

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ВОРОНЕЖСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ Н.Н. БУРДЕНКО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

У 15021150070

Стуликов Олег Эдуардович

**ОПТИМИЗАЦИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ  
ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМ  
ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА  
НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ  
МЕМБРАННОЙ ДЕЗИНТОКСИКАЦИИ**

14.01.20. – анестезиология и реаниматология

**Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель  
доктор медицинских наук,  
профессор  
ЛАВРЕНТЬЕВ А.А.

**ВОРОНЕЖ – 2014**

<b>СОДЕРЖАНИЕ</b>	<b>стр.</b>
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ	9
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Комплексная характеристика деструктивных форм острого панкреатита	13
1.2. Эндотоксикоз как главный фактор патогенетической агрессии при остром деструктивном панкреатите	20
1.3. Нутритивная недостаточность как следствие экспрессии эндотоксикоза при остром деструктивном панкреатите	30
1.4. Дезинтоксикационная терапия: основные методы и современное состояние проблемы	32
1.5. Эволюция применения мембранных технологий с целью реализации дезинтоксикационного воздействия на организм	37
1.6. Современные проблемы интенсивной терапии острого деструктивного панкреатита в аспекте экстракорпоральной детоксикации	42
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	49
2.1. Общая характеристика проводимых исследований	49
2.2. Комплексная оценка тяжести течения острого панкреатита	57
2.3. Комплексная оценка эндогенной интоксикации	58
2.4. Определение абсолютного количества лимфоцитов	59
2.5. Определение лейкоцитарного индекса интоксикации	59
2.6. Определение сорбционной способности эритроцитов	60
2.7. Комплексная оценка нутритивного статуса	61
2.8. Оценка антропометрических показателей нутритивного статуса	63
2.9. Статистические методы	64
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	71

3.1. Исследование влияния оптимизированной программы детоксикации на степень тяжести течения острого деструктивного панкреатита	71
3.2. Исследование влияния оптимизированной программы детоксикации на уровень эндотоксикоза при остром деструктивном панкреатите	75
3.3. Исследование влияния оптимизированной программы детоксикации на нутритивный статус пациентов с острым деструктивным панкреатитом	79
3.4. Исследование влияния оптимизированной программы детоксикации на эффективность комплексного лечения панкреонекроза	85
3.5. Исследование влияния оптимизированной программы детоксикации на процесс трансформации отечной формы тяжелого острого панкреатита в некротическую	87
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	<b>89</b>
<b>ВЫВОДЫ</b>	<b>97</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	<b>98</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ</b>	<b>99</b>
<b>ЛИТЕРАТУРА</b>	<b>120</b>

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- ✓ ВЭБ – водно-электролитный баланс
- ✓ ГКС – глюкокортикостероиды
- ✓ ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ✓ КОС – кислотно-основное состояние
- ✓ ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации
- ✓ НПВС – нестероидные противовоспалительные соединения
- ✓ ОМП – окружность мышц плеча
- ✓ ОП – окружность плеча
- ✓ ОПН – острая почечная недостаточность
- ✓ ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ✓ РДСВ – респираторный дистресс-синдром (взрослых)
- ✓ СМП – среднемолекулярные пептиды
- ✓ ССЭ – сорбционная способность эритроцитов
- ✓ ТКЖСТ – толщина кожно-жировой складки над трицепсом

## **ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность.** Острый деструктивный панкреатит в настоящее время занимает ведущие позиции в структуре современной соматической патологии (Ивашкин В.Т., 2011). Это происходит вследствие значительной распространенности данного заболевания среди населения и высокого уровня летальности при нем (Денисов И.Н., Шевченко Ю.Л., 2003). Причинами последнего являются как декомпенсированная панкреатическая дисфункция (Губергриц Н.Б., 2012), так и высокая частота развития тяжелых осложнений (Григорьев П.Я., 2012). Таковыми осложнениями являются ферментный перитонит, синдром острого легочного повреждения, нозокомиальные пневмонии, почечно-печеночная недостаточность, инфекционно-септические процессы и др. (Костюченко А.Л., 2000). Данные патологические состояния закономерно приводят к развитию полиорганной и полисистемной несостоятельности (Костюченко М.В., 2011; Зильбер А.П., 1995). Непосредственными причинами летальности у этой категории больных являются гиповолемия, нарушение водно-электролитного баланса, гемореологии и микроциркуляции, нутритивная недостаточность и коагулопатия потребления (Ерьюхин И.А., 1995; Ивашкин В.Т., 2009). При этом одним из главных механизмов дисметаболических нарушений и основным звеном танатогенеза при панкреонекрозе является синдром эндогенной интоксикации (Костюченко А.Л., 2000; Лишов Е.В., 1999), который в значительной степени отягощает прогноз и течение заболевания (Гуревич К.Я., 1993; Алиев А.Я., 2009).

В ряде клинических ситуаций острый эндотоксикоз выполняет собственную приоритетную роль в патогенезе, истощая компенсаторные и адаптивные резервы организма (Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Марупов А.М., 2012), и снижая тем самым эффективность этиотропного и

патогенетического лечения тяжелых поражений поджелудочной железы (Григорьев П.Я., 2012).

В настоящее время решительно все пациенты с деструктивными формами панкреатита имеют клинико-лабораторные проявления синдрома эндогенной интоксикации (Ивашкин В.Т., 2008). При данной форме панкреатита эндотоксикоз обусловлен деструкцией паренхимы поджелудочной железы, массивным высвобождением цитолокализованных ферментов с последующей генерализованной мембранопатией и инициацией вторичных эндотоксических каскадов (Литвицкий П.Ф. с соавт., 2010).

Другим фактором актуализации рассматриваемой проблемы являются значительные экономические затраты, обусловленные длительными сроками пребывания больных данной нозологической группы в стационаре при перманентном обеспечении полноценного лечебно-диагностического процесса (Губергриц Н.Б., 2011).

Очевидно, что сохраняющаяся «негативная статистика» по медико-социальным показателям острого деструктивного панкреатита обусловлена все еще недостаточной эффективностью применяемых программ комплексного лечения. Вполне обоснованным предположением является то, что недостаточная эффективность комплексного лечения панкреонекроза во многом обусловлена недостаточной эффективностью входящей в его состав дезинтоксикационной терапии. По-видимому, это имеет место вследствие неадаптированности в надлежащей степени формата применения методов дезинтоксикационной терапии к профилю функционально-метаболических нарушений, специфичных для тяжелых поражений поджелудочной железы. Обоснованность данного предположения подтверждается тем, что в случае развития деструктивного панкреатита применение только традиционных методов дезинтоксикационной терапии (инфузионной коррекции, плазмафереза,

ультрафиолетового облучения аутокрови), обладающих выраженным дезинтоксикационным потенциалом, не всегда предупреждает в желаемой степени прогрессирование основного заболевания. Причиной этого может являться либо недостаточная дезинтоксикационная мощность этих методов при применении в допустимом объеме, либо наличие у них побочных эффектов, нивелирующих их позитивное воздействие на организм именно в клинической ситуации панкреонекроза (одним из многочисленных примеров является потенциальное развитие гипопроотеинемии при использовании плазмафереза).

Таким образом, оптимальными для применения при деструктивном панкреатите представляются методы дезинтоксикации, обладающие технической простотой применимости, высокой дезинтоксикационной способностью, но лишенные при этом побочных эффектов, характерных, например, для гемосорбции, плазмафереза или гиперволемической инфузии. Данные параметры выбора predispose к рассмотрению использования экстракорпоральных методик на основе мембранных (прежде всего, фильтрационных) технологий в качестве альтернативного подхода к оптимизации дезинтоксикационной терапии деструктивного панкреатита и фактора улучшения его комплексного лечения. Однако, несмотря на значительное количество публикаций результатов многочисленных исследований, посвященных применению фильтрационных методов детоксикации при тяжелом панкреатите, эффективность применения продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации в качестве экстракорпоральной монотерапии при данном заболевании в настоящее время изучена недостаточно. Множественные исследования в направлении фильтрационной детоксикации при тяжелом панкреатите (Тишков Е.А. с соавт., 2002; Капунов С.В. с соавт., 2002; Ильинский М.Е., 2012), несмотря на общий положительный характер результатов, не обеспечивают получение систематизированных

статистически значимых данных по вышеобозначенному вопросу. В особенности необходимо отметить то, что во всех доступных источниках по проведенным тематическим исследованиям практически не освещены перспективы предупреждения развития некротических форм панкреатита из его отечных форм с помощью экстракорпоральных методов дезинтоксикации в общем и с помощью методов гемофильтрации в частности. Выявленные обстоятельства детерминируют высокий уровень актуальности настоящего исследования.



## **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Повышение эффективности интенсивной терапии тяжелого острого панкреатита путем оптимизации ее дезинтоксикационного компонента на основе продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации.

