

На правах рукописи

**Дубякова Елена Юрьевна**

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

14.01.17 – Хирургия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Саратов – 2017

Работа выполнена в частном учреждении образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»

**Научный руководитель:**

**Урядов Сергей Евгеньевич** - доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Евсеев Максим Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель по хирургии ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента Российской Федерации

**Маскин Сергей Сергеевич** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года в «\_\_\_» часов на заседании диссертационного совета Д 208.084.04 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, по адресу: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, д. 34) и на сайте [www.rzgmu.ru](http://www.rzgmu.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ года

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук,  
доцент

О.Д. Песков

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Панкреонекроз продолжает оставаться одной из нерешенных задач экстренной хирургии (Багненко С.Ф., 2008). В отечественных и зарубежных исследованиях широко представлены результаты лечения больных панкреонекрозом, при этом отмечается сохранение высокой летальности при данной патологии, достигающей 12,3-46,7%.

Обобщая результаты основных работ последних лет по лечению больных панкреонекрозом, можно отметить, что в настоящее время реальную возможность улучшения исходов лечения таких больных большинство исследователей видят в поиске методов профилактики гнойных осложнений, а при их развитии - в оптимизации сроков и методов хирургического лечения. Для решения первой задачи предлагаются множественные лечебно-диагностические алгоритмы, схемы интенсивной терапии, варианты антибактериальной терапии, а также инвазивные мероприятия (Березкина С.Ю., 2007; Чернов В.Н., 2014; Freeman M.L., et al. 2012).

Развитие интоксикации и гнойно-септических осложнений при остром панкреатите (ОП) в настоящее время рассматривается большинством исследователей с позиций развития и прогрессирования патогенетических звеньев синдрома кишечной недостаточности (СКН), представляющего собой острое нарушение двигательной, секреторной, всасывательной и барьерной функций кишечника (Гаин Ю.М. и др, 2001; Петухов С.В. и др., 2008; Попова Т.С. и др., 2013; Besselink M.G. et al., 2009). Развивающийся парез кишечника является, с одной стороны, причиной утяжеления интоксикации, с другой стороны, пусковым моментом усиления бактериальной транслокации и развития инфекционных осложнений (Маскин С.С., 2014; Flint R.S., 2003). В последние годы ведущая роль в решении вопросов профилактики инфекционных осложнений панкреонекроза отводится именно коррекции проявлений СКН (Дибиров М.Д., 2016).

Большинство авторов считают раннее начало энтерального питания основным направлением для достижения этой цели, активно используются

эндоскопические технологии (Верхулецкий И.Е. и др., 2011; Grant J.P. et al., 2011).

Некоторые авторы видят выход в селективной деконтаминации тонкой кишки (Мыльников А.Г. и др., 2012). При этом, полностью избежать развития гнойных осложнений у больных с массивным поражением поджелудочной железы (ПЖ) и клетчаточных пространств не удастся (Чернов В.Н., 2014).

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

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

### **Цель исследования**

Улучшить результаты лечения больных панкреонекрозом за счет оптимизации хирургической тактики путем рационального подбора смеси для энтерального питания и энтеросорбции.

### **Задачи исследования**

1. Изучить течение СКН при панкреонекрозе в различные сроки заболевания в зависимости от времени поступления больных и объема проведенного лечения, путем определения уровня ЛПС и LBP плазмы.

2. Изучить частоту непереносимости питательных смесей при проведении энтерального кормления у больных панкреонекрозом и её влияние на течение заболевания.

3. Определить эффективность энтерального питания и энтеросорбции в коррекции явлений синдрома кишечной недостаточности при панкреонекрозе.

4. Оценить прогностическую значимость динамики клинико-лабораторных проявлений СКН при панкреонекрозе в аспекте развития гнойных осложнений.

### **Научная новизна**

Изучена динамика плазменного ЭТ и LBP у больных панкреонекрозом в зависимости от тяжести поражения железы и исхода заболевания.

Установлено, что проявления СКН усиливаются и становятся ведущим патогенетическим звеном в развитии инфекционных осложнений панкреонекроза при развитии непереносимости энтерального питания.

На основании клинических наблюдений, доказано, что энтеросорбция является эффективным методом профилактики развития тяжёлого сепсиса при панкреонекрозе.

