрюшинном пространстве или брюшной полости объёмных жидкостных образований, без крупномасштабной секвестрации. При «закрытых» методах дренирующих операций при лапаротомии проводят активное дренирование забрюшинной клетчатки и/или брюшной полости многоканальными трубчатыми дренажами в условиях наглухо ушитой операционной раны. При этом дренажные конструкции в забрюшинном пространстве необходимо размещать вне зон крупных сосудистых стволов и стенок желудочно-кишечного тракта. Целесообразно использовать силиконовые дренажи, выведенные в пояснично-боковых областях, что способствует реализации гравитационного эффекта. Основными недостатками «закрытого» метода являются: неадекватное дренирование, вследствие обструкции дренажей секвестрами и детритом и отсутствие визуального контроля над динамикой панкреонекроза [126, 127, 128].

Показаниями для «полуоткрытых» методов дренирования забрюшинной клетчатки являются распространённый панкреонекроз, некротическая флегмона парапанкреатической, околоободочной, парентеральной и тазовой областей забрюшинной клетчатки. Принцип заключается в выполнении

некрсеквестрэктомии с последующим дренированием, включающим комбинации трубчатых (мягких резиновых, латексных и др.) дренажей в сочетании с резиново-марлевыми тампонами [128]. Главный недостаток «полуоткрытого» метода дренирования – это методика традиционной тампонады, которая не обеспечивает постоянного и эффективного дренирования очагов инфицированного панкреонекроза, обуславливая необходимость повторных операций практически у трети пациентов [33].

Использование «открытого» дренирования показано при распространенном неограниченном инфицированном перипанкреатическом некрозе (септическая флегмона забрюшинного пространства), когда невозможно выполнить одномоментную некрсеквестрэктомию [115].

Преимуществами «открытого» метода дренирования забрюшинного пространства являются:

- адекватная ревизия и санация всех зон некротической деструкции и инфицирования;
- своевременный гемостаз при аррозивных внутрибрюшных кровотечениях;
- замена и адекватное расположение дренажных конструкций.

К «открытым» дренирующим хирургическим вмешательствам относят 2 основных варианта тактических и, соответственно, технических решений: панкреатооментобурсостомию и лапаростомию [21].

Панкреатооментобурсостома является одним из вариантов технических решений принципа «управляемой ретроперитонеостомии», которая позволяет обеспечить адекватный доступ ко всем зонам некротического поражения забрюшинного пространства. При двухподрёберном доступе это обеспечивается формированием панкреатооментобурсостомы в виде 3-х основных вариантов в зависимости от преимущественной локализации и топографии органов верхнего этажа брюшной полости.

Очевидно, что при распространённом панкреонекрозе на 1-2-й неделе заболевания ретроперитонеостома, сформированная из двухподрёберного доступа, является более управляемой конструкцией, чем вариант «открытого» дренирования из срединного лапаротомного (и/или люмботомного) доступа. Связано это с тем, что люмботомные доступы, в обязательном порядке дополняющие панкреатооментобурсостому при распространённом панкреонекрозе, не всегда позволяют достигнуть формирования прямого и широкого канала к зонам некроза и секвестрации околоободочной и тазовой локализации. Напротив, при двухподрёберном доступе его два латеральных «шеврона», используемые для формирования «латеральных» панкреатооментобурсостом, обеспечивают идеальный угол обзора для ревизии и оптимальный доступ для осуществления эффективных секвестрэктомии и дренирования околоободочных областей забрюшинной клетчатки в период активного отторжения тканей на обширной площади некротического поражения.

Некрэктомии или секвестрэктомии выполняют в программируемом режиме через каждые 48-72 ч. Интервал между санационными вмешательствами, а также их кратность определяют по состоянию гнойно-некротического очага и степени тяжести состояния больного [88, 109,115].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика исследуемых больных

Работа выполнена на кафедре факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Ижевской государственной медицинской академии» Минздрава России.

В работе анализируются результаты лечения 120 больных асептическим панкреонекрозом, находившихся на лечении в хирургическом отделении БУЗ «Первой Республиканской клинической больницы» г. Ижевска Удмуртской Республики с 2010 по 2014 год. Расчет необходимого числа наблюдений производился по формуле Загса.

Частота встречаемости острого панкреатита в России 100 случаев на 100000 [Лысенко М.В., 2010]. Доля деструктивных форм в среднем составляет 15% [Савельев В.С., 2004, Пугаев А.В., 2007]. Необходимое количество наблюдений по представленной формуле – 30 человек.

Основную группу составили 90 пациентов с диагнозом асептический панкреонекроз. Данная группа разделена на три подгруппы. Подгруппа № I (30 человек) – в неё входили пациенты с асептическим панкреонекрозом, получающие энтеральное питание посредством зонда, установленного за связку Трейца. Подгруппу № II (30 человек) составили пациенты, которым проводилось энтеральное питание через назоюнальный зонд. Также пациентам этой подгруппы вводился иммуномодулятор «Деринат» при помощи микроклизм. Перед проведением микроклизмы проводили очистительную клизму с использованием 1,5 литров кипяченой воды комнатной температуры. «Деринат» 20 мл - 0,25% разводили в 50 мл кипяченой воды комнатной температуры. Введение проводили 1 раз в день в течении 3-х дней.

В подгруппу № III входили 30 пациентов с диагнозом асептический панкреонекроз. Пациенты этой группы получали стандартную терапию, включающую энтеральное питание и иммуномодулятор «Деринат». В этой

подгруппе 5 мл-1,5% раствора «Деринат» вводили в ягодичную мышцу в течение 1–2 минут один раз в сутки 3 дня. Данная группа была сформирована для анализа эффективности препарата при различных путях его введения, т.е. сравнивали результаты, полученные в результате лечения во II и III подгруппах.

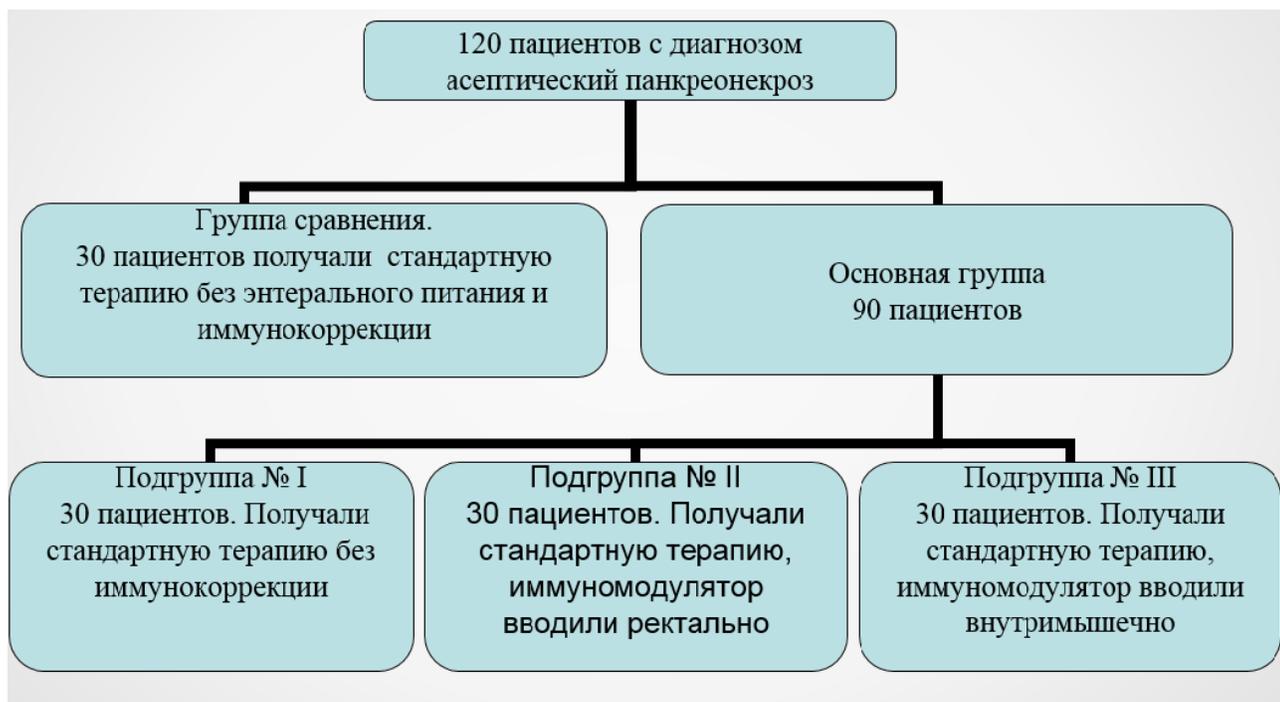


Рис. 1. Дизайн исследования

Группа сравнения состояла из 30 пациентов, получавших стандартную терапию (детально описана в п.2.2 «Консервативная терапия») без использования энтерального питания и иммуномодулятора «Деринат» (сформирована на основе архивного материала за 2008-2010 годы) (рис.1).

В группе сравнения было 24 мужчины и 6 женщин. В I подгруппе основной группы 25 мужчин и 5 женщин. Во II подгруппе 23 мужчины и 7 женщин. В III подгруппе 25 мужчины и 5 женщин. Возраст больных колебался от 20 до 82 лет. Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Распределение больных по возрастным группам

Признак возраст	Группа сравнения		Основная группа					
			I подгруппа		II подгруппа		III подгруппа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
19-29 лет	2	7	2	7	3	10	2	7
30-40 лет	10	33	10	33	8	28	9	30
41-50 лет	9	30	10	32	9	30	9	30
51-60 лет	8	27	7	26	9	30	8	27
Более 61 года	1	3	1	2	1	2	2	6
Всего	30	100	30	100	30	100	30	100

Из таблицы видно, что основное количество пациентов составляют пациенты в возрасте от 30 до 60 лет.

Используя непараметрический критерий хи-квадрат (χ^2) была принята нулевая гипотеза о том, что нет достоверных различий между основной группой и группой сравнения по возрасту.

$$\chi^2 = n \sum_{i=1}^k \frac{(P_i^* - P_i)^2}{P_i}$$

где P_i^* - фактическое число;

P_i – ожидаемое число.

$\chi^2 = 4,048$, что меньше табличного значения при $n' = 4$ (число степеней свободы) и $p > 0,05$, поэтому возраст в рассматриваемых группах сопоставим. Группы уравновешены по возрасту.

Таблица 2. Распределение больных по полу

Группы наблюдения		Мужчины		Женщины		Всего	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Группа сравнения		24	80	6	20	30	100
Основная группа	I подгруппа	25	83	5	17	30	100
	II подгруппа	23	77	7	23	30	100
	III подгруппа	25	83	5	17	30	100

$\chi^2 = 0,046$ и меньше табличного значения при $n' = 1$ и $p > 0,05$, следовательно, рассматриваемые группы сопоставимы по полу.

Из анамнеза поступивших в клинику пациентов с панкреонекрозом мы сделали вывод, что на первом месте среди этиологических факторов панкреонекроза стоит употребление алкоголя (68%), на втором месте билиарный панкреатит (26%), травматический панкреатит занимает третье место и составляет 6%.

Диагноз острый панкреатит при поступлении в приемное отделение 1 РКБ г. Ижевска определяли общепринятыми методами (жалобы, анамнез, физикальное исследование, наличие лейкоцитоза, ферментемии (α -амилаза крови, мочи), проводились инструментальные исследования (УЗИ, ФГС, обзорная рентгенография брюшной полости).

В течение 24-48 часов от начала приступа острого панкреатита оценивали прогностическую тяжесть заболевания. Для оценки прогноза тяжести течения острого панкреатита использовали систему Ranson J.H.C. (таблица 3).

Таблица 3. Оценка прогноза тяжести острого панкреатита по системе Ranson

Система Ranson		
Первые 24 часа	1. Возраст (лет) 2. Лейкоциты 3. Глюкоза крови 4. ЛДГ 5. АСТ	55 лет 16,0 × 10 ⁹ /л 11,0 ммоль/л 350 ед/л 250 ед/л
Первые 48 часов	6. Снижение гематокритного числа за 48 ч 7. Увеличение уровня мочевины крови за 48 ч 8. Содержание кальция (Ca ²⁺) в сыворотке крови 9. Артериальное рО ₂ (раО ₂) 10. ВЕ 11. Секвестрация жидкости (задержка в организме)	10% 1,8 ммоль/л 2 ммоль/л 60 мм рт. ст. (-4) моль/л 6 л
Менее 3 признаков – легкое течение (летальность менее 1%); 3-6 признаков – тяжесть средней степени (летальность до 15-40%); 7-9 признаков – тяжелое течение панкреатита (летальность до 50% и более); 10-11 признаков – фульминантное течение панкреатита (летальность 95-100%).		

Большинство больных панкреонекрозом имели среднюю (40% в группе сравнения и 37%, 39%, 44% в подгруппе I, II и III основной группы) и тяжелую (44% в группе сравнения и 46% в подгруппе I, II и III основной группы) степень тяжести по системе Ranson. Прогностическая летальность составляла от 15-50% и более.

Распределение больных по степени тяжести по системе Ranson представлено в таблице 4.

Таблица 4. Оценка прогностической степени тяжести по системе Ranson

Количество признаков в системе Ranson		Система Ranson								Всего	
		менее 3 баллов		3 – 6 баллов		7 – 9 баллов		10 – 11 баллов		абс.	%
		абс	%	абс	%	абс.	%	абс.	%		
Группы											
Группа сравнения		3	10	12	40	13	44	2	6	30	100
Основная группа	подгруппа I	2	7	11	37	14	46	3	10	30	100
	подгруппа II	2	7	12	39	14	46	2	4	30	100
	подгруппа III	2	7	13	44	14	46	1	3	30	100

В динамике оценивали показатели общего анализа крови: число лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, СОЭ (анализатор АВХ – Франция).

Также оценивали в динамике биохимические показатели крови: мочевины, креатинин, АЛТ, АСТ, α -амилаза, ЛДГ, С – реактивный белок, уровень глюкозы (анализатор Pentra – 400 АВХ – Франция). Электролиты крови: K^+ , Na^+ , Ca^{++} , Cl^- определяли на анализаторе EasylytePlus фирмы Medica (США). Газы крови определяли с помощью EasyStat фирмы Medica (США) и StatProfileНОх фирмы Novabiomedicalcorporation (USA). Бактериологический анализатор – WalkAway 96 фирмы DadeBehring(США) и Bactec – 9050 (США).

Для оценки состояния барьерной функции слизистой оболочки кишечника

нами был использован тест «лактоулоза/маннитол». Данный тест проводится следующим образом: в назоеюнальный зонд вводят 5,0 г маннитола и 5,0 г лактулозы, растворенные в 100 мл дистиллированной воды. В течении 6 часов после введения раствора маннитола и лактулозы собирается моча. Анализ проводится методом ионной хроматографии импульсным амперметрическим детектором. Маннитол с помощью пассивного транспорта проходит через кишечный эпителий. Степень абсорбции в среднем составляет 14%. Лактулоза, будучи более крупной молекулой, напротив, практически не всасывается в кишечнике. Степень ее абсорбции меньше 1%. Поэтому, в норме в моче отношение «лактоулоза/маннитол» составляет менее 0,03 [158]. Оценку состояния барьерной функции слизистой оболочки кишечника при помощи теста «лактоулоза/маннитол» проводили на 1^{-е}, 4^{-е}, 8^{-е}, 12^{-е} сутки от начала заболевания.

Установка зонда для энтерального питания осуществляли при помощи фиброгастроскопа Olympus 1T20 с широким инструментальным каналом диаметром 3,7 мм. Если пациент в сознании, то обязательно проводили медикаментозную седацию. Применяли методику проведения зонда через инструментальный канал эндоскопа. В качестве зонда использовали тефлоновый или фторопластовый катетер, диаметр которого не превышает диаметр рабочего канала эндоскопа длиной 1,5 – 2 метра. Достижение проксимального отдела тощей кишки выполнялось путем «сборивания» 12-перстной кишки, изменения положения тела пациента поворотом с левого бока на спину и на живот. После проведения эндоскопа за связку Трейца, медленно продвигали зонд в кишку, извлекая эндоскоп. При установке зонда в желудке формировали петлю для предотвращения смещения его дистального отрезка при рвоте. Если в силу анатомических особенностей завести эндоскоп за связку Трейца не удавалось, то устанавливали зонд в нижней трети нисходящей части двенадцатиперстной кишки (в ряде случаев, по нашим наблюдениям, при

начале кормления активная перистальтика продвигает зонд за связку). После установки зонда, перед началом кормления выполняли рентгеновский контроль положения зонда с водорастворимым контрастом.

Для исследования иммунного статуса пациентов с асептическим панкреонекрозом в обеих группах определяли три класса иммуноглобулинов, Т-лимфоцитов и их субпопуляций, В-лимфоцитов. Также определяли фагоцитарную активность нейтрофилов.

Кровь для анализа бралась однократно утром натощак из локтевой вены. В качестве антикоагулянта использовали ЭДТА (динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты), для оценки фагоцитарной активности использовали литий-гепарин. Экспрессия поверхностных антигенов и фагоцитарная способность клеток оценивались сразу после взятия крови.

Субпопуляции лимфоцитов определялись методом проточной цитофлюориметрии на приборе BDFACSCantoII, при помощи моноклональных антител той же фирмы. Лизис эритроцитов осуществлялся с использованием муцинолизующего раствора Cysingsolution. Подсчет абсолютного числа клеток проводили с применением флуоросфер BDoncomark (Beckman Dickinson, USA). Контроль качества осуществляли с помощью калибровочных частиц Flow-Check (Beckman Coulter, USA). Для исключения аутофлюоресценции образцов использовали изотипический контроль IgG1-FITC/IgG1-PE (BeckmanCoulter, USA). Для детекции лейкоцитов применяли линейный дифференцировочный маркер CD45+ (кластер дифференцировки). Подсчитывали общее количество Т-лимфоцитов (CD45+CD3+), число Т-хелперов (CD45+CD3+CD4+), Т-цитотоксических клеток (CD45+CD3+CD8+), определяли количество В-лимфоцитов (CD45+CD19+). Поглотительную способность нейтрофилов оценивали методом проточной цитофлюориметрии согласно инструкциям, прилагаемым к наборам Phagotest® (производства ORPEGENPharma, BDBioscience), в состав которых входили FITC-меченые

(флюоресцеин изотиоционат) опсонизированные бактерии (*E. coli*). Измерялось общее количество фагоцитирующих гранулоцитов (поглощение одной или более бактерий одной клеткой).

Анализ результатов осуществляли с помощью программы BDFACSCantoSoftware для иммунного статуса, а фагоцитарную активность анализировали с помощью программы BDFACSDIVASoftware.

Для подтверждения наличия или отсутствия инфицирования некрозов поджелудочной железы и системной воспалительной реакции мы использовали такие лабораторные маркеры, как прокальцитонин и С-реактивный белок.

В норме концентрация ПКТ в плазме и сыворотке ниже 0,1-0,5 нг/мл. Значения выше 0,5 нг/мл рассматривают как патологические. Значения между 0,5 и 2 нг/мл классифицируют как низкие и умеренно повышенные, показатели больше 3 нг/мл, относятся к категории высоких, а превосходящие 30-100 нг/мл и достигающие 1000 нг/мл расцениваются как очень высокие [29, 38, 132].