## **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Оценить вклад эндотоксикоза в формирование тяжести состояния больных с деструктивными формами острого панкреатита и компенсаторные возможности оптимизированной программы дезинтоксикации.
2. Произвести анализ эффективности интенсивной терапии деструктивных форм острого панкреатита на основе комплексной оценки показателей повреждения поджелудочной железы, интегральных маркеров эндотоксикоза и трофологического статуса в условиях применения оптимизированной программы дезинтоксикации.
3. Оценить возможность профилактики развития панкреонекроза при тяжелом остром панкреатите с помощью оптимизации дезинтоксикационной терапии на основе продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации.

## **НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

1. произведена систематизированная оценка тяжести течения деструктивных панкреатитов и эффективности дезинтоксикационной терапии на основе комплексного анализа маркеров повреждения поджелудочной железы, острого эндотоксикоза и нутритивной недостаточности.
2. показан высокий уровень эффективности применения продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации в качестве дезинтоксикационной экстракорпоральной монотерапии при остром деструктивном панкреатите.

3. выявлены возможности эффективной профилактики трансформации отечной формы тяжелого острого панкреатита в некротическую с помощью оптимизированной программы дезинтоксикационной терапии.

### **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ**

1. Проведенное исследование позволяет получить систематизированные данные о вкладе синдрома эндогенной интоксикации в формирование степени тяжести течения острого панкреатита, что является обоснованием для выбора и применения методов экстракорпоральной детоксикации при данном заболевании.
2. Оптимизированная методика дезинтоксикационной терапии на основе продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации является эффективным средством коррекции эндотоксикоза при остром деструктивном панкреатите, статистически значимо улучшающим результаты комплексной интенсивной терапии.
3. Методика оптимизированной дезинтоксикационной терапии обладает высоким уровнем эффективности, относительной технической простотой выполнения и доступна в экономическом отношении.
4. Оптимизированная дезинтоксикационная в интенсивной терапии острого деструктивного панкреатите значительно улучшает клинические и лабораторные показатели степени тяжести заболевания, снижает уровень летальности и длительность пребывания пациентов в реанимационном стационаре.
5. Оптимизированная методика дезинтоксикационной терапии на основе продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации является эффективным средством профилактики трансформации неструктивных в деструктивные формы тяжелого острого панкреатита.

## **ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. Интегральные маркеры эндотоксикоза и нутритивной недостаточности являются оптимальными критериями оценки тяжести панкреонекроза и эффективности его интенсивного лечения.
2. Использование оптимизированной дезинтоксикационной терапии в комплексном лечении тяжелых поражений поджелудочной железы является клинически эффективным и патогенетически обоснованным.
3. Применение оптимизированной дезинтоксикационной терапии тяжелого острого панкреатита позволяет реализовать профилактику перехода его отечной формы в некротическую.

## **РЕАЛИЗАЦИЯ РАБОТЫ**

Результаты проведенных исследований использованы в работе отделения анестезиологии и реанимации № 1 и отделения гравитационной хирургии крови и гемодиализа Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа, а также применены в учебном процессе на кафедре анестезиологии и реаниматологии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко. Разработано и издано учебно-методическое пособие для врачей «Панкреонекроз: современные представления, алгоритмы рациональной диагностики и интенсивной терапии». Разработанная программа дезинтоксикационной терапии включена в «Стандарты лечения тяжелых форм острого панкреатита», утвержденные Департаментом здравоохранения Белгородской области.

## **АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ**

Материалы диссертации представлены на I конгрессе анестезиологов Украины и России «Актуальни питання анестезіології та інтенсивної

терапии» (Судак, 23-25 сентября, 2010 г), 5 съезде ассоциации анестезиологов-реаниматологов Центрального Федерального округа (Москва-Тверь, 15-18 сентября 2011 г), II Украинско-Российском Конгрессе «Біль, знеболювання і інтенсивна терапія (Актуальные вопросы анестезиологии и интенсивной терапии)» (Одесса, 24-26 мая, 2012 г), Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы хирургии», посвященной 80-летию профессора В.И. Булынина (Воронеж, 9 ноября, 2012 г), I Международной конференции «Морфоклинические аспекты безопасности жизнедеятельности» (Воронеж, 2012), VI съезде ассоциации анестезиологов-реаниматологов Центрального Федерального округа (Москва-Ярославль-Кострома, 25-29 сентября, 2013 г).

### **ПУБЛИКАЦИИ**

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из которых 3 – в местной, 8 – в центральной печати, в том числе 3 – в издании реестра ВАК РФ, составлено учебно-методическое пособие для врачей.

### **ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ**

Настоящая диссертация состоит из следующих глав: «Введение» (включая рубрики «Цель исследования» и «Задачи исследования»), «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Заключение» (включая рубрики «Выводы», «Практические рекомендации»), а также библиографического указателя («Литература») и приложения. Работа изложена на 142 страницах машинописного текста (принтер), иллюстрирована 8 таблицами и 19 рисунками. Библиографический указатель (глава «Литература») включает 242 источника, в том числе 198 отечественных и 44 иностранных.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. КОМПЛЕКСНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Острый панкреатит сохраняет ведущие позиции в структуре современной соматической патологии (Чучалин А.Г., 1998; Григорьев П.Я., 2012; Губергриц Н.Б., 2012), так как до настоящего времени частота его встречаемости составляет 22 случая на 10 тысяч населения (т.е. 0,2% тотальной общечеловеческой популяции) (Денисов И.Н., Шевченко Ю.Л., 2003; Ивашкин В.Т., 2011).

Данное заболевание характеризуется аутолизом клеточных структур паренхимы поджелудочной железы, обусловленным патологической активацией панкреатических аутоферментов. Не менее чем в 10% случаев острого панкреатита имеет место формирование его деструктивных форм (геморрагического и жирового панкреонекроза), уровень летальности при которых достигает 80% (Чучалин А.Г., 1998, Денисов И.Н., Шевченко Ю.Л., 2003).

**Острый панкреатит** представляет собой острое воспаление паренхимы поджелудочной железы, в основе которого – массивный аутолиз ацинозных клеток и которое характеризуется абдоминальным болевым синдромом, диспепсическими нарушениями и массивной ферментемией (Губергриц Н.Б., 2000, Костюченко А.Л., 2000, Григорьев П.Я., 2001, Адо А.Д. с соавт., 2002). Это тяжелый воспалительный процесс, который, как правило, сопровождается некрозом ацинарной ткани и жировой клетчатки, окружающей поджелудочную железу (Провоторов В.М. с соавт., 1995, Пальцев М.А. с соавт., 2001). В клинко-морфологическом отношении острый панкреатит классифицируется следующим образом (Скуя Н.А., 1986):

1. **отечная форма** – характеризуется воспалительным отеком паренхимы поджелудочной железы с начальным небольшим некрозом.
2. **деструктивная форма (панкреонекроз)** – с выраженным распространенным некрозом паренхимы поджелудочной железы. При этом существуют 2 формы панкреонекроза:

- **жировой панкреонекроз** – характеризуется появлением очагов стеатонекроза в воспаленной ткани поджелудочной железы;
- **геморрагический панкреонекроз** (острый геморрагический панкреатит) – при этом макроскопически определяется геморрагическое пропитывание некротизированной ткани поджелудочной железы.

С клинической точки зрения панкреонекроз отражает наиболее тяжелую форму острого панкреатита (Костюченко А.Л., 2000). Кроме того, в зависимости от объема некротического поражения ткани поджелудочной железы выделяют панкреонекроз очаговый и распространенный, в зависимости от контаминированности микрофлорой – стерильный и инфицированный (Гельфанд Б.Р. с соавт., 2007).

В физиологических условиях существует 3 основных защитных механизма, предохраняющих клетки поджелудочной железы от аутолиза собственными ферментами (Губергриц Н.Б., 2000):

- выработка и депонирование протеаз в виде неактивных проферментов (активируются энтерокиназой в двенадцатиперстной кишке);
- механическое препятствие рефлюксу пищеварительных ферментов в интерстициальное пространство за счет плотных контактов апикальных полюсов ацинозных клеток;
- адекватный баланс ингибиторов панкреатической секреции.

При компенсированном панкреатите также существуют защитные механизмы, участвующие в тканевых процессах помимо воспаления (Григорьев П.Я., 2001). Плазма крови содержит такие антипротеолитические факторы, как  $\alpha_1$ -антитрипсин и  $\alpha_2$ -макроглобулин, в то время как в панкреатическом соке есть ингибитор секреторного трипсина. Эти субстанции соединяются с активными протеолитическими ферментами с последующей их инактивацией. Поэтому выделение и активация антипротеолитических ферментов в воспалительном экссудате могут способствовать подавлению аутолиза поджелудочной железы при остром панкреатите.

Этиологически выделяют следующие формы острого панкреатита: холангиогенный (билиарный), алкогольный, медикаментозный, травматический и др. (Скуя Н.А., 1986). При этом в европейских странах более 80% наблюдений острого панкреатита связаны либо с наличием желчнокаменной болезни, либо с алкоголизмом (Пальцев М.А. с соавт., 2001). При обоих

состояниях панкреонекроз возникает вследствие повреждения экскреторных протоков железы, поскольку при этих состояниях отмечаются перидуктальные воспалительно-некротические изменения.