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

В работе изучены патогенетические механизмы инфицирования панкреонекроза на основании динамики уровня плазменного эндотоксина (ЭТ) в зависимости от тяжести течения заболевания, проведен анализ эффективности различных способов энтеральной поддержки больных панкреонекрозом с позиций СКН и представлений о системном воспалительном ответе. Оптимизирована схема энтерального питания в комплексе с энтеросорбцией препаратом ФИШант-С®, позволяющая эффективно корректировать уровень эндотоксинемии, уменьшать клинические проявления синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), уменьшив количество и тяжесть проявлений гнойно-воспалительных осложнений панкреонекроза.

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

1. Панкреонекроз характеризуется развитием СКН с повышением уровня ЛПС и LBP плазмы с момента начала заболевания и его прогрессирующим нарастанием при формировании гнойных осложнений.

2. Индивидуальная непереносимость энтерального кормления отмечается в 35,3% случаев, сопровождаясь повышением уровня ЭТ плазмы в 2 раза, увеличивая риск развития гнойных осложнений панкреонекроза в 5,25 раза.

3. Проведение энтерального питания больных панкреонекрозом в сочетании с использованием энтеросорбции препаратом ФИШант-С® позволяет нормализовать уровень ЭТ при благоприятном исходе заболевания, а при развитии инфекционных осложнений панкреонекроза позволяет достоверно снизить частоту тяжелого сепсиса и септического шока в 1,65 раза, снизить тяжесть состояния больных по шкале SOFA с 11,5 до 5,5 баллов, уменьшить общую летальность с 25,7 до 17,3%.

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

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику и используются в работе экстренного хирургического отделения ГУЗ «Городская клиническая больница № 6 им. акад. В.Н. Кошелева» г. Саратова, хирургического отделения ГУЗ «Городская клиническая больница № 8» г. Саратова и экстренного хирургического отделения ГУЗ «Городская клиническая больница № 2 им. В.И. Разумовского» г. Саратова.

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

### **Апробация работы**

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

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 6 научных работ, в том числе, 3 – в журналах, включенных в перечень периодических научных и научно-практических изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки

России для публикации основных результатов диссертационного исследования на соискание ученой степени кандидата наук.

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

Автором лично и самостоятельно проведен анализ фундаментальной современной литературы по теме диссертации, осуществлено формирование групп клинического исследования в объеме, достаточном для получения статистически достоверных результатов, определен дизайн исследования.

Автором освоены такие методы хирургического лечения больных острым панкреатитом, как лапароскопическое дренирование брюшной полости, эндоскопическая постановка назоеюнального зонда и проведение энтеросорбции.

Самостоятельно проведена аналитическая и вариационно-статистическая обработка полученных данных, на основании которых сделаны достоверные и обоснованные обобщения и выводы, оформлены рукописи автореферата и диссертация. Постановка цели и задач диссертационного исследования, обсуждение полученных результатов проводились совместно с научным руководителем.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 107 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 201 отечественный и 48 зарубежных литературных источников. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами и 12 рисунками (фотографии, схемы, диаграммы, графики).

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Общая характеристика больных панкреонекрозом**

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

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом «Медицинского университета «Реавиз».

В соответствии с поставленными задачами формировался дизайн исследования. Больные панкреонекрозом составили три группы исследования – основную группу и две группы сравнения. Критериями включения в первую группу сравнения (113 больных) было наличие деструктивного панкреатита, требовавшего выполнения лапароскопического дренирования брюшной полости и ранние сроки госпитализации с момента заболевания (до 2 суток). 2-ю группу сравнения составили 24 больных панкреонекрозом, госпитализированных в поздние сроки с момента заболевания (7 и более суток), имевших картину абдоминального сепсиса. Основную группу составили 23 больных панкреонекрозом, в лечении которых активно применялись разработанные нами принципы коррекции СКН. В соответствии с задачами исследования сформированы критерии исключения: билиарная природа заболевания (холедохолитиаз или острый деструктивный холецистит, не сам факт холелитиаза); наличие у больного исходного иммунодефицита (ВИЧ), хронического вирусного гепатита, цирроза печени; возраст старше 60 лет; тяжелая сопутствующая сердечно-сосудистая патология; поступление больного позднее 2 суток с момента заболевания при отсутствии абдоминального сепсиса.