Для определения инфицирования некрозов поджелудочной железы и системной воспалительной реакции в основной группе оценивали уровень прокальцитонина иммунохроматографическим полуколичественным измерением (прокальцитонин экспресс - тест BRAHMS PCT-Q, Германия), так же определяли уровень СРБ.

Для анализа эффективности внутримышечного и ректального введения иммуномодулятора «Деринат» оценивали следующие показатели у пациентов II и III подгрупп основной группы: тест лактулоза/маннитол, иммунограммы, морфологические изменения слизистой оболочки тонкого кишечника. Также в этих двух группах оценивались такие результаты лечения, как количество осложнений, количество и структура оперативных вмешательств, летальность. Сравнивали показатели теста лактулоза/маннитол во II и III подгруппах основной группы на 1^{-е}, 4^{-е}, 8^{-е}, 12^{-е} сутки от начала заболевания. Оценивали показатели иммунограмм на 1^{-е}, 3^{-е}, 7^{-е}, 14^{-е} сутки от начала заболевания.

Морфологическое исследование слизистой тонкого кишечника и оценку выявленных изменений проводили следующим образом: во время проведения ЭФГДС проводили биопсию со слизистой начального отдела тощей кишки при помощи биопсионных щипцов. Биопсию проводили 20 пациентам из II и III подгруппы основной группы на 1-е и 14-е сутки от поступления в стационар. Для статистических расчетов использовали t-критерий для малых выборок. Биопсийный материал фиксировался 10% раствором формалина сразу после его забора. Гистологические препараты подготавливались согласно методике приготовления парафиновых блоков. Извлечение фиксатора проводили путем промывания в проточной воде комнатной температуры с последующим обезвоживанием, перемещая по батарее спиртов возрастающей концентрации: 70% этиловый спирт (120 минут), 80% этиловый спирт (120 минут), 96% этиловый спирт (120 минут), абсолютный этиловый спирт (120 минут). Спирт из препарата извлекали путем погружения в ксилол (60 минут). Парафинизация препарата проводилась в три этапа последовательного погружения в смесь парафин+ксилол, затем в химически чистый парафин и парафин+пчелиный воск. В последующем производилась заливка парафиновых блоков. Нарезка парафиновых блоков производилась на микротоме, толщиной срезов 6-8 мкм. Из них изготавливали препараты на стекле с последующим депарафинированием срезов. Окрашивание производили гематоксилином-эозином. Срезы помещали в водный раствор гематоксилина – до устойчивой окраски, затем промывали дистиллированной водой (30 минут) и помещали в водный раствор эозина – до устойчивой окраски срезов и затем производили заключительное промывание дистиллированной водой (10 минут). Закрепление окраски проводили путем последовательного перемещения окрашенных срезов по спиртам возрастающей концентрации. Изучение приготовленных микропрепаратов проводилось при обычной световой микроскопии (микроскоп LeicaDM 2500) с использованием объективов с увеличением x5, x10, x20, x40,

х63.

2.2 Консервативная терапия.

Пациенты обеих групп получали стандартное комплексное лечение, которое включало в себя обезболивание, коррекцию нарушений кровообращения, подавление секреторной активности поджелудочной железы, коррекцию белково-энергетических нарушений, антибактериальную терапию.

Основным критерием контроля объема проводимой инфузионной терапии являлись следующие показатели: поддержание центрального венозного давления на уровне 10 см вод. ст. при диурезе не менее 40-60 мл/ч, контроль и коррекция кислотно – щелочного состояния, поддержание электролитного баланса. Суточную потребность жидкости рассчитывали по формуле: 1500мл+20мл/кг (на каждый последующий килограмм свыше 20), при отсутствии противопоказаний. При повышении температуры тела объем инфузионной терапии увеличивали на 10% на каждый градус выше 37°C. Неколлоидными растворами замещали 4/5 требуемой жидкости и 1/5 составляла свежезамороженная плазма и плазмозаменители. Для коррекции нарушения микроциркуляции использовали низкомолекулярные декстраны.

Антиферментная, антисекреторная терапия включала в себя такие препараты как октреотид, квамател, даларгин. Квамател назначали в дозе 20 мг 2 раза в день. Для наиболее эффективного снижения секреции поджелудочной железы использовали аспирацию желудочного содержимого, которую проводили через назогастральный зонд 2-4 раза в сутки. Октреотид вводили по 100-150 мкг внутривенно болюсно 3 раза в день в течении 7 дней. Даларгин вводили по 5 мг внутривенно 2 раза в сутки в течение 3 дней.

Использовались спазмолитики и ненаркотические анальгетики: анальгин, баралгин, кеторол, но-шпа.

Пациенты группы сравнения получали парентеральное питание. В качестве препарата для парентерального питания использовали «Кабивен», введение

осуществляли в/в капельно. Дозировка подбиралась индивидуально, учитывали состояние больного, массу тела и потребность в питательных веществах. Сроки проведения парентерального питания определялись клинической ситуацией. Пациенты основной группы получали энтеральное питание в качестве смеси для энтерального питания использовали «Нутризон». Это универсальная, полноценная сбалансированная смесь для введения в желудочно-кишечный тракт с помощью зонда или для перорального приема. Не содержит глютена и клинически значимого количества лактозы. Возможны гипо-, гипер- и стандартное разведения, что позволяет его использовать для адаптивного и основного этапов энтерального питания.

2.3 Препарат «Деринат» и методика его применения.

В данной работе использован препарат «Деринат» (регистрационный номер № Р N002916/02 от 18-08- 2008), изготовленный в ЗАО «ФП «Техномедсервис» (рис. 2). Препарат представляет собой прозрачную бесцветную жидкость без посторонних включений. Расфасован в стеклянные флаконы в форме раствора 0,25% - 20 мл для наружного и местного применения. Флаконы закупорены резиновой пробкой и алюминиевым колпачком. Хранится препарат в условиях холодильника при t 5-6⁰С, срок годности препарата указан на каждом флаконе (5 лет).

Биологически активное вещество препарата — это вытяжка из молок осетровых рыб, представляющее собой натриевую соль нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК - Na) в 0,1% растворе поваренной соли. Препарат разрабатывался в Институте биофизики МЗ СССР и исследован более чем в 30 научно-исследовательских институтах и ведущих клиниках России. «Деринат» оказывает модулирующее действие на клеточное, гуморальное звенья иммунной системы и неспецифическую резистентность организма, что ведет к оптимизации иммунных реакций против вирусной, грибковой и микробной инфекции. Действие «Дерината» *in vivo* направлено на модуляцию

T- и B-клеточного иммунитета, а также на активацию монофагально-моноцитарного звена фагоцитоза [54,57]. Данный препарат обладает репаративными свойствами и восполняет дефицит пластического материала, необходимого всем клеткам организма и особенно тем, митотическая активность которых наиболее велика (костномозговые и иммунные клетки, энтероциты) [42].



Рис. 2. Препарат «Деринат»

При чрезмерно выраженном иммунном ответе нарушается равновесие апоптоз/пролиферация, что приводит к образованию эрозивных и язвенных дефектов в слизистой оболочке кишечника, нарушая её барьерные свойства. Как известно, устойчивое равновесие апоптоза и пролиферации энтероцитов обеспечивает барьерные свойства слизистой оболочки кишки. «Деринат» способен уменьшать количество апоптозов энтероцитов, уменьшая количество

CD95 лимфоцитов [57].

Пациентам подгруппы II основной группы препарат вводился в кишечник при помощи микроклизм. Перед проведением микроклизмы проводили очистительную клизму с использованием 1,5 литров кипяченой воды комнатной температуры. «Деринат» 20 мл - 0,25% разводили в 50 мл кипяченой воды комнатной температуры. Введение проводили 1 раз в день в течении 3-х дней.

2.4 Хирургическое лечение.

Несмотря на полноценную консервативную терапию у 30% пациентов группы сравнения и у 19% пациентов основной группы (подгруппа I - 22%, подгруппа II – 16%) потребовалось оперативное лечение. Все оперативные вмешательства были выполнены не ранее второй недели от начала заболевания.

Показаниями к оперативному лечению служили:

1. Инфицированный панкреонекроз или панкреатогенный абсцесс, септическая флегмона забрюшинной клетчатки, гнойный перитонит, независимо от степени полиорганных нарушений.
2. Стойкая или прогрессирующая полиорганная недостаточность, независимо от факта инфицирования.
3. Ферментативный перитонит.

Хирургическое лечение инфицированного панкреонекроза и флегмоны забрюшинного пространства проводили следующим образом: Под эндотрахеальным наркозом производилась широкая лапаротомия и ревизия брюшной полости. Сальниковая сумка вскрывалась через желудочно-ободочную складку. Затем вскрывали листок брюшины, покрывающий железу. Производилась абдоминализация поджелудочной железы «тупым» путем. При появлении сопротивления, участок плотных тканей (как правило, содержащих сосуды) перевязывали между двумя зажимами. Диффузную кровоточивость

тканей в инфильтрированных и некротических зонах устраняли путём тугой марлевой тампонады. Для обнаружения гнойника, берущего начало от нижнего контура поджелудочной железы, корнцангом пальпировали мезоколон. В месте ощущения проваливания гнойник вскрывался. При обнаружении инфильтрата, расположенного ближе к селезенке, брюшину вскрывали между нижним краем поджелудочной железы и брыжейкой поперечной ободочной кишки ближе к хвосту поджелудочной железы. После обнажения поджелудочной железы осторожно удаляли некрозы и секвестры из неё, используя электроотсос и промывание.

Задачей первой операции являлось мобилизация всех очагов некротической деструкции в забрюшинном пространстве (декомпрессия), полноценная некр- или секвестрэктомия, отграничение всех некротических зон от свободной брюшной полости, обеспечение адекватного оттока экссудата с планированием последующего вмешательства в определенные сроки. Выбор дренирующих операций проводили на основании данных, полученных в результате ревизии брюшной полости, Распространенности и факта инфицирования некротических тканей в поджелудочной железе, забрюшинной клетчатке и брюшной полости. В зависимости от выбора дренирующей операции проводили программируемые этапные санации, либо «по требованию».

Следует заметить, что не только наличие инфицирования очагов некроза является показанием для оперативного лечения. Распространенные формы асептического панкреонекроза являются причинами синтеза большого количества про- и противовоспалительных медиаторов воспаления. Цитокиновая буря вызывает выраженную воспалительную реакцию, панкреатогенный шок и полиорганную недостаточность. Именно поэтому, если при асептическом панкреонекрозе наблюдается стойкая системная воспалительная реакция, сопровождающаяся развитием шока, дыхательная, миокардиальная и почечная недостаточности, особенно в ранние сроки заболевания, абсолютный отказ от

представленных методик хирургического лечения не оправдан. В данной ситуации, когда показаний к лапаротомии нет, мы использовали минимально-инвазивные методики (лапароскопические дренирования брюшной полости, транскутанные вмешательства под контролем ультразвукографии и др.).

Лапароскопические дренирования брюшной полости и сальниковой сумки выполняли следующим образом: устанавливали 2 порта: справа 5мм в мезогастрии по среднеключичной линии, слева 10мм порт в проекции желудочно-ободочной связки. "Окно" в желудочно-ободочной связке для введения лапароскопа и инструментов создавали вблизи большой кривизны желудка по среднеключичной линии. Захватив и приподняв желудочно-ободочную связку мягким зажимом, вблизи от стенки желудка диссектором расслаивали ткани, мелкие сосуды коагулировали и пересекали. Через образовавшееся окно осматривали полость малого сальника с применением лапароскопа с боковой оптикой. Заднюю стенку желудка отводили ретрактором. При первичной ревизии сальниковой сумки определяли показания и срок проведения повторной оментобурсоскопии.

В послеоперационном периоде проводили оментобурсоскопию фиброхоледоскопом фирмы «Olympus». Во время осмотра приточно-отточным методом промывали полость сальниковой сумки растворами антисептиков, мелкие секвестры вымывали током жидкости и удаляли с помощью электроотсоса, крупные секвестры с помощью зажима «аллигатор». Также удаляли грубые фибриновые наложения, проводили ревизию гнойных затеков в забрюшинной клетчатке с эвакуацией содержимого, санацией и установкой активного двухпросветного дренажа.

Показанием для применения дренирования под УЗИ-контролем служило наличие объёмных жидкостных образований в брюшной полости и забрюшинном пространстве. Для успешного дренирования гнойных очагов под УЗИ-контролем необходимо правильно выбрать оптимальную траекторию

проведения дренажа. В качестве «акустического окна» лучше всего использовать ткань печени, малый сальник, желудочно-селезеночную и желудочно-ободочную связки; кроме того, возможен внебрюшинный доступ. Следует избегать проведения дренажа через мезоколон. Особую опасность представляет дренирование вблизи селезенки и гепатодуоденальной связки.

Через 2-3 дня после проведения дренажа приводили УЗИ-контроль для оценки размеров и характера содержимого первично дренируемого очага и выявления новых жидкостных структур.

Статистическая обработка.

Статистическая обработка материала и корреляционный анализ проведен с использованием программы Microsoft Excel, BIOSTAT. Достоверность различий определяли по критериям Стьюдента, при вероятности рабочей гипотезы, равной 95,0-99,9%. Для статистического изучения связи между явлениями вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Этические аспекты проведенной работы.

Лечение проводили на основе информированного добровольного согласия больного согласно п.4.6.1. Приказа №163 (ОСТ 91500.14.0001-2002) МЗ РФ.

Все пациенты, находящиеся в клинике факультетской хирургии, подписывали информированное согласие на проведение инвазивных исследований, вмешательств или операций, результаты которых можно использовать для научных и образовательных целей, разрешено делать фото- и видеосъемки, соблюдая при этом конфиденциальность и существующие нормы этики и деонтологии.

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

3.1 Динамика лабораторных показателей у пациентов с панкреонекрозом в исследуемых группах.

Для наиболее полной оценки результатов применяемой комплексной терапии мы оценивали следующие гематологические показатели: количество лейкоцитов, процентное содержание лимфоцитов и палочкоядерных лейкоцитов, лейкоцитарный индекс, гемоглобин. Забор крови производили на 1-е, 7-е, 14-е сутки от начала заболевания (таблица 5).

На первые сутки от начала заболевания, достоверных различий между группами по основным лабораторным показателям крови не было. Количество гемоглобина достоверно снижалось в обеих исследуемых группах, это связано с интоксикацией и угнетением гемопоэза. Достоверных различий показателей гемоглобина в группах не отмечалось. У всех пациентов в обеих группах наблюдался лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Анализ гематологических показателей подгруппы I основной группы показал следующие отличия от группы сравнения: количество лейкоцитов достоверно снижалось по сравнению с показателями на 1-е сутки, однако статистических различий между подгруппой I и группой сравнения на 7-е сутки не выявлено. На 14-е сутки количество лейкоцитов приближалось к норме и статистически отличалось от группы сравнения (рис. 3). Уменьшение процентного соотношения палочкоядерных лейкоцитов происходило постепенно и к 14-м суткам имелось достоверное отличие от группы сравнения.

Таблица 5. Динамика гематологических показателей больных с асептическим панкреонекрозом в основной и группе сравнения.

Гематологический показатель	Гр. сравнения, подгруппы основной группы	Сроки исследования		
		1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
Гемоглобин, г/л 120-164	I	131±4,1	124±3,9	118±4,7
	II	129±4,1	126±3,3	120±2,2
	сравнения	132±6,2	121±3,4	100±2,2
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ 4,0-8,8	I	14,1±2,3	10,9±1,6	9,1±2,3
	II	14,3±2,1	9,8±1,3	8,2±1,4
	сравнения	14,4±1,7	11,2±1,3	10,8±2,3
Палочко-ядерные % 1-6%	I	27,0±4,3	16,6±2,6	7,8±2,5
	II	25,3±3,4	15,6±2,3	5,2±1,8
	сравнения	25,8±2,4	23,0±2,2	16,2±3,6
Лимфоциты %	I	10,1±2,2	11,4±3,6	32±3,5
	II	10,6±0,3	15,8±2,3	38±2,4

19-37%			$p \leq 0,05$	$p \leq 0,05$
	сравнения	$10,5 \pm 2,4$	$10,4 \pm 3,6$	$14,8 \pm 3,2$

$p \leq 0,05$ достоверное различие с показателями группы сравнения

По количеству эритроцитов статистически значимых различий с группой сравнения на 7-е и 14-е сутки выявлено не было.

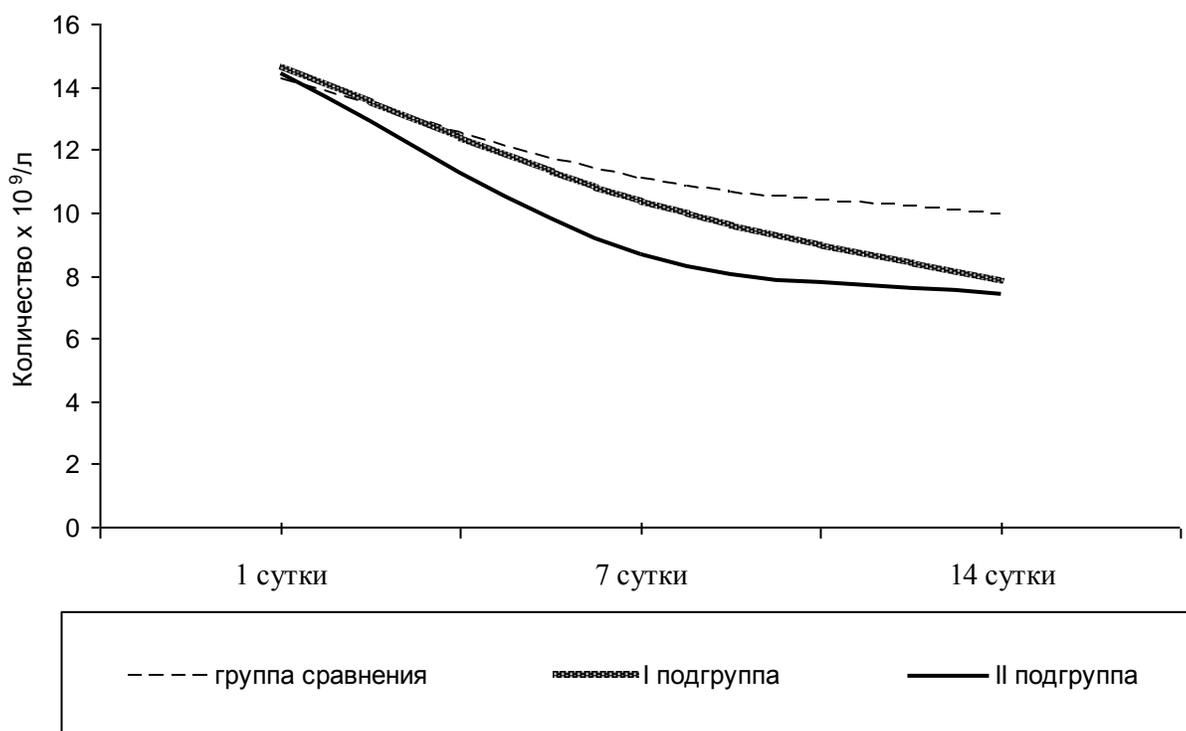


Рис. 3. Динамика лейкоцитоза при асептическом панкреонекрозе

В подгруппе II основной группы динамика количества лейкоцитов была более выражена. К 7-м суткам количество лейкоцитов достоверно ниже, чем в группе сравнения, а к 14-м суткам ниже, чем в I подгруппе и группе сравнения. К 14-м суткам показатели количества лейкоцитов во II подгруппе достигали своих нормальных значений.