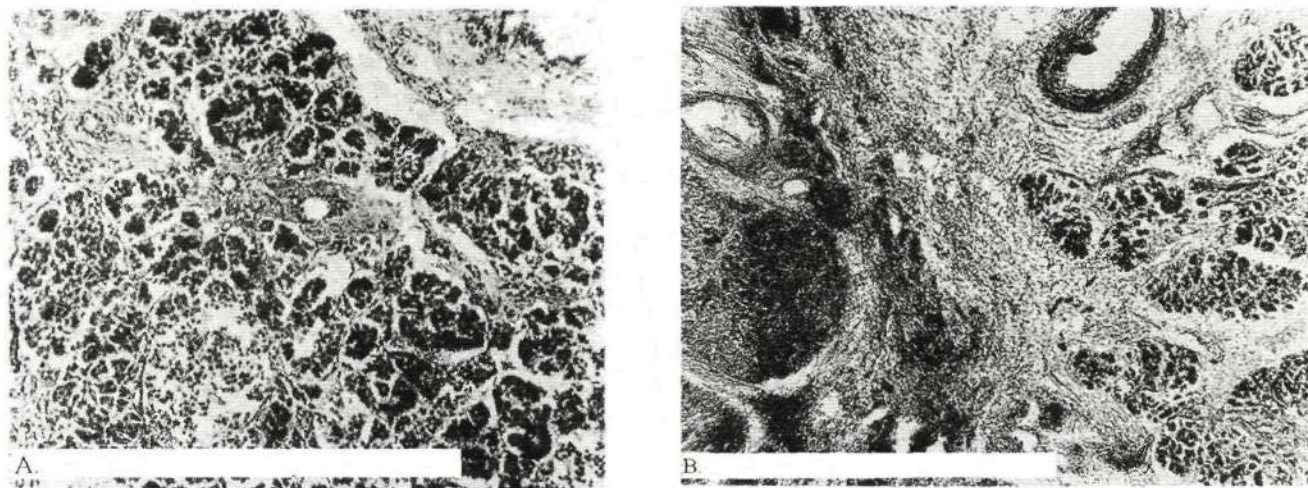
При **желчнокаменном (холангиогенном) панкреатите** (не менее 40% всех случаев заболевания (Григорьев П.Я., 2001, Григорьев С.Н., 2002)) воспаление начинается тогда, когда конкремент проходит по общему желчному протоку и обуславливает временное закрытие панкреатического выводного протока в дуоденальном (фатеровом) сосочке. Если больных подвергают хирургическому лечению в течение 48 ч, то у 70% из них в области соска обнаруживают фиксированные камни (Пальцев М.А. с соавт., 2001). Кроме того, с помощью интраоперационной холангиографии установлено наличие холедохопанкреатического рефлюкса (попадания желчи в выходной проток поджелудочной железы). Это свидетельствует о существовании общего соустья между общим желчным и панкреатическим протоками и отмечается у 66% лиц с желчнокаменным панкреатитом и у 20% лиц с желчнокаменной болезнью без панкреатита. Сама по себе нормальная желчь не повреждает панкреатический проток. Однако, желчь инфицированная или предварительно ферментированная трипсином приводит к воспалению с последующим некрозом. Метаболиты бактерий и трипсин превращают первичные желчные соли во вторичные, являющиеся токсичными для эпителиальной выстилки панкреатического протока. У 40% больных холангиогенным панкреатитом желчь инфицирована. Помимо этого, при наличии обструкции камнем желчь, участвующая в рефлюксе, очень часто уже взаимодействовала с трипсином.

При **алкогольном панкреатите** (не менее 30% всех случаев заболевания (Григорьев П.Я., 2001)) развитие острого воспаления в поджелудочной железе связано с истощением ее компенсаторных возможностей на фоне интенсивного цитотоксического воздействия этанола. Кроме того, этанол стимулирует секрецию панкреатических ферментов, одновременно вызывает спазм сфинктера Одди с последующим повышением давления в панкреатических протоках. В целом, механизм повреждения панкреатического протока при взаимодействии с алкоголем не выяснен до конца, хотя начало панкреатита со стороны протока сомнению не подлежит (Пальцев М.А. с соавт., 2001).

Кроме конкрементов желчевыводящих путей и алкоголя, в патогенезе острого панкреатита могут играть важную роль ишемия ацинарной ткани при тромбозе, тромбозах ветвей чревной и верхней брыжеечной артерии;

лекарственное поражение ацинарных клеток (антибиотиками, эстрогенами, тиазидными диуретиками); гельминтная инвазия в панкреатический проток (*Ascaris lumbricoideus* и *Chlonorchis sinensis*) и др. (Григорьев П.Я., 2001, Губергриц Н.Б., 2001).

Возникающая вследствие различных причин гипертензия главного панкреатического протока приводит к разрыву мелких протоков и выделению панкреатического секрета в паренхиму поджелудочной железы с последующей активацией ферментов и аутолизом (Костюченко А.Л., Филин В.И., 2000). Ключевую роль в этих процессах играет преждевременное образование трипсина, который затем активирует другие проферменты. Активация фосфолипазы  $A_2$  способствует превращению лецитина в составе клеточных мембран в изолецитин, обладающий цитотоксическим действием. Кроме того, трипсин обеспечивает трансформацию проэластазы в эластазу, калликреиногена в калликреин с последующим образованием кининов (брадикинина), протромбина в тромбин. Это приводит к развитию выраженных системных расстройств микроциркуляции (Сумин С.А., 2005).



**Рис. 1.2.1. Микроскопическая картина паренхимы поджелудочной железы в интактном состоянии (А) и при панкреонекрозе (В).**

Одно из центральных мест в патогенезе занимает экссудация плазмы в ретроперитонеальное пространство (до 8 л), что может привести к развитию гиповолемии с исходом в шок и острую почечную недостаточность (Костюченко А.Л., 2000). Одновременно развиваются гипоальбуминемия и гипокальциемия. Действие циркулирующих эндотоксинов приводит к



повреждению легочного эпителия с развитием отека легких (РДСВ), истощению системы фибринолиза с активацией тромбопластинов с последующей реализацией в синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

По мере того, как процесс прогрессирует, из разрушенных ацинарных клеток высвобождаются пищеварительные ферменты, которые усиливают действие этиологических факторов. В некротический процесс «самопереваривания» пассивно вовлекаются жировая ткань и кровеносные сосуды. Тромбоз, приводящий к дальнейшему расширению зоны некроза, а также кровоизлияния – дальнейшие последствия такого вовлечения (Сумин С.А., 2005).

В жировой клетчатке, покрывающей поджелудочную железу, и в клетчатке сальника появляются белые и бело-желтые участки жирового некроза (стеатонекроза). При патологоанатомическом исследовании на поверхности разреза поджелудочной железы видны, как правило, очаги некроза в комбинации с геморрагическим пропитыванием (Пальцев М.А. с соавт., 2001) (рис. 1.2.2.).



Рис. 1.2.2. **Внешний вид паренхимы поджелудочной железы при панкреонекрозе** (в центре рисунка: белый участок – очаг стеатонекроза, черный участок – очаг геморрагического пропитывания).

Иногда такие очаги сливаются, образуя обширные, плотные и черные некротические массы, замещающие большие объемы ткани органа и окружающей его клетчатки (рис. 1.2.2). В зависимости от патогенетических факторов микроскопические изменения в поджелудочной железе начинаются

либо с протоков, либо с лобулярной / ацинарной паренхимы. В этих участках отмечаются зоны панлобулярного некроза, включающие кровеносные сосуды (рис. 1.2.1.В.), а также кровоизлияния с геморрагическим пропитыванием погибшей ткани. По периферии этих участков выражена нейтрофильная инфильтрация.

Тяжесть клинических проявлений острого панкреатита патогенетически связана с развитием синдрома эндогенной интоксикации (Закутский А.В., 1999, Костюченко А.Л., 2000).

Высвобождение патологических концентраций цитолокализованных ферментов из ацинарных клеток в системный кровоток (первичная токсемия) приводит к интенсификации протеолитических и липолитических процессов на уровне всего организма (Сизов Д.Н., Костюченко А.Л., 1997). Инициация неограниченного протеолиза приводит к появлению в крови среднемoleкулярных пептидов (вторичная токсемия), обладающих выраженными эндотоксическими свойствами (Габриэлян Н.Н. с соавт., 1981, Малахова М.Я., 1989, Абдуллаева Д.И. с соавт., 2005). Активация липолиза также приводит к нарушению целостности и стойкости мембран клеток, приводя на финальной стадии эндотоксикоза к мембранной несостоятельности (Лужников Е.А. с соавт., 1994). Эндотоксикоз индуцирует развитие цитолитических процессов, метаболического ацидоза, тканевой гипоксии, нарушений микроциркуляции – совокупности патогенетически взаимосвязанных процессов, взаимообуславливающих и взаимоотягощающих друг друга (Федоровский Н.М. с соавт., 1998). Массированное повреждение цитомембран эндотоксинами и нарушения микроциркуляции приводят к дистрофическим изменениям различных органов и систем (Костюченко А.Л., 2000). Конечным следствием этого процесса развитие синдрома полиорганной недостаточности, уровень летальности при котором достигает 90% (Сизов Д.Н., Костюченко А.Л., 1997).