Дизайн исследования формировался с целью непосредственного изучения фазности течения СКН при остром панкреатите (динамике уровня ЭТ и липополисахаридсвязывающего белка (LBP), при этом, исключенные клинические ситуации, согласно литературным данным, самостоятельно могут являться причинами развития элементов СКН.

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

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

В 142 (90%) случаях пусковым моментом заболевания явилось злоупотребление алкоголем, в 8 (5%) случаях - переедание, в 8 (5%) -

анамнестически этиологический фактор чётко установить не представилось ВОЗМОЖНЫМ.

Таблица 1

**Возрастной и половой состав исследуемых групп**

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

**Общая характеристика медикаментозной терапии панкреонекроза**

Медикаментозная поддержка больных проводилась на всем протяжении госпитализации. Основные направления лечения больных соответствовали положениям национальных клинических рекомендаций в редакции 2014 года.

**Общая характеристика хирургических методов лечения больных**

В качестве ведущего хирургического этапа лечения, 100% больных основной группы и 1-й группы сравнения выполнялось лапароскопическое дренирование брюшной полости. Больные 2-й группы сравнения в связи с обширностью поражения оперированы открытым способом. При технической интраоперационной возможности проводили НИИ или установку питательного зонда в тощую кишку.

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

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

**Нутритивная поддержка больных панкреонекрозом**

Ключевым моментом в комплексном лечении данной категории больных считали эндоскопическую установку назоеюнального зонда для проведения

энтерального питания и начало раннего энтерального кормления. Сроком начала энтеральной поддержки считали 2-4 сутки заболевания, при уменьшении явлений пареза, возобновления перистальтики и уменьшении застойного отделяемого по назоэнтеральному зонду.

В нашей практике были использованы стандартные (заводские) назоэнтеральные зонды. В условиях эндоскопического кабинета проводилась установка зонда в начальный отдел тощей кишки через канал фиброгастроуденоскопа. В дальнейшем проводили инфузию питательных смесей и осуществляли мероприятия по уходу за зондом. В медико-экономических условиях работы больницы скорой медицинской помощи выбор смеси для энтеральной поддержки ограничен средствами, имеющимися в арсенале ЛПУ, на момент лечения конкретного больного. В своей работе мы применяли следующие питательные смеси: «Берламин<sup>®</sup> Модуляр», «Нутризон», «Фрезубин оригинал с пищевыми волокнами».

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

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

Коррекция энтеральной недостаточности проводилась препаратом ФИШант-С<sup>®</sup> (разрешение Минздрава России №77.99.23.3.У.11600.10.06; санитарно-эпидемиологическое заключение Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека № 77.99.03.003.Т.002070.10.06 от 31.10.06 о соответствии государственным санитарно-эпидемиологическим правилам и нормативам; Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.Е.021389.06.11 от 20.06.11). Препарат выпускается компанией «Пента Мед» ([www.pentamed.ru](http://www.pentamed.ru). Москва, Россия).

### **Методика установки зонда для энтеросорбции**

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

Для этого производили эндоскопическую установку питательного зонда по описанной ранее методике и далее использовали его в качестве проводника (по типу Сельдингера) с последующей установкой типового дуоденального зонда с обрезанием «кончика» и формированием от одного до трёх (в зависимости от типа телосложения) дополнительных боковых апертур с целью улучшения дренажных свойств зонда. Контроль осуществляли при рентгеноскопии.

### **Проведение энтеросорбции**

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

### **Методы определения тяжести состояния больных**

В нашем исследовании все больные имели «тяжёлый панкреатит», согласно критериям А.Д. Толстого. С учетом формирования дизайна исследования и ретроспективного анализа показателей исхода заболевания (клинических данных, данных УЗИ, КТ, интраоперационных данных и результатов аутопсии) оценку тяжести СКН проводили в зависимости от объёма поражения ПЖ (таблица 2).

При развитии гнойно-септических осложнений заболевания ведущим фактором, определяющим тяжесть больного и прогноз, является тяжесть проявлений явлений ССВР.

