

На правах рукописи

ЛЕВЧЕНКО СТАНИСЛАВ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**СИНДРОМ КИШЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ПАТОГЕНЕЗЕ  
ЭНДОТОКСИКОЗА ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ  
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ  
ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.01.17 – хирургия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

ВОЛГОГРАД – 2015

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном  
учреждении высшего профессионального образования  
«Волгоградский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук

**Климович Игорь Николаевич**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Топчиев Михаил Андреевич**

Доктор медицинских наук, профессор ФБГОУ ВПО Пензенский государственный университет. Медицинский институт. Кафедра хирургии, профессор кафедры.

**Никольский Валерий Исаакович**

**Ведущая организация:**

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита состоится «04» декабря 2015 года в 10 часов на заседании диссертационного Совета Д 208.008.03 по присуждению ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук при ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России [www.volgmed.ru](http://www.volgmed.ru)

Автореферат разослан «   » \_\_\_\_\_ 2015 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

д.м.н., профессор

Вейсгейм Людмила Дмитриевна

## Актуальность проблемы

Острый панкреатит является одной из наиболее проблемных нозологий в хирургии [Бебуришвили А.Г., 2000; Савельев В.С., 2008; Бурчуладзе, Н.Ш., 2009; Савченко Ю.П., 2011; Никольский В.И., 2011; Mentula P., 2012]. Причиной этому служат не только некротические изменения в поджелудочной железе (ПЖ) и связанный с ними эндотоксикоз, но и быстрое вовлечение в патологический процесс других органов и систем. Одним из таких органов является кишечник, поражение которого сопровождается сочетанным нарушением всех его функций с формированием синдрома кишечной недостаточности (СКН) [Гаин Ю.М., 2001; Ермолов А.С., 2005; Колесник И.П., 2012; Besselink M.G., 2009; Руммо О.О., 2009; Koh Y.Y., 2012]. Согласно данным ряда исследователей, СКН усугубляет эндотоксикоз и может быть одной из причин потенцирования недостаточности органов функциональной детоксикации [Кубышкин В.А., 2000; Магомедов М.Р., 2003; Малков И.С., 2004; Колесник И.П., 2012; Capurso G., 2012; Sharma M., 2012].

Частота развития СКН у больных с острым панкреатитом достигает 26-63% [Савельев В.С., 2005; Власов А.П., 2012; Mole D.J., 2009], а летальность, связанная с ним 35-88% [Амонов Ш.Ш., 2006; Савельев В.С., 2006; Гера И.Н., 2006; Vege S.S., 2009]. Во многом это зависит от запоздалой диагностики СКН, вследствие «скромной» клинической картины, отсутствия простых и неинвазивных способов его верификации, доступных для тиражирования в общехирургических стационарах [Костюченко А.Л., 2000; Савельев В.С., 2005; Миронов А.В., 2011; Потянова И.В., 2011; Власов А.П., 2012; Tsushima K., 2009; Flint R.S., 2013; Urban L.M., 2014]. В свою очередь перспектива улучшения результатов лечения больных с СКН, связывается с глубоким пониманием патогенеза данного состояния, что в будущем обеспечит возможность проведения высокоэффективной этиопатогенетической комплексной терапии.

В исследованиях, посвященных этой проблеме, практически отсутствуют работы, в которых проведен анализ частоты развития и течения СКН при различных формах острого панкреатита, не рассматривались роль факторов риска развития СКН и главное своевременных методов их коррекции.

Некоторые исследователи [Савельев В.С., 1983, 2008; Каримов С.Х., 2006; Sharpe S.M., 2010; Karen M., 2010; Wu X.M., 2010], высказывают мнение, что при остром панкреатите СКН оказывает патологическое влияние на легочную систему. Тем не менее, до настоящего времени у больных с острым панкреатитом практически отсутствуют сведения по сравнительному клиническому и лабораторно-инструментальному мониторингованию структурно-функциональных изменений кишечника и легких. В этой связи возникает

необходимость изучить патогенетические связи патологических процессов происходящих в кишечнике с биомеханизмом формирования плевропульмональных осложнений (ППО).

По данным ряда авторов [Коновалов Е.П., 2000; Гендель Л.Л., 2003; Варналина Н.В., 2011] у больных с острым панкреатитом происходят коагулологические нарушения вплоть до диссеминированного тромбообразования, которые во многом определяют нарушения функционального состояния легких (Гринев М.В., 2010; Zhang J., 2010). Однако не все стороны изменений в процессах гемостаза изучены до настоящего времени, в том числе влияние СКН на процессы свертывания и противосвертывания.

Сложность патогенеза СКН при остром панкреатите, неоднозначность его роли в потенцировании системного эндотоксикоза, коагулологических нарушений и формировании ППО, свидетельствуют об актуальности рассматриваемой проблемы и целесообразности углубленного изучения механизмов повреждения кишечника, выработки новых критериев диагностики и прогнозирования СКН, определение новых этиопатогенетически обоснованных методов его профилактики и лечения.

#### **Цель исследования**

Улучшение результатов комплексного лечения больных с острым панкреатитом на основе углубленного изучения роли СКН в патогенезе системного эндотоксикоза и его связи с ППО.

#### **Задачи исследования**

1. Для изучения роли кишечника в патогенезе эндотоксикоза и его возможного патологического влияния на легкие, выполнить на экспериментальных моделях острого панкреатита параллельное динамическое исследование: а) морфологических изменений в кишечнике и легких; б) уровня эндотоксикоза и коагулологических нарушений в периферической венозной крови, крови оттекающих от кишечника и легких.

2. Для уточнения роли СКН в патогенезе эндотоксикоза у больных с острым панкреатитом провести мониторинг: а) клинической картины СКН; б) электрогастроэнтерографии; в) сонографии тонкой кишки; г) микроскопии кала; д) микрофлоры кишечника; е) уровня эндотоксикоза и коагулологических нарушений в венозной крови.

3. Провести анализ частоты развития и особенностей течения СКН у больных с различными формами острого панкреатита.

4. Определить способы прогнозирования и ранней диагностики СКН;

5. Для изучения патогенетической связи СКН с формированием ППО у больных с острым панкреатитом провести сравнительное параллельное мониторинг: а) клинической картины различных ППО; б) вентиляционно-

перфузионных функций легких; в) рентгенографии органов грудной клетки; г) сонографии плевральных полостей; д) уровней эндотоксикоза и ферментемии в плевральном выпоте.

6. Разработать алгоритм профилактики и этиопатогенетического лечения СКН.

7. Разработать новые подходы к лечению ППО у больных острым панкреатитом, в том числе опираясь на полученные уточненные сведения их патогенеза.

### **Научная новизна**

1. На экспериментальных моделях острого панкреатита определена роль кишечной недостаточности в потенцировании эндотоксикоза при остром панкреатите. Изучены механизмы, повышающие системные эндотоксикоз и коагулологические нарушения при формировании СКН и их патологическое влияние на легкие.

2. На экспериментальном материале и в клинических исследованиях показано, что при остром панкреатите существует определенная последовательность и особенности вовлечения в патологический процесс кишечника и легких.

3. В клинических исследованиях у больных с острым панкреатитом выявлены высокие количественные и хронологические связи между развитием СКН и ППО.

4. Выработаны новые критерии ранней не инвазивной диагностики СКН у больных с острым панкреатитом.

5. Разработаны новые подходы к проблемам профилактики и лечения СКН и ППО, базирующихся на новой концепции их многостороннего этиопатогенеза при остром панкреатите.

### **Положения выносимые на защиту**

1. У больных с острым панкреатитом СКН приводит к разгерметизации кишечника, как естественного резервуара эндотоксинов, что существенно потенцирует системные эндотоксикоз и коагулологические нарушения.

2. При СКН, поступление токсической крови с грубыми коагулологическими нарушениями в портальный кровоток, а части ее по забрюшинным портокавальным анастомозам напрямую в малый круг кровообращения, минуя печень (основной орган функциональной детоксикации), существенно углубляют морфофункциональные изменения легких, способствуют срыву их компенсаторных возможностей и развитию различных ППО.

3. Полученные новые сведения о патогенезе СКН и ППО при остром панкреатите, дают возможность оптимизировать этиопатогенетическую коррекцию функций тонкой кишки и легких.

## **Практическая значимость**

1. У больных с острым панкреатитом получены новые сведения о роли кишечника в потенцировании системного эндотоксикоза и коагулологических нарушений и, в формировании ППО.

2. Выработаны достоверные методы прогнозирования и ранней диагностики СКН, которые позволяют своевременно начинать скорректированные этиопатогенетические лечебно-профилактические мероприятия.

3. Применение разработанных алгоритмов профилактики и лечения СКН у больных с острым панкреатитом дали возможность снизить процент развития СКН на 24,5%, купировать СКН в ранние сроки на 27,6%, уменьшить общую летальность на 7,7%, а летальность связанную с ним на 13,2%. Комплексная профилактика и лечение СКН позволили снизить на 14,2% число случаев развития ППО.

4. Применение новых способов коррекции ППО позволили на 16,4% снизить число повторных эвакуаций плеврального выпота и на 35,6% повысить эффективность лечения бронхоспазма с дольковыми ателектазами.