Начало острого панкреатита, как правило, внезапное. Характеризуется специфическим абдоминальным болевым синдромом (локализация: эпигастральная область, преимущественно справа, характерны боли «опоясывающего» характера), рвотой и возможным коллапсом (Костюченко А.Л., Филин В.И., 2000). При этом резкое снижение сосудистого тонуса связано реакцией сосудистой стенки, как на интоксикацию, так и на боль (Сумин С.А., 2005). Заболевание подлежит обязательной дифференциации, прежде всего, от

острого холецистита и перфоративной формы язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки. Диагноз верифицируется УЗИ-данными (признаки отека и воспаления паренхимы) (Михайлов А.Н., 1996) и обнаружением уровня сывороточной амилазы выше 1200 МЕ/л (Губергриц Н.Б., 2000). У 60% больных в случае своевременного поступления в стационар болезнь протекает в более легкой отечной форме и достаточно быстро разрешается при применении инфузионной терапии (Костюченко А.Л., 2000). Реже встречаются тяжелые деструктивные формы панкреатита, сопровождающиеся выраженным эндотоксикозом и шоковыми состояниями. Летальность при этом составляет не менее 50% (Чучалин А.Г. с соавт., Пальцев М.А. с соавт., 2001).

Осложнениями (которые обуславливают не менее 10% летальности при остром панкреатите (Григорьев П.Я., 2001)) данного заболевания являются механическая желтуха, плеврит, миокардит, энцефалопатия, острая почечная недостаточность (Скуя Н.А., 1986), респираторный дистресс-синдром взрослых, шок, абсцесс поджелудочной железы, псевдокиста поджелудочной железы и панкреатический асцит (Чучалин А.Г. с соавт., 1998). В тяжелых случаях при патологоанатомических исследованиях обнаруживаются признаки острого перитонита с экссудатом, смешанным с асцитической жидкостью и кровью (Пальцев М.А. с соавт., 2001). При этом панкреатические абсцессы и псевдокисты относят к местным, а шок, перитонит, РДСВ и ОПН – к общим осложнениям панкреатита.

Перитонит при панкреонекрозе носит сначала асептический характер, затем по мере присоединения бактериальной микрофлоры, становится инфицированным (Костюченко А.Л., 2000). Шок является следствием как болевого синдрома, так и выраженной эндогенной интоксикации (особенно уже при имеющемся перитоните) (Сумин С.А., 2005; Индароков В.А., 2009).

Развитие панкреатических абсцессов обусловлено присоединением *E. Coli* или другой кишечной микрофлоры. Формирование псевдокист обусловлено накоплением панкреатического сока, ограниченного грануляционной и фиброзной тканью (Пальцев М.А. с соавт., 2001).

Несмотря на достижения современной гастроэнтерологии и интенсивной терапии, а также длительное изучение деструктивных форм панкреатита, данная проблема до настоящего времени все еще далека от своего окончательного решения.

## 1.2. ЭНДОТОКСИКОЗ КАК ГЛАВНЫЙ ФАКТОР ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ АГРЕССИИ ПРИ ОСТРОМ ДЕСТРУКТИВНОМ ПАНКРЕАТИТЕ:

**Синдром эндогенной интоксикации** представляет собой патологическое состояние, в основе которого – поражение органов и систем (нарушения их структуры и функции) вследствие накопления в тканях и циркуляторных системах эндогенных токсических соединений (Сумин С.А., 2012). Одним из наиболее кратких и полных определений данного патологического состояния является формулировка Е.А. Лужникова: «Синдром эндогенной интоксикации – патологическое состояние, связанное с нарушением гомеостаза вследствие накопления токсических веществ эндогенного происхождения» (Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Марупов А.М., 2012).

Эндогенная интоксикация является полиэтиологичным и полипатогенетическим синдромом (Сизов Д.Н., Костюченко А.Л., 1998), характеризующимся накоплением в тканях и циркуляторных системах организма эндотоксинов – продуктов нормального или нарушенного метаболизма, обладающих универсальными токсическими свойствами. К эндотоксинам относят две основные группы соединений:

1. продукты нормального метаболизма, проявляющие токсические свойства в аномально высоких концентрациях (что имеет место при патологических состояниях);
2. заведомо агрессивные компоненты.

Основными заболеваниями, клиническая картина которых сопровождается СЭИ, являются следующие нозологические группы (Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Марупов А.М., 2012):

- заболевания инфекционной этиологии (локализованная гнойная инфекция тканей, пневмония, перитонит, генерализованные инфекционные процессы (сепсис), острая инфекционная патология); заболевания воспалительного генеза (панкреатит, холецистит, деструктивные формы аппендицита и т.д.);
- травматологическая патология (множественная, сочетанная и комбинированная травма, синдром позиционного сдавления);
- острая и декомпенсированная хроническая соматическая патология различного генеза (острая кишечная непроходимость, острая почечная

недостаточность, острая недостаточность мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда и т.д.);

- врожденные и приобретенные нарушения обмена (фенилкетонурия, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность);
- термические ожоги;
- соматогенная стадия острых экзогенных отравлений;
- онкологическая патология;
- аутоиммунная патология (СКВ, кожные заболевания и др.);
- гестоз II половины беременности;
- токсикоз новорожденных и др.

Деление на данные нозологические группы по этиологическому принципу в известной степени условно, так как в формировании эндотоксикоза может участвовать одновременно несколько механизмов и этиологических факторов. Так, например, эндотоксикоз при деструктивных формах аппендицита можно отнести одновременно к нескольким этиологическим группам: инфекционного, воспалительного генеза и к острой соматической патологии.

Несмотря на полиэтиологичность синдрома эндогенной интоксикации, рядом авторов (Асатуров Б.И., 1989; Азизов Ю.М., 1996; Закутский А.В., 1999) предпринята попытка выделить основные первичные механизмы его развития:

- продукционный – избыточная выработка эндотоксинов (острый панкреатит, разлитой перитонит, пневмония);
- резорбционный – резорбция эндотоксинов из ограниченного очага воспаления или распада тканей (острая кишечная недостаточность, гнойная инфекция мягких тканей);
- реперфузионный – поступление в системный кровоток токсикантов из длительно ишемизированных тканей (шоковые состояния, реперфузионные синдромы);
- ретенционный – накопление токсических метаболитов вследствие нарушения их выделения органами естественной дезинтоксикации (острая почечная недостаточность, острая печеночная недостаточность);
- инфекционный – транслокация микроорганизмов и продуктов их обмена или распада из очага микробной инвазии или контаминированного желудочно-кишечного тракта.

Данное деление тоже достаточно условно, так как практически при большинстве заболеваний в формировании эндотоксикоза участвует одновременно несколько первичных механизмов (так, например, при пневмонии – в наибольшей степени задействованы продукционный, резорбционный и инфекционный).

Изучение синдрома эндогенной интоксикации представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной клинической медицины. Более 80% заболеваний в структуре соматической патологии сопровождается проявлениями эндотоксикоза (Закутский А.В., 1999). В ряде клинических ситуаций синдром эндогенной интоксикации играет собственную, зачастую ведущую роль в патогенезе, что существенным образом осложняет прогноз и течение заболевания. В этом случае, когда степень тяжести синдрома эндогенной интоксикации приводит к формированию патологического состояния организма, говорят о состоянии эндотоксикоза.

Вполне логичным является предположение, что клинические проявления эндотоксикоза имеют место с момента появления в циркуляторных системах эндотоксинов в концентрациях, превышающих физиологические. Появление патогенетически значимых концентраций эндогенных токсических субстанций в плазме крови входит в понятие токсемии, которая является важнейшим интегральным критерием, патогенетическим звеном и механизмом прогрессирования эндогенной интоксикации. В формировании токсемии условно выделяют две фазы (Бибиков А.В., 1991; Алиев А.Я., 2009), указанные ниже:

1. первичная токсемия – характерна для процессов, инициирующих запуск эндотоксического каскада (воспаление, травма, инфекция); в ее генезе большое значение уделяется экзо- и эндогенным биологически активным соединениям – медиаторам иммунных, аллергических и воспалительных реакций; из них наиболее изучены гистамин, пептиды калликреин-кининовой системы (брадикинин, каллидин, метионил), серотонин, постгландины, липополисахариды (эндотоксины бактерий), цитокины (прежде всего- TNF и группа интерлейкинов), эйкозаноиды, монооксид азота (NO, эндотелийрелаксирующий фактор), система интерферона; данные молекулы существуют непродолжительное время, за которое «успевают» реализовать свои патологические эффекты, приводящие к инициации вторичных эндотоксических механизмов.