Динамика показателей гемоглобина во II группе основной группы схожа с динамикой показателей I подгруппы, достоверных различий показателей на 7-е

и 14-е сутки не выявлено. На 7-е сутки статистически значимого различия с группой сравнения и II подгруппой не выявлено. На 14-е сутки имелось достоверное различие между II подгруппой и группой сравнения.

Количество лимфоцитов на 7-е сутки в крови пациентов II подгруппы было достоверно больше, чем в группе сравнения и не имело статистически значимого различия с группой I. На 14-е сутки количество лимфоцитов в крови пациентов II подгруппы было достоверно больше, чем в подгруппе I.

Таким образом, иммунокоррекция, посредством ректального введения препарата «Деринат» характеризовалась снижением лейкоцитоза, вплоть до нормальных значений уровня лейкоцитов на 14-е сутки, повышением количества лимфоцитов, что может говорить о некотором восстановлении реактивности организма и снижением индекса интоксикации. Как видно из наших данных, улучшение гематологических показателей крови во II-й подгруппе наступало несколько раньше, чем в группе сравнения и в I-й группе, что вело к улучшению общего состояния пациентов асептическим панкреонекрозом.

Функциональную недостаточность печени, почек, степень эндотоксикоза оценивали по биохимическим показателям крови. В биохимическом анализе крови оценивали содержание общего белка, общего билирубина, мочевины, фибриногена, глюкозы, С-реактивного белка в обеих группах на 1-е, 7-е, 14-е сутки лечения.

Биохимические показатели пациентов с асептическим панкреонекрозом обеих групп до начала лечения говорили о выраженной эндогенной интоксикации (таблица 6).

Таблица № 6. Биохимические показатели крови у пациентов исследуемых групп на 1-е, 7-е, 14-е сутки от начала заболевания

Показатель, норма	Группы	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
Общий белок, г/л 65-85	сравнения	51,1±7,1	53,1±6,4	54,6±8,2
	I подгруппа	50,3±5,1	62,3±6,7 ^{p1}	68,2±5,9 ^{p1}
	II подгруппа	51,3±4,1	59,8±8,4 ^{p1}	69,1±6,5 ^{p1}
Альбумин, г/л 35-50	сравнения	27,8±5,9	28,8±5,1	32,4±3,1
	I подгруппа	25,3±6,4	36,2±5,3 ^{p1}	38,4±4,3 ^{p1}
	II подгруппа	25,3±7,2	34,8±7,3 ^{p1}	38,4±4,3 ^{p1}
Билирубин, мкмоль/л 0-20,0	сравнения	33,2±5,4	37,1±4,7	26,1±4,8
	I подгруппа	32,6±4,1	33,1±1,7	18,3±5,4 ^{p1}
	II подгруппа	33,5±1,5	32,1±1,7	18,3±3,6
Мочевина, ммоль/л 3,5-6	сравнения	7,1±1,9	7,6±1,9	6,8±0,23
	I подгруппа	7,3±1,7	5,6±1,4	4,1±0,13 ^{p1}
	II подгруппа	7,5±2,3	3,6±1,3 ^{p1}	3,8±0,22 ^{p1}
Фибриноген, г/л 2-4	сравнения	4,2±0,6	7,4±1,1	5,4±1,1
	I подгруппа	4,1±0,5	6,5±0,8	4,4±0,8 ^{p2, p1}
	II подгруппа	4,4±1,4	4,9±1,5 ^{p1}	3,3±0,3 ^{p1}
Глюкоза, ммоль/л 5,5	сравнения	7,3±2,4	6,7±0,2	5,9±0,5
	I подгруппа	6,9±1,3	6,8±0,1	6,3±0,6
	II подгруппа	7,1±2,3	6,8±2,2	5,7±0,3
СРБ, мг/л менее 5	сравнения	34±9,34	65±7,54	79±0,7
	I подгруппа	36±7,32	57±6,95	67±1,5 ^{p2}
	II подгруппа	34±8,23	53±5,23 ^{p1}	58±1,5 ^{p1}

p1 - достоверное различие с показателями группы сравнения

p2-достоверное различие показателей II подгруппы по отношению к I подгруппе

Показатели белка плазмы крови у пациентов группы сравнения на 7-е и 14-е сутки говорили о низком уровне синтетических процессов в печени и преобладании катаболических процессов. В I подгруппе основной группы показатель концентрации белка и альбуминов плазмы крови уже к 7 суткам достоверно ($p \leq 0,05$) выше, чем в группе сравнения, к 14 суткам концентрация белка и альбумина в частности продолжает увеличиваться и достоверно выше чем в группе сравнения.

Статистически значимых различий между подгруппами основной группы по этому показателю выявлено не было.

Высокие показатели билирубина, мочевины у пациентов обеих групп до начала лечения отражали ухудшение выделительных функций печени и почек, что осложняло течение воспалительного процесса. В результате анализа этих показателей на 7-е и 14-е сутки были выявлены следующие достоверные различия: в группе сравнения концентрация билирубина достоверно выше ($p \leq 0,05$), чем во II подгруппе на 14-е сутки. Концентрация мочевины в плазме крови у пациентов группы сравнения на 14 сутки достоверно ($p \leq 0,05$) выше, чем в I подгруппе и выше, чем во II подгруппе основной группы на 7-е и 14-е сутки.

Показатель С-реактивного белка отражает степень выраженности воспалительного и некротического процесса. Концентрация данного белка в плазме крови на первые сутки от начала заболевания в обеих группах в пределах 40 мг/л позволяет говорить об отсутствии инфицированности. Далее наблюдалась тенденция к увеличению концентрации С-реактивного белка в обеих исследуемых группах на 7-е и 14-е сутки. Но в группе сравнения концентрация СРБ достоверно выше ($p \leq 0,05$) чем во II подгруппе основной группы на 7-е сутки. На 14-е сутки показатель достоверно выше ($p \leq 0,05$), чем в I и II подгруппе. Концентрация СРБ во II подгруппе на 14 сутки достоверно ниже, чем в I подгруппе основной группы.

Еще один маркер воспаления – фибриноген, по характеру изменений у

пациентов обеих групп на 7-е и 14-е сутки от начала заболевания аналогичен СРБ. До начала лечения в обеих группах показатель был выше нормы, что указывает на наличие очагов некроза и воспаления, к 14 суткам от начала заболевания концентрация фибриногена увеличивалась во всех группах, однако во II подгруппе группы сравнения данный показатель на 7-е и 14-е сутки достоверно ниже, чем в группе сравнения, а на 14-е сутки достоверно ниже, чем в I подгруппе. В I подгруппе основной группы концентрация фибриногена плазмы крови на 14-е сутки достоверно ниже, чем в группе сравнения.

3.2 Оценка иммунологических показателей при асептическом панкреонекрозе.

Нарушения в иммунной системе являются ключевым моментом в патогенезе асептического панкреонекроза. Дисфункция иммунной системы увеличивает вероятность инфицирования очагов некроза, развитие гнойно-воспалительных осложнений, иммунологической несостоятельности.

Для оценки иммунитета больных обеих групп мы исследовали иммунограммы в динамике, полученные методом проточной цитометрии. Оценивали содержание иммунокомпетентных клеток, их субпопуляций. Кровь для проведения анализа забирали на 1-е, 3-е, 7-е, 14-е сутки от начала заболевания. Результаты исследований приведены в таблице 7.

Таблица 7. Динамика показателей иммунограмм при асептическом панкреонекрозе

Показатель, Норма	Группы	Исходные данные	3 сутки	7 сутки	14 сутки
CD 3, % 50-80	I подгруппа	31,5±1,4	34,6±3,7	41,9±1,6	53,8±1,7 p≤0,05
	II подгруппа	32,1±1,8	38,5±1,2	47,7±0,7 p≤0,05	54,1±2,0 p≤0,05

	Сравнения	33,2±1,7	35,2±1,8	39,3±2,1	43,3±2,1
CD4, % 33-50	I подгруппа	24,3±1,5	23,2±1,5	23,5±1,3	37,2±2,5 p≤0,05
	II подгруппа	23,8±1,6	24,6±1,3	29,3±2,9 p≤0,05	41,9±0,5 p≤0,05
	Сравнения	24,2±1,2	23,1±1,7	21,5±1,1	31,5±1,8
CD8, % 16-39	I подгруппа	4,3±0,3	6,4±1,7	10,4±0,54	17,4±1,7 p≤0,05
	II подгруппа	3,9±0,3	4,0±0,07	10,1±0,05	18,2±0,04 p≤0,05
	Сравнения	4,2±0,6	4,7±0,09	9,8±0,07	12,2±0,01
CD19 % 20-25	I подгруппа	3,6±0,8	5,8±0,5	10,5±0,03	16,3±0,05 p≤0,05
	II подгруппа	3,4±0,6	5,6±0,07	11,4±0,07	19,6±0,03 p≤0,05
	Сравнения	3,6±0,53	5,9±0,03	9,9±0,05	14,3±0,02
Фагоцитирующие лимфоциты % 60-80	I подгруппа	42,4±0,3	45,4±0,7	49,2±0,6	53,3±1,6 p≤0,05
	II подгруппа	42,6±0,6	45,2±0,4	55,3±0,8 p≤0,05	59,4±1,7 p≤0,05
	Сравнения	43,5±0,4	44,7±0,5	44,3±0,3	49,7±1,2

p≤0,05 достоверное различие с показателями группы сравнения.

Изначально, на первые сутки после поступления в стационар, обе исследуемые группы достоверно не отличались друг от друга по показателям иммунограммы, наблюдалось снижение количества Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8), В-лимфоцитов (CD19). На третьи сутки изменения иммунограммы в обеих группах были незначительные и не имели статистически значимых отличий.

Но на 7-е сутки во II подгруппе уже наблюдались значительные положительные изменения в показателях иммунограммы. Отмечалось увеличение количества Т-лимфоцитов ($47,7 \pm 0,7\%$), причем имелись статистически значимые различия между группой сравнения по данному показателю. Наблюдалась положительная динамика по показателям Т-хелперов ($29,3 \pm 2,9\%$). Процентное отношение Т-хелперов достоверно выше, чем в группе сравнения ($p \leq 0,05$). Показатели Т-супрессоров на 7-е сутки во II подгруппе оставались без статистически значимых изменений по отношению к группе сравнения. Увеличивалось процентное соотношение В-лимфоцитов ($11,4 \pm 0,07\%$), но статистически значимых отличий от группы сравнения по данному показателю на 7-е сутки не наблюдалось. Увеличилось количество фагоцитирующих лимфоцитов, их процентное отношение достоверно выше, чем в группе сравнения ($p \leq 0,05$). Исходя из этого, можно говорить о позитивном влиянии энтеральной иммунокоррекции на иммунитет пациентов в данной подгруппе.

На 14-е сутки от начала заболевания во II подгруппе основной группы сохранялась положительная динамика показателей иммунограммы. Процентное соотношение Т-лимфоцитов $54,1 \pm 2,0$, что статистически значимо выше показателей группы сравнения ($p \leq 0,05$) (рис. 4).

Увеличилось процентное отношение В-лимфоцитов до $19,6 \pm 0,03\%$, что достоверно ($p \leq 0,05$) выше значения, чем в группе сравнения. Так же имелась положительная динамика по показателям Т-хелперов (CD4) $41,9 \pm 0,5\%$, Т-

супрессоров (CD8) $18,2 \pm 0,04^*$. Достоверно увеличилось процентное соотношение фагоцитирующих лимфоцитов ($p \leq 0,05$).

В целом, на 14-е сутки все показатели находились в пределах нормальных значений, что значительно уменьшало риск инфицирования очагов некроза и развития гнойно-септических осложнений. В I подгруппе на 7-е сутки имелась положительная динамика по показателям Т-лимфоцитов (CD3) - $41,9 \pm 1,6\%$, Т-хелперов (CD4) - $23,5 \pm 1,3\%$, В-лимфоцитов (CD19) - $10,5 \pm 0,03\%$, но данные изменения не имели статистически значимых отличий с показателями группы сравнения. Показатель процентного отношения фагоцитирующих лимфоцитов возрос на 7-е сутки и достоверно отличался от группы сравнения ($p \leq 0,05$).

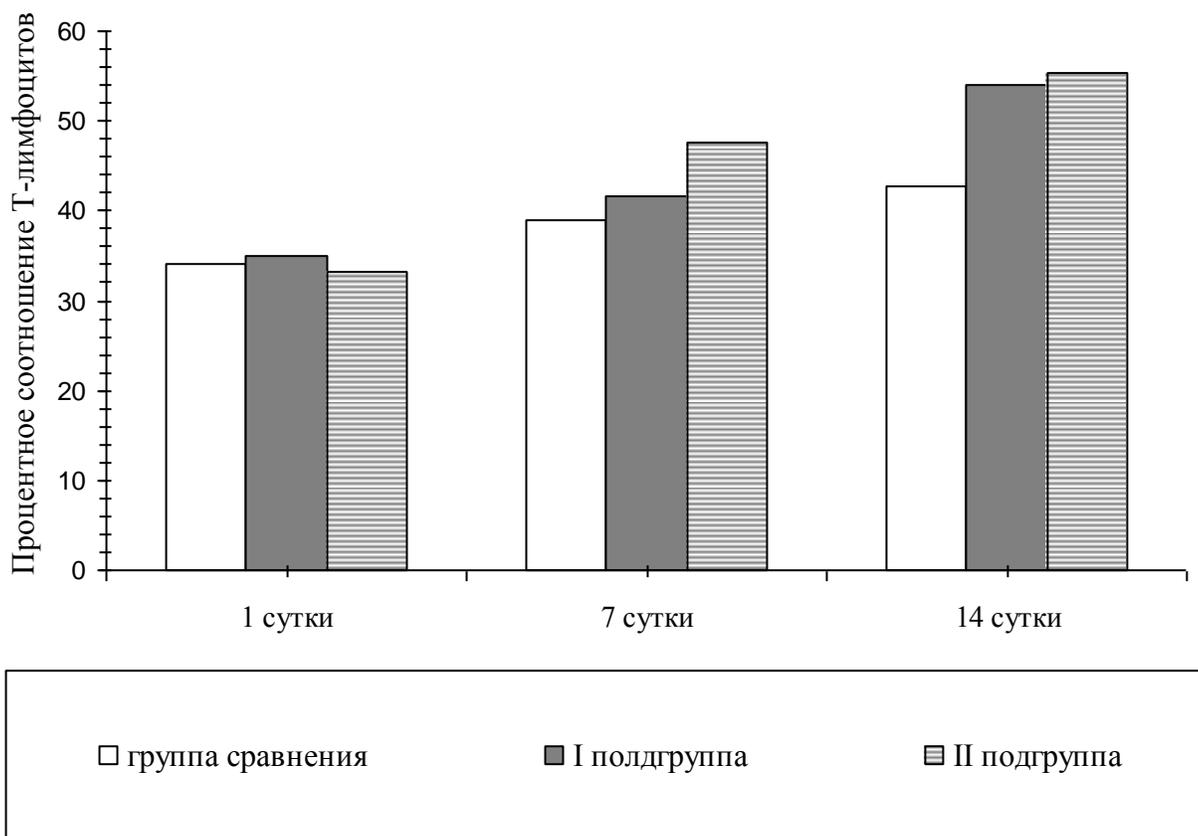


Рис.4. Динамика показателей процентного соотношения Т-лимфоцитов.

На 14-е сутки показатели иммунограммы в I подгруппе основной группы были близки к норме и имели статистически значимые отличия от группы

сравнения. Положительная динамика сохранялась, процентное отношение показателя фагоцитирующих лимфоцитов было достоверно больше, чем в группе сравнения ($p \leq 0,05$).

Несмотря на то, что в I подгруппе имелись достоверные различия по показателям иммунограмм с группой сравнения, динамика этих изменений более вялая, что выражалось в следующих достоверных различиях между подгруппами основной группы: процентное соотношение CD3 на 7-е сутки во II подгруппе $47,7 \pm 0,7$ достоверно выше ($p \leq 0,05$) процентного соотношения в I подгруппе $41,9 \pm 1,6$.

На 7-е сутки выявлены достоверные различия ($p \leq 0,05$) показателей процентного соотношения CD4 и фагоцитирующих лейкоцитов. Показатели CD4 во II подгруппе $29,3 \pm 2,9$ и в I подгруппе $23,5 \pm 1,3$, показатели процентного отношения фагоцитирующих лейкоцитов $55,3 \pm 0,8$ и $49,2 \pm 0,6$ соответственно. Имеются достоверные различия в показателях CD19 и фагоцитирующих лимфоцитов на 14-е сутки (таблица 8).

Более раннее наступление статистически значимых изменений некоторых показателей иммунограмм во II подгруппе по отношению к показателям в I подгруппе говорит о сокращении времени иммуносупрессии у пациентов, получающих иммунокоррекцию.

Таблица 8. Динамика показателей иммунограмм в подгруппах основной группы

Показатель, Норма	Группы	Исходные данные	3 сутки	7 сутки	14 сутки
CD3, % 50-80	I	$31,5 \pm 1,4$	$34,6 \pm 3,7$	$41,9 \pm 1,6$	$53,8 \pm 1,7$
	II	$32,1 \pm 1,8$	$38,5 \pm 1,2$	$47,7 \pm 0,7$ $p \leq 0,05$	$54,1 \pm 2,0$

CD4, % 33-50	I	24,3±1,5	23,2±1,5	23,5±1,3	37,2±2,5
	II	23,8±1,6	24,6±1,3	29,3±2,9 p≤0,05	41,9±0,5
CD8, % 16-39	I	4,3±0,3	6,4±1,7	10,4±0,54	17,4±1,7
	II	3,9±0,3	4,0±0,07	10,1±0,05	18,2±0,4
CD19, % 20-25	I	3,6±0,8	5,8±0,5	10,5±0,03	16,3±0,05
	II	3,4±0,6	5,6±0,07	11,4±0,07	19,6±0,03 p≤0,05
Фагоцитирующие лимфоциты % 60-80	I	42,4±0,3	45,4±0,7	49,2±0,6	53,3±1,6
	II	42,6±0,6	45,2±0,4	55,3±0,8 p≤0,05	59,4±1,7 p≤0,05

p≤0,05 достоверное различие показателей II подгруппы с показателями I подгруппы

Для более детальной оценки результатов проводимого лечения проанализировали показатели иммунограммы в подгруппах основной группы с учетом бальной шкалы оценки тяжести по Ranson. Полученные данные представлены в таблице 9.

Таблица 9. Показатели иммунограммы основной группы с учетом бальной шкалы оценки тяжести по Ranson.