## **Апробация работы**

Материалы исследований доложены: на XVII Региональная конференция молодых исследователей Волгоградской области. – 2012; Всероссийской научно-практической конференция (VII Успенские чтения). – Тверь. - 2012.; VI Межрегионарной научно-практической конференции хирургов с международным участием. – Анапа. – 2014; 73-я открытая научно-практическая конференция молодых ученых ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины», посвященной 80-летию ВолгГМУ.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 4 в изданиях рецензируемых ВАК и получен 1 патент РФ на изобретения.

## **Внедрения**

Полученные результаты исследований, а также предложенные методы диагностики, лечения и профилактики СКН и ППО у больных острым панкреатитом используются в лечебной работе клинических баз кафедры госпитальной хирургии Волгоградского государственного медицинского университета (ГУЗ «ГКБ СМП №25», ГУЗ «КБ №12», ГУЗ «КБ №5»). Материалы исследований используются в научном и учебном процессе у студентов 3-6 курсов на кафедрах хирургии и патофизиологии.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 229 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов и практических

рекомендаций, иллюстрирована 25 рисунками и 75 таблицами. Указатель литературы содержит 100 отечественных и 104 иностранных источников.

### **Материалы и методы исследования**

Экспериментальные исследования были проведены на 40 крысах (группы Wistar albino Glaxo, инбридинг F109, генотип: а) в возрасте – 9 месяцев, массой 200-230 г. обоего пола. На крысах моделировали острый панкреатит. Под нембуталовым наркозом, выполняемым внутрибрюшинно (30-50 мг/кг) у всех крыс выполняли срединную лапоротомию. Острый панкреатит достигался введением аутожелчи (0,05 г/кг массы тела), полученной из холедоха, в ткань поджелудочной железы с последующей дополнительной травматизацией ее браншами пинцета (Mallet-Guy P., 1961). Брюшную полость ушивали наглухо.

Было проведено 4 серии исследований. Через 6 ч, 24, 48 и 72 ч животных выводили из эксперимента путем блокады сердечной деятельности, проводимой под наркозом. Осуществляли забор проб крови из нижней полой вены, воротной вены и аорты, для сравнительного изучения уровня эндотоксикоза и нарушений гемостаза в различных бассейнах кровоотока. Исследования проводились на кафедре патофизиологии ВолгГМУ (д.м.н., профессор Ярошенко И.Ф.).

Производили изъятие тонкого кишечника и легких для морфологических исследований. Изготовление микропрепаратов и общегистологические исследования, проводили по общепринятым методикам [Саркисов Д.С., 1996]. Исследования проводились на кафедре патологической анатомии ВолгГМУ (д.м.н., профессор Новочадов В.В.)

Клинические когортные исследования проведены у 257 больных с острым панкреатитом с 2000 по 2015 гг., из них 127(49,4%) пациентов с ОПОФ, 72(28%) со СП и 58(22,5%) с ИП. При этом у 182(71,9%) больных из 257 пациентов с 2000 по 2010 гг. проведены исследования, на которых были установлены клиничко-лабораторно-инструментальные критерии развития СКН, его в место в патогенезе системного эндотоксикоза и связь с ППО (табл.1).

Диагностическую и лечебную тактику рассматривали в 2-х статистически однородных группах. Основная группа 75 больных, у которых были проведены разработанные нами лечебно-профилактические мероприятия СКН с 2011 по 2015 гг. Группа состояла из 28(37,3%) больных с ОПОФ, 24(32%) со СП и 23(30,6%) с ИП. Исходя из задач диссертации (профилактика и лечение СКН) основную группу представляли 42(56%) пациента с высоким риском развития СКН ( $P_{II}$  I-III ст.) и 33(44%) с уже имеющимся СКН при поступлении. В группу сравнения был включен 91(50%) больной исследован-

Таблица 1

## Синдром кишечной недостаточности у больных с острым панкреатитом

Формы острого панкреатита	Кол-во больных	без СКН	с СКН	Время развития СКН	
				при поступлении	в процессе лечения
<b>ОПОФ</b>	99(54,4%)	77(77,8%)	22(22,2%)	8(36,4%)	14(63,6%)
				<b>до операции</b>	<b>после операции</b>
<b>СП</b>	48(26,4%)	18(37,5%)	30(62,5%)	23(76,6%)	7(25,4%)
<b>ИП</b>	35(19,2%)	10(28,6%)	25(71,4%)	20(80%)	5(20%)
<b>Всего:</b>	182(100%)	105(55,8%)	77(44,2%)	51(66,2%)	26(33,8%)

ных в 2000-2010 годах. Из них 28(30,7%) с ОПОФ, 32(35,1%) со СП и 31(34,1%) с ИП. Пациенты также относились к двум подгруппам: 40(43,9%) пациентов с высоким риском ( $P_{II}$  I-III ст.) развития СКН и 51(56,1%) с уже имеющимся СКН при поступлении.

На проведение экспериментальных и клинических исследований получено положительное заключение Локального Независимого Этического Комитета от 25.09.2013 года, протокол № 12 - 2013.

Комплексное лабораторно-инструментальное обследование больных с ОПОФ проводилось в 1-2 сут, 3-4 сут, 5-6 и 7-10 сут с момента поступления больных в стационар, у больных со СП и ИП – до операции, 1-2 сут, 3-4 сут, 5-6 и 7-10 сут после операции. Реабилитационный период прослеживался до 1 месяца.

У всех больных определяли клинические симптомы СКН: наличие неприятного запаха и вкуса в ротовой полости, отсутствия кишечных шумов или их резкого ослабление, вздутия живота, сниженного количества отхождения газов, неприятного запаха газов, отсутствия самостоятельного стула.

В экспериментальных и клинических исследованиях в качестве интегральных показателей динамики эндотоксикоза нами было использовано определение среднемолекулярных пептидов (СМП) [Малахов М.Я., 1995], продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [Биленко М.В., 1997; Владимиров Ю.А., 1991]. В клинике дополнительно рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) в крови [Кальф-Калиф Я.Я., 1941].

Проницаемость эритроцитарных мембран (ПЭМ) определяли по степени мочевинового гемолиза эритроцитов [Михайлович В.А., 1993] и сорбционную способность эритроцитов (ССЭ) оценивали по интенсивности сорбции мембраной эритроцита метиленового синего [Тогайбаев А.А., 1988].

Антиоксидантную активность изучали по значениям фермента супероксиддисмутазы, способом основанным на реакции окисления кверцетина [Костюк В.А., 1990]. Для определения состояния баланса регуляторной системы оксиданты-антиоксиданты рассчитывали оксидантно-антиоксидантное



отношение ( $O/A_{отн}$ ), через отношение диеновых конъюгатов к уровню супероксиддисмутазы [Пат. №2444013, автор Климович И.Н. и др.].

При помощи модульной формулы Петри А. (2003), для большей информативности динамики уровня эндотоксикоза, рассчитывался суммарный индекс эндотоксикоза (СИЭ) и суммарная оценка морфометрических изменений тонкой кишки и легких (в эксперименте).

Для оценки коагуляционной способности крови определяли время рекальцификации, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновый индекс (ПТИ) и тромбиновое время. Изучалось содержимое фибриногена и продуктов его деградации (ПДФ). Для оценки антикоагулянтной способности крови исследовали уровень антитромбина-III в плазме. Пробирочные тесты выполняли на основании методик описанных в руководствах Балуды В.П. (1980) и Abildgaard V. (1970) на турбидиметрическом гемокоагулометре CGL-2110 (г. Минск). Изучали спонтанную агрегацию тромбоцитов на анализаторе модели 230-LA НПФ БИОЛА. Фибринолитическую активность крови определяли экспресс-методом (XIIa-зависимый фибринолиз) диагностическими наборами НПО «РЕНАМ».

Моторно-эвакуаторные функции ЖКТ исследовались [электрогастроэнтерографом ЭГЭГ-01К](#). Ультразвуковое исследование тонкой кишки выполнялось на аппаратах «НІТАСНІ - EUB – 305» и «Siemens Sonoline G60s».

Состояния кишечной микрофлоры изучалось в бактериологических лабораториях ГУЗ «КБ №5» и ГУЗ «ГКБ СМП №25» по критериям предложенным Бондаренко В.П. в 1998 году (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, РАМН, г. Москва).

С целью уточнения влияния СКН на вентиляционно-перфузионные функции легких проводили спирографию аппаратом «ЭТОН-СПИРОН». Парциальное давление кислорода ( $PO_2$ ) в венозной крови и бикарбоната крови ( $HCO_3^-$ ) определяли при помощи анализатора газов крови «Medica Easy Blood GAS». Насыщение кислородом артериальной крови ( $SpO_2$ ) на гемоксиметре «NONIN 950» (USA).

Для объективной интегральной и количественной оценки острых функциональных нарушений использовалась упрощенная шкала SAPS [Gall J. Le и соавт., 1993]. При расчете баллов использовались следующие показатели: возраст, ЧСС, ЧДД, температура тела, диурез, гематокрит, лейкоциты крови, мочевины, калий, натрий,  $HCO_3^-$  (бикарбонаты крови), шкала комы Глазго. Легкая степень тяжести соответствовала 0-6 баллов, средняя 7-11 баллов и тяжелая > 12 баллов.