2. вторичная токсемия – имеет место практически одновременно с первичной и представлена факторами вторичной токсической аутоагрессии; прежде всего, это лизосомальные ферменты, продукты активизированного протеолиза (в частности, пептиды средней молекулярной массы), продукты ПОЛ; многие из данных соединений обладают длительными сроками циркуляции и в течение значительного времени оказывают патогенное действие.

Таким образом, состояние интоксикации неразрывно связано с наличием эндотоксинов – гетерогенной группы химических соединений, обладающих повреждающим действием на организм. К ним относят следующие основные группы химических веществ (Василенко Д.В. с соавт., 1998):

- продукты естественного обмена в аномально высоких концентрациях (мочевина, креатинин, билирубин и др.);
- активизированные цитолокализованные ферменты во вне- и внутриклеточном пространстве; бактериальные эндо- и экзотоксины (липополисахариды и пр.);
- медиаторы иммунновоспалительных реакций (компоненты комплемента и др.),
- циркулирующие иммунные комплексы;
- продукты перексидного окисления липидов;
- продукты протеолитических процессов и ингредиенты некротизированных тканей (в том числе группа среднемолекулярных пептидов (СМП)).

Эндотоксины вызывают деструкцию белков и липидов клеток, блокируют синтетические и окислительные процессы и, в конечном итоге, оказывают два вида воздействий на организм (Сумин С.А. с соавт., 2012):

1. непосредственное (прямое) – на структуру клеток (цито- и мембранотоксическое);
2. опосредованное (дистантное) – на органы и системы в виде поражения системы микроциркуляции, включая: внесосудистые изменения (дисрегуляция тонуса периферических сосудов); внутрисосудистые изменения (нарушение агрегатного и реологического состояния крови, трансмембранного и трансапиллярного обмена).

Развитие синдрома эндогенной интоксикации и формирование эндотоксикоза представляет собой сложный мультстадийный процесс, в котором, однако, целесообразно с некоторой долей условности выделить три

основные клинико-патогенетические стадии (фазы) (Василенко Д.В. с соавт., 1998; Попов П.А., 2006):

1. латентная фаза (локализованное накопление эндотоксинов) - на данной начальной стадии происходит продукция и накопление эндотоксинов в патологическом очаге. Фракции эндогенных токсикантов, которые с самого начала процесса резорбируются из очага в системы циркуляции, «успевают» инактивироваться собственно детоксицирующими системами и, таким образом, не оказывают интегрального повреждающего воздействия на организм. Соответственно, на данной стадии нет клинических проявлений эндотоксикоза («нулевая стадия»).
2. токсемическая фаза - характеризуется появлением эндотоксинов в крови в концентрациях, превышающих физиологические. Собственно детоксицирующие системы в реальном масштабе времени «не справляются» с их инактивацией в необходимом объеме. Характерны клинические признаки «общей интоксикации организма» (нарушенное самочувствие, ухудшение общего состояния, угнетение сознания, гипертермия, функциональные отклонения со стороны систем органов дыхания и кровообращения, степень выраженности которых зависит от степени токсемии). Начиная с этой стадии собственно и производится заключение о наличии интоксикационного синдрома («первая стадия»).
3. фаза вторичных органных повреждений (собственно эндотоксикоз). На фоне недостаточности систем аутодезинтоксикации под влиянием эндотоксинов происходит формирование органных нарушений функционального или органического характера в зависимости от степени тяжести интоксикации и длительности токсического воздействия («вторая стадия»).

В морфологическом отношении развернутые стадии органных повреждений представляют собой дистрофические изменения. Это происходит вследствие повреждающего влияния эндотоксинов на мембраны клеток и систему микроциркуляции (Артюхов В.Г., Наквасина М.А., 2000; Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И., 2009). Фрагменты макромолекул поврежденных тканей и органов значительно усугубляют течение эндотоксикоза (факторы «вторичной токсической аутоагрессии»). В зависимости от характера и длительности течения эндотоксического процесса степень органных повреждений может достигать стадии дисфункции, недостаточности или несостоятельности с формированием критического состояния.



Рядом авторов (Сизов Д.Н., Костюченко А.Л., 1998, Чаленко В.В., 1998) финальная стадия эндотоксикоза (фазы вторичных органических повреждений), т.е. фаза формирования критического состояния, выделяется отдельно как терминальная фаза, характеризующаяся сформированным синдромом полиорганной недостаточности на фоне несостоятельности аутодетоксицирующих систем («третья стадия»).

В зависимости от интенсивности и длительности действия иницирующих механизмов синдрома эндогенной интоксикации, интенсивности развития токсемии и исходного состояния организма, характер течения эндотоксикоза может быть разным (Гендель Л.Л., 2003; Ерюхин И.А., 1995):

- острый эндотоксикоз – характеризуется быстрыми темпами развития и интенсивным началом; собственно детоксицирующие системы в реальном масштабе времени не справляются с темпами токсической агрессии, что обуславливает развернутую клиническую картину и тяжелое течение основного заболевания (острого процесса или декомпенсации хронического).
- подострый эндотоксикоз – характеризуется менее интенсивным началом; в данных условиях собственно детоксицирующие системы «успевают» частично инактивировать поступающие из очага ЭТ. Клинические проявления интоксикации менее выражены, характерно среднетяжелое течение основного острого заболевания; имеет место при ряде хронических процессов в стадии субкомпенсации.
- хронический эндотоксикоз – характеризуется медленными темпами развития, при которых возможности развития процессов компенсации и адаптации максимально высоки; характерен для легкого течения хронического заболевания или для тяжелой хронической патологии в стадии ремиссии (компенсации); мониторинг лабораторный контроль способен определить увеличение концентрации или активности основного маркера эндогенной интоксикации, но адаптационные возможности организма удерживают гомеостаз по многим показателям сохранным (Зильбер А.П., 1994).

Интегрально в упрощенном виде патогенез синдрома эндогенной интоксикации можно рассмотреть как совокупность процессов продукции,

резорбции, распределения, биотрансформации и элиминации эндотоксинов (Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Марупов А.М., 2012):

- продукция – происходит под влиянием первичных механизмов эндотоксикоза (см. выше) и отражает процесс локализованного накопления эндотоксинов.
- резорбция – поступление ЭТ в системный кровоток и другие системы циркуляции (лимфа, жидкость интерстициального пространства) – совпадает с начальной стадией фазы токсемии.
- распределение эндотоксинов между биосредами организма (кровь, лимфа, экстра- и интрастициальное пространство) и компонентами биосред (например, в системе крови – между водной фазой, белками плазмы и форменными элементами); на данной стадии эндотоксины в полной мере реализуют свои токсические эффекты.
- биотрансформация в процессе их реагирования с мишенями патогенетического действия («рецепторами токсичности», например, с мембранами клеток) и под влиянием систем аутодезинтоксикации; на данном этапе эндотоксины продолжают оказывать повреждающее действие.
- элиминация неизменных эндотоксинов или их биотрансформированных метаболитов; происходит также при участии систем аутодезинтоксикации.

Синдром эндогенной интоксикации характерен для множества нозологических форм, кардинальным образом различающихся этиологии в этиологическом отношении. В патогенезе эндотоксикоза различные по своей природе заболевания объединяются за счет наличия следующих взаимосвязанных между собой основных универсальных патологических процессов (Зильбер А.П., 1984; Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Марупов А.М., 2012):

- токсемия – универсальный критерий и интегральное патогенетическое звено синдрома эндогенной интоксикации.
- окислительный стресс – интенсификация свободнорадикальных процессов, в том числе пероксидного окисления липидов, под влиянием иницирующих механизмов эндотоксикоза, что приводит к неконтролируемой генерации активных форм кислорода: супероксид-аниона,  $H_2O_2$ , гидроксильного радикала, синглетного кислорода, пероксинитритов, гипохлорит-аниона; активные формы кислорода в патологических концентрациях обладают

повреждающим мембранотропным действием и индуцируют продукцию вторичных эндотоксинов.

- тканевая гипоксия – вызывается эндотоксинами, нарушающими процессы утилизации кислорода на тканевом уровне; тканевые структуры в состоянии выраженной гипоксии сами по себе являются источником токсемии.
- протеолиз – вследствие непосредственного действия эндотоксинов на полипептиды, а также в результате высвобождения и активации цитолокализированных протеолитических ферментов, данный процесс принимает стихийный, непредсказуемый характер, что приводит к продукции эндотоксинов пептидной природы («средних молекул»); с другой стороны, интенсификация протеолитических процессов приводит к гипо- и диспротеинемии.
- угнетение функции систем аутодезинтоксикации – происходит под влиянием гипоксии, протеолитических и свободнорадикальных процессов, что способствует прогрессированию интоксикационного синдрома.