Показатель	Под-группы	Шкала Ranson	1 ^{-е} сутки	3 ^{-е} сутки	7 ^{-е} сутки	14 ^{-е} сутки
CD 3, % 50-80	I	3-6	32,3±1,3	35,1±3,4	42,3±1,1	51,2±1,3
		7-9	30,2±1,2	30,7±3,7	34,3±1,2	39,1±1,4
	II	3-6	33,1±1,5	35,5±1,2	43,2±0,3	52,1±2,0
		7-9	31,2±1,3	35,1±1,8 p≤0,05	41,2±1,5 p≤0,05	41,1±1,2
CD4, % 33-50	I	3-6	25,1±1,5	24,2±1,3	28,5±1,3	36,7±2,1
		7-9	20,1±1,2	20,7±1,2	21,2±1,3	29,5±0,3
	II	3-6	24,3±1,3	23,7±1,2	29,3±2,9	39,9±0,2
		7-9	20,9±0,3	22,2±1,5	28,1±1,4 p≤0,05	32,1±0,4
CD8, % 16-39	I	3-6	4,1±0,3	6,2±1,7	9,9±0,54	17,1±1,7
		7-9	3,8±0,5	5,7±1,5	9,7±0,5	16,1±0,4
	II	3-6	3,5±0,3	4,0±0,07	9,8±0,05	17,3±0,2

		7-9	3,2±0,4	3,7±0,09	9,7±1,4	16,6±1,2
CD19 %	I	3-6	3,4±0,3	5,5±0,5	9,4±0,05	17,8±0,06
		7-9	3,1±0,2	5,1±0,4	9,1±0,02	16,9±0,03
	II	3-6	3,2±0,5	5,5±0,07	11,3±0,03	19,1±0,06
		7-9	2,9±0,6	4,9±0,04	10,5±0,04	18,7±0,03
Фагоцити- рующие лимфоциты %	I	3-6	40,2±0,2	43,4±0,4	54,2±0,6	53,3±0,6
		7-9	39,2±0,4	39,2±0,5	40,4±0,7	45,2±0,4
	II	3-6	41,3±0,4	44,2±0,5	51,3±0,3 p≤0,05	59,4±0,8
		7-9	39,1±0,2	41,9±0,2	49,2±0,8 p≤0,05	56,4±0,5 p≤0,05

p≤0,05 достоверное различие с показателями подгруппы I основной группы

Исходные данные иммунограммы с учетом степени тяжести по шкале Ranson не имели статистических различий в пределах одной группы и между группами.

На 3-и сутки так же отсутствовали статистически достоверные различия между показателями иммунограммы, кроме показателя Т-лимфоцитов, где у пациентов со степенью тяжести 7-9 по шкале Ranson показатель во II подгруппе выше показателя в I подгруппе со статистической достоверностью p≤0,05. Данный показатель у пациентов со степенью тяжести 3-6 в обеих подгруппах не

имел статистически значимых различий.

На 7-е сутки показатель Т-лимфоцитов во II подгруппе ниже, чем показатель в I подгруппе основной группы только для пациентов со степенью тяжести 7-9 по шкале Ranson со статистической достоверностью $p \leq 0,05$. Данный показатель у пациентов со степенью тяжести 3-6 в обеих подгруппах не имел статистически значимых различий.

Процентное отношение Т-хелперов также статистически достоверно выше в II подгруппе у пациентов с высокой степенью тяжести заболевания (7-9 баллов по шкале Ranson), чем в I подгруппе основной группы на 7-е сутки от начала заболевания. Для пациентов со степенью тяжести заболевания 3-6 баллов по шкале Ranson в I и II подгруппах группы сравнения статистически достоверные отличия отсутствовали.

Показатель фагоцитирующих лимфоцитов на 7-е сутки в I подгруппе был меньше, чем показатель во второй подгруппе основной группы для пациентов всех степеней тяжести с достоверностью $p \leq 0,05$.

Остальные показатели обеих подгрупп основной группы на 7-е сутки не имели статистических различий.

На 14-е сутки от начала заболевания во II подгруппе основной группы процентное отношение фагоцитирующих лимфоцитов было выше, чем в I подгруппе основной группы для пациентов с степенью тяжести заболевания 7-9 баллов по Ranson с достоверностью $p \leq 0,05$. Остальные показатели на 14-е сутки от начала заболевания не имели статистически значимых различий.

Анализируя полученные данные, мы пришли к выводу, что максимальный эффект от включения в комплексное хирургическое лечение энтерального питания с введением иммуномодулятором в прямую кишку достигается у пациентов со степенью тяжести 7-9 баллов по шкале Ranson.

3.3 Проницаемость слизистой оболочки кишечника по результатам теста лактулоза/маннитол.

Всем пациентам обеих групп на 1-е, 4-е, 8-е, 12-е сутки от начала заболевания проводили тест лактулоза/маннитол. На первые сутки от начала заболевания у всех пациентов обеих групп показатели теста достоверно не отличались друг от друга и были выше нормального значения 0,03 (таблица 10).

В I подгруппе основной группы на 4-е сутки наблюдалось повышение показателей теста до $0,0389 \pm 0,0012$ ($M \pm s$), при этом данный показатель статистически значимо не отличался от показателей группы сравнения. На 8-е сутки в I подгруппе основной группы значения показателей теста лактулоза/маннитол повышались и достоверно отличались от показателей группы сравнения.

Таблица 10. Динамика показателей теста лактулоза/маннитол ($M \pm s$) в группе сравнения и основной группе.

Группы	норма	1 ^е сутки	4 ^е сутки	8 ^е сутки	12 ^е сутки
Группа сравнения	0,03	$0,0379 \pm 0,0019$	$0,042 \pm 0,0017$	$0,0479 \pm 0,001$	$0,0433 \pm 0,001$
Подгруппа I Основная группа	0,03	$0,0357 \pm 0,0012$	$0,0389 \pm 0,0012$	$0,0435 \pm 0,0018$ $p \leq 0,05$	$0,0396 \pm 0,0014$

Подгруппа	0,03	0,0352±0,0015	0,0356±0,0012	0,0409±0,0015	0,0348±0,0013
II Основная группа			p≤0,05	p≤0,05	p≤0,05

p≤0,05 достоверное различие с показателями группы сравнения.

На 12-е сутки происходило снижение показателей отношения лактулоза/маннитол, но статистически значимого отличия относительно группы сравнения не было (рис. 5).

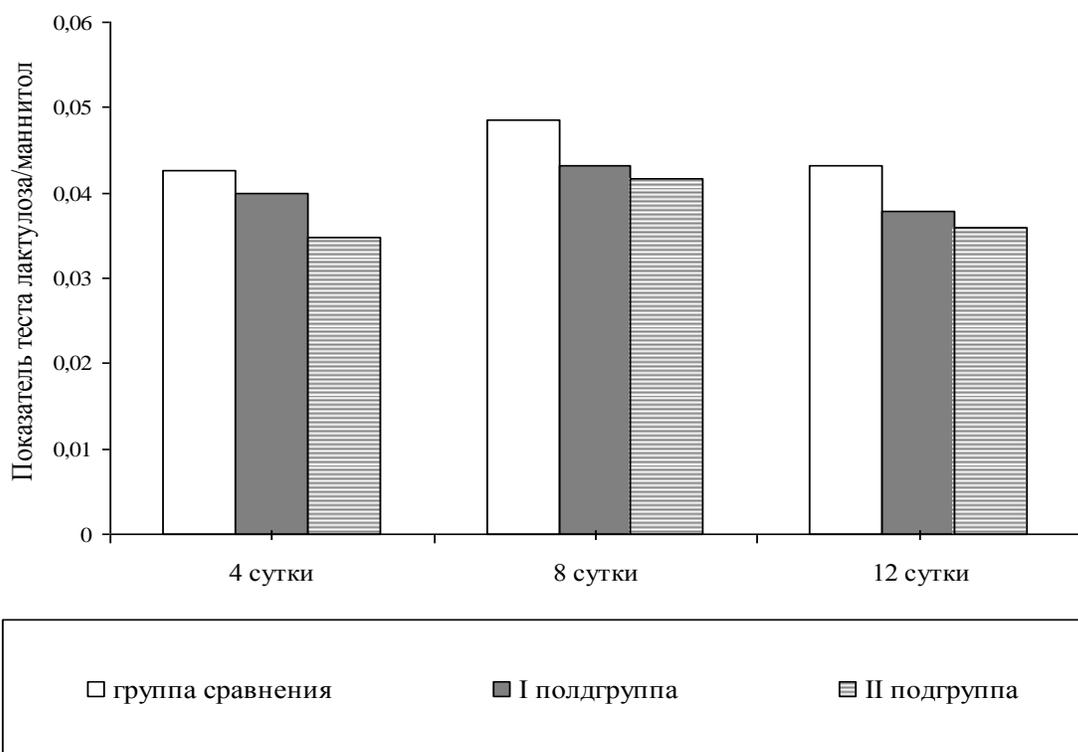


Рис.5. Динамика показателей теста лактулоза/маннитол в группе сравнения и основной группе.

Во II подгруппе основной группы на 4-е сутки показатели теста лактулоза/маннитол незначительно увеличились, но были достоверно ниже, чем

в группе сравнения. На 8-е сутки показатели теста продолжали повышаться. Его значение было достоверно ниже показателей данного теста в группе сравнения и I подгруппе основной группы ($p \leq 0,05$). На 12-е сутки происходило снижение показателей теста до значений близких к норме ($0,0348 \pm 0,0013$ ($M \pm s$)) и наблюдалось статистически значимое различие от показателей группы сравнения. Статистически значимых отличий в показателях теста лактулоза/маннитол между подгруппами основной группы не выявлено.

Для более детальной оценки результатов проводимого лечения были проанализированы показатели теста лактулоза/маннитол в подгруппах основной группы с учетом бальной шкалы оценки тяжести по Ranson. Полученные данные представлены в таблице 11.

Таблица 11. Показатели теста лактулоза/маннитол в подгруппах основной группы с учетом бальной шкалы оценки тяжести по Ranson.

Подгруппы	Шкала Ranson	1 ^{-е} сутки	4 ^{-е} сутки	8 ^{-е} сутки	12 ^{-е} сутки
I	3-6	$0,0347 \pm 0,0015$	$0,0359 \pm 0,0015$	$0,042 \pm 0,0014$	$0,0384 \pm 0,0014$
	7-9	$0,0355 \pm 0,0013$	$0,0375 \pm 0,0012$ * $p \leq 0,05$	$0,0429 \pm 0,0013$	$0,0394 \pm 0,0012$ * $p \leq 0,05$
II	3-6	$0,0342 \pm 0,0014$	$0,0361 \pm 0,0013$	$0,0416 \pm 0,0015$	$0,0383 \pm 0,0018$
	7-9	$0,0351 \pm 0,0017$	$0,0353 \pm 0,0016$ * $p \leq 0,05$	$0,0395 \pm 0,0018$ ** $p \leq 0,05$	$0,0389 \pm 0,0011$ * $p \leq 0,05$

*- $p \leq 0,05$ достоверное различие с показателями в пределах подгруппы со ст.тяж.

3-6

** - $p \leq 0,05$ достоверное различие с показателями I подгруппы основной группы

На первые сутки отсутствовали различия показателей у пациентов с различной степенью тяжести в пределах одной подгруппы и между подгруппами.

На четвертые сутки показатели теста лактулоза/маннитол у пациентов со степенью тяжести 3-6 баллов были ниже, чем у пациентов со степенью тяжести 7-9 баллов с достоверностью $p \leq 0,05$ в обеих подгруппах основной группы. Таким образом, увеличение показателя, говорящее об ухудшении барьерных свойств слизистой оболочки тонкой кишки в обеих подгруппах на четвертые сутки от начала заболевания, происходило в основном за счет пациентов со степенью тяжести 7-9 баллов по Ranson. У пациентов со степенью тяжести 3-6 баллов показатели были близки к норме.

На 8-е сутки показатели теста лактулоза/маннитол в обеих подгруппах достигали своего максимума за весь период наблюдения. Показатели теста во II подгруппе основной группы на 8-е сутки были ниже показателей I подгруппы с достоверностью $p \leq 0,05$. При анализе результатов с учетом степени тяжести пациентов в обеих подгруппах было обнаружено, что показатели данного теста меньше во II подгруппе, чем в I подгруппе с достоверностью $p \leq 0,05$ у пациентов с 7-9 баллами по Ranson. У пациентов со степенью тяжести 3-6 баллов статистически значимых отличий выявлено не было.

На 12-е сутки наблюдалась тенденция снижения показателей теста лактулоза/маннитол в обеих подгруппах основной группы. Между подгруппами на 12-е сутки от начала заболевания отсутствовали статистически значимые различия. Так же отсутствовали различия показателей теста между группами с учетом степени тяжести заболевания. Но в пределах одной подгруппы показатели теста у пациентов со степенью тяжести 3-6 были меньше показателей теста у пациентов со степенью тяжести 7-9 с достоверностью $p \leq 0,05$. Данные

различия наблюдались в обеих подгруппах основной группы.

Проанализировав полученные данные, мы сделали вывод, что максимальная эффективность включения в комплексное хирургическое лечение энтерального питания с ректальным введением препарата «Деринат» достигается у пациентов с тяжестью течения асептического панкреонекроза 7-9 баллов по шкале Ranson.

3.4 Осложнения и хирургическое лечение пациентов в исследуемых группах

У пациентов в исследуемых группах были выявлены следующие осложнения (таблица 12).

Таблица 12. Распределение больных панкреонекрозом по наличию осложнений.

Осложнение	Группа сравнения (%)	Основная группа	
		Подгруппа I (%)	Подгруппа II (%)
Септическая флегмона брюшинной клетчатки (парапанкреатической, параколической, тазовой)	20,0%±3,3	13,3%±2,3	10,0%±2,4
Панкреатогенный абсцесс	16,7%±2,4	10,0%±2,4	10,0%±2,4
Гнойный перитонит	13,3%±2,7	10,0%±2,4	3,3%±1,2
Парапанкреатический инфильтрат	13,3%±2,7	16,7%±2,8	16,7%±3,8

Ферментативный (абактериальный) асцит- перитонит	10,0%±2,4	10,0%±2,4	13,3%±2,6
Общее количество осложнений	73,3%±12,3	60%±17,4	53,3%±5,14

В группе сравнения осложнения были выявлены у 73,3%±12,3 от всей группы, основное количество осложнений в данной группе пришлось на септическую флегмону забрюшинной клетчатки. Данное осложнение составило 20,0%±3,3 от всех осложнений в группе сравнения. На втором и третьем месте в структуре осложнений группы сравнения стоит панкреатогенный абсцесс (16,7%±2,4 от всех осложнений в данной группе) и гнойный перитонит (13,3%±2,7 от всех осложнений в данной группе). Парапанкреатический инфильтрат и ферментативный перитонит составили по 13,3%±2,7 и 10,0%±2,4 соответственно.

В I подгруппе основной группы осложнения были выявлены у 60%±17,4 от общего количества пациентов данной подгруппы, основное количество осложнений в данной подгруппе пришлось на парапанкреатический инфильтрат, который был выявлен у 16,7%±2,8 от всех пациентов в данной подгруппе. Ферментативный перитонит, гнойный перитонит, панкреатогенный абсцесс был выявлен у 10,0%±2,4 от общего количества пациентов в данной подгруппе основной группы. Парапанкреатический инфильтрат в I подгруппе основной группы был выявлен у 16,7%±2,8 от всех пациентов подгруппы.

В II подгруппе основной группы осложнения были выявлены 53,3%±5,14 от общего количества пациентов данной подгруппы. Основное количество осложнений во II подгруппе основной группы пришлось на парапанкреатический инфильтрат, который был выявлен у 16,7%±3,8 от общего количества пациентов в данной подгруппе. Ферментативный асцит – перитонит

был выявлен у $13,3\% \pm 2,6$ от общего количества пациентов во II подгруппе основной группы

Септическая флегмона забрюшинной клетчатки и панкреатогенный абсцесс были диагностированы у $10,0\% \pm 2,4$ от всех пациентов в данной подгруппе. Гнойным перитонитом осложнилось течение панкреонекроза у $3,3\% \pm 1,2$ от всех пациентов в данной подгруппе.

Несмотря на комплексную терапию пациентов в исследуемых группах у части из них произошло инфицирование очагов некроза, что потребовало смены консервативной тактики на оперативную (таблица 13).

Таблица 13. Количество инфицированных форм панкреонекроза в основной группе и группе сравнения.

Формы заболевания	Группа сравнения		Основная группа	
			I	II
		%	%	%
Инфицированный панкреонекроз		$30 \pm 6,4$	$23,3 \pm 8,1$	$16,7 \pm 8,4$
Асептический панкреонекроз		$70 \pm 7,1$	$76,7 \pm 6,7$	$83,3 \pm 5,9$

Оперативное вмешательство в объеме: лапаротомия, некрсеквестрэктомия, дренирование сальниковой сумки забрюшинной клетчатки, брюшной полости, с последующими плановыми санациями в группе сравнения было выполнено $30,0 \pm 6,8\%$ пациентов. Миниинвазивные вмешательства были выполнены

33,3±7,3% пациентам в данной группе. Дренирование абсцессов под УЗИ контролем было проведено 13,3±2,4% пациентов. Лапароскопические санации и дренирование сальниковой сумки и брюшной полости было проведено 20,0±6,8 пациентов.

В основной группе большую часть операций составили миниинвазивные вмешательства. Лапароскопические санации и дренирование сальниковой сумки и брюшной полости в I подгруппе и во II подгруппе были выполнены 23,3±3,4% и 16,7±6,4% пациентов соответственно. Дренирование абсцессов под УЗИ контролем в I подгруппе проведено 13,3±1,3% пациентов, а во II подгруппе 20,0±3,5% пациентов. Оперативное вмешательство в объеме: лапаротомия, некрсеквестрэктомия, дренирование сальниковой сумки забрюшинной клетчатки, брюшной полости, с последующими плановыми санациями была проведена 23,3±7,1% пациентов в I подгруппе основной группы и 13,3±2,4% пациентов во II подгруппе основной группы. (таблица 14) (рисунок 6).

Таблица 14. Оперативные вмешательства у пациентов с асептическим панкреонекрозом.

Формы заболевания	Группа сравнения	Основная группа	
		I	II
	%	%	%
Лапаротомия, некрсеквестрэктомия, дренирование сальниковой сумки забрюшинной клетчатки, брюшной полости, с последующими плановыми санациями.	9 30,0±6,8	7 23,3±7,1	4 13,3±2,4
Дренирование абсцессов под УЗИ контролем.	4 13,3±2,4	4 13,3±1,3	6 20,0±3,5

Лапароскопические санации и дренирование сальниковой сумки и брюшной полости.	6 20,0±6,8	7 23,3±3,4	5 16,7±6,4
Не оперировано	36,7±8,1	40,1±6,4	50,0±8,9

Летальность в группе сравнения составила 23,3±4,7%, в I подгруппе основной группы 20,0±3,4%, а во II подгруппе основной группы 13,3±3,5%.

3.6 Лечебно-профилактический алгоритм ведения больных асептическим панкреонекрозом

На основании полученных в результате исследования данных нами был разработан лечебно – профилактический алгоритм, в основу которого была положена выявленная нами закономерность, что максимальный эффект включения в комплексное хирургическое лечение ректального введения препарата «Деринат» с энтеральным питанием достигается у пациентов с тяжелой степенью тяжести заболевания. Также в данном алгоритме использован принцип обратной связи, который заключается в контроле проводимой терапии непосредственным мониторингом барьерной функции слизистой оболочки тонкой кишки при помощи теста лактулоза/маннитол.

Лечебно-профилактический алгоритм применения энтерального питания с ректальным введением препарата «Деринат» представлен в виде схемы (рис. 7).