У основных методов диагностики СКН определяли «чувствительность», «специфичность» и «общую точность» исследований [Кармазанов-

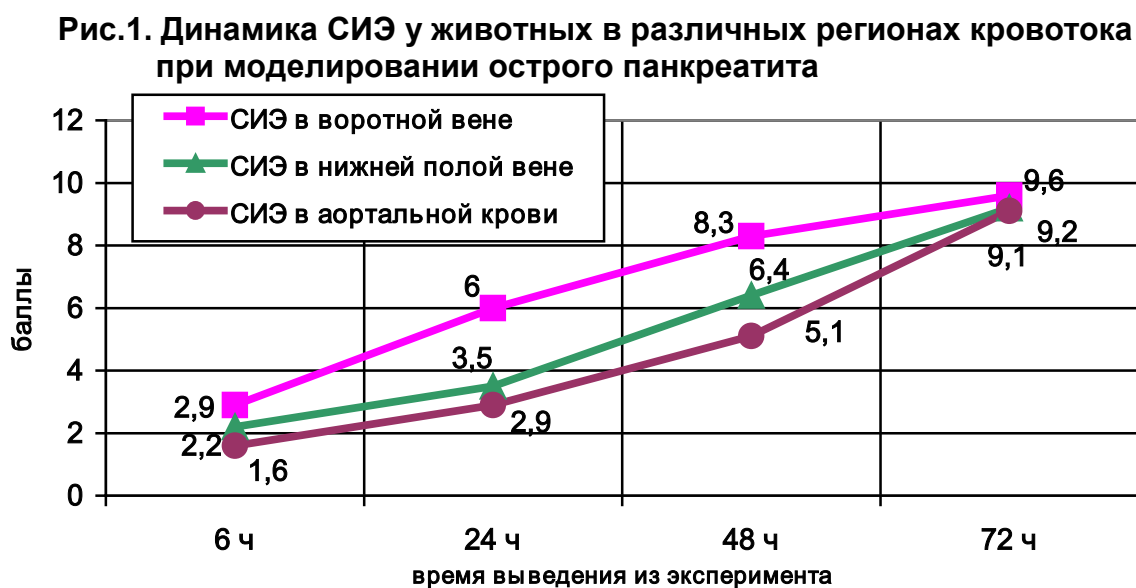
ский Г.Г., 1997].

Статистическая обработка проведена общепринятыми для медико-биологических исследований методами ( $P=0,05$ ) с помощью программы «Biostat», программного пакета EXEL 7.0 (Microsoft, USA) на IBM PC/AT (определение среднего арифметического -  $M$ ; стандартной ошибки среднего арифметического -  $t$ ; коэффициента корреляции Пирсона -  $r$ ; критерий Стьюдента -  $t$ ).

### Результаты исследований и их обсуждение

#### Экспериментальные исследования

Результаты исследования эндотоксикоза в различных регионах кровотока показали (рис.1), что уже в первые часы от начала эксперимента у животных уровень эндотоксикоза в кишечной крови был достоверно выше ( $P<0,05$ ), чем в крови из нижней полой вены и аортальной крови. При этом до 48 ч в аортальной крови наблюдался более низкий уровень эндотоксикоза, по сравнению с кровью из нижней полой вены ( $P<0,05$ ). Это обусловлено



мощной детоксицирующей способностью легких, основой которой является система фиксированных макрофагов. К 72 ч от начала эксперимента параметры эндотоксикоза в изучаемых локусах уравнивались ( $P<0,05$ ).

Результаты исследования процессов коагуляции показали, что у всех животных на всем протяжении эксперимента отмечались грубые нарушения процессов свертывания и противосвертывания ( $P<0,05$ ) и также имели свои особенности в различных бассейнах кровотока (табл.2). Опережающее появление достоверно более выраженных изменений коагуляции в крови ( $P<0,05$ ), оттекающей от кишечника, по сравнению с периферическим венозным кровотоком и крови оттекающей от легких, позволяет сделать заключение о су-

Таблица 2

Коагулологические нарушения в различных регионах кровотока у экспериментальных животных (фазные изменения)

Регионы кровотока и лимфотока	Время от начала эксперимента			
	6 ч	24 ч	48 ч	72 ч
Периферическая венозная кровь	Гиперкоагуляция (активация сверт. + депрессия фибринолиза)	Гиперкоагуляция	Ia ст. ДВС	II ст. ДВС (истощение сверт. факторов + гиперпотребл. фибриногена + высокий фибринолиз + сладж-синдром)
Аортальная кровь	Активация свертывания (активация плазм. факторов сверт.)	Гиперкоагуляция	Ia ст. ДВС	II ст. ДВС
Кишечная кровь	Гиперкоагуляция	Ia ст. ДВС (активация сверт. + депрессия фибринолиза + сладж-синдром)	Ib ст. ДВС (+ истощение антитромбина-III)	II ст. ДВС

существенной роли кишечника в потенцировании (за счет тканевых активаторов свертывания) и «генерализации» гемокоагулологических нарушений у экспериментальных животных. Следует отметить, что в легких, вероятно существует дополнительная система регуляции процессов противосвертывания, позволяющая в начальный период моделирования острого панкреатита поддерживать фибринолитическую активность крови в них близкой к нормальной.

При изучении морфологических изменений в стенке тонкой кишки у животных с моделями острого панкреатита через 6 ч от начала эксперимента отмечено, что структура стенки кишки уже незначительно изменена. В слизистой оболочке на некоторых участках отмечалась повышенная гибель энтероцитов с их десквамацией в просвет кишки. Морфометрическое исследование показало повышение степени структурных нарушений до  $1,9 \pm 0,2$  баллов (I ст.)

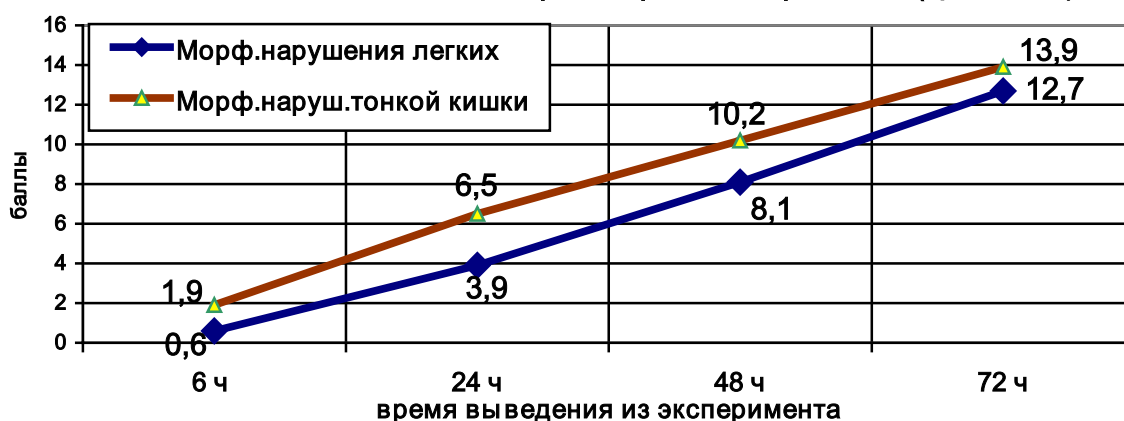
Через 24 ч структура стенки тонкой кишки резко ухудшалась, в слизистой оболочке появляются значительные очаги десквамации энтероцитов. Степень морфоструктурных нарушений повышалась до  $6,5 \pm 0,2$  баллов (II ст.).

К завершению эксперимента в слизистой оболочке наблюдались обшир-

ные участки десквамации энтероцитов, с обнажением базальной мембраны, усилилась ее диффузная инфильтрация лимфоцитами и макрофагами. Степень морфоструктурных нарушений составляла  $13,9 \pm 0,7$  баллов (III ст.).

У животных с моделью острого панкреатита на всем протяжении эксперимента степень морфологических изменений в тонкой кишке (рис.2) не только опережала появление таковых в легких, но и была существенно выше ( $P < 0,05$ ). Как орган функциональной детоксикации, легкие обладают высокой адаптационной способностью к токсической агрессии. Лишь к завершению эксперимента степень морфоструктурных нарушений в тонкой кишке и легких уравнивалась.