Среди систем организма, принимающих активное участие в аутодезинтоксикации наибольшее значение имеют следующие (Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И., 2009):

- система органов мочевого выведения – занимает ведущие позиции в процессах детоксикации и элиминации значительных объемов эндотоксинов: за счет данной системы элиминируются преимущественно гидрофильные эндотоксины;
- монооксигеназная система печени – инактивирует эндотоксины за счет их окисления на цитохроме P<sub>450</sub>; инактивируются и элиминируются гидрофобные эндотоксины;
- иммунная система – инактивирует преимущественно крупномолекулярные эндотоксины, проявляющие антигенные свойства.
- периферическая кровь – включает, как минимум, две системы связывания эндотоксинов – альбумин плазмы и мембраны циркулирующих эритроцитов (Закутский А.В., 1999; Попов П.А., 2006); в результате значительное количество эндотоксинов выключается из сферы реализации своих токсических эффектов и подготавливается к элиминации, что в значительной степени ослабляет повреждающее действие на организм.

Присоединение эндотоксикоза к клинической картине основного заболевания сопровождается характерными клиническими признаками интоксикации. Наиболее характерными из них на ранних стадиях синдрома эндогенной интоксикации являются (Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Марупов А.М., 2012; Никитин А.В. с соавт., 1999, Радужкевич В.Л. с соавт., 2000):

- энцефалопатия – прежде всего в виде нарушений сознания различной степени;
- «синдром нарушенного самочувствия» – субъективно отмечаемая пациентом общая слабость, значительное снижение работоспособности и т.п.;
- характерный внешний вид пациента – прежде всего, бледность кожных покровов и слизистых;
- нарушения в системе органов дыхания в качестве компенсаторной реакции на непосредственное действие эндотоксинов и тканевую гипоксию (тахипноэ, одышка);
- нарушения в системе органов кровообращения в ответ на гипоксию и прямое действие эндотоксинов (тахикардия, тенденция к гипотензии);
- гипертермический синдром – отражает дисбаланс в системе терморегуляции вследствие прямого или опосредованного (через высвобождение медиаторов воспаления) действия эндотоксинов на центральную нервную систему; имеет место с момента возникновения токсемии.

На поздних стадиях (вторичных органических нарушений) возможно присоединение полинейропатии, гепато- и нефропатии, нутритивной недостаточности (анорексия, потеря массы тела), синдрома кишечной недостаточности, дисфункции других систем, а также усугубление нарушений основных систем жизнеобеспечения (дыхания и кровообращения). Данные органические повреждения не следует рассматривать изолированно друг от друга, в большинстве случаев они имеют тесные патогенетические связи между собой. Выделение их в отдельные синдромы целесообразно с целью детального анализа клинической картины при планировании тактики интенсивной терапии.

Клинические проявления эндотоксикоза зависят от состояния функциональной системы или органа-«мишени», на которые направлено патологическое действие эндотоксинов (Горский В.А., 1987; Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И., 2009).

Таким образом, несмотря на многообразие этиологических моментов, приводящих к развитию синдрома эндогенной интоксикации на фоне основного заболевания, данное патологическое состояние имеет универсальные стереотипические черты в патогенезе (интенсификация протеолиза, токсемия, мембранотоксические повреждения) и клинической картине (ухудшение общего состояния, нарушения сознания, дисфункция систем органов дыхания и кровообращения), что следует положить в основу представлений о данном процессе и планирования тактики дезинтоксикационных мероприятий.

Типичным представителем заболеваний, сопровождающихся выраженным эндотоксикозом является острый деструктивный панкреатит (Незнамов О.Д., 2008). Известно, что больные, страдающие тяжелым панкреатитом, имеют клинические признаки интоксикации в виде астенизации, различных системных нарушений, дипсептического симптомокомплекса и нутритивной недостаточности (дефицита массы тела 10 и более %). Кроме того, они составляют группу риска по возможности развития панкреонекроза и последующей полиорганной недостаточности (Костюченко А.Л., 2000).

Основа патогенеза тяжелых острых панкреатитов (в виде совокупности аутокаталитических процессов) полностью согласуется с концепцией эндогенной интоксикации (Закутский А.В., 1996, Костюченко А.Л., 2000; Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Марупов А.М., 2012). При развитии деструктивных форм панкреатита (панкреонекрозов) активизированные ферменты из поврежденной паренхимы вызывают негативные сдвиги на уровне различных систем организма. Имеет место гиперпродукция эндогенных соединений, обладающих токсическими свойствами (т.е. способностью к повреждению биологических систем) (Закутский А.В., 1996, Григорьев П.Я., 2001). Панкреатогенный декомпенсированный эндотоксикоз часто является основополагающим фактором в развитии полиорганной и полисистемной недостаточности (Сизов Д.Н., Костюченко А.Л., 1998), уровень летальности при которых достигает 90% (Румянцева С.А., 2003).

Совокупно анализируя данные, представленные в параграфах 1.2. и 1.3. настоящего обзора литературы, можно сделать обоснованное заключение, что острый деструктивный панкреатит является ярким и типичным примером тяжелого эндотоксикоза. При этом также следует отметить, что вклад эндотоксикоза в формирование тяжести течения основного заболевания

(острого панкреатита) представляется высокозначимым и, в ряде ситуаций, – определяющим.

Тем не менее, в случае развития острого деструктивного панкреатита необходимо учитывать, что тяжесть состояния пациентов при данном заболевании обусловлена не только эндотоксикозом, но и другими, не менее значимыми факторами (прежде всего – ферментативной недостаточностью поджелудочной железы). Многие методы дезинтоксикации (напр., плазмаферез), несмотря на высокий уровень дезинтоксицирующей способности, при применении в объеме, достаточном для детоксикации при таком «мощном» эндотоксикозе, какой имеет место при панкреонекрозе, могут усилить симптомы, являющиеся следствиями панкреатогенного токсикоза (гиповолемия, гипопротейнемия). Коррекция этих симптомов также сопряжена с риском тяжелых осложнений. Подобные стечения обстоятельств способны нивелировать эффективность комплексного лечения. Следовательно, при остром деструктивном панкреатите необходим выбор методов детоксикации, обладающих не только высоким антитоксическим потенциалом, но и лишенных побочных эффектов, имеющих принципиальный характер при данном заболевании.

### **1.3. НУТРИТИВНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КАК СЛЕДСТВИЕ ЭКСПРЕССИИ ЭНДОТОКСИКОЗА ПРИ ОСТРОМ ДЕСТРУКТИВНОМ ПАНКРЕАТИТЕ**

Состояние голодания представляет собой процесс «непокрытия» метаболических потребностей организма в нутриентах (Уголев А.М., 1989). Это состояние может быть обусловлено 4 группами причин (или их сочетанием) – недостаточным поступлением нутриентов (1), невозможностью приема пищи (2), повышенными потерями нутриентов (3), нарушениями метаболизации нутриентов (4) (Лейдерман И.Н., 2010).

С этой точки зрения тяжелых соматических больных следует рассматривать как голодающих (Хорошилов И.Е., 2000). Терминальной стадией голодания является невозможность реализации процессов энергетического и пластического обмена (Уголев А.М., 1991).

Следует помнить, что голодание больных реаниматологического профиля отличается от обычного. При критических состояниях (сепсисе, перитоните, панкреонекрозе, травматической и ожоговой болезни) наблюдается

значительно более выраженная, чем при обычном голодании, адренергическая стимуляция (Костюченко А.Л. с соавт., 1996). Такая стимуляция обменных процессов быстро приводит к состоянию гиперкатаболизма (Сумин С.А., 2012). Основной обмен и энергозатраты при этом повышаются на 50-100%, резко возрастает потребность тканей в кислороде. Вследствие гиперпродукции катехоламинов, глюкокортикоидов, соматотропина и глюкагона тормозится секреция инсулина. Это приводит к нарушению утилизации глюкозы (т.н. «диабет травмы») (Хорошилов И.Е., 2000). Особенностью гиперкатаболизма является то, что потери жировой ткани при этом составляют 10-15%, а мышечной – 85-90%. Потери азота значительно возрастают и достигают в первые несколько суток 30-50 г/сут, что эквивалентно потере белка 250-313 г/сут или аутолизу мышечной ткани в объеме 1-1,25 кг/сут. Это проявляется гипопроteinемией, гиперазотемией и отрицательным азотистым балансом. Развиваются анемия, лимфопения, иммуносупрессия (Сумин С.А., 2005). На 2-3 неделе у 50-80% реанимационных больных появляются эрозивные поражения слизистой желудка. Таким образом, особенностью голодания на фоне тяжелой соматической патологии является гиперкатаболизм и структурно-функциональные повреждения органов, которые могут за короткие сроки привести к летальному исходу (Костюченко А.Л. с соавт., 1996). Это требует применения системы мероприятий по коррекции трофологического статуса пациентов в условиях тяжелых метаболических нарушений – **нутривной поддержки**. Нутритивная поддержка базируется на принципах оптимального искусственного питания (Уголев А.М., 1991) и включает парентеральный и энтеральный компоненты.

Ярким примером заболевания, приводящего к развитию тяжелой нутритивной недостаточности является панкреонекроз (Незнамов О.Д., 2008). Интенсивные процессы эндотоксикоза и гиперкатаболизма закономерно истощают как белковый, так и жировой пул организма при этом заболевании.