**Таблица 2**

### **Характер поражения поджелудочной железы в группах**

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

Поэтому, для клинической оценки различий проявлений СКН при развитии гнойных осложнений проводили сравнение общего состояния больных по шкале SOFA. Расчётные значения определяли с помощью доступной в сети Интернет html-файла по адресу: <http://criticare.chat.ru/s-003.html> (дата обращения 10.02.2017).

### **Характеристика лабораторных методов определения тяжести СКН**

Определение уровня липополисахаридов проводили с помощью LAL-теста (хромогенный тест) набора реактивов (HIT302) Hycult Biotech, Голландия. LBP методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием набора реактивов (HK315-02) Hycult Biotech, Голландия. Забор крови в основной группе и определение исследуемых показателей проводили при поступлении больного и далее ежедневно до 10 суток при положительной динамике заболевания и 14 суток при тяжелом течении процесса, т.е., срока формирования гнойников. Во 2-й группе сравнения исследования проводили только при поступлении. Полученные показатели оценивали в сопоставлении с клиническими проявлениями заболевания.

### **Методы статистического исследования**

Статистическую обработку результатов проводили вариационно-статистическим методом с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2013, а также пакета Mathcad 14.0. на «iCore 7» в среде Windows 7. Для определения значимости различий между исследуемыми признаками использовали параметрические и непараметрические методы статистики (t-критерий Стьюдента – для количественных признаков и Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) для качественных признаков). Из непараметрических методик использовался критерий U-критерия Манна-Уитни, для оценки малых групп - критерий Вилкоксона. При оценке динамики лабораторных показателей выраженности СКН в группе применяли дисперсионный анализ повторных измерений. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Результаты изучения динамики уровня эндотоксина и LBP в группах сравнения**

Оценку уровня ЭТ в плазме крови у больных проводили ретроспективно в зависимости от течения и исхода заболевания. Результаты изучения исследованного показателя представлены в (таблица 3).

**Таблица 3**

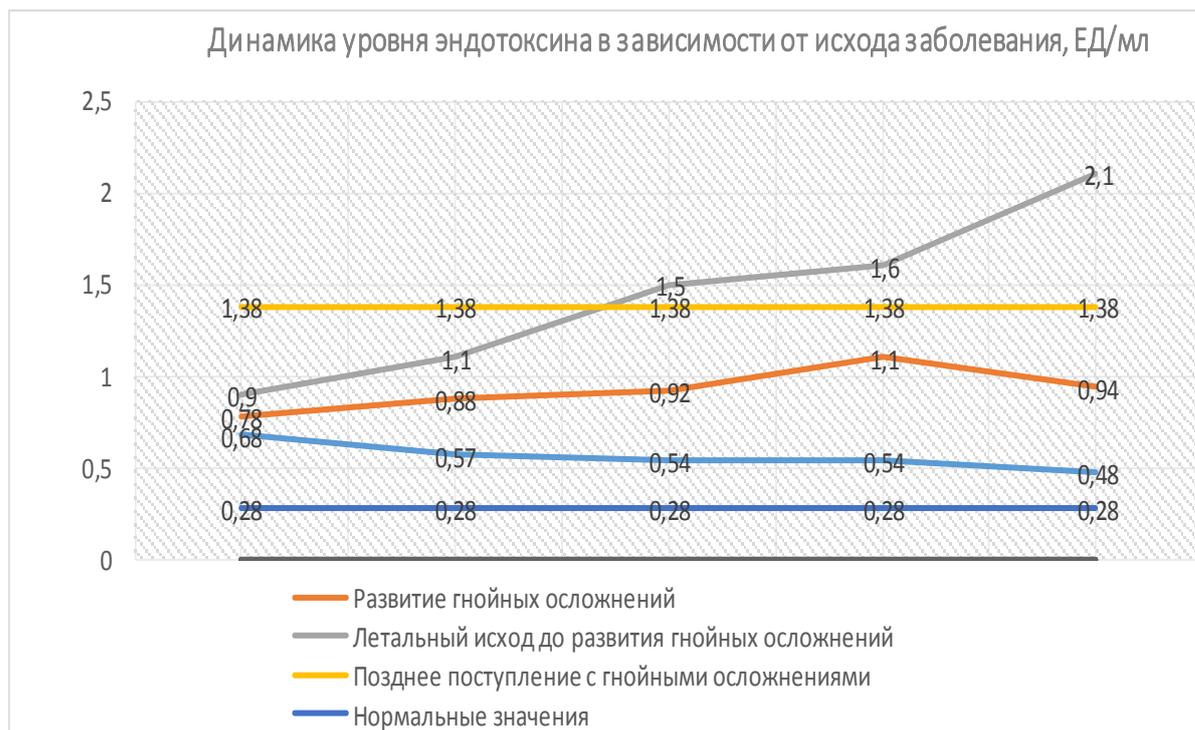
**Динамика содержания LPS сыворотки больных групп сравнения**