Рис. 2. Интегральная оценка морфометрических данных тонкой кишки и легких при остром панкреатите (крысы-40)



Корреляционный анализ между СИЭ и морфометрией стенки тонкой кишки (табл.3) выявил, что уровень эндотоксемии в крови, оттекающей от

Таблица 3

Матрица корреляций СИЭ в мезентериальной венозной крови у животных с моделью острого панкреатита и морфометрии тонкой кишки (n-40)

Клеточные элементы стенки тонкой кишки	СИЭ в мезентериальной крови			
	6 ч	24 ч	48 ч	72 ч
Объем повреждения, % энтероцитов слизистой	<b>0.689</b>	<b>0.804</b>	<b>0.956</b>	<b>0.987</b>
сосудов микроциркуляции	<b>0.709</b>	<b>0.753</b>	<b>0.769</b>	<b>0.894</b>
миоцитов	0.334	<b>0.688</b>	<b>0.791</b>	<b>0.803</b>
нервных сплетений	0.213	0.315	<b>0.895</b>	<b>0.911</b>
мезотелия брюшины	0.247	0.576	<b>0.742</b>	<b>0.828</b>
Общая плотность клеточного инфильтрата на 1 мм <sup>2</sup>	<b>0.724</b>	<b>0.787</b>	<b>0.824</b>	<b>0.849</b>
в т.ч.:				
Лимфоциты	<b>0.716</b>	<b>0.728</b>	<b>0.731</b>	<b>0.748</b>
Нейтрофилы	<b>0.737</b>	<b>0.858</b>	<b>0.764</b>	<b>0.771</b>
Тучные клетки	<b>- 0.512</b>	<b>- 0.423</b>	<b>- 0.293</b>	<b>- 0.201</b>

жирным шрифтом выделены сильные достоверные корреляционные связи ( $r > 0.679$ )

кишечника зависит от степени повреждения структуры стенки кишки.

Токсическая (с продуктами жизнедеятельности аллохтонной микрофлоры, продуктами дисметаболизма и т.д.) с грубыми коагулологическими нарушениями кровь, оттекает от кишечника в портальный кровоток, в том числе часть ее по забрюшинным портокавальным анастомозам напрямую в малый круг кровообращения, минуя печень (основной орган функциональной детоксикации). Принимая такую кровь в легких потенцируются морфоструктурные изменения и развитие ДВС. Происходит стаз крови в дилатированном микрососудистом русле, как следствие выход жидкой части крови из сосудов и формируются различные ППО.

### **Клинические исследования**

У 182 больных с острым панкреатитом, поступивших в клиники с 2000 по 2010 годы проведено параллельное мониторирование клинической картины, электрогастроэнтерографии, сонографии тонкой кишки, лабораторных данных, микроскопического и бактериологического исследования кала.

О развитии СКН судили: 1) по клинической картине (неприятный запах и вкус в ротовой полости, отсутствие кишечных шумов или их резкое ослабление, вздутие живота, сниженное количество отхождения газов, неприятный запах газов, отсутствие самостоятельного стула); 2) данным электрогастроэнтерографии (снижение СМЭС, уменьшения относительной электрической активности отделов ЖКТ – тощей и подвздошной кишок, коэффициента ритмичности ЖКТ, коэффициента сравнения ЖКТ – тощей и подвздошной кишок; 3) данным сонографии тонкой кишки (увеличение диаметра тонкой кишки и ширины ее стенки, снижение или отсутствие перистальтики, депонирование газа и жидкости в просвете тонкой кишки); 4) микроскопическое исследование кала (большое количество слущенных групп клеток цилиндрического эпителия слизистой кишки); 5) бактериологическое исследование кала (изменения видового и количественного состава микрофлоры кала, заключающееся в резком уменьшении бифидофлоры, доминировании патогенных форм кишечной палочки и различных кокков, энтеробактерий и др. над резидентными бактериальными популяциями). Продукты жизнедеятельности изменившейся кишечной микрофлоры чрезвычайно токсичны [Ермолов А.С. 2005; Белоусова Е.И., 2009; Sharma M., 2012].

СКН сопровождал заболевание в 77(44,2%) случаях, из них с ОПОФ – в 22(22,2%), со СП – в 30(62,5%) и с ИП – в 25(71,4%).

У пациентов с ОПОФ синдром кишечной недостаточности развивался на 1-2 сут от начала заболевания, наиболее ярко проявлялся на 3-4 сут, а положительная тенденция начинала отмечаться лишь через 2-3 сут после медикаментозного обрыва приступа острого панкреатита (т.е. на 7-10 сут).

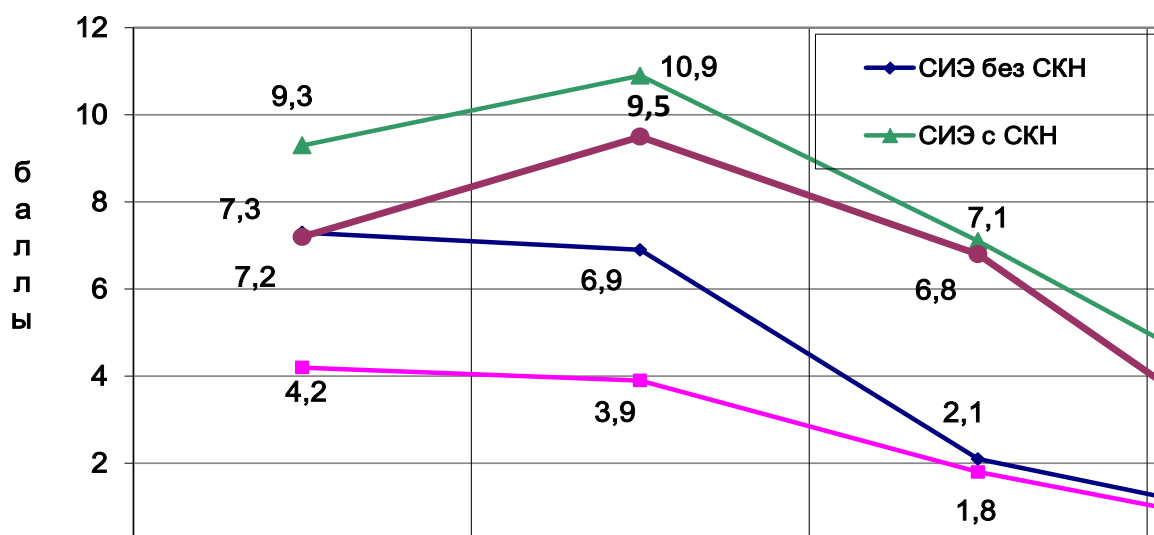
У пациентов со СП и ИП синдромом кишечной недостаточности, развивался также за 1-2 сут от начала заболевания, наиболее ярко проявлялся до операции и в 1-4 сут после операции, а положительная тенденция начинала отмечаться также лишь на 7-10 сут после операции.

Учитывая тесную связь частоты развития СКН с формой острого панкреатита, можно заключить, что развитие СКН напрямую зависит от вовлечения в патологический процесс брыжейки тонкой и/или толстой кишок, за счет ее ферментативной имбибиции и распространения некротических процессов. Оперативное лечение вне зависимости от метода (лапароскопия или лапаротомия), крайне негативно сказывалось на функциях тонкой кишки и у 20-26,7% больных приводило к развитию СКН, а у больных с уже имеющимся СКН к углублению нарушений функций тонкой кишки.

При всех равных прочих вариантах течения острого панкреатита, СИЭ у пациентов с СКН в среднем повышался на  $16,3 \pm 1,9\%$  ( $P < 0,05$ ), по сравнению с больными без СКН. Так у пациентов параллельно с клинико-инструментальной верификацией СКН, концентрация СМП в крови возрастала на  $15,2 \pm 1,3\%$  ( $P < 0,05$ ), а продуктов ПОЛ на  $16,1 \pm 1,5\%$  ( $P < 0,05$ ). Отмечалось снижение на  $18 \pm 1,7\%$  ( $P < 0,05$ ) уровня супероксиддисмутазы, что дополнительно выражено нарушало баланс регуляционной системы оксиданты-антиоксиданты, О/Аотн увеличивалось на  $23 \pm 3,1\%$  ( $P < 0,05$ ). Показатели проницаемости эритроцитарных мембран для различных токсинов и ССЭ становились выше на  $17 \pm 1,6\%$  ( $P < 0,05$ ).

Интегральная и количественная оценка острых функциональных нарушений по упрощенной шкале SAPS (J. Le Gall и соавт., 1993) имеет тесные корреляционные связи с показателями эндотоксикоза (рис.3).

**Рис. 3. Динамика показателей СИЭ и SAPS у больных с острым панкреатитом (без СКН - 105; с СКН - 77)**



У больных с СКН, по сравнению с пациентами без СКН, по всем позициям гемостазиологического профиля наблюдались явления выраженной гиперкоагуляции ( $P < 0,05$ ). Это происходило вследствие резкого снижения уровня антитромбина-III ( $P < 0,05$ ), значительной активации тромбоцитарного звена гемостаза ( $P < 0,05$ ) и сохраняющейся депрессии фибринолиза. Такая картина свертывающей и противосвертывающей систем крови соответствовала Ia стадии ДВС-синдрома.

При этом у 12(21,8%) наиболее тяжелых больных с СКН, напротив, отмечалось снижение свертывающей способности крови ( $P < 0,05$ ), за счет резкого уменьшения содержания в крови протромбинового комплекса, гипофибриногенемии (вследствие выраженного его потребления), истощения антитромбина-III, сладж-синдромом, высокой фибринолитической активности крови и большого содержания ПДФ ( $P < 0,05$ ). Данные изменения в гемостазиологическом профиле расценивались, как соответствующие II стадии ДВС-синдрома.

Развитие коагулологических нарушений и особенно ДВС-синдрома в значительной степени нарушает микроциркуляцию в паренхиматозных органах и в первую очередь в легких, что значительно снижает возможности газообмена [Вацеба, Р.Е. 2007; Карандин В.И., 2009; Гринев М.В., 2010; Варналина Н.В., 2011; Fortunato F., 2008; Mittal A., 2011].