Однако, учитывая особенности метаболических нарушений при остром деструктивном панкреатите, становится очевидным, что даже оптимальная нутритивная поддержка, являясь незаменимым компонентом интенсивной терапии, неспособна полностью устранить явления трофологической недостаточности при данном заболевании без перманентного подключения дезинтоксикации. Это происходит потому, что при применении нутритивной поддержки без параллельно проводимой дезинтоксикационной терапии

осуществляется воздействие только на следствие патологического процесса (нутритивную недостаточность) при отсутствии воздействия на его основную причину (панкреатогенный гиперкатаболический эндотоксикоз). Сдерживающее воздействие нутритивной поддержки на гиперкатаболизм без купирования прогрессии эндотоксикоза, как правило, подвергается быстрому истощению, что незамедлительным образом приводит к декомпенсации состояния организма при панкреонекрозе.

Данные, полученные при анализе информации текущего параграфа, позволяют заключить, что нутритивная недостаточность определенно является одним из маркеров тяжести течения острого деструктивного панкреатита, равно как и маркером эффективности его лечения. При этом как для реализации полноценного комплексного лечения панкреатита, так и устранения нутритивной недостаточности при нем, необходимо включение в состав интенсивной терапии не только мероприятий нутритивной поддержки, но и эффективных программ дезинтоксикации.

#### **1.4. Дезинтоксикационная терапия: основные методы и современное состояние проблемы**

Под дезинтоксикационной терапией понимают систему медицинских мероприятий, направленных на интенсификацию процессов трансформации и элиминации химических соединений, обладающих токсическими свойствами, из внутренней среды организма (Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Марупов А.М., 2012).

А.А. Рагимовым в его лекции «Предмет и задачи клинической трансфизиологии» было указано на то, что, несмотря на то, что последние 10 лет неоднократно предпринимались попытки систематизировать и упорядочить разрозненную информацию об этих методах лечения, до сих пор отсутствует единый методологический подход, общепризнанная терминология и классификация (Рагимов А.А., Соловьева И.Н., 2010).

Многими авторами методы дезинтоксикационной терапии классифицируются на методы усиления процессов естественной детоксикации и методы искусственной детоксикации (Мокеев И.Н., 1998; Долина О.А., 2009; Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Марупов А.М., 2012). В действительности такое деление достаточно условно, т.к. действие многих методов



дезинтоксикации в большей или меньшей степени «подходит» под каждую из этих двух классификационных категорий.

По другому классификационному признаку существует деление методов дезинтоксикационной терапии на интракорпоральные и экстракорпоральные. Это деление более оправдано, но тоже относительно условно, т.к. некоторые методы детоксикации имеют как интра-, так и экстракорпоральный варианты техники выполнения (в частности, это ультрафиолетовое и лазерное облучение крови).

Под интракорпоральными понимают методы дезинтоксикации, детоксицирующее действие которых инициируется во внутренней среде организма (это, например, инфузионная терапия и эндоваскулярное лазерное облучение крови).

Под экстракорпоральными понимают методы дезинтоксикации, детоксицирующее действие которых инициируется вне внутренней среды организма (это, например, гемосорбция, плазмаферез и гемодиализ). К этой группе относится большинство методов гемокоррекции.

Учитывая сложности классифицирования современных методов детоксикации, их проще всего представлять в виде единого реестра мероприятий. Основными из них являются следующие (Мокеев И.Н., 1998; Козинец Г.И., 1997; Рагимов А.А., 2010, 2012):

1. **инфузионная терапия** – представляет собой внутривенное введение коллоидных и кристаллоидных растворов с терапевтической целью; является не только самостоятельным методом, но и компонентом большинства других методов детоксикации; основными механизмами действия являются гемодилюция и стимуляция почечной экскреции токсикантов; кроме того, возможно применение растворов с активными детоксицирующими свойствами; комбинированное применение инфузионной терапии кристаллоидами и диуретиков получило официальное название «форсированный диурез»;
2. **гемосорбция** – метод лечения, направленный на удаление токсикантов из крови путем экстракорпорального контакта крови с сорбентом; фиксация химических соединений происходит за счет образования ковалентных или ионных связей с активными группами молекул адсорбента;
3. **энтеросорбция** – метод лечения, направленный на удаление токсикантов из желудочно-кишечного тракта путем интракорпорального контакта его

содержимого с сорбентом; исследования показали, что при воспалительных заболеваниях имеет место «сброс» эндотоксинов из крови в желудочно-кишечный тракт с последующей реабсорбцией; предотвращение этого реабсорбирования определяет целесообразность широкого применения энтеросорбции, как метода общей детоксикации организма;

4. **плазмаферез** – метод лечения, основанный на элиминации определенного объема циркулирующей плазмы из организма с последующим замещением плазмпотери донорской плазмой и / или инфузионными растворами (в зависимости от ситуации); эксфузированные форменные элементы крови возвращаются в сосудистое русло пациента; действие плазмафереза основано как на «механической» элиминации токсикантов, так и на стимуляции естественных детоксицирующих систем организма; выделяют два варианта метода:

- непрерывный (мембранный, фильтрационный) плазмаферез: фракционирование крови происходит за счет процесса фильтрации через мембранные фильтры, задерживающие форменные элементы крови;
- дискретный (центрифужный, гравитационный) плазмаферез: фракционирование крови происходит за счет гравитационного воздействия на форменные элементы крови при центрифугировании; после этого происходит отделение слоя плазмы (плазмоекстракция) от слоя форменных элементов;

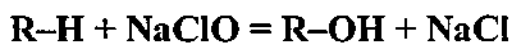
5. **лимфаферез** и **лимфосорбция** – элиминация определенного объема лимфы и ее элиминация с возвратом после перфузии через сорбент соответственно; методы осуществляются за счет пункции грудного лимфатического протока; значительные технические затруднения, связанные с пункцией и катетеризацией грудного протока при эффективности, не превышающей иные методы детоксикации, не позволили реализовать их широкое применение;

6. **гемодиализ** – метод детоксикации, основанный на явлении избирательной диффузии молекул через полупроницаемую мембрану, которая с одной стороны омывается кровью пациента, с другой – диализирующим раствором; диффузия осуществляется по осмотическому (концентрационному) градиенту; за счет свойств полупроницаемости

мембрана позволяет удалить низко- и среднемолекулярные вещества (в т.ч. токсиканты) и сохранить высокомолекулярные (плазменные белки).

7. **гемофльтрация** – метод детоксикации, основанный на явлении избирательной диффузии молекул через полупроницаемую мембрану, напоминающий гемодиализ; одна сторона мембраны также омывается кровью пациента; отличие от гемодиализа состоит в том, что по другую сторону мембраны находится не диализирующий раствор, а вакуум; диффузия осуществляется по гидростатическому градиенту; метод обладает преимуществами гемодиализа, но отличается более высокой, чем гемодиализ, детоксицирующей способностью, т.к. использует не только диффузионный, но и конвекционный транспорт веществ через мембрану и позволяет интенсифицировать удаление низко- и среднемолекулярных агентов;
8. **перитонеальный диализ** – метод детоксикации, основанный на элиминации токсинов через брюшину, выступающую в роли полупроницаемой мембраны; эксфузия эндотоксинов осуществляется во время проточного промывания брюшины диализирующим раствором;
9. **ультрафиолетовое облучение крови** – представляет собой метод физиогемотерапии в виде обработки крови ультрафиолетовым излучением определенного диапазона; в результате этого происходит модификация молекулярных и надмолекулярных структур компонентов крови за счет индукции фотобиологических процессов; включает экстра- и интракорпоральный вариант исполнения;
10. **лазерное облучение крови** – также представляет собой метод физиогемотерапии, но облучение крови осуществляется монохромным когерентным излучением низкой энергии; индуцируемые фотобиологические эффекты сходны с предыдущим методом, но несомненно имеют свою специфику; также включает экстра- и интракорпоральный вариант исполнения;
11. **магнитное облучение крови** – данный метод физиогемотерапии основан на обработке крови магнитными полями;
12. **непрямое электрохимическое окисление крови** – метод детоксикации, в основе которого находится использование полученного с помощью электролиза из изотонического раствора хлорида натрия раствора, содержащего терапевтически значимую концентрацию гипохлорита натрия;

последний обладает выраженными окислительными свойствами, за счет которых реализуется детоксицирующий эффект; введение гипохлоритсодержащего раствора осуществляется с помощью внутривенной инфузии. Во внутрисосудистом пространстве гипохлорит натрия вступает в химические взаимодействия с органическими токсинами и окисляет их:



альтернативным вариантом электрохимической детоксикации является внутривенная инфузия растворов медицинского озона;

Несмотря на разнообразие механизмов действия методов гемокоррекции, в основном они реализуют три физиологических эффекта – это собственно детоксикация, реокоррекция и иммуномодуляция (Чаленко В.В. с соавт., 2002; Рагимов А.А., Соловьева И.Н., 2010).