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

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

**Примечание:** \* - (p<0,05) различия достоверны с показателями, соответствующими нормальным значениям

Отражение динамики ЭТ в группе представлено на диаграмме (рисунок 1).



**Рисунок 1.** Динамика изменения уровня эндотоксина в группах сравнения в сопоставлении с исходом заболевания

Уровень ЛПС при неблагоприятном течении панкреонекроза достоверно не отличался от уровня группы сравнения и прогрессивно возрастал с усугублением полиорганной недостаточности (ПОН). Данные больные погибли в течение недели с момента заболевания, несмотря на интенсивную терапию.

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

Динамика содержания LBP в группах представлена в таблице 4.

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

Как известно, стимулятором продукции LBP являются провоспалительные цитокины, продуцируемые макрофагами, которые, в свою очередь, усиливают продукцию цитокинов при образовании комплекса LPS-LBP с CD14.

Таблица 4

## Динамика уровня ЛВР в группах сравнения

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

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

С целью наглядности динамика уровня ЛВР представлена на диаграмме (рисунок 2).

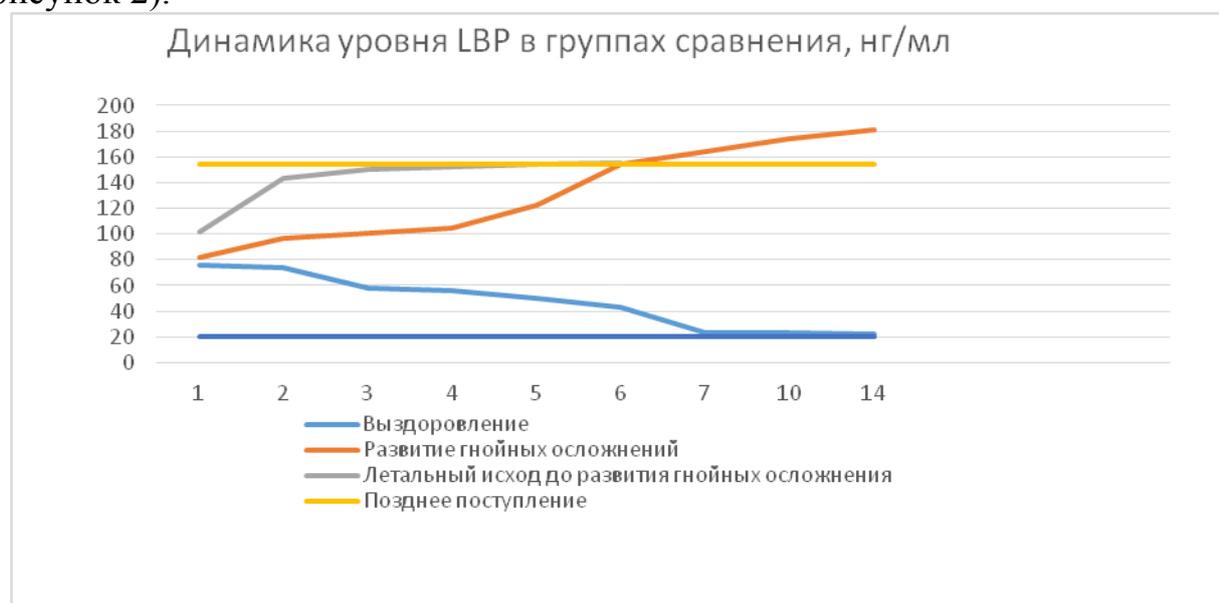


Рисунок 2. Динамика уровня ЛВР в группах сравнения

Таким образом, являясь с одной стороны основным нейтрализатором ЛПС, LBP одновременно стимулирует системный воспалительный ответ, формируя «порочный круг».