#### **Обоснование роли кишечника в потенцировании системного эндотоксикоза при остром панкреатите**

Результаты экспериментальных и клинических исследований показали, что включение тонкой кишки в порочный круг эндотоксикоза и коагулологических нарушений при остром панкреатите происходило уже в первые сутки от начала заболевания. В тонкой кишке вследствие нарушения моторно-эвакуаторной функции изменялся спектр резидентной микрофлоры. Липополисахариды, содержащиеся в эндотоксиновом комплексе патологически измененной внутрипросветной микрофлоры, являлись пусковым моментом активации процессов свободнорадикального окисления липидов [Коновалов Е.П., 2000; Березкин И.М., 2008; Noque R, 2011]. Образованный супероксид участвовал в разрушении мембран энтероцитов слизистого слоя, тем самым вызывал нарушение ее целостности, т.е. формировалась острая кишечная недостаточность. В результате гибели покровного эпителия слизистой кишечника, наступала массивная резорбция внутрикишечных токсинов в портальный кровоток и кишечный лимфатический коллектор. Внутрикишечные эндотоксины и супероксиды вызывали гибель эндотелиоцитов сосудов стенки кишки и ее брыжейки, при этом выделялся тканевой тромбопластин [Баркаган З.С. 1988], который в крови, оттекающей от кишечника, активировал

плазменные факторы свертывания крови, блокировал процессы фибринолиза и значительно повышал спонтанную агрегацию тромбоцитов, что приводило к коагулологическим нарушениям соответствующим ДВС-синдрому. Блокада микроциркуляторного русла усугубляла процессы ПОЛ в тканях. Полученные данные свидетельствуют о значительной роли СКН в потенцировании не только системного эндотоксикоза при остром панкреатите, но и серьезных коагулологических нарушений.

У больных с ОПОФ с СКН, даже после обрыва острого приступа, а у пациентов с тяжелым деструктивным панкреонекрозом после санации брюшной полости, сальниковой сумки, забрюшинного пространства, активного дренирования и массивной антибактериальной терапии, системный эндотоксикоз и коагулологические нарушения в течение 1-4 сут продолжали «поддерживаться» поступлением большого количества продуктов дисметаболизма и активаторов свертывания из пораженной тонкой кишки. Это значительно усугубляло системный эндотоксикоз и приводило к генерализации грубых изменений свертывания и противосвертывания, соответственно к нарушению адаптационных возможностей органов функциональной детоксикации, в том числе, в значительной степени легких.

#### **Диагностика и прогнозирование синдрома кишечной недостаточности.**

Уверенно судить о развитии СКН возможно лишь, когда его клиническая картина, данные ЭГЭГ и УЗИ тонкой кишки, в динамике одновременно свидетельствуют о вовлечении ее в патологический процесс. При этом простое микроскопическое исследование кала позволяет с полной уверенностью говорить о развитии СКН, так как обнаруживает «материальное» подтверждение его развития – большое количество групп клеток цилиндрического эпителия слизистой кишки, погибших и отторгнутых в ее просвет [Пат. №2545449, автор Климович И.Н., Левченко С.А., Маскин С.С. и др.]. Преимуществом микроскопического исследования кала для диагностики СКН является легкая воспроизводимость и возможность тиражирования в любой современной клинической лаборатории.

Учитывая определенные сложности в ранней диагностике СКН у больных с острым панкреатитом, считаем чрезвычайно важным выделение групп больных с повышенным риском развития СКН и разработки прогностического индекса ( $P_{\text{п}}$ ).

Предложенный нами прогностический индекс вычисляется по следующей формуле:  $P_{\text{п}} = K + Q + R + F + J + S$ , где каждый фактор оценивался в баллах относительно других факторов методом экспертной оценки:

K – это форма острого панкреатита (ОПОФ – 1 балл; СП – 2 балла; ИП – 3 балла);



Q – оперативное лечение – 3 балла;  
 R – показатели электрогастроэнтерографии (СМЭС < 4 мкВ) – 3 балла;  
 Y – данные УЗИ тонкой кишки (отсутствие или резкое угнетение перистальтики, депонирование в ней жидкости и газа, утолщение стенки кишки) – 2 балла;

J – операции на ЖКТ в анамнезе (резекция желудка, резекция участка тонкой и/или толстой кишки, толсто-тонкокишечные анастомозы) - 2 балла;

F – хронические заболевания ЖКТ (гастрит, энтерит, колит, дисбактериоз II-IV степени тяжести) – 1 балл.

Исходя из клинико-инструментальных данных мы различали три степени прогностического индекса. Прогностический индекс I степени находится в пределах 3–5 баллов, II – в пределах 6–9 баллов, III – от 10 баллов и выше.

При  $P_{г}$  I ст. СКН развился лишь у 4(26,7%) больных, у пациентов с  $P_{г}$  II ст. в 15(83,3%) случаях и у больных с  $P_{г}$  III ст. в 7(100%). Расчет  $P_{г}$  служил основанием для проведения превентивного лечения СКН.

**Синдром кишечной недостаточности и потенцированный им эндотоксикоз, как звено в многостороннем этиопатогенезе плевропульмональных осложнений при остром панкреатите.**

Плевропульмональные осложнения сопровождали течение заболевания в 75(41,2%) случаях (табл.5). Для уточнения патогенетической связи плевро-

Таблица 5

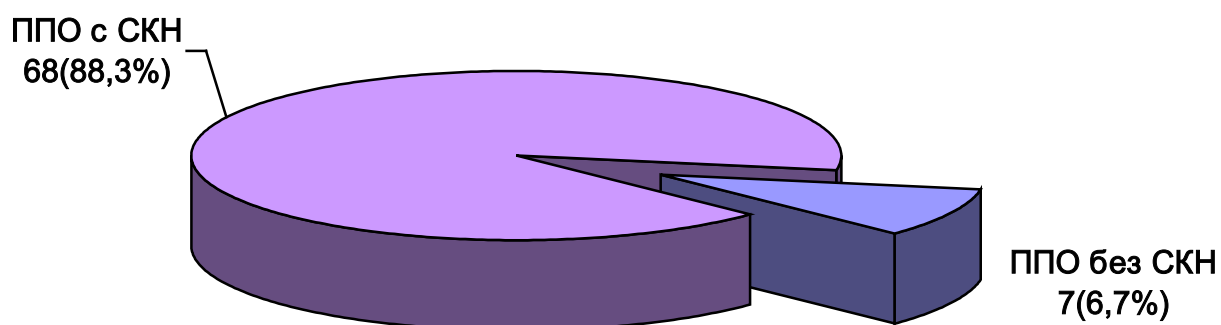
Частота развития плевропульмональных осложнений у больных с острым панкреатитом (n-182)

ППО	Больные с ППО (n-182)	Острый панкреатит		
		ОПОФ (n-99)	СП (n-48)	ИП (n-35)
1. Бронхоспазм с ателектазами	36(19,8%)	10(10,1%)	14(29,2%)	12(34,3%)
2. Плевральный выпот	37(20,3%)	9(9,1%)	15(31,1%)	13(37,1%)
3. ОРДС	2(1,1%)	-	-	2(5,7%)
<b>Всего:</b>	<b>75(41,2%)</b>	<b>19(19,2%)</b>	<b>29(60,4%)</b>	<b>27(77,1%)</b>

пульмональных осложнений и СКН, нами были выделены отдельно больные с плевропульмональными осложнениями, развившимися у пациентов с СКН и без СКН (рис.4). ППО достоверно чаще встречаются у больных с СКН. Так из 105 больных без СКН лишь у 7(6,7%) развились ППО, при этом из 77 пациентов с СКН плевропульмональные осложнения сформировались в 68(88,3%) случаях.

Биохимическое и микроскопическое исследование плевральной жидкости достоверно ( $P<0,05$ ) показали, что более глубокие патологические измене-

**Рис.4. Частота развития ППО в зависимости от наличия СКН (всего больных – 182; с СКН – 77; без СКН – 105)**



нения в плевральном выпоте практически по всем показателям встретились у пациентов с СКН (табл.6).