При поступлении в стационар уточняется диагноз асептического панкреонекроза, оценивается тяжесть по шкале Ranson. Также на первые сутки от начала заболевания делается тест лактулоза/маннитол для оценки функционального состояния слизистой оболочки кишки. Если тяжесть состояния будет оценена в 3-6 баллов по шкале Ranson, а отношение лактулозы

к маннитулу будет до 0,037, то применение иммуномодулятора «Деринат» не оправдано, так как в результате нашего исследования было показано, что максимальный эффект достигается при лечении пациентов в тяжелом состоянии, а удовлетворительное состояние барьерных свойств слизистой оболочки кишки не требует каких-либо вмешательств. В этом случае устанавливают назоеюнальный зонд и начинают введение смесей для энтерального питания.



Рис. 7. Лечебно-профилактический алгоритм применения иммуномодулятора «Деринат».

При тяжести состояния 7-9 баллов по шкале Ranson и отношения лактулоза/маннитол больше 0,037 необходимо проводить ректальное введение препарата «Деринат» с энтеральным питанием. Препарат вводится ректально в виде микроклизм 1 раз в день в течении 3-х дней. Перед введением препарата необходимо сделать очистительную микроклизму. Перед введением «Деринат» 20 мл - 0,25% разводят в 50 мл кипяченой воды комнатной температуры.

Оценка результатов лечения проводится через три дня от начала заболевания. При тяжести состояния 7-9 баллов по шкале Ranson и отношения лактулоза/маннитол больше 0,037 лечение повторяют по той же схеме.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕКТАЛЬНОГО И ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ПУТЕЙ ВВЕДЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРА «ДЕРИНАТ».

В нашем исследовании мы оценили эффективность иммуномодулятора «Деринат» при ректальном и внутримышечном путях его введения у пациентов с асептическим панкреонекрозом. Для этой цели сравнили результаты лечения пациентов подгруппы II и III основной группы. В качестве критериев эффективности использовали следующие показатели: основные биохимические показатели, показатели иммуннограмм, результаты теста лактулоза /маннитол, морфологические критерии. Также сравнили количество и структуру возникших осложнений, оперативные вмешательства, летальность в обеих подгруппах.

Биохимические показатели

Для оценки действия иммуномодулятора «Деринат» при ректальном и внутримышечном введении сравнивали следующие биохимические показатели во II и III подгруппах основной группы: общий белок, альбумин, билирубин, мочевины, фибриноген, глюкоза, с-реактивный белок. Кровь для анализа забирали на 1-е, 7-е, 14-е сутки от начала заболевания. Полученные данные представлены в таблице № 15.

Таблица 15. Биохимические показатели во II и III подгруппах основной группы.

Показатель	подгруппы	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
Общий белок г/л 65-85	II	51±4,1	57,3±1,4	69±2,5
	III	49±3,1	59,3±1,2	70±1,2
Альбумин г/л	II	25,3±1,4	32,8±2,3	38,4±4,3

35-50	III	27,3±0,5	30,8±2,3	38,7±3,6
Билирубин мкмоль/л 0-20,0	II	34,6±1,4	30,1±1,7	18,3±0,9
	III	35,2±1,4	29,8±0,8	17,8±0,3
Мочевина ммоль/л 3,5-6	II	7,7±0,3	3,6±0,3	3,8±0,22
	III	7,8 ±1,3	3,9±0,1	4,1±1,1
Фибриноген г/л 2-4	II	2,8±0,2	3,5±0,1	3,4±0,1
	III	2,4±1,1	3,3±0,9	3,5±4,1
Глюкоза 5,5	II	7,6±0,3	6,8±0,27	5,7±0,3
	III	7,7±1,2	6,7±1,2	5,3±5,3
СРБ, менее 0,5 мг/л	II	117±8,1	129±1,3	136±1,5
	III	120±4,2	140±1,5 p≤0,05	140,2±1,1

p≤0,05 достоверное различие с показателями II подгруппы.

В результате анализа полученных данных достоверных отличий во II и III подгруппах основной группы выявлено не было, кроме показателя СРБ. Данный показатель во II подгруппе достоверно ниже, чем в III подгруппе на 7-е сутки от начала заболевания.

Иммунологические показатели

В данном исследовании мы сравнили влияние препарата «Деринат» при ректальном и внутримышечном введении на состояние иммунитета. Оценивали в динамике показатели иммунограмм II и III подгрупп основной группы на 1-е,

3-е, 7-е, 14-е сутки от начала заболевания. Полученные данные представлены в таблице 16.

Таблица 16. Динамика показателей иммунограмм во II и III подгруппах основной группы

Показатель, Норма	Группы	Исходные данные	3 сутки	7 сутки	14 сутки
CD3, % 50-80	III	33,2±0,5	37,6±3,7	40,9±1,2	52,3±1,9
	II	32,1±1,8	38,5±1,2	47,7±0,7 p≤0,05	54,1±2,0
CD4, % 33-50	III	23,2±3,1	23,4±0,5	28,9±1,4	38,3±2,3
	II	23,8±1,6	24,6±1,3	29,3±2,9	41,9±0,5
CD8, % 16-39	III	4,3±0,3	6,4±1,5	10,7±0,4	17,6±1,3
	II	3,9±0,3	5,1±0,07	10,1±0,05	18,2±0,4
CD19, % 20-25	III	3,6±0,8	6,2±1,5	10,1±0,13	17,8±0,03
	II	3,4±0,6	5,6±0,07	11,4±0,07	19,6±0,03
Фагоцитирующие лимфоциты % 60-80	III	42,2±0,3	47,4±0,1	50,3±0,16	53,9±1,6
	II	42,6±0,6	45,2±0,4	55,3±0,8 p≤0,05	59,4±1,7 p≤0,05

p≤0,05 достоверное различие показателей II подгруппы с показателями III подгрупп.

На 1-е и 3-е сутки показатели иммунограмм достоверных различий в обеих подгруппах не имели, имелась тенденция к снижению количества Т-

лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8), В-лимфоцитов (CD19). Но на 7-е сутки во II и III подгруппе основной группы наблюдались положительные изменения в показателях иммунограммы. Но увеличение количества Т-лимфоцитов во II подгруппе ($47,7 \pm 0,7\%$) происходило быстрее, имелись статистически значимые различия между III подгруппой основной группы по данному показателю. Также имелись статистические различия по процентному соотношению фагоцитирующих лимфоцитов, показатель которых был больше во второй подгруппе ($p \leq 0,05$). По другим показателям достоверных различий выявлено не было. На 14-е сутки было выявлено достоверное отличие только по показателю процентного отношения фагоцитирующих лимфоцитов. Данный показатель достоверно выше во II подгруппе основной группы ($p \leq 0,05$).

Изменения показателя теста лактулоза/маннитол при различных путях введения препарата «Деринат» у пациентов с асептическим панкреонекрозом.

Для оценки изменения барьерной функции кишечника при различных путях введения иммуномодулятора «Деринат» у пациентов с асептическим панкреонекрозом мы сравнивали между собой показатели теста лактулоза/маннитол во II и III подгруппах группы сравнения на 1-е, 4-е, 8-е, 12-е сутки от начала заболевания. Полученные данные представлены в таблице №17.

Таблица 17. Динамика показателей теста лактулоза/маннитол ($M \pm s$) в II и III подгруппе основной группы.

Группы	норма	1-е сутки	4-е сутки	8-е сутки	12-е сутки

Подгруппа II основная группа	0,03	0,0352±0,0015	0,0356±0,0012	0,0404±0,0015	0,0348±0,0013
Подгруппа III основная группа	0,03	0,0348±0,002	0,0361±0,0021	0,0432±0,0014 p≤0,05	0,0385±0,001 p≤0,05

На 1-е и 4-е сутки от начала заболевания статистически значимых различий в подгруппах выявлено не было. Имелась тенденция к увеличению показателя теста, что говорило об ухудшении барьерной функции слизистой оболочки кишечника в обеих подгруппах. На 8-е и 12-е сутки между показателями теста были выявлены статистические различия. Показатели теста лактулоза/маннитол во II подгруппы достоверно ниже, чем показатели в III подгруппе, что может указывать на ослабление барьерной функции кишечника в III подгруппе основной группы.

Морфологические изменений слизистой оболочки начального отдела тонкой кишки у пациентов с асептическим панкреонекрозом при различных путях введения препарата «Деринат».

При исследовании материала, полученного на первые сутки от начала заболевания при биопсии начального отдела тощей кишки наблюдали следующую морфологическую картину: слизистая оболочка и подслизистая основа сохраняли свою обычную гистологическую структуру, однако, отмечалось незначительное изменение ширины ворсинок за счет отека и разволокнения стромы, определялось расстройство кровообращения в виде

спазма мелких артерий и артериол с сужением их просвета (артериол и прекапилляров до 8,0 мкм) и малокровием, утолщением стенки за счет плазматического пропитывания, а в сосудах венозного коллектора и микроциркуляторного русла, напротив, просвет был расширен, отмечалось полнокровие, в их просвете определялись сладжированные эритроциты, стаз. При изучении основных морфометрических показателей кишечной стенки в подгруппах II и III основной группы достоверных различий выявлено не было (таблица 18).

Таблица 18. Основные морфометрические показатели кишечной стенки и ее сосудов в 1-е сутки от начала заболевания.

Морфометрические показатели	Норма	Основная группа	
		II подгруппа	III подгруппа
Высота ворсинок, мкм.	450±50,1	443,2±41,9	452,4±42,0
Ширина ворсинок, мкм.	135±25,8	128±4,0	130±4,4
Внутренний диаметр артериол, мкм.	15,5±1,6	14,5±0,4	14,7±0,5
Диаметр прекапилляров, мкм.	10,5±0,6	8,4±0,3	8,5±0,1
Диаметр посткапилляров, мкм.	10,9±0,5	12,9±0,3	12,8±0,3
Внутренний диаметр венул, мкм.	27,3±0,5	26,4±0,3	26,1±0,4
Острые эрозии, %	0	24,3±1,4	23,2±0,9

При изучении биопсийного материала, полученного на 14-е сутки от начала заболевания, отчетливо выявлялись по сравнению с первыми сутками признаки дистрофических и атрофических процессов в слизистой тощей кишки,

вследствие нарушения кровообращения в сосудах микроциркуляции с тенденцией к ишемизации органа. У подавляющей части пациентов в обеих подгруппах наблюдалось укорочение и деформация кишечных ворсин, имело место десквамация покровного эпителия, преимущественно в области верхушек ворсин и экссудативно-инфильтративные изменения

На 14-е сутки от начала заболевания морфометрические показатели высоты и ширины ворсинок в подгруппе II и III основной группы имели статистически значимые различия ($p \leq 0,05$). В подгруппе III высота и ширина ворсинок была меньше, что говорило о более выраженных атрофических изменениях в слизистой оболочке тощей кишки. Сосудистые изменения характерные для ишемии, наблюдаемые на 14-е сутки от начала заболевания более выражены были в III подгруппе, чем во II подгруппе, что подтверждалось статистически достоверными различиями по следующим показателям: диаметр прекапилляров, диаметр посткапилляров, внутренний диаметр венул.

Острые эрозии верифицированы в $49,6 \pm 3,9\%$ случаев в III подгруппе. Во II подгруппе основной группы деэпителизация была выявлена в $34,2 \pm 1,8\%$ случаев соответственно. Основные морфометрические изменения представлены в таблице 19.

Таблица 19. Основные морфометрические показатели при исследовании гистологического материала, полученного на 14-е сутки заболевания

Морфометрические показатели	Норма	Основная группа	
		II подгруппа	III подгруппа
Высота ворсинок, мкм.	$450 \pm 50,1$	$422,2 \pm 39,4$	$403,1 \pm 38,1$ $p \leq 0,05$
Ширина ворсинок, мкм.	$135 \pm 5,8$	$120,5 \pm 4,3$	$124,3 \pm 3,5$ $p \leq 0,05$

Внутренний диаметр артериол, мкм.	15,5±1,6	13,6±1,2	12,9±1,4
Диаметр прекапилляров, мкм.	10,5±0,6	8,9±0,2	7,4±0,3 p≤0,05
Диаметр посткапилляров, мкм.	10,9±0,5	11,2±0,3	13,0±0,1 p≤0,05
Внутренний диаметр венул, мкм.	20,3±0,5	24,7±0,5	28,2±0,3 p≤0,05
Острые эрозии, %	0	34,2±1,8	49,6±3,9

p≤0,05 достоверное различие показателей III подгруппы с показателями II подгрупп.

Оценка эффективности внутримышечного и ректального путей введения «Дерината» для профилактики гнойно-септических осложнений асептического панкреонекроза.

Для оценки эффективности различных путей введения иммуномодулятора «Деринат» мы сравнили между собой количество возникших гнойно-септических осложнений во II и III подгруппах основной группы. Результаты представлены в таблице 20.

Таблица 20. Распределение больных асептическим панкреонекрозом по наличию осложнений во II и III подгруппах основной группы.

Осложнение	Основная группа	
	Подгруппа II (%)	Подгруппа III (%)
Септическая флегмона забрюшинной (парапанкреатической, параколической, тазовой) клетчатки	10,0±1,9	13,3±2,3

Панкреатогенный абсцесс	10,0±1,9	10,0±1,9
Гнойный перитонит	3,3±1,2	6,7±0,5
Парапанкреатический инфильтрат	16,7±3,8	13,3±2,3
Ферментативный (абактериальный) асцит-перитонит	13,3±2,6	16,7±3,8
Общее количество осложнений	53,3±5,6	62,7±6,7

Во II подгруппе основной группы осложнения были выявлены у 53,3±5,6% пациентов. В III подгруппе основной группы осложнения были выявлены у 62,7±6,7% пациентов. Во II подгруппе основное количество осложнений приходилось на парапанкреатический инфильтрат 16,7±3,8%. В III подгруппе на ферментативный (абактериальный) асцит-перитонит - 16,7±3,8%. Количество гнойных перитонитов во II подгруппе меньше чем в III подгруппе основной группы 3,3±1,2% и 6,7±0,5% соответственно. Септическая флегмона забрюшинной (парапанкреатической, параколической, тазовой) клетчатки осложнилась течение асептического панкреонекроза во II подгруппе у 10,0±1,9% пациентов, а в III подгруппе у 13,3±2,3% пациентов.

Часть пациентов обеих подгрупп были прооперированы, структура и количество оперативных вмешательств представлены в таблице 21.

Большую часть оперативных вмешательств составили миниинвазивные вмешательства: лапароскопические санации и дренирование сальниковой сумки и брюшной полости; во II подгруппе они были выполнены 16,7±6,4% пациентам, в III подгруппе - 20,0±6,8% пациентов. Дренирование абсцессов под УЗИ-контролем во II подгруппе и III подгруппе проведено 20,0±3,5% и 13,3±1,2% пациентам соответственно. Оперативное вмешательство в объеме: лапаротомия, некрсеквестрэктомия, дренирование сальниковой сумки забрюшинной клетчатки, брюшной полости, с последующими плановыми

санациями было проведено $13,3\pm 2,4\%$ пациентов во II подгруппе основной группы и $16,6\pm 3,6\%$ пациентов в III подгруппе основной группы. Общее количество оперативных вмешательств во II и III подгруппе составило $50,0\pm 8,9\%$ и $49,9\pm 5,4\%$ соответственно. Летальность во II и III подгруппах составила $13,3\pm 3,5\%$ и $16,7\pm 4,2\%$.

Таблица 21. Оперативные вмешательства у пациентов с асептическим панкреонекрозом.

Формы заболевания	Основная группа	
	II подгруппа	III подгруппа
	%	%
Лапаротомия, некрсеквестрэктомия, дренирование сальниковой сумки забрюшинной клетчатки, брюшной полости, с последующими плановыми санациями.	$13,3\pm 2,4$	$16,6\pm 3,6$
Дренирование абсцессов под УЗИ контролем.	$20,0\pm 3,5$	$13,3\pm 1,2$
Лапароскопические санации и дренирование сальниковой сумки и брюшной полости.	$16,7\pm 6,4$	$20,0\pm 6,8$
Не оперировано	$50,0\pm 8,9$	$49,9\pm 5,4$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый панкреатит - одна из важных и до конца не решенных проблем абдоминальной хирургии. Это обусловлено тем, что летальность при инфицированном панкреонекрозе остается крайне высокой. При инфицированном панкреонекрозе смертность достигает 40-70 %, при фульминантном течении заболевания - 100%. В целом, смертность от деструктивного панкреатита за последние 6 лет (2007-2013 гг.) по данным 1 РКБ г.Ижевска в среднем составила $27,5 \pm 5,4\%$. Особая значимость этой патологии для хирургов объясняется высокой частотой данного заболевания. Именно поэтому основной задачей в лечении асептического панкреонекроза является профилактика инфицирования очагов деструкции.

Одним из основных факторов, определяющих течение асептического панкреонекроза является степень выраженности нарушения системы иммунитета. Именно от состоятельности данной системы зависит риск инфицирования очагов некроза поджелудочной железы. Развитие гнойно-воспалительных процессов в организме тесно связано с изменением иммунологической резистентности больного, контролирующей основные патогенетические механизмы и обеспечивающей борьбу макроорганизма с инфекцией. Так же большое значение на состоятельность иммунной системы имеет микробная нагрузка. При панкреонекрозе в результате ишемии, голода, реперфузионных поражений возникают изменения слизистой оболочки кишки, негативно влияющие на её барьерные свойства. Массивная микробная транслокация усиливает нагрузку на иммунную систему, уменьшая ее компенсаторные способности, увеличивает риск инфицирования очагов некроза поджелудочной железы. Как известно, энтероциты получают питание в значительной степени непосредственно из химуса. Поддержание межклеточных контактов - энергозатратный процесс, поэтому становится очевидным, что

энтеральное питание способствует улучшению барьерных свойств слизистой оболочки кишки. Немалую роль в уменьшении микробной транслокации играет и состояние местного иммунитета.

В связи с этим, целью нашего исследования было оценить эффективность энтерального питания с ректальным введением иммуномодулятора «Деринат» в комплексном лечении, как способа профилактики гнойно-септических осложнений панкреонекроза. В качестве иммуномодулятора мы использовали препарат «Деринат». Данный препарат одобрен Фармкомитетом РФ для клинического применения (регистрационный номер № Р N002916/02 от 18-08-2008) Биологически активное вещество препарата - вытяжка из молок осетровых рыб, представляющее собой натриевую соль нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК - Na) в 0,1% растворе поваренной соли. «Деринат» оказывает модулирующее действие на клеточное, гуморальное звенья иммунной системы и неспецифическую резистентность организма, что приводит к оптимизации иммунных реакций против грибковой, вирусной и микробной инфекции. Данный препарат обладает репаративными свойствами. «Деринат» восполняет дефицит пластического материала, необходимого всем клеткам организма и особенно тем, митотическая активность которых наиболее велика (костномозговые и иммунные клетки, энтероциты).

Задачами нашего исследования являлись оценка влияния энтерального питания с ректальным введением иммуномодулятора «Деринат» на состояние иммунитета, барьерные свойства слизистой оболочки кишечника. Одной из основных задач было разработать лечебно-профилактический алгоритм ведения больных асептическим панкреонекрозом.

Результатом нашего исследования является алгоритм проведения ректальной иммунокоррекции у пациентов с асептическим панкреонекрозом, на основании чего был получен патент РФ на изобретение № 2494743 «Способ профилактики гнойных осложнений при панкреонекрозе» от 10 октября 2013 г.