Не всегда освещенной в информационных источниках стороной проблемы активной детоксикации является потенциально возможное побочное действие ее методов, реализующееся в виде негативных эффектов проводимого лечения в контексте конкретной клинической ситуации. Ниже приведены основные из известных негативных эффектов основных методов дезинтоксикационной терапии (Рагимов А.А. с соавт., 2012):

1. при инфузионной терапии – это риск гиперволемии и гипергидратации с переходом в гипертензию и отечный синдром в случае применения кристаллоидных растворов; риск гиперволемии с аналогичными последствиями в случае применения коллоидных растворов; риск патологической гемодилюции при применении всех типов растворов; риск гипокоагуляции в случае применения коллоидных растворов на основе декстрана и гидроксипропилированного крахмала;
2. при гемосорбции – это реакции гиперергического типа, связанные с транслокацией в системный кровоток микрочастиц сорбента; микроэмболизация сосудов легких и почек, связанная с этой же причиной; риск кровотечений, связанный с гепаринизацией; острочленная гипотензия, связанная с сорбцией катехоламинов; снижение эффективности медикаментозной терапии, связанное с сорбцией фармакологических препаратов;
3. при плазмаферезе – это риск гиповолемии (в особенности – при использовании дискретного варианта метода); риск гипопротейнемии и иммуносупрессии при объемной плазмозамещении; снижение эффективности

- медикаментозной терапии при ее неправильной синхронизации с плазмаферезом; риск усугубления анемии во время эксфузии крови при использовании дискретного варианта метода;
4. при непрямом электрохимическом окислении крови с использованием гипохлорита натрия – это риск повреждения сосудистой стенки, гемолиза и гипокоагуляционных состояний;
  5. при гемодиализе – это риск кровотечений, связанный с гепаринизацией; тяжелые нарушения водно-электролитного обмена, связанные с быстрой элиминацией воды и ионов (дисэквилибриум-синдром);
  6. при притонеальном диализе – риск абдоминального инфицирования, болевых синдромов и ухудшения состояния пациента за счет высокого уровня инвазивности метода.

Т.о., дезинтоксикационная терапия является важнейшим и незаменимым компонентом рационального лечения заболеваний, сопровождающихся выраженным эндотоксикозом. Однако, приведенный «впечатляющий» перечень возможных осложнений применения активной детоксикации предрасполагает к обязательной мотивации выбора конкретных методов в составе интенсивной терапии в контексте конкретной клинической ситуации.

#### 1.5. ЭВОЛЮЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ МЕМБРАННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ С ЦЕЛЬЮ РЕАЛИЗАЦИИ ДЕЗИТОКСИКАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ

Началом эры использования мембранных технологий с целью детоксикации следует считать 40-е годы XX столетия, когда началось массовое применение гемодиализа для лечения острой почечной недостаточности. Особую роль в разработке аппарата «искусственная почка» и методов гемодиализа сыграли исследования W. Collf (Голландия), N. Alwal (Швеция), B. Watschinger и B. Scribner (США). Близкородственный гемодиализу метод гемофилтрации был предложен L. Henderson в 1973 г. Также принципиальное значение имеют исследования P. Kramer (1977) и E.P. Paganini (1980) (Николаев А.Ю., Милованов Ю.С., 1999).

Определения методов гемодиализа и гемофилтрации приведены в параграфе 1.4. настоящего обзора.

Под гемодиализом понимают обмен веществ между кровью больного и специальным раствором, происходящий через полупроницаемую мембрану.

Существует 3 процесса, за счет которых растворители и растворенные вещества проникают через эту мембрану: диффузия (1), осмос (2) и ультрафильтрация (конвективный транспорт) (3).

Под **гемофильтрацией** понимают переход воды и растворенных в ней низко- и среднемолекулярных веществ из крови больного в вакуумизированное пространство, также происходящий через полупроницаемую мембрану. Процессом, реализующим фильтрацию, является конвективный транспорт.

**Диффузия.** Движущая сила этого процесса – концентрационный градиент: **перенос вещества** из области более высокой концентрации в область более низкой концентрации. Скорость диффузионного переноса зависит не только от градиента концентрации, но и от площади и сопротивления полупроницаемой мембраны, ускоряется при повышении температуры. Процесс диффузии через полупроницаемую мембрану является селективным (избирательным): различные вещества диффундируют с различной скоростью, зависящей от их молекулярной массы и концентрационного градиента. Это позволяет, подбирая состав диализирующего раствора, избирательно удалять из крови одни вещества и сохранять и даже увеличивать концентрацию других. Необходимо отметить, что **среднемолекулярные вещества с помощью диффузии удаляются плохо** (Николаев А.Ю., Милованов Ю.С., 1999). Это необходимо учитывать при планировании дезинтоксикационных мероприятий.

**Осмос.** Это **перенос воды** (в данном случае – через полупроницаемую мембрану) в сторону большего градиента концентрации растворенного вещества.

**Ультрафильтрация.** Представляет собой частный вариант конвекции в виде переноса молекул вещества через полупроницаемую мембрану по градиенту гидростатического давления (из зоны с большим давлением в зону с меньшим давлением). В отличие от диффузии, конвекция не требует градиента концентрации переносимого вещества (требуется только градиент давления). Растворенные вещества по этому градиенту переносятся вместе с водой. Скорость трансмембранного переноса веществ разной молекулярной массы при диффузии различна, при конвекции одинакова. Проницаемость мембраны для воды характеризуется коэффициентом ультрафильтрации, который определяется количеством воды, проникающим через мембрану в течение часа при градиенте давления 1 мм рт. ст.

В физиологическом смысле под ультрафильтрацией понимают фильтрацию безбелковой части крови через полупроницаемую мембрану под воздействием гидростатического давления со стороны сосудистой системы пациента или разрежения с внешней стороны мембраны. Жидкость, проходящая через мембрану, называется ультрафильтратом.

Клиренс крови при гемофильтрации рассчитывается по формуле (1):

$$CI = U_{uf} \times C_2 / C_1, \text{ где:} \quad (1)$$

$U_{uf}$  – скорость ультрафильтрации,

$C_1$  – концентрация вещества в крови,

$C_2$  – концентрация вещества в ультрафильтрате.

При изолированной ультрафильтрации отношение  $C_2 / C_1 = 1$ , следовательно формула (1) приобретает вид (2):

$$CI = U_{uf} \quad (2)$$

Т.о., при лечении чистой гемофильтрацией клиренс крови определяется исключительно скоростью ультрафильтрации, по ней же оценивается эффективность детоксикации.

В свою очередь, скорость ультрафильтрации зависит от градиента гидростатического (трансмембранного) давления ( $P_{tm}$ ), гидравлической проницаемости ( $K$ ) и площади ( $S$ ) мембраны в виде (3):

$$U_{uf} = K \times P_{tm} \times S \quad (3)$$

Следовательно, скорость ультрафильтрации прямопропорциональна трансмембранному давлению, коэффициенту гидравлической проницаемости мембраны и величине площади мембраны, обратнопропорциональна – величине сопротивления мембраны ( $R$ ). Сопротивление мембраны определяется ее толщиной, длиной гемофильтра, размера пор и асимметрии расположения основных пор (коэффициента просеивания).

Трансмембранное давление вычисляется по формуле (4):

$$P_{tm} = P_1 + P_2 - P_{onc}, \text{ где:} \quad (4)$$

$P_{tm}$  – трансмембранное гидростатическое давление,

$P_1$  – гидростатическое давление «со стороны крови»

$P_2$  – гидростатическое давление (разрежение) «по другую сторону мембраны»

$P_{onc}$  – онкотическое давление крови.

Т.о., трансмембранное давление или давление ультрафильтрации достигается нагнетанием крови в гемофильтр ( $+P_1$ ) и разрежением с обратной стороны мембраны ( $-P_2$ ).

Ультрафильтрация лежит в основе описанного выше метода лечения – гемофильтрации. Метод гемофильтрации включает (см. рис. 1.5.1):

1. ультрафильтрацию плазмы крови по гидростатическому градиенту через полупроницаемую мембрану с высокой гидравлической проницаемостью,
2. частичное или полное возмещение потери объема циркулирующей плазмы (за счет ультрафильтрата) инфузионным раствором.

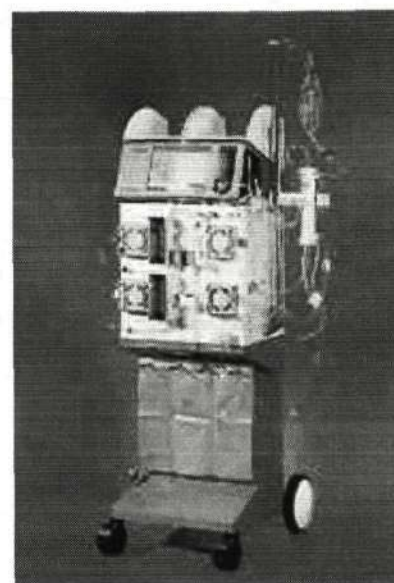