Таблица 6

**Исследование плеврального выпота у больных с острым панкреатитом**

Показатели	без СКН (n-11)	с СКН (n-33)
Амилаза, Ед/л	732±87	804±62
Белок, г/л	32±4	43±6
Глюкоза, ммоль/л	3,5±0,5	4,6±0,6
Лейкоциты (палочк.нейтрофилы), %	9±2	16±2 *
Эритроциты (в 1 мл)	6200±100	14500±160 *
Среднемолекулярные пептиды, усл.ед.	0,29±0,03	0,41±0,03 *
Диеновые конъюгаты, ммоль/л	95,8±7	134,3±11 *
Супероксиддисмутаза, мкг/мл	26,1±2	18,2±2 *
О/Аотн, усл.ед	2,99±0,3	4,12±0,2 *

Примечание: \* - достоверные различия с показателями полученными у больных без СКН и с СКН (P<0,05);

Параллельный мониторинг количественных и хронологических связей между больными с острым панкреатитом, сопровождающимся СКН и ППО (табл.7), показал, что развитие СКН на 18-32 ч опережало формирование ППО. За этот период времени чрезвычайно токсичные продукты жизнедеятельности изменившейся внутрипросветной микрофлоры тонкой кишки, с

Таблица 7

**Мониторинг количественных и хронологических связей между больными с острым панкреатитом с СКН и ППО**

Кол-во больных с данными осложнениями на этот период времени	Время развития осложнений /СКН и ППО/ с момента заболевания (в часах)											
	8 ч	14 ч	20 ч	26 ч	32 ч	38 ч	44 ч	50 ч	56 ч	62 ч	68 ч	74 ч
Кол-во больных с СКН (n-77)			<u>8</u> 21%	<u>26</u> 37%	<u>32</u> 43%	<u>70</u> 93%	<u>77</u> 100%	<u>77</u> 100%	<u>77</u> 100%	<u>77</u> 100%	<u>77</u> 100%	<u>77</u> 100%
Кол-во больных с ППО (n-75)						<u>12</u> 16%	<u>22</u> 29%	<u>46</u> 61%	<u>54</u> 72%	<u>69</u> 92%	<u>71</u> 94%	<u>74</u> 98%

током крови (к тому же несущей в себе грубые коагулологические нарушения) в портальный кровоток, а части ее с током по забрюшинным портокавальным анастомозам, как и токсической лимфы из кишечного лимфатического коллектора посредством грудного лимфатического протока, напрямую попадают в малый круг кровообращения, минуя печень (основной орган функциональной детоксикации), и ускоряют срыв компенсаторных возможностей легких. К тому же парез кишечника при СКН приводит к «компаратмент-синдрому», который за счет поднятия диафрагмы, уменьшает жизненную емкость легких и служит одним из дополнительных триггеров запуска формирования ППО (Абакумов М.М., 2003; Амонов Ш.Ш., 2006; Вацеба Р.Е. 2007; Киров М.Ю., 2010; Trikudanathan G., 2014).

### **Лечение и профилактика синдрома кишечной недостаточности и плевропульмональных осложнений у больных с острым панкреатитом.**

Новые сведения о негативной роли СКН в патогенезе эндотоксикоза при остром панкреатите и их связи с повреждением легких, определяют стратегию его лечения на своевременной и комплексной реализации трех основных моментов: нормализации моторно-эвакуаторной функции кишечника и внутрипросветной микробной флоры, коррекции коагулологических нарушений:

1. Профилактику и лечение СКН начинали проводить при помощи пре-сакральной многокомпонентной новокаиновой блокады (ПМНБ) [Пат. №2269345, автор Климович И.Н. и др.]. Для приготовления раствора для блокады в стерильных условиях во флакон с 200 мл – 0,25% раствора новокаина добавляли 1,0 гр антибиотика (цефобид или фортум) и 40 мг клексана.

ПМНБ выполнялись на фоне относительной компенсации витальных функций организма. Пациентам с ОПОФ блокады осуществлялись сразу в день поступления, однократно, далее ежедневно, вплоть до обрыва острого приступа, обычно 1-3 блокады. У больных со СП и ИП до операции 1-2 блокады, после операции, также 1-2 блокады. Блокада способствовала повышению моторно-эвакуаторной функции кишечника, улучшала микроциркуляцию брыжейки и стенки кишки, достигалась региональная профилактика процесса диссеминированного тромбообразования и энтерогенных гнойно-септических осложнений.

2. У больных основной группы не ранее, чем на 2-е сут от начала лечения, после промывания желудка, профилактику и лечение СКН начинали с введения по зонду стимулятора моторики ЖКТ - цизаприда (30 мг х 4 раза в день). Действие препарата связано со стимуляцией ацетилхолина и серотонина в нейронах мышечных (ауэрбаховских) сплетений пищеварительного тракта на всем его протяжении. Эффективность цизаприда значительно выше

гастродуоденокинетиков действующих на допаминовые рецепторы [Тропская Н.С.. 2009].

3. У больных с ОПОФ после обрыва острого приступа, а у пациентов с тяжелыми деструктивными формами острого панкреатита на 3-4 сут после операции (убедившись в купировании процессов панкреонекроза) пероральное кормление начинали с приема Эубикора, по 6 г 3 раза в день (1 пакетик - порошок 3 г). Эубикор (за счет пищевых волокон) эффективно стимулирует моторно-эвакуаторную функцию кишечника и за счет штамма лечебных дрожжей предотвращает развитие дисбактериоза у больных получающих антибиотики [Гриневич В.Б., 2009; Бутова Е.Н., 2010].

4. Параллельно больные получали пробиотики: Линекс и Хилак-форте в стандартных дозировках.

5. Больные с уже имеющимся СКН дополнительно получали Бактистатин по 8 капсул в сутки. Лечебное действие споровых препаратов (род *Bacillus*) обусловлено их выраженными антагонистическими свойствами против широкого спектра патогенных и условно-патогенных бактерий, в том числе протеев, стафилококков и плесневых грибов рода *Candida*. Бактистатин содержит сорбент, комплекс ферментов, стимулирующих пищеварение и способствующих лучшему усвоению и всасыванию нутриентов, обладает протеолитическим и фибринолитическим действием.

6. Кормление питательными смесями начинали спустя сутки после приема Эубикора, использовали различные смеси (Берламин модуляр, Vivonex TEN®, Пептамен и др.) порциями по 100-150 мл (4-6 раз в сут) до 1000 мл в сут, на фоне применения ферментов, из которых предпочтение отдавали - креону. Считали возможным сразу проводить пероральное питание, так как на фоне применения М-холиноблокаторов и H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов - происходит медикаментозная блокада гастропанкреатической стимуляции [Kirchheiner J., 2009].

8. У 18(48,6%) больных из 37 с наружным дренированием желчных путей, сопровождающимся желчепотерей свыше 300,0 мл в сут, в комплекс лечения включали холесорбцию, которая устраняла отрицательные последствия безвозвратной желчепотери (в первую очередь для резидентной микрофлоры кишечника). Сорбция желчи проводилась в течении 2-4 сут с реинфузией до 30-40% оттекающей по дренажу желчи.

9. Для коррекции гемокоагулологических нарушений дополнительно применяли компламин и пентоксифиллин.

На основании наших исследований в группе больных повышенного риска развития СКН или с уже имеющимся СКН (табл.8), составлен алгоритм лечебно-профилактических мероприятий, который наиболее суще-

Схема лечения СКН у больных с острым панкреатитом

Острый панкреатит	Методы профилактики и лечения СКН	
<b>ОПОФ</b>	При поступлении	После обрыва острого приступа
	1. Стимуляторы моторики ЖКТ (Цизаприд); 2. ПМНБ (1-2 блокады); 3. Ангиолитики и антиагреганты (компламин, пентоксифиллин).	1. Стимуляторы моторики ЖКТ (Цизаприд); 2. ПМНБ (1 блокада); 3. Ранняя нутритивная поддержка питательным смесями с Эубикором (пищевые волокна); 4. Пробиотики (линекс, хилак-форте); 5. Бактистатин; 6. Ангиолитики и антиагреганты (компламин, пентоксифиллин).
<b>СП</b>	До операции	После операции
	1. Стимуляторы моторики ЖКТ (Цизаприд); 2. ПМНБ (1-2 блокады) 3. Ангиолитики и антиагреганты.	1. Стимуляторы моторики ЖКТ (Цизаприд); 2. ПМНБ (1 блокада); 3. Ранняя нутритивная поддержка питательным смесями с Эубикором (пищевые волокна) 4. Пробиотики (линекс, хилак-форте); 5. Бактистатин; 6. Ангиолитики и антиагреганты; 7. Холесорбция.
<b>ИП</b>	До операции	После операции
	1. Стимуляторы моторики ЖКТ (Цизаприд); 2. ПМНБ (1-2 блокады) 3. Свежезамороженная плазма 4. Ангиолитики и антиагреганты.	1. Стимуляторы моторики ЖКТ (Цизаприд); 2. ПМНБ (1-2 блокады) 3. Ранняя нутритивная поддержка питательным смесями с Эубикором (пищевые волокна) 4. Пробиотики (линекс, хилак-форте); 5. Бактистатин; 6. Ангиолитики и антиагреганты; 7. Холесорбция.

ственно влиял на функциональное состояние кишечника, его микробиоценоз и процессы гемокоагуляции.

Предложенная схема профилактики СКН позволила в процессе лечения уменьшить его формирование на 24,5%, а схема лечения увеличила на 36,4% раннее (на 2-3 сут) купирование сформировавшегося при поступлении СКН (табл.9, 10). После курирования СКН уровень эндотоксикоза в венозной крови снижался на  $16,9 \pm 3,5\%$  ( $P < 0,05$ ).

В нашей работе приведены результаты лечения таких осложнений, как плевральный выпот, бронхоспазм с дольковыми и/или дисковидными ателектазами, клинически проявляющимися дыхательной недостаточностью I ст., т.е. осложнений, с которыми больные могут находиться в общехирургическом отделении.