Для оценки динамики воспалительного процесса и интоксикации оценивали гематологические и биохимические показатели крови пациентов обеих групп. На первые сутки в обеих группах у всех пациентов наблюдался лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Показатели СРБ указывали на наличие воспалительного и некротического процессов. Отмечалось небольшое снижение количество гемоглобина. На 7-е сутки количество лейкоцитов в обеих группах снижалось, что являлось результатом комплексного лечения, однако во II подгруппе основной группы количество лейкоцитов было значительно ниже, чем в группе сравнения, что статистически достоверно ($p \leq 0,05$). Статистических различий между подгруппой I и группой сравнения на 7-е сутки по показателю лейкоцитов не выявлено. На 14-е сутки количество лейкоцитов резко снижалось в обеих подгруппах основной группы, что подтверждалось статистически значимым различием с группой сравнения. В обеих группах имелась тенденция к повышению показателя СРБ, но данный показатель повышался медленнее, чем в группе сравнения. Во II подгруппе показатель СРБ повышался медленнее, чем в I подгруппе, что подтверждалось статистически значимым различием с группой сравнения на 7-е и 14-е сутки. В I подгруппе статистически достоверное различие с группой сравнения было отмечено только на 14-е сутки.

В биохимическом анализе крови оценивали содержание общего белка, общего билирубина, мочевины, фибриногена, глюкозы в обеих группах на 1-е, 7-е, 14-е сутки лечения. В обеих группах показатель белка плазмы крови на первые сутки был ниже нормы. Высокие показатели билирубина, мочевины говорили о выраженной интоксикации и отражали неблагоприятную динамику течения воспалительного процесса. На 7-е и 14-е сутки уровень белка плазмы крови в обеих подгруппах увеличился относительно группы сравнения, где динамика этого показателя незначительна. Данные показатели достоверно

выше, чем в группе сравнения на 7-е и 14-е сутки, что указывало на преимущества осуществления энтерального питания, как более физиологического.

Для оценки влияния энтерального питания с ректальным введением иммуномодулятора на популяцию иммунокомпетентных клеток пользовались методом проточной цитофлюориметрии. Подсчитывали общее количество Т-лимфоцитов (CD45+CD3+), число Т-хелперов (CD45+CD3+CD4+), Т-цитотоксических клеток (CD45+CD3+CD8+), определяли количество В-лимфоцитов (CD45+CD19+). Поглотительную способность нейтрофилов оценивали методом проточной цитофлюориметрии. Кровь для проведения анализа забирали на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е сутки от начала заболевания.

В результате получены следующие данные. На 3-и сутки показатели иммунограммы не отличались в обеих группах. На 7-е сутки во II подгруппе наблюдалось значительное увеличение количества Т-лимфоцитов, данное увеличение достоверно по отношению к показателю на 7-е сутки в группе сравнения. На 14-е сутки показатель Т-лимфоцитов во II подгруппе основной группы было статистически значимо выше показателя в группе сравнения на 11,5%. Процентное отношение Т-хелперов (CD4) уже на 7-е сутки выше показателей группы сравнения ($p \leq 0,05$), на 14-е сутки во II подгруппе данный показатель выше, чем в группе сравнения на 10,4%. Однако, показатели Т-супрессоров (CD8), В-лимфоцитов (CD19) во II подгруппе основной группы достоверно выше показателей группы сравнения лишь на 14-е сутки. Различия составляют 6% и 5,3% соответственно.

В I подгруппе выраженное увеличение всех показателей иммунограммы наступило только на 14-е сутки. Данные значения достоверны по отношению к показателю на 14-е сутки в группе сравнения. Для Т – лимфоцитов показатель на 14-е сутки выше, чем в группе сравнения на 9,5%. Показатель Т-хелперов в I подгруппе основной группы выше показателя группы сравнения на 14-е сутки

на 3,7%. Показатель процентного отношения фагоцитирующих лимфоцитов возрастал уже на 7-е сутки, что статистически достоверно по отношению к группе сравнения ($p \leq 0,05$). На 14-е сутки положительная динамика сохранялась, процентное отношение показателя фагоцитирующих лимфоцитов достоверно больше, чем в группе сравнения.

В результате исследования выявлено положительное влияние энтерального питания с ректальным введением препарата «Деринат» на систему иммунитета у пациентов с асептическим панкреонекрозом. Энтеральное питание с первых суток от поступления в стационар обладает иммуномодулирующим действием. Однако, динамика с которой происходит нормализация иммунологических показателей медленнее, чем у пациентов, в комплексное лечение которых включено энтеральное питание и введение иммуномодулятора «Деринат» в прямую кишку посредством микроклизм.

Для оценки проницаемости слизистой оболочки тонкого кишечника мы использовали тест лактулоза/маннитол. Данный тест мы проводили на 1-е, 4-е, 8-е, 12-е сутки от начала заболевания. На первые сутки от начала заболевания в обеих группах показатель теста был выше нормы, что указывало на ослабление барьерных свойств слизистой оболочки тонкого кишечника. На 4-е сутки показатель увеличился во всех группах, что указывало на ухудшение барьерных свойств слизистой оболочки кишечника и увеличение риска микробной транслокации и инфицирования очагов некроза. Но в I и II подгруппах показатели теста на 4-е сутки были ниже, чем в группе сравнения ($p \leq 0,05$). На 8-е сутки отношение лактулоза/маннитол в результате комплексного лечения снижалось во всех группах. Показатель во II подгруппе основной группы снижался быстрее, что подтверждалось статистически значимым различием по отношению к показателю группы сравнения ($p \leq 0,05$). На 14-е сутки показатель теста в I и II группах ниже, чем в группе сравнения, данное различие статистически достоверно ($p \leq 0,05$).

Для более глубокого анализа были исследованы показатели иммунограмм и показатели теста лактулоза/маннитол у пациентов обеих подгрупп основной группы в зависимости от степени тяжести по шкале Ranson. По показателям иммунограмм получены следующие результаты:

Процентное отношение Т-лимфоцитов у пациентов со степенью тяжести 7-9 по шкале Ranson на 7-е сутки во II подгруппе выше показателя в I подгруппе со статистической достоверностью $p \leq 0,05$. Процентное отношение Т-хелперов также статистически достоверно выше во II подгруппе у пациентов с высокой степенью тяжести заболевания (7-9 баллов по шкале Ranson), чем в I подгруппе основной группы на 7-е сутки от начала заболевания. На 7-е сутки показатель фагоцитирующих лимфоцитов в I подгруппе был меньше, чем показатель во второй подгруппе основной группы для пациентов всех степеней тяжести с достоверностью $p \leq 0,05$. На 14-е сутки от начала заболевания во II подгруппе основной группы процентное отношение фагоцитирующих лимфоцитов было выше, чем в I подгруппе основной группы для пациентов со степенью тяжести заболевания 7-9 баллов по Ranson с достоверностью $p \leq 0,05$.

По показателям теста лактулоза/маннитол получены следующие результаты: показатели теста лактулоза/маннитол на 8-е сутки во II подгруппе основной группы были ниже показателей I подгруппы с достоверностью $p \leq 0,05$ у пациентов с 7-9 баллами по шкале Ranson. Других достоверно значимых различий в результатах теста между обеими подгруппами выявлено не было.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что максимальный эффект при ректальном введении иммуномодулятора достигается у пациентов с степенью тяжести 7-9 по шкале Ranson. Эта закономерность легла в основу разработанного нами лечебно-профилактического алгоритма, описанного выше.

При анализе полученных результатов было выявлено, что количество осложнений в обеих группах основной группы меньше, чем в группе сравнения.

Общее количество осложнений в группе сравнения больше, чем в I подгруппе основной группы на 6% и больше чем во II - на 9%. Увеличение количества осложнений в группе сравнения происходит за счет осложнений, связанных с инфицированием очагов некроза. Например, септическая флегмона забрюшинной клетчатки осложнила течение панкреонекроза у 9 пациентов в группе сравнения, что на 4% больше, чем в I подгруппе основной группы и на 6% больше, чем во II подгруппе. Гнойный перитонит развился у 12% пациентов группы сравнения, что на 4% больше, чем в I подгруппе и на 6 % больше, чем во II подгруппе.

В результате энтерального питания и ректального введения иммуномодулятора «Деринат» удалось сократить количество оперативных вмешательств в подгруппах основной группы. Сокращение оперативных вмешательств в подгруппах основной группы произошло из-за уменьшения количества лапаротомий, показанием к которым является инфицирование очагов некроза. Количество лапаротомий в группе сравнения было на 8% больше, чем в подгруппе I и на 14 % больше, чем в подгруппе II. Количество миниинвазивных вмешательств не отличалось между группами.

Отдельной главой была рассмотрена эффективность препарата «Деринат» при ректальном и внутримышечном введении. В данной главе оценивались результаты лечения пациентов II и III подгрупп основной группы. В качестве критериев оценки эффективности мы использовали показатели биохимических анализов крови, состояние иммунитета оценивали при помощи иммунограмм, барьерные свойства кишки оценивали по результатам теста лактулоза/маннитол. Проводили морфологические исследования гистологического материала, полученного из начального отдела тощего кишечника. Сравнивали структуру и количество осложнений, оперативных вмешательств во II и III подгруппах основной группы, сравнивали летальность. В результате нашего исследования были получены следующие результаты: по биохимическим показателям между

подгруппой II и III достоверные различия практически отсутствовали. Только на 7-е сутки уровень СРБ в плазме крови во II подгруппе достоверно больше, чем в III подгруппе ($p \leq 0,05$). По данным иммунограмм достоверные различия обнаружены в процентном отношении Т-лимфоцитов, показатели которых во II подгруппе достоверно выше, чем в III подгруппе основной группы на 7-е сутки. Процентное отношение фагоцитирующих лимфоцитов во II подгруппе на 7-е и 14-е сутки достоверно ($p \leq 0,05$) выше, чем в подгруппе III основной группы. При анализе результатов теста лактулоза/маннитол имелись достоверные различия на 7-е сутки. В результате морфологического исследования биопсионного материала, взятого из начального отдела тощей кишки у 20 пациентов II и III подгрупп получены результаты, подтверждающие действие препарата при ректальном введении на слизистую тощей кишки.

На основании проведенного нами морфологического исследования биопсийного материала, установлено, что при асептическом панкреонекрозе отчетливо выражены сосудистые, дистрофические, атрофические, деструктивные и диффузные воспалительные реакции в слизистой оболочке и подслизистом слое стенки тонкой кишки. С большим постоянством регистрируются изменения размеров кишечных ворсинок (количественно выраженные в уменьшении высоты и ширины) с очаговой десквамацией эпителия с образованием острых эрозий, паралитическое расширение сосудов микроциркуляторного русла (преимущественно венозного коллектора, количественно выраженное в увеличении внутреннего диаметра сосудов), стаз, агрегация форменных элементов крови, повышенная инсудация плазмы с эмиграцией гематогенных клеток в периваскулярную зону.

На первые сутки отмечалось незначительное изменение ширины ворсинок за счет отека и разволокнения стромы, определялись расстройства кровообращения в виде спазма мелких артерий и артериол с сужением их просвета и малокровием. Просвет сосудов венозного коллектора, напротив, был

расширен. Достоверных различий в обеих подгруппах основной группы выявлено не было.

На 14-е сутки высота и ширина ворсинок во II подгруппе ($422,2 \pm 39,4$ мкм и $120,5 \pm 4,3$ мкм соответственно) достоверно больше ($p \leq 0,05$), чем высота и ширина ворсинок в III подгруппе ($403,1 \pm 38,1$ мкм и $124,3 \pm 3,5$ мкм соответственно). Диаметр прекапилляров на 14-е сутки от начала заболевания во II подгруппе ($8,9 \pm 0,2$ мкм) достоверно $p \leq 0,05$ больше, чем в III подгруппе ($7,4 \pm 0,3$ мкм). Внутренний диаметр посткапилляров во II подгруппе достоверно меньше, чем в III подгруппе ($11,2 \pm 0,3$ мкм и $13,0 \pm 0,1$ мкм соответственно). Внутренний диаметр венул во II подгруппе достоверно меньше, чем в III подгруппе основной группы ($p \leq 0,05$).

Проанализировав результаты лечения пациентов обеих подгрупп (II и III) основной группы мы получили следующие результаты.

Во II подгруппе основной группы осложнения были выявлены $53,3 \pm 5,6\%$ от всех пациентов группы. В III подгруппе основной группы осложнения были выявлены у $62,7 \pm 6,7\%$ от всех пациентов группы. Основное количество осложнений приходилось на парапанкреатический инфильтрат $16,7 \pm 3,8\%$ и ферментативный (абактериальный) асцит-перитонит $13,3 \pm 2,6\%$ для II подгруппы, в III подгруппе $13,3 \pm 2,3\%$ и $16,7 \pm 3,8\%$ соответственно. В III подгруппе было выявлено большее количество гнойных перитонитов ($6,7 \pm 0,5\%$) и септической флегмоны ($13,3 \pm 2,3\%$) чем во II подгруппе основной группы $3,3 \pm 1,2\%$ и $10,0 \pm 1,9\%$ соответственно.

Общее количество оперативных вмешательств во II подгруппе больше чем в III подгруппе $50,0 \pm 8,9$ и $49,9 \pm 5,4$ соответственно, но во II подгруппе больше миниинвазивных вмешательств и меньше лапаротомий. Большую часть оперативных вмешательств в обеих подгруппах составили миниинвазивные вмешательства: лапароскопические санации и дренирование сальниковой сумки и брюшной полости; во II подгруппе они были выполнены $16,7 \pm 6,4\%$

пациентов, в III подгруппе - $20,0 \pm 6,8\%$ пациентов. Дренажное абсцессов под УЗИ-контролем во II подгруппе и III подгруппе проведено $20,0 \pm 3,5\%$ и $13,3 \pm 1,2\%$ пациентов соответственно. Оперативное вмешательство в объеме: лапаротомия, некрэктомиа, дренажное сальниковой сумки забрюшинной клетчатки, брюшной полости, с последующими плановыми санациями была проведена $13,3 \pm 2,4\%$ пациентов в II подгруппе основной группы и $16,6 \pm 3,6\%$ пациентов в III подгруппе основной группы. Летальность во II и III подгруппах составила $13,3 \pm 3,5\%$ и $16,7 \pm 4,2\%$.

Исходя из описанных выше результатов лечения пациентов II и III подгрупп основной группы можно сделать вывод, что ректальное введение препарата эффективнее внутримышечного.

ВЫВОДЫ

1. Применение энтерального питания с ректальным введением иммуномодулятора «Деринат» приводит к достоверному увеличению ($p \leq 0,05$) количества Т – лимфоцитов (CD 3), увеличению Т-хелперов (CD 4), фагоцитарной активности нейтрофилов и В-лимфоцитов по отношению к группе сравнения.
2. Применение энтерального питания с введением иммуномодулятора «Деринат» в виде микроклизм приводит к уменьшению проницаемости кишечной стенки, улучшению барьерной функции начального отдела тощей кишки, что подтверждается гистологически, выражается в менее выраженном уменьшении высоты и ширины кишечных ворсинок по отношению к группе сравнения ($p \leq 0,05$). Показатели теста лактулоза/маннитол достоверно ниже ($p \leq 0,05$), чем в группе сравнения.
3. Применение энтерального питания с введением препарата «Деринат» в прямую кишку приводит к уменьшению количества инфицированных форм панкреонекроза на 14%, уменьшению летальности на 8 %.
4. Разработанный нами лечебно-профилактический алгоритм позволяет дифференцированно подходить к назначению энтерального питания с иммунокоррекцией препаратом «Деринат» в виде микроклизм в зависимости от степени тяжести заболевания по шкале Ranson и показателя теста лактулоза/маннитол.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для улучшения состояния общего иммунитета при асептическом панкреонекрозе необходимо с первых суток от начала заболевания включать в комплексное лечение энтеральное питание при помощи назоеюнального зонда, установленного за связку Трейца с иммунокоррекцией препаратом «Деринат» в микроклизмах.
2. При поступлении пациента в стационар и установления диагноза асептический панкреонекроз необходимо оценить состояние барьерной функции слизистой оболочки кишечника и степень тяжести состояния по шкале Ranson, т.к. максимальный эффект при ректальном введении препарата «Деринат» достигается при степени тяжести по шкале Ranson 7-9 баллов и показателе теста лактулоза/маннитол больше 0,037.
3. При степени тяжести по шкале Ranson 3-6 баллов и показателе теста лактулоза/маннитол до 0,037 проводить энтеральное питание посредством назоеюнального зонда. При степени тяжести 7-9 баллов и показателе теста лактулоза/маннитол больше 0,037 проводить энтеральное питание с введением иммуномодулятора «Деринат» в кишечник при помощи микроклизм, предварительно сделав очистительную клизму с использованием 1,5 литров кипяченой воды комнатной температуры. «Деринат» 20 мл - 0,25% разводится в 50 мл кипяченой воды комнатной температуры. Введение проводить 1 раз в день в течении 3-х дней.
4. Через три дня повторить тест маннитол/лактюлоза и оценить тяжесть заболевания по шкале Ranson. При отсутствии динамики повторить введение препарата по методике, описанной выше. При степени тяжести по шкале Ranson 3-6 баллов и показателе теста лактулоза/маннитол до 0,037

провести энтеральное питание посредством назоюнального зонда. Питание прекратить после нормализации лабораторных и клинических показателей и успешных пробных кормлений через рот.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия: практическое руководство / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. – М.: Литтера, 2006. – 168 с.
2. Агаев, Б. А. Послеоперационное лечение больных острым панкреатитом: реферат/ Б. А. Агаев, Н. А. Мамедова // Хирургия. -2009. № 8. - С. 73-76.
3. Агаев, Б.А. Комплексное лечение острого панкреатита / Б.А. Агаев, З.Е. Джафарли // Хирургия. 2010. - № 4. - С. 63-66.
4. Акуленко, С.В. Место чрескожных пункционных и катетерных вмешательств под контролем УЗС в диагностике и лечении инфицированного панкреонекроза / С.В. Акуленко, А.А. Малов, В.А. Овчинников и др. // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: тезисы докладов XVI международного Конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ. – Екатеринбург, 2009. – С. 51.
5. Александров, Д.А. Пути оптимизации хирургического лечения больных различными формами панкреонекроза: дис. ... канд. мед наук / Д.А. Александрова. – Саратов, 2004. – 245 с.
6. Атлас абдоминальной хирургии: хирургия печени, желчных путей, поджелудочной железы и портальной системы: перевод с англ. / под ред проф. Ю.Б. Мартова / Э. Итала – М.: Мед лит., 2006. – Т. 1 – 508 с.
7. Багненко С.Ф. Хирургическая панкреатология / Багненко С.Ф., Курыгин А.А., Синенченко Г.И. СПб.: Речь, 2009. - 608с.
8. Багненко С.Ф., Толстой А.Д., Красногоров В.Б. и др. Острый панкреатит (Протоколы диагностики и лечение) Анналы хирургической

гепатологии, 2006, т.11, №1, с. 60 – 66

9. Багненко, С.Ф. Острый панкреатит: протоколы диагностики и лечения [Электронный ресурс] / С.Ф. Багненко, А.Д. Толстой, В.Б. Краснорогов и др. - *Анналы хирургической гепатологии*.-2006.- Т.11,№1.- С.60-66.