Ежедневное достоверное нарастание концентрации LBP с 4-х суток заболевания является прогностически неблагоприятным признаком в отношении развития гнойных осложнений и может быть использовано в качестве раннего предиктора формирования гнойника в комплексе с дополнительными методами визуализации.

### **Клиническая характеристика непереносимости энтерального питания**

С самых ранних этапов использования энтерального зондового кормления в лечении больных панкреонекрозом мы сталкивались с фактом клинической регистрации непереносимости питательных смесей. Под последним мы понимаем развитие тошноты, диарея, усиление сброса застойного содержимого по назогастральному зонду.

В ряде случаев подобная клиническая ситуация сопровождалась гипернатриемией, гиперкальциемией, азотемией.

Окончательное решение о непереносимости конкретной питательной смеси принимали после коллегиальной оценки отсутствия фактов нарушения режима введения, дозировки смеси или правил ухода за зондом. Из 113 больных те или иные клинические проявления непереносимости смеси зарегистрированы в 40 (35,3%) случаях.

Характер непереносимости в зависимости от вида питательной смеси представлен в таблице 5.

Как видно из представленной ниже таблицы, наибольшая частота непереносимости смеси отмечается при использовании препарат «Фрезубин». При этом при его применении у одного больного может наблюдаться несколько симптомов. Непереносимость препарата «Фрезубин» отмечена, практически, в 50% (25 случаев). Смесь «Нутризон» характеризовалась наибольшей переносимостью – 80%.

**Характер непереносимости смеси**

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

**Лабораторная характеристика непереносимости энтерального питания**

Нами ретроспективно оценен данный показатель отдельно среди больных панкреонекрозом, имевших и не имевших гнойно-септических осложнений. Динамика уровня ЭТ представлена в таблице 6.

Динамика представлена уровня ЭТ у больных с более массивным поражением ПЖ.

Из данных, представленных в табл. 6, мы видим, что имеет место нарастание уровня ЭТ в группе больных, имевших эпизоды непереносимости энтерального питания. При этом, достоверно отмечаем увеличение частоты гнойных осложнений при увеличении эпизодов непереносимости.

Таблица 6

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

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

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

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

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНТЕРОСОРБЦИИ В ОСНОВНОЙ ГРУППЕ

### Клиническая характеристика исходов у больных основной группы

Исходы заболевания и летальность больных основной группы представлены в таблице 7.

**Таблица 7**

#### Летальность и гнойные осложнения в основной группе

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

Из представленных данных таблицы 7 видно, что проведение энтеросорбции позволяет значительно снизить частоту развития, как гнойных осложнений, так и летальности при крупноочаговом панкреонекрозе по отношению к 1-й группе сравнения. При этом при обширных поражениях ПЖ избежать гнойных осложнений также не удаётся.

Сравнительная характеристика тяжести состояния больных перед хирургическим вмешательством по поводу инфицированного панкреонекроза (интегральные показатели больных крупноочаговым и тотально-субтотальным панкреонекрозом) представлены в таблице 8.

Из данных таблицы 8 отчетливо видно, что применение энтеросорбции в комплексе с ранней энтеральной поддержкой позволяет значительно улучшить общее состояние больного за счет уменьшения проявлений системного воспалительного ответа. Все больные основной группы получали препарат «Фрезубин», явления непереносимости были отмечены у 18 (78,2%) больных.

**Тяжесть состояния больных перед выполнением вскрытия гнойника  
(шкала SOFA)**

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

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

Именно применение энтеросорбции в комплексе с энтеральным питанием позволило в основной группе максимально купировать проявления СКН, тем самым добиться улучшения результатов лечения. Полученные клинические данные находят подтверждение в динамике уровня кишечного эндотоксина у больных основной группы.

**Результаты применения схемы лечения**

Сводные величины изученных нами показателей представлены на диаграмме (рисунок 3).



**Рисунок 3.** Итоговые значения изучаемых величин в группах

На данной диаграмме мы видим различия в течении и исходе заболевания, частоте осложнений и тяжести состояния больных в исследуемых группах. Во-первых, это различия уровня ЭТ при наступлении клинического

выздоровления, достоверно различающегося в группе сравнения и основной группе.