Основную группу и группу сравнения представляли те же больные с

Таблица 9

## Результаты профилактики СКН у больных с острым панкреатитом

Формы острого панкреатита	Количество больных из группы риска	
	при поступлении/до операции с высоким риском	в процессе лечения/после операции с СКН
<b>Основная группа (n-42)</b>		
<b>ОПОФ</b> с P <sub>г</sub> I-III ст.	18	8(44,4%)
<b>СП</b> с P <sub>г</sub> I-III ст.	13	5(38,5%)
<b>ИП</b> с P <sub>г</sub> I-III ст.	11	4(36,4%)
<b>Всего:</b>	42	17(40,5%)
<b>Группа сравнения (n-40)</b>		
<b>ОПОФ</b> с P <sub>г</sub> I-III ст.	16	14(87,5%)
<b>СП</b> с P <sub>г</sub> I-III ст.	13	7(53,8%)
<b>ИП</b> с P <sub>г</sub> I-III ст.	11	5(45,5%)
<b>Всего:</b>	40	26(65%)

Примечание: 1. при ОПОФ больные с высоким риском развития СКН разделены «при поступлении», а развитие СКН отмечено в графе «в процессе лечения»; 2. у больных с деструктивными формами с высоким риском развития СКН через дефис на «до операции» и «после операции».

Таблица 10

## Результаты лечения СКН у больных острым панкреатитом (5-6 сут)

Формы острого панкреатита	Количество больных с СКН	
	при поступлении/до операции	в процессе лечения/ после операции (5-6 сут)
<b>Основная группа (n-33)</b>		
<b>ОПОФ</b> с СКН	6	3(50%)
<b>СП</b> с СКН	13	8(61,5%)
<b>ИП</b> с СКН	14	10(71,4%)
<b>Всего:</b>	33	21(63,6%)
<b>Группа сравнения (n-51)</b>		
<b>ОПОФ</b> с СКН	8	8(100%)
<b>СП</b> с СКН	23	23(100%)
<b>ИП</b> с СКН	20	20(100%)
<b>Всего:</b>	51	51(100%)

Примечание: 1. при ОПОФ больные с СКН разделены «при поступлении» и «в процессе лечения»; 2. у больных с деструктивными формами с СКН через дефис на «до операции» и «после операции».

острым панкреатитом, что принимали участие в исследовании по профилактике и лечению СКН (табл.11). ППО в основной группе встретились в 47(62,7%), в группе сравнения у 70(76,9%) больных. В основной группе больных при сопоставлении с группой сравнения, вследствие лишь профилактики и лечения СКН удалось на 14,2% снизить количество случаев развития ППО, так у пациентов с ОПОФ на 22,6%, со СП на 9,7% и с ИП на 2%.

Больным из основной группы в дополнение к стандартной схеме терапии перечисленных выше ППО, были подключены разработанные нами ме-

Таблица 11

Частота встречаемости и характеристика плевропульмональных осложнений у больных с острым панкреатитом из основной группы и группы сравнения

Плевропульмональные осложнения	Кол-во больных с ППО	Формы острого панкреатита		
		ОПОФ (n-28)	СП (n-24)	ИП (n-23)
<b>Основная группа (n-75)</b>				
		ОПОФ (n-28)	СП (n-24)	ИП (n-23)
Бронхоспазм с ателектазами легкого	19(40,4%)	4(40%)	7(41,2%)	8(40%)
Плевральный выпот	28(59,6%)	6(60%)	10(58,8%)	12(60%)
ОРДС	-	-	-	-
<b>Всего</b>	<b>47(62,7%)</b>	<b>10(35,7%)</b>	<b>17(70,8%)</b>	<b>20(86,9%)</b>
<b>Группа сравнения (n-91)</b>				
		ОПОФ (n-24)	СП (n-36)	ИП (n-31)
1. Бронхоспазм с ателектазами легкого	30(42,9%)	6(42,9%)	13(44,8%)	11(40,7%)
2. Плевральный выпот	38(54,3%)	8(57,1%)	16(55,2%)	14(51,8%)
3. ОРДС	2(2,8%)	-	-	2(7,4%)
<b>Всего</b>	<b>70(76,9%)</b>	<b>14(58,3%)</b>	<b>29(80,5%)</b>	<b>27(87,1%)</b>

роприятия по их лечению.

У 28(61,6%) больных из основной группы осложненных плевральным выпотом (объемом 200 мл и более), выполнялась пункция плевральной полости, эвакуировался выпот, затем через эту же иглу последовательно вводилось 20 000 ед контрикала на 20 мл воды для инъекций и 300 мг мексидола на 10 мл физиологического раствора (Пат. № 2286783, автор Климович И.Н. и др.). Ингибитор протеаз - контрикал и синтетический ингибитор свободнорадикальных процессов (мембранопротектор) - мексидол, снижает в плевральной полости уровень протеолитических ферментов ПЖ (амилаза и т.п.), калликреина и продуктов ПОЛ. Это снимает эндотоксический бронхоспастический эффект и спазм легочных вен, обуславливает снижение давления в легочной артерии и уменьшает объем внутрилегочного шунтирования, тем самым достоверно ( $P < 0,05$ ) улучшает вентиляционно-перфузионные отношения в легких. Введенный поликомпонентный лекарственный раствор имеет длительное терапевтическое действие – не менее 24 часов.

Способ зарекомендовал себя высокоэффективным, дешевым и легким в исполнении. Наблюдения показали, что лишь у 5(17,8%) больных случился рецидив плеврита, который потребовал повторной пункции плевральной полости с удалением выпота и повторным введением поликомпонентного лекарственного раствора.

19(40,4%) больным осложненным бронхоспазмом с дольковыми ате-

лектазами, дополнительно выполняли ингаляции аэрозолем «Ингакорт (Flunisolide)», содержащим в одной впрыскиваемой дозе 250 мкг флунизолида хемигидрата /глюкокортикоид/ (Приоритетная справка №2013106607, автор Климович И.Н. и др.). Ингаляции проводили 4 раза в сутки с равным промежутком времени между ингаляциями не менее двух суток. Флунизолид хемигидрат за счет выраженного местного противовоспалительного эффекта снимает воспалительный отек со слизистого и подслизистого слоев бронхов и бронхиол, а за счет способности восстанавливать реакцию на бронхолитики уменьшается бронхоспазм. Как следствие, предотвращается формирование или существенно снижается объем базальных дольковых ателектазов в легких, что в итоге достоверно ( $P < 0,05$ ) улучшает вентиляционно-перфузионные отношения в них. Из основной группы лишь у 4(21,1%) больных не было получено достоверного эффекта после ингаляций, в группе сравнения у 14(46,7%).

Полученные новые сведения о роли СКН в патогенезе эндотоксикоза при остром панкреатите, дали возможность разработать алгоритм прогнозирования, профилактики, ранней диагностики и лечения СКН. Это дало возможность у 59,5% больных из основной группы с высоким риском развития СКН, предотвратить его развитие (в группе сравнения в 35% случаев), снизить общую летальность на 7,7% (в основной группе 18,7% и в группе сравнения 26,4%), а летальность связанную с СКН на 13,2% (в основной группе 78,5% и в группе сравнения 91,7%).

Профилактика и лечение СКН позволили на 14,2% уменьшить развитие ППО у больных острым панкреатитом (в основной группе 62,7% и в группе сравнения 76,9%). Применение новых способов коррекции ППО позволили в 82,2% случаев (в группе сравнения в 65,8%) ограничиться одной эвакуацией плеврального выпота и у 78,9% больных уверенно купировать бронхоспазм с дольковыми ателектазами (в группе сравнения в 43,3%).

### **Выводы**

1. У экспериментальных животных с развитием морфоструктурных изменений в стенке тонкой кишки в крови, отекающей от кишечника, начинают наблюдаться достоверно более высокий уровень эндотоксикоза и коагулологических нарушений, по сравнению с периферической венозной кровью. Поступление токсической крови от кишечника в портальный кровоток, в том числе части ее по забрюшинным порто-кавальным анастомозам напрямую в малый круг кровообращения (минуя печень), ускоряют появление грубых морфоструктурных изменений в легких.

2. Клинические исследования полностью подтвердили данные полученные в эксперименте и также свидетельствовали о значительной негатив-



ной роли СКН в углублении системного эндотоксикоза и коагулологических нарушений.

3. СКН развился у больных с ОПОФ в 22,2% случаев, у пациентов со СП в 62,5% и с ИП в 71,4%. У больных с ОПОФ СКН развивается на 1-2 сут от начала заболевания, наиболее ярко проявляется на 3-4 сут, а положительная тенденция отмечается через 2-3 сут после купирования приступа острого панкреатита. У пациентов со СП и ИП, СКН развивается на 1-2 сут от начала заболевания, манифестирует до операции и в 1-6 сут после операции, а положительная тенденция начинает отмечаться на 7-10 сут после операции.

4. В плане диагностики СКН наиболее высокой чувствительностью, специфичностью и общей точностью обладает микроскопия кала (большое количество групп слущенных клеток цилиндрического эпителия слизистой кишечника). Разработанный прогностический индекс ( $P_{г}$ ) позволяет четко выделить группы больных с повышенным риском развития СКН и своевременно проводить адекватные профилактические мероприятия.