10. Багненко, С.Ф. Протоколы диагностики и лечения острого панкреатита на разных стадиях заболевания / С.Ф. Багненко, А.Д. Толстой, В.Р. Гольцов // *Неотложная и специализированная хирургическая помощь: тезисы докладов Первого конгресса Московских хирургов*. – Москва, 2005. – С. 84-85.

11. Багненко, С.Ф. Современные представления о тактике лечения острого панкреатита / С.Ф. Багненко, А.Д. Толстой, В.Р. Гольцов // *Актуальные вопросы диагностики и хирургического лечения заболеваний органов брюшной полости: сб. статей*. – СПб., 2005. – С.127-129

12. Балныков С.И. Петренко Т.Ф. Предикторы высокой вероятности летального исхода у больных с изначально прогнозируемым легким течением панкреонекроза // *Хирургия*. – 2010. - №3. - С. 37-40.

13. Балныков С.И. Чрескожные вмешательства под контролем УЗИ у больных панкреонекрозом // *Медицинская визуализация*. – 2010. - №2. - С. 104-108.

14. Бебуришвили, А.Г. Диагностика и лечение острого панкреатита / А.Г. Бебуришвили, В.А. Гольбрайх, В.А. Иевлев // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2000. - Т. 5, № 1. - С. 65-69.

15. Белялов, Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности: изд. 8, перераб. и доп. / Ф.И. Белялов. - Иркутск: РИО ИГМАПО, 2012. - 310 с.

16. Бережанский, Б.В. Возможности консервативного лечения больных с деструктивными формами панкреатита / Б.В. Бережанский, Г.Ю. Осокин, Д.Г. Желябин // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: тезисы докладов XVII международного Конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ Уфа, 2010. – С. 13-14.
17. Бибик, И.Л. К вопросу этиопатогенеза острого панкреатита / И.Л. Бибик, Н.Е. Николаев // Белорусский медицинский журнал. – 2004. - 4(10). - С. 32-33.
18. Биссет, Р. Дифференциальный диагноз при абдоминальном ультразвуковом исследовании: перевод с англ. / под ред. С.И. Пиманова / Р. Биссет, А. Хан. – М.: Мед. лит., 2001. – 272 с.
19. Благовестнов Д.А., Борисенко Е.О., Никулина В.П. Инфицированный панкреонекроз-диагностика и лечение. Материалы IV Конгресса московских хирургов “Неотложная и специализированная хирургическая помощь”. 19-20 мая 2011. С. 190-191.
20. Бойко, В.В. Острый панкреатит: патофизиология и лечение / В.В. Бойко, И.А. Криворучко, Р.С. Шевченко и др. – Харьков: Торнадо, 2002. – 288 с.
21. Бойко, В.В. Протокол ведения больных с острым панкреатитом в ХГКБСНМП: практические рекомендации / В.В. Бойко, А.В. Козаченко, Б.С. Бойко // Медицина неотложных состояний. – 2007. - № 4 (11). - С. 62–70.
22. Брыскин Б.С. Гнойно некротические осложнения острогепатита и их хирургическое лечение/ Б.С. Брыскин, О.Х. Халидов, Г.С. Рыбаков и др.// Анналы хирургической гепатологии. — 2007. Т.8 - №3.С. - 165 - 166.
23. Бурневич, С.З. Диагностика и хирургическое лечение

панкреонекроза / С.З. Бурневич, В.М. Куликов, Н.А. Сергеева и др. // Анналы хирургической гепатологии . – 2006. – Т. 11, № 4. – С. 10-14.

24. Бурчуладзе, Н.Ш. Панкреонекроз и его осложнения: диагностика, хирургическое лечение / Н.Ш. Бурчуладзе, А.Г. Бебуришвили, Д.В. Михайлов и др. // Вестник ВолГМУ. – 2009. - № 3 (31). – С. 110-115.

25. Бухвалов, А. Г. Аппарат для санационных ретроперитонеоскопии при осложненных панкреонекрозах / А. Г. Бухвалов, В. Н. Бордуновский. - С .24-26 Актуальные вопросы хирургии. Вып.9 [Текст] : сб. науч.-практ. работ / под ред. В.Н.Бордуновского ; ЧелГМА. - Челябинск : [б. и.], 2012. - 334 с. - 1-14. - ISBN 978-5-98578-155-7

26. Васильев Ю.В., Селезнева Э.Я., Дубцова Е.А. Билиарный панкреатит. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 7: 79-84.

27. Вашетко Р.В. и соавт., 2000; Нестеренко Ю.А. и соавт., 2004; Пугаев А.В. и соавт., 2008; Frey C. Et al., 2006

28. Вашетко, Р.В. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы / Р.В. Вашетко, А.Д. Толстой, А.А. Курьгин и др. – СПб.: Питер, 2000. – 320 с.

29. Вельков, В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в диагностике критических состояний [Электронный ресурс].2009г. – Режим доступа: <http://diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/brochure-procalcitonin-CRP.pdf>.

30. Винокуров, М.М. Хирургические вмешательства при инфицированных формах панкреонекроза: реферат / М.М. Винокуров, В.В. Савельев, В.Г. Аммосов // Хирургия. 2009. - № 11. - С. 23-28.

31. Власов А.П., Келейников С.Б., Гуляева Л.А. Новые прогностические

критерии панкреонекроза. XVI международный Конгресс хирургов-гепатологов. «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». 16-18 сентября 2009. Екатеринбург. Тезисы докладов, с. 62-63;

32. Воробей А.В., Литвин А.А., Хоха В.М. Международная классификация острого панкреатита (Атланта, 1992) современная тенденция в пересмотре. Новости хирургии, 2010, №1, с. 149-160;

33. Воробей, А. В. Современные тенденции в пересмотре классификации острого панкреатита (Атланта, 1992) / А. В. Воробей, А. А. Литвин, В. М. Хоха // Новости хирургии. – 2010. – Т. 18, № 1. – С. 149-160.

34. Воронский Г.И., Хальзов В.Л., Ершов К.Г. Анализ лечения больных острым панкреатитом. XVI международный Конгресс хирургов-гепатологов «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». 16-18 сентября 2009. Екатеринбург. Тезисы докладов, с. 60-61;

35. Вторичный аутоиммунный синдром и иммуномодулирующая лимфотропная терапия при остром панкреатите / О.В.Зайратьянц [и др.] // Арх. патологии. - 2002. - Т.64, №6. - С.26-29

36. Галимзянов Ф.В., Прудков М.И., Шаповалова О.П. Хирургическая тактика при инфекционно-воспалительных осложнениях панкреонекроза. Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневского. 2012; 7 (1): 98.

37. Гельфанд, Б.Р. Биохимические маркеры системной воспалительной реакции: роль прокальцитонина в диагностике сепсиса / Б.Р. Гельфанд, С.З. Бурневич, Е.Б. Гельфанд и др. // Инфекции в хирургии. – 2007. - Т. 5, № 1.

38. Гельфанд, Б.Р. Прокальцитонин: новый лабораторный диагностический маркер сепсиса и гнойно-септических осложнений в хирургии / Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов, Т.Б. Бражник и др. // Вестник интенсивной

терапии. – 2003. - № 1. - С. 12-16.

39. Гельфанд, Б.Р. Прокальцитониновый тест в комплексной оценке тяжести состояния больных с деструктивным панкреатитом / Б.Р. Гельфанд, С.З. Бурневич, М.И. Филимонов и др. // Интенсивная терапия. – 2006. – Т. 3, № 1.

40. Гнойно-некротический парапанкреатит и его осложнения: учебное пособие для врачей / Р.А.Сопия [и др.]. - СПб.: изд.-во СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова, 2004. - С. 31.

41. Горский В.А., Ковальчук Л.В., Агапов М.А., Хореев М.В., Ованесян Э.Р., Никонова А.С., Греченко В.В. Антимедиаторная терапия в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита. Хирургия. 2010; 3:С.54-61.

42. Горский, В.А. Результаты применения антимедиаторной терапии при панкреонекрозе / В.А. Горский, Д.В. Катин, М.В. Хорева и др. // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: материалы XVIII Международного Конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ. – Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского, 2011. – Т 6, №2. – С. 176-177.

43. Гостищев, В.К. Инфекции в хирургии: руководство для врачей / В.К. Гостищев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 768.

44. Гришин А.В. Выбор метода лечения острого панкреатита в зависимости от особенностей течения заболевания. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва. - 2009. - 324с.

45. Гришин А.В., Иванов П., Матвеев С., Давыдов Б., Федорова Н. Миниинвазивные вмешательства и эндогенная интоксикация у больных панкреонекрозом. // Врач. 2010. - N 11. - С.44-46

46. Грищук, В.В. Комплексное лечение больных панкреонекрозом с

применением рациональной хирургической тактики, поливалентного пиобактериофага и энтеральной нутритивной поддержки. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Пермь.- 2010.-135с.

47. Диагностическая и лечебная тактика при стерильном и инфицированном панкреонекрозе / В.С. Савельев [и др.] // Рос. мед. журн. - 2006. - № 5.-С. 9-14

48. Дибиров М.Д., Юанов А.А. Панкреонекроз. Протокол диагностики и лечения. Учебно-методическое пособие. Москва, 2012, с. 366

49. Дуберман Б.Л. Малоинвазивные методы диагностики и лечения острого панкреатита и его осложнений: автореф. дис. . д-ра мед. наук. / Б.Л. Дуберман. Арх., 2009. - 37 с.

50. Дюжева,Т.Г. Роль повышения внутрибрюшного давления в развитии полиорганной недостаточности при тяжелом остром панкреатите / Т.Г. Дюжева, А.В. Шеффер // Анналы хирургической гепатологии. — 2009. — № 1. — С. 11–17.

51. Ермолов А.С., Иванов П.А., Благовестнов Д.А. и др. Диагностика и лечение острого панкреатита. М., 2013, «ВИДР», с. 382

52. Заболотских, И.Б. Дозозависимые эффекты даларгина в анестезиологии и интенсивной терапии: обзор литературы / И.Б. Заболотских, С.В. Чуприн, А.Н. Курзанов // Вестник интенсивной терапии. - 2002.-N 4.-С.50-52.

53. Заривчацкий М.Ф. Роль энтерального питания в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита / М.Ф. Заривчацкий, А.П. Колеватов, Е. В. Шевчук и др. // Анналы хирургической гепатологии. -2007.-Т. 12.-С. 189-190

54. Заривчацкий, М.Ф. Острый панкреатит: учебное пособие ГОУ ВПО «ПГМА Минздрава России» / М.Ф. Заривчацкий, С.А. Блинов. – Пермь: Звезда, 2002. – 103 с.

55. Затевахин, И.И. Новые возможности комплексного ультразвукового исследования при остром панкреатите / И.И. Затевахин, М.И. Цициашвили, М.Д. Будрова // Материалы 9-го Всероссийского съезда хирургов. -Волгоград, 2000. – С. 31–33.

56. Зубарев, А.В. Ультразвуковой мониторинг лечения острого панкреатита / А.В. Зубарев, Н.П. Агафонов, И.В. Каленова // Мед. визуализация. - 2000. - № 4. – С. 21–24.

57. Зубеев, П.С. Применение препарата «Деринат» в иммунопрофилактике послеоперационных инфекционных осложнений у больных калькулезным холециститом / П.С. Зубеев, В.В. Новиков // Новгород: Изд-во НГМА, 2003.- 20 с.

58. Зулькарнаев, А.Б. Селективная сорбция эндотоксина грамотрицательных бактерий при хирургическом сепсисе: автореф. дис. . канд. мед. наук / А.Б. Зулькарнаев. — М., 2010. — 23 с.

59. Журнаджьянц В.А., Кчибеков Э.А. Диагностическая и прогностическая роль белков острой фазы при остром панкреатите. Инфекция в хирургии. Том 7, 2009, №2, с.45-47;

60. Журнаджьянц, В.А. Диагностическая и прогностическая роль белков острой фазы при остром панкреатите / В.А. Журнаджьянц, Э.А. Кичибеков // Инфекции в хирургии. 2009. -№2. -С. 45-47.

61. Иммунные и ферментные нарушения у больных острым панкреатитом / Б.С.Брискин [и др.] // Хирургия. - 2001. - №4. - С. 106-108.

62. Иммунокоррекция при деструктивном панкреатите: методическое пособие для врачей / Ю.С.Винник [и др.]. - Красноярск, 2006. - 196 с
63. К вопросу о ранней диагностике и прогнозировании течения панкреонекроза / Ю.С. Винник, А.А. Савченко, С.В. Миллер и др. // Сибирское медицинское обозрение. 2009. - № 1. - С. 42-46.
64. Кондратенко, П.Г. Острый панкреатит: концептуальные вопросы диагностики и тактики лечения / П.Г. Кондратенко, М.В. Конькова // Украинский Журнал Хирургии. – 2009. – № 1. – С. 68-76.
65. Корымасов, Е.А. Клинический протокол диагностики и лечения острого панкреатита в Самарской области /Е.А. Корымасов, П.В. Мачехин, В.Е. Богданов и др. – Самара: СамГМУ, 2010. – 31 с.
66. Костюченко А.Л. Неотложная панкреатология / А.Л.Костюченко, В.И.Филин. - СПб., 2000. - 168 с.
67. Кубышкин, В.А. Панкреонекроз. Итоги дискуссии / В.А. Кубышкин // Анналы хирургической гепатологии. – 2002. – Т. 7, № 2. – С. 93–95.
68. Кузнецов, Н.А. Лапароскопическое дренирование брюшной полости при стерильном деструктивном панкреатите: реферат / Н.А. Кузнецов // Хирургия. 2009. - № 8. - С. 29-33.
69. Кузнецов, Н.А. Пути улучшения результатов лечения больных панкреонекрозом / Н.А. Кузнецов, Г.В. Родоман, Т.И. Шалаева и др. // Хирургия. – 2008. – № 5. – С. 40-45.
70. Кузнецов, Н.А. Эндоскопическая диагностика и лечение острого панкреатита [Электронный ресурс] / Н.А. Кузнецов, Г.И. Перминова, Л.С. Аронов и др. – Режим доступа: <http://www.endoscopy.ru/doctor/articles.html>.

71. Кузник, Б.И. Взаимосвязи иммунитета и гемостаза в эксперименте и клинике / Б.И. Кузник // 4-ая Всерос. конф. «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечнососудистой хирургии». -М., 2009. С. 9-267.
72. Кузник, Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б.И. Кузник. — Чита : Экспресс-издательство, 2010. 832 с.
73. Кукош М.В. Острый деструктивный панкреатит / М.В. Кукош, М.С.Петров. - Н.-Новгород: Изд-во НГМА, 2006. - 124 с
74. Кукош, М.В. Современные серологические маркеры острого панкреатита / М.В. Кукош, М.С. Петров, Н.В. Емельянов // Нижегородский медицинский журнал. - № 3-4. – 2003. - С. 115-120.
75. Курзанов, А.Н. Влияние даларгина на панкреатическую секрецию / А.Н. Курзанов, В.А. Алейник, В.А. Виноградов // Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра АМН СССР.- 1986. – N 9.-С. 74-76.
76. Лагун М.А., Харитонов Б.С. Лапароскопия в диагностике и лечении острого панкреатита. XVI международный Конгресс хирургов-гепатологов «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». 16-18 сентября 2009. Екатеринбург. Тезисы докладов, с. 79;
77. Лебедева А.Н., Демидова В.С., Кригер А.Г., Шевченко Т.В. Состояние углеводного обмена после панкреатодуоденальных резекций у больных хроническим панкреатитом. // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2011. -N3.-С. 8-12.
78. Литвин, А. А. Профилактика инфекционных осложнений тяжелого острого панкреатита / А. А. Литвин, А. Н. Лызиков // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – № 1. – С. 48-53

79. Лобанов, С.Л. Современные подходы к лечению острого панкреатита / С.Л. Лобанов, А.В. Степанов, Л.С. Лобанов. – Чита: ИИЦ ЧГМА, 2008. – 160 с.
80. Логинов А. С, Вайнберг Ю. П. Кольцов П. А. и др. Репаративное действие препаратов нуклеиновых кислот при экспериментальной язве желудка // Бюл. экспер. биол. 1991. №7. С. 59-60
81. Лубянский В.Г., Алиев А.Р., Яцын А.М. Патогенез вовлечения забрюшинной клетчатки в воспалительный процесс при панкреонекрозе и его влияние на результаты лечения. Проблемы клинической медицины 2011; 1; 2(24): 80 – 89.
82. Луфт В.М. Клинические аспекты нутритивной поддержки больных в медицине: идеология, возможности, стандарты / Луфт В.М., Луфт А.В. // Российский медицинский журнал, 2009; №5; с. 15-19
83. Лысенко, М.В. Острый панкреатит. Дифференцированная лечебно-диагностическая тактика: практическое руководство / М.В. Лысенко, А.С. Девятов, С.В. Урсов и др. – М.: Литтерра, 2010. – 192 с.
84. Малышев В.Д., Свиридов С.В. Нутриционная поддержка при критических состояниях. / Руководство для врачей «Интенсивная терапия» М. МИА. -2009.-С. 559-582.
85. Мальцева, Л.А. Острые панкреатиты: эпидемиология, патогенез, диагностика, организация лечения, хирургическое лечение, интенсивная терапия / Л.А. Мальцева, Л.В. Усенко, И.В. Люлько и др. - К: Четверта хвиля, 2005. - 256 с.
86. Матвеев, С.Б. Критерии оценки эндогенной интоксикации при панкреонекрозе / С.Б. Матвеев, П.А. Иванов, П.П. Голиков и др. // Вестник

интенсивной терапии. – 2004. - № 2. – С. 69-71.

87. Меликсетян, А. Д. Коррекция прокоагулянтной и протеолитической активности фагоцитов в комплексном лечении больных с панкреонекрозами. Диссертация на соискание ученой степени канд. мед. наук. Барнаул.-2011.-150с.

88. Миниинвазивные технологии в лечении острого панкреатита / В.В. Дарвин, С.В. Онищенко, А.Я. Ильканич и др. // Хирургия. —2009. -№1. -С. 29-32.

89. Миронов, В.И. Хирургическое лечение острого панкреатита: спорные и нерешенные вопросы / В.И. Миронов, П.В. Шелест // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 95-107.

90. Мониторинг и антибактериальная терапия инфицированного панкреонекроза / Т.В. Фадеева, М.В. Садах, С.А. Верещагина и др. // Инфекции в хирургии. 2010. -№2. -С. 17-23.

91. Неотложная абдоминальная хирургия (справочное пособие для врачей) / под ред. А.А. Гринберга. - М.: Триада-Х, 2000. – 496 с.

92. Нестеренко Ю.А. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита / Ю.А.Нестеренко, В.В.Лаптев, С.В.Михайлузов. - М., 2004.-254 с.

93. Нестеренко, Ю.А. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита / Ю.А. Нестеренко, В.В. Лаптев, С.В. Михайлузов. - 2-е изд.- М.: ООО “Бином-Пресс”, 2004. - 304 с.

94. Никитенко, Н. И. Роль транслокации бактерий в патогенезе хирургической инфекции / Н. И. Никитенко, В.В. Захаров, А.В. Бородин // Хирургия. 2001, 2: 63–66.