Не менее важным является уровень LBP в группах. Применение энтеросорбции позволяет в значительной мере нивелировать проявления явления системного воспалительного ответа, индуцируемого ЭТ. Клинические проявления данного эффекта также носят достоверный характер и отражаются в достоверном снижении проявлений признаков ССВР, что, соответственно, достоверно отразилось на тяжести состояния больных при оценке с помощью интегральной шкалы SOFA.

Одним из наиболее важных фактов, установленных нами в ходе работы, является достоверное увеличение частоты развития гнойных осложнений панкреонекроза в группе больных, имевших эпизоды непереносимости энтерального питания. Так, 16 из 20 больных с непереносимостью (крупноочаговый панкреонекроз) имели гнойные осложнения, тогда как в случае отсутствия эпизодов, гнойные осложнения развились у 3 из 21 больного ( $p < 0,01$ ).

Непереносимость энтерального питания при панкреонекрозе становится клиническим отражением тяжести СКН.

## **ВЫВОДЫ**

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

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

что в совокупности увеличивает риск развития гнойных осложнений в 5,25 раза.

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

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

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

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

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

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

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

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

(0,2-0,3 Ед/л). При невозможности, сроком прекращения энтеросорбции считать клиническое восстановление моторики всего желудочного кишечного тракта, а не только восстановление перистальтики кишечника и самостоятельного стула.

5. При развитии непереносимости питательной смеси необходимо в кратчайшие сроки произвести смену нутриента, при невозможности перейти на парентеральное кормление с продолжением энтеросорбции руководствоваться указанными выше принципами.

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

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Дубякова, Е.Ю.** Нутритивная поддержка больных панкреонекрозом организационные трудности [Текст] / Е.Ю. Дубякова // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2014.– Т. 4, №.8.– С. 990.

2. Синдром кишечной недостаточности при деструктивном панкреатите: патогенетические аспекты [Текст] / **Е.Ю. Дубякова** [и др.] // **Современные проблемы науки и образования.** – 2014. – № 4. – Электрон. дан. – Режим доступа: [www.science-education.ru/118-13887](http://www.science-education.ru/118-13887) (дата обращения: 19.12.2016). – (Соавт.: С.Е. Урядов, Д.В. Старчихина, Н.Ю. Стекольников, Ю.С. Однокозова).

3. Возможности эндоскопической назоеюнальной интубации в коррекции синдрома кишечной недостаточности при панкреонекрозе [Текст] / **Е.Ю. Дубякова** [и др.] // **Фундаментальные исследования.** – 2015. – №1 (1). - С. 150-153. – (Соавт.: С.Е. Урядов, Н.Ю. Стекольников, Ю.С. Однокозова).

4. **Дубякова, Е.Ю.** Возможности энтеросорбция в купировании тяжести синдрома системной воспалительной реакции при панкреонекрозе [Текст] / Е.Ю. Дубякова // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2015. – Т.5, №.12.– С. 1796.

5. **Дубякова Е.Ю.** Коррекция энтеральной недостаточности как метод борьбы с эндотоксикозом при панкреонекрозе [Текст] / Е.Ю. Дубякова // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. –2015. – Т. 5, №.12.– С. 1797.

6. Оценка эффективности энтерального питания при панкреонекрозе с позиций синдрома кишечной недостаточности [Текст] / **Е.Ю. Дубякова** [и др.] // **Врач-аспирант.** – 2015. – № 5.2(72). – С.272-277. – (Соавт.: С.Е. Урядов, Н.Ю. Стекольников, Ю.С. Однокозова).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

**LPS ЛПС** – Липополисахарид А

**АД** – Артериальное давление

**ИМТ** – Индекс массы тела

**КТ** – Компьютерная томография

**ОП** – Острый панкреатит

**ПЖ** – Поджелудочная железа

**ПИТ** – Палата интенсивной терапии

**ПОН** – Полиорганная недостаточность

**ПЯЛ** – Полиморфноядерный лейкоцит

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

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

**УЗИ** – Ультразвуковое исследование

**ХО** – Хирургическое отделение

**ЭКНИИ** – Эндоскопическая капиллярная назоинтестинальная интубация

**ЭТ** – Эндотоксин

**LBP** – Липополисахаридсвязывающий белок

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