5. Плевропульмональные осложнения встретились у пациентов с ОПОФ в 19,2% случаев, со СП в 60,4% и с ИП в 77,1%. СКН в 88,3% случаев не только сопровождает различные ППО, но и на 18-32 часа опережает их развитие, что также как и в эксперименте, подтверждает патогенетическую связь СКН с формированием ППО

6. У больных с острым панкреатитом профилактика и лечение СКН в первую очередь направлены на коррекцию моторно-эвакуаторных функций кишечника и его внутрипросветной микрофлоры. Лечебное голодание способствует пролонгации СКН.

7. Профилактика ППО базируется на основе уточненных сведений о негативной роли СКН в патогенезе патологических изменений в легких и плевре при остром панкреатите, а лечение на разработанных новых подходах к коррекции бронхоспазма с дольковыми и/или дисковидными ателектазами и плевральными выпотами.

8. Профилактика и лечение СКН у больных с острым панкреатитом, дали возможность предотвратить развитие СКН в группе высокого риска на 24,5%, снизить общую летальность на 7,7%, а летальность связанную с СКН на 13,2%. Профилактика и лечение СКН позволили снизить количество больных с ППО на 14,2%.

### **Практические рекомендации**

1. Для ранней диагностики СКН необходимо выполнять в динамике микроскопическое исследование кала (большое количество групп клеток слущенного цилиндрического эпителия слизистой кишечника).

2. Использовать разработанный прогностический индекс ( $P_{pi}$ ) для выделения больных с повышенным риском развития СКН.

3. У больных с высоким риском развития СКН или с уже имеющимся СКН при поступлении, следует выполнять: 1) 1-3 раза многокомпонентную пресакральную новокаиновую блокаду (р-р новокаина 0,25% - 200 мл + антибиотик + 40 мг клексана); 2) у пациентов с ОПОФ после медикаментозного обрыва острого приступа, а у больных со СП и ИП на 3-4 сут после операции проводить стимуляцию моторики ЖКТ пероральным введением Цизаприда; 3) пероральное питание начинать с приема пищевых волокон в составе Эубикора и лишь спустя сутки подключать питательные смеси; 4) параллельно осуществлять пероральный прием бактистатина и пробиотиков (линекс и хилак-форте); 5) у пациентов с холецистостомой или наружным дренированием холедоха, сопровождающимися потерей желчи свыше 300 мл в сутки, следует проводить холесорбцию с возвратом желчи перорально объемом до 40%.

4. Для коррекции гемокоагулологических нарушений дополнительно применять компламин и пентоксифиллин.

5. У больных с плевральным выпотом после эвакуации жидкости в плевральную полость последовательно вводить 20 000 ед контрикала на 20 мл воды для инъекций и 300 мг мексидола на 10 мл физиологического раствора.

6. У пациентов с бронхоспазмом осложненным дольковыми и/или дисквидными ателектазами дополнительно применять ингаляции аэрозолями содержащими глюкокортикоиды (Ингакорт «Flunisolide» или его аналоги), 4 раза в сутки с равным промежутком времени между ингаляциями не менее двух суток.

#### **Список опубликованных работ по теме диссертации**

1. Левченко С.А. Особенности развития и лечения плевропульмональных осложнений у больных с острым панкреатитом. XVII Региональная конф. молодых исследователей Волгоградской области. Сборник докладов. – 2012. – С.215-216.

2. Климович И.Н., Жидовинов Г.И., Маскин С.С., Левченко С.А., Климович К.И. Новое в лечении панкреатогенных плевритов. Всеросс. конф. с межд. участием «Актуальные вопросы неотложной хирургической гастроэнтерологии». – Геленджик. – 2012. – С.51.

3. Климович И.Н., Маскин С.С., Левченко С.А. Гольбайх В.А., Матюхин В.В. Интестиногенный компонент в патогенезе плевропульмональных осложнений у больных с острым панкреатитом. Всеросс. научн. практ. конф. (VII Успенские чтения). – Тверь, 2012. – С.72.

4. Климович И.Н., Левченко С.А., Маскин С.С., Морщинин С.Н. Новые

подходы в лечении плевропульмональных осложнений у больных острым панкреатитом. III съезд хирургов ЮГА России. Материалы съезда. Астрахань. – 2013. – С.46-47.

5. Левченко С.А. Синдром кишечной недостаточности в патогенезе системного эндотоксикоза и коагулологических нарушений у больных с abortивными формами острого панкреатита. Специальный выпуск «Вестник Российского государственного медицинского университета». Материалы IX Международной (IX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конф. студентов и молодых ученых. Москва. – 2014. – С.282-283.

6. Климович И.Н., Маскин С.С., Левченко С.А., Иголкина Л.А. Синдром кишечной недостаточности в патогенезе эндотоксикоза при остром панкреатите. Вестник «ВолгГМУ» - 2014. №2. – С.35-38.

7. Климович И.Н., Маскин С.С., Левченко С.А., Иголкина Л.А. Профилактика и лечение синдрома кишечной недостаточности у больных с острым панкреатитом. Межрегионарная научн. практ. конф. хирургов с межд. участием и выездным заседанием № 130 КНМОХ. Анапа. – 2014. – С. 208-210.

8. Климович И.Н., Маскин С.С., Левченко С.А., Иголкина Л.А., Александров В.В., Земляков Д.С. Профилактика и лечение синдрома кишечной недостаточности как предиктора инфицирования поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки при остром панкреатите. Материалы «Санкт-Петербургский Септический Форум». Приложение к журналу «Инфекции в хирургии». - 2014. – С.72-73.

9. Климович И.Н., Маскин С.С., Левченко С.А., Земляков Д.С., Александров В.В. Диагностика и лечение синдрома кишечной недостаточности у больных с острым панкреатитом (обзор). «Современные проблемы науки и образования». – 2014. – № 5; URL: [www.science-education.ru/119-15013](http://www.science-education.ru/119-15013).

10. Гольбрайх В.А. Маскин С.С., Фетисов Н.И., Матюхин В.В., Л.А. Иголкина, С.А. Петренко, Д.С. Земляков, Левченко С.А. Диагностические возможности компьютерной томографии и УЗИ при панкреонекрозе (обзор литературы). Воронеж. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. VII, №4. – 2014. – С.431-437.

11. Климович И.Н., Маскин С.С., Левченко С.А., Александров В.В., Иголкина Л.А. Факторы риска развития синдрома кишечной недостаточности при остром панкреатите. Всеросс. конф. с межд. участием «Ошибки и осложнения хирургической гастроэнтерологии». Геленджик. - 2014. - С.68.

12. Климович И.Н., Маскин С.С., Левченко С.А., Александров В.В., Иголкина Л.А. Место синдрома кишечной недостаточности в патогенезе системного эндотоксикоза при остром панкреатите. Всеросс. конф. с межд. участием «Ошибки и осложнения хирургической гастроэнтерологии». Гелендж-

жик. - 2014. - С.69.

13. Левченко С.А., Кочетков Ф.В. Способ диагностики синдрома кишечной недостаточности у больных с abortивными формами острого панкреатита. 73-я открытая научн.-практ. конф. молодых ученых и студентов ВолгГМУ с межд. участием "Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины", посвященной 80-летию ВолгГМУ. Материалы конф. – 2015. – С.75-78.

14. Климович И.Н., Маскин С.С., Левченко С.А., Александров В.В., Иголкина Л.А. Способ диагностики синдрома кишечной недостаточности у больных с abortивными формами острого панкреатита. Пленум Правления Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Самара. – 2015. – С.98-99.

15. Климович И.Н., Маскин С.С., Левченко С.А., Александров В.В., Иголкина Л.А. Синдром кишечной недостаточности у больных с острым панкреатитом и способы его коррекции. Пленума Правления Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. - Самара. - 2015. – 104-106.

16. Пат. 2547578 РФ, МПК, G01N 33/48. «Способ диагностики развития синдрома кишечной недостаточности у больных с abortивными формами острого панкреатита» /И.Н. Климович, С.А. Левченко, С.С. Маскин, Л.А. Иголкина. - опубл. 10.04.2015. – Бюл. №10.

#### Список сокращений

АПТВ	Активированное парциальное тромбопластиновое время
ИП	Инфицированный панкреонекроз
ЛИИ	Лейкоцитарный индекс интоксикации
О/Аотн.	Оксидантно-антиоксидантное отношение
ОПОФ	Острый панкреатит отечная форма
ПДФ	Продукты деградации фибриногена
ПЖ	Поджелудочная железа
ПМНБ	Пресакральная многокомпанентная новокаиновая блокада
ПТИ	Протромбиновый индекс
ПОЛ	Перекисное окисление липидов
ППО	Плевропульмональные осложнения
СИЭ	Суммарный индекс эндотоксикоза
СКН	Синдром кишечной недостаточности
СМП	Среднемолекулярные пептиды
СМЭС	Суммарная мощность электрического сигнала
СП	Стерильный панкреонекроз
ССЭ	Сорбционная способность эритроцитов
ЧДД	Частота дыхательных движений
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЭГЭГ	Электрогастроэнтерография
$P_{ti}$	Прогностический индекс

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:  
<http://www.gastroscan.ru/literature/>

60 x 84/16. Бумага офсетная. Печать трафаретная.  
Гарнитура Таймс.  
Заказ 1045 от 15.03.2015 г. Тираж 100 экз.

Изготовитель ООО «Парус-Н», ул. Таращанцев, 7.