95. Никифоров, Ю.В. Комплексное лечение стерильного

панкреонекроза / Ю. В. Никифоров // Общая реаниматология. 2009. — Т. 5, № 3. - С. 57-64.

96. Острый панкреатит как проблема ургентной хирургии и интенсивной терапии / В.С.Савельев [и др.] // Consilium-medicum. -2000.-Т. 2, №9.-С. 98-102.

97. Острый панкреатит: пособие для врачей / под ред. В.С. Савельева. - М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2000. – 60 с.

98. Острый панкреатит: руководство для врачей / под. ред. проф. Э.В. Недашковского. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. - 272 с.

99. Острый послеоперационный панкреатит/Ю.С. Полушин – СПб.: Фолиант,2003.-158 с.

100. Панкреонекроз, оценка состояния токсемии и выбор хирургической тактики / В.Г. Лубянский, В.Ф. Черненко, А.Р. Алиев и др. // Проблемы клинической медицины. 2010. - № 1. - С. 47-53.

101. Парапанкреатит: этиология, патогенез, диагностика, лечение/ А.Д.Толстой [и др.]. - СПб., 2003. - 159 с.

102. Паскарь, С.В. Роль миниинвазивных эндоскопических вмешательств в комплексном лечении острого билиарного панкреатита / С.В. Паскарь // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: тезисы докладов XVII международного Конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ Уфа, 2010. – С. 91-92.

103. Плоткин, Д.В. Современные принципы медикаментозного лечения острого панкреатита / Д.В. Плоткин, О.А. Поварихина, О.В. Беленцева // "ФАРМиндекс-Практик" 2005. – Вып. 7. - С. 64-74.

104. Покровский, К.А. Оптимизация диагностической и хирургической тактики при лечении больных панкреонекрозом в многопрофильном стационаре. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва.-2011.-222с.
105. Протокол обследования и лечения больных острым панкреатитом. Методические рекомендации под редакцией Ю.Л. Шевченко, М., 2010, 21с.
106. Прудков М.И. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи населению Уральского Федерального округа, Екатеринбург, 2013, с. 23 – 29
107. Пугаев А.В. Острый панкреатит / А.В. Пугаев, Е.Е. Ачкасов. -М., 2007.-216 с.
108. Пугаев, А.В. Острый панкреатит / А.В. Пугаев, Е.Е. Ачкасов. - М.: Профиль, 2007. - 336 с.
109. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости /под ред. В.С. Савельева. - М.: Триада-Х, 2004. — 640 с.
110. Савельев В.С. Панкреонекрозы / В.С.Савельев, М.И.Филимонов, С.З.Бурневич. - М., 2008. - 116 с
111. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Острый панкреатит. Национальное руководство по хирургии. 2009, т.2, с. 196 – 229.
112. Савельев, В.С. Острый деструктивный панкреатит: современное состояние проблемы / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд и др. // Материалы IX Всероссийского съезда хирургов. - Волгоград, 2000. - С. 19-21.
113. Савельев, В. С. Клиническая хирургия: национальное руководство: в 3 т. / под ред. В. С. Савельева, А. И. Кириенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т.

II. –832 с.

114. Савельев, В.С. Острый панкреатит как проблема urgentной хирургии и интенсивной терапии / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд и др. // Consilium Medicum. – 2000. – Т.9, № 2. – С. 16.

115. Савельев, В.С. Панкреонекрозы / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, С.З. Бурневич. - М.: МИА, 2008. -264 с.

116. Салиенко, С.В. Иммунологические аспекты патогенеза острого деструктивного панкреатита, и коррекция нарушений рекомбинантным IL-2. / С.В. Салиенко, Е.В. Маркелова, Б.А. Сотниченко // Цитокины и воспаление. — 2006. — Том 5, № 4. — С. 46-50.

117. Свиридов, С.В. Волемиические расстройства при панкреонекрозе [Электронный ресурс] / С.В. Свиридов // Русский медицинский журнал. - 2005. - № 25. – Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles_3986.htm.

118. Свиридов, С.В. Значение продленной анальгезии местными анестетиками в комплексной терапии тяжелого острого панкреатита и панкреонекроза / С.В. Свиридов, А.М. Овечкин, Н.М. Федоровский и др. // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. - № 1. - С. 48–51.

119. Тактика этапного комбинированного хирургического лечения острого некротизирующего панкреатита / А. А. Литвин [и др.] // Актуальные вопросы хирургии: материалы XIV съезда хирургов Респ. Беларусь / под ред. А. Н. Косинца. – Витебск: ВГМУ, 2010. – С. 212.

120. Тарасенко, В.С. Острый деструктивный панкреатит. Некоторые аспекты патогенеза и лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.С. Тарасенко. – Оренбург, 2000. – 20 с.

121. Толстой А.Д. Иммунные нарушения и методы иммуноориентированной терапии при остром деструктивном панкреатите /А.Д.Толстой, А.М.Попович // Terra Medica. - 2003. - №4. - С. 28-31.
122. Толстой, А.Д. Возможности «обрыва» деструктивного процесса на ранних стадиях панкреонекроза / А.Д. Толстой, Р.В. Гольцов // Хирургия — приложение к журналу «Consilium Medicum». – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 29-31.
123. Толстой, А.Д. Парапанкреатит. Этиология, патогенез, диагностика, лечение / А.Д. Толстой, В.П. Панов, В.Б. Красногоров и др. - Спб.: Ясный свет, 2003. – 256 с.
124. Урсов, С.В. Оптимизация диагностики и лечения панкреонекроза / С.В. Урсов, М.В. Лысенко и др. // Неотложная и специализированная хирургическая помощь: тез. докл. конгресса московских хирургов. - Москва, 2005. - С. 117-118.
125. Фадеев, Б.М., Зайцев А.В., Шамсутдинов С.М. Оптимизация интенсивной терапии острого деструктивного панкреатита / Б.М. Фадеев, А.В. Зайцев, С.М. Шамсутдинов // Клиническая Анестезиология и Реаниматология. - 2004. - Т. 1, № 3. – С. 51–52.
126. Фадеев, С.Б. Хирургическая инфекция мягких тканей второго уровня, особенности этиотропной терапии: автореф. дис. . д-ра мед. наук / С.Б. Фадеев. Оренбург, 2010. — 47 с.
127. Филимонов М.И., Бурневич С.З. Хирургия панкреонекроза. 80 лекций по хирургии под редакцией В.С. Савельева. М., «Литтера», 2008, с. 447 – 455.
128. Филимонов, М. И. Хирургическое лечение панкреонекроза: история и перспектива / М. И. Филимонов, С. З. Бурневич // Анналы хирургии. Ч. II:

«Закрытые» и «полуоткрытые» методы дренирующих операций при панкреонекрозе. – 1999. – № 5. – С. 37- 42.

129. Цициашвили, М.Ш. Современные подходы к диагностике панкреонекроза / М.Ш. Цициашвили, М.Д. Будурова, Ж.И. Шепилова // Рос мед журн. - 2002. - № 1. – С. 15-21.

130. Шатихин А.И. Сурнакова А.Е. Язвенная болезнь: иммунитет и апоптоз. Иммуномодулирующая роль препарата «Деринат» Гепатология и гастроэнтерология сегодня 350 с. М.:2008

131. Шелест, П.В. Диагностика и прогнозирование клинимоρφологических форм острого деструктивного панкреатита / П.В. Шелест, В.И. Миронов // Сибирский медицинский журнал. - 2007. - № 6. – С. 5-9.

132. Шестенко, О.П. Прокальцитонин – диагностический и прогностический параметр инфекции и воспаления / О.П. Шестенко, С.Д. Никонов, Н.П. Мертвецов. – Новосибирск: Наука, 2005. – 96 с.

133. Юлаев, А.В. Фиброэндоскопические санации при лечении гнойно-некротических осложнений деструктивного панкреатита: автореф. дис. . канд. мед. наук / А.В. Юлаев. М., 2010. - 27 с.

134. Юткина, Е.Г. Рациональная хирургическая тактика у больных панкреонекрозом : автореф. дисс. канд. мед. наук / Е.Г. Юткина. -Пенза, 2010.- 19 с.

135. Яицкий Н.А. Острый панкреатит / Н.А.Яицкий, В.М.Седов, Р.А.Сопия. - М., 2003. - С. 37.

136. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection / M. W. Buchler [et al.] // Ann. Surg. – 2000. – Vol. 232. – P. 619-626.

137. Acute pancreatitis and bacterial translocation / L. Cicalese, A. Sahai, P. Sileri et al. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1127-1132
138. Ai X., Qian X., Pan W. et al. Ultrasound-guided percutaneous drainage may decrease the mortality of severe acute pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 2009; P. 29.
139. Akay S. Use of activated protein C has no avail in the early phase of acute pancreatitis/ S. Akay, O. Ozutemiz, G. Yenisey et al// *HPB*, 2008; N 10: -P. 459-463.
140. Ammori, B.J. Calcitonin precursors in the prediction of severity of acute pancreatitis on the day of admission / B.J. Ammori, K.L. Becker, P. Kite, et al. // *Br J Surg.* – 2003. – Vol. 90. – P. 197–204.
141. Baron T.H., Kozarek R.A. Endotherapy for organized pancreatic necrosis: perspectives after 20 years/ *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10, 11: 1202 – 1207.
142. Beger H.G. *Diseases of* the Pancreas* / H.G. Beger, S. Matsuno, J.L. Cameron. Heidelberg: Springer-Verlag, 2008.- 949 p
143. Beger, H.G. Natural history of necrotizing pancreatitis / H.G. Beger, B. Rau, R. Isenmann // *Pancreatology.* – 2003. – Vol. 3. – P.93-101.
144. Berg, R. D. Bacterial translocation from the intestine / R. D. Berg // *Jikken Dobutsu.* 1985. 34:1: 1–16.
145. Bhatia, M. Pathophysiology of acute pancreatitis / M. Bhatia, F.L. Wong, Y. Cao, et al. // *Pancreatology.* – 2005. – Vol. 5. – P. 132–144.
146. Blum, T. Fatal outcome in acute pancreatitis: Its occurrence and early prediction / T. Blum, P. Maisonneuve, A.B. Lowenfels, et al. // *Pancreatology.* – 2001. – Vol. 1. – P. 237–241.

147. Brad A. Feltis, Carol L. Wells "Does microbial translocation play a role in critical illness?" *CURRENT OPINION IN CRITICAL CARE* 2000; 6:117-122.
148. Buchler M.V., Gloor B., Muller C.a. et. al. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infections. // *Ann.Surg.* 2000. - 232. -5.-P. 619-626.
149. Cao Y. Meta-analysis of enteral nutrition versus parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis / Cao Y., Xu Y., Lu T., Gao F., Mo Z. // *Ann Nutr Metab*: 2008;53:268-275.
150. Casas J.D. Prognostic value of CT in the early assessment of patients with acute pancreatitis. / Casas J.D., Diaz R., Valderas G. et. al. // *JR Am. J. Roentgenol.* 2004. - Vol. 182. -№3.-P. 569-574.
151. Castellanos G., Piñero A., Doig L.A. Management of infected pancreatic necrosis using retroperitoneal necrosectomy with flexible endoscope: 10 years of experience. *Surg. Endosc.* 2013; 27(2): 443 – 453.
152. Cuschieri A. Pancreatic necrosis: pathogenesis and endoscopic management. / Cuschieri A. // *Semin. Laparosc. Surg.* 2002. - Vol. 9. - № 1. - P. 54 - 63.
153. Dervenis C. Bacterial translocation and its prevention in acute pancreatitis/ C. Dervenis, D. Smailis, E. Hatzitheoklitos// *Journal of Hepatobiliary Pancreatic Surgery.* – 2003. – Vol. 10. – P. 415–418.
154. Doley R.P., Yadav T.D., Wig J.D. et. al. Enteral nutrition in severe acute pancreatitis. *JOP.* 2009; 10(2): P. 1571-1662.
155. Edul VK, Ferrara G, Dubin A: Microcirculatory dysfunction in sepsis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2010, 10:235-246. PubMed Abstract |

156. Farkas G. Surgical" management and complex treatment of infected pancreatic necrosis: 18 year-experience at a single center / Farkas G., Marton J., Mandi Y., Leindler L. // J Gastrointest Surg. 2006;10: P: 278-285:

157. Gavin G. Lavery, Paul Glover "The metabolic and nutritional response to critical illness." CURRENT OPINION IN CRITICAL CARE 2000; 6:233-238.

158. Generoso M. Cellobiose and lactulose coupled with mannitol and determined using ion-exchange chromatography with pulsed amperometric detection, are reliable probes for investigation of intestinal permeability/ M. Generoso, M. De Rosa, R. De Rosa// J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2003. № 783. P. 349-357

159. Gramlich L. Acute pancreatitis: practical considerations in nutrition support / Gramlich L., Taft A.K. // Curr Gastroenterol Rep. 2007; 9(4):323-8

160. Halangk, W. Early events in acute pancreatitis / W. Halangk, M.M. Lerch // Gastroenterol Clin North Am. – 2004. – Vol. 33. – P. 717–731.(182)

161. Halonen, K.I. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis / K.I. Halonen, V. Pettila, A.K. Leppaniemi et al. // Crit Care Med. – 2002. – Vol. 30. – P. 1274–1279.

162. International Association of Pancreatology guidelines for the surgical management of acute pancreatitis / W. Uhl [et al.] // Pancreatology. – 2002. – Vol. 2. – P. 565-573.

163. Intervention in necrotizing pancreatitis: an evidence based review of surgical and percutaneous alternatives / E. L. 3rd. Bradley [etal.] // J. Gastrointest. Surg. – 2008.– Vol. 12, N. 4. – P. 634-639.

164. Juvonen P.O., Alhava I.M., Takala J.A. Gut permeability in patients with acute pancreatitis. *ScandJGastroenterol* 2000; 35: 1314-1318.
165. Kalfarentzos F. E., Karavias D. D., Karatzas T. M. et al. Total parenteral nutrition in severe acute pancreatitis. *Crit Care Nurse* 2008; 28(4): P. 19-30.
166. Keck, T. Pancreatic proteases in serum induce leukocyte-endothelial adhesion and pancreatic microcirculatory failure / T. Keck, V. Friebe, A.L. Warshaw et al. // *Pancreatology*. – 2005. – Vol. 5. - P. 241–250.
167. Lankisch, P.G. Hemoconcentration: An early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal / P.G. Lankisch, R. Mahlke, T. Blum et al. // *Am J Gastroenterol*. – 2001. – Vol. 96. – P. 2081–2085.
168. Lankisch, P.G. No strict correlation between necrosis and organ failure in acute pancreatitis / P.G. Lankisch, D. Pfllichthofer, D. Lehnick // *Pancreas*. – 2000. – Vol. – Vol. 20. – P. 319–322.
169. Lavery, G. G. The metabolic and nutritional response to critical illness/ G.G. Lavery, P. Glover// *Current opinion in critical care*. – 2000. Vol. 6 – P. 233-238.
170. Lena M. Napolitano, Grant Bochicchio "Enteral feeding of the critically ill." *CURRENT OPINION IN CRITICAL CARE* 2000, 6:136-142.
171. Lundy DJ, Trzeciak S: Microcirculatory dysfunction in sepsis. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2011, 23:67-77. PubMed Abstract | Publisher Full Text
172. Marshall JC: Endotoxin in the pathogenesis of sepsis. *Contrib Nephrol* 2010, 167:1-13. PubMed Abstract | Publisher Full Text
173. McKay, D.M. Good bug, bad bug: in the cause of enteric inflammatory diseases does the epithelium decide/ D.M. McKay// *Mem. Inst. OswaldoCruz*. – 2005. Vol. 100 – P. 205-210.

174. Meakins JL, Marshall JC (1986) The gastrointestinal tract: the «motor» of multiple organ failure. Arch 121: 197201
175. M-Omran^{MI}. Enteral versus^{parenteral}-nutritions for acute pancreatitis / Al-Omran M., Groof A., Wilke D. // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. -CD002837
176. Napolitano, L.M. Enteral feeding of the critically ill/ L.M. Napolitano, G. Bochicchio // Current opinion in critical care. – 2000. – Vol. 6. – P.136-142.
177. Patschan, S. Endothelial progenitor cells (EPC) in sepsis with acute renal dysfunction (ARD) / D. Patschan, J. Temme, P. Korsten, J. T., Wessels, M. Koziolk, E. Henze, G/ Müller.-2011.-15 P.
178. Petrov M.S., Zagainov V.E. Influence of enteral versus parenteral nutrition on blood glucose control in acute pancreatitis. Clin. Nutr. 2007; 26(5): P. 514523.
179. Ralls P.W. Acute pancreatitis. / Ralls P.W. // Ultrasound in medicine and biology. 2003. -Vol. 29.-№5.-P. 114-115.
180. Shelat V.G. Minimally invasive retroperitoneal pancreatic necrosectomy in necrotising pancreatitis / Shelat* V.G., Diddapur R.K. // Singapore Med J. 2007 Aug;48(8):220-3
181. Song M.H. Endoscopic minor papilla interventions in patients without pancreas divisum. / Song M.H., Kim M.H., Lee S.K. et. al. // Gastrointest. Endosc. 2004. - Vol. 59. - № 7. - P. 901-905.
182. Stamatakos M., Stefanaki C., Kontzoglou K. at al. Walled-off pancreatic necrosis. World J Gastroenterol. 2010, 16(14):1707-12.
183. Stephan, M. J. Splanchnic hemodynamics in critical illness/ M. J. Stephan, J. Takala // Current opinion in critical care. – 2000. – Vol. 6 – P.123-129.

184. Surgical management of hepatobiliary and pancreatic disorders / edited by Graeme J Poston and Leslie H Blumgart. – London and New York: Martin Dunitz, 2003. – 813 p.
185. Swaroop, V.S. Severe acute pancreatitis / V.S. Swaroop, S.T. Chari, J.E. Clain // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P. 2865–2868.
186. Syed, F. The utility of evolving die score in critically ill patients with severe sepsis / F. Syed, M.H. Shibli // Meeting Abstracts. 2009. - Vol. 136. - P. 124-130.
187. Tenner, S. Initial management of acute pancreatitis: Critical issues during the first 72 hours / S. Tenner // Am J Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99. – P. 2489–2494.
188. The rapeutic intervention and surgery of acute pancreatitis / H. J. Amano [et al.] // J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. – 2010. – Vol. 17, N 1. – P. 57-59.
189. Usui M. Endotoxin and its binding protein in organ failure/ M. Usui, Y. Kawarada Nippon // Geka Gakkai Zasshi. – 1998. – Vol. 99. – P. 504-509.
190. Vege, S.S. Management of pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis / S.S. Vege, T.H. Baron // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2005. – Vol. 3. – P. 192–196.
191. Venkatesan, T. Prevalence and predictors of severity as defined by Atlanta criteria among patients presenting with acute pancreatitis / T. Venkatesan, J.S. Moulton, C.D. Ulrich et al. // Pancreas. – 2003. – Vol. 26. – P. 107–110.
192. Waldemar, U. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis / U. Waldemar, W. Andrew, I. Clement et al. // Pancreatology. - 2002. - Vol. 2. – P. 565–573.

193. Werner, J. Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis / J. Werner, W. Hartwig, W. Uhl et al. // Pancreatology. – 2003. – Vol. 3. – P. 115–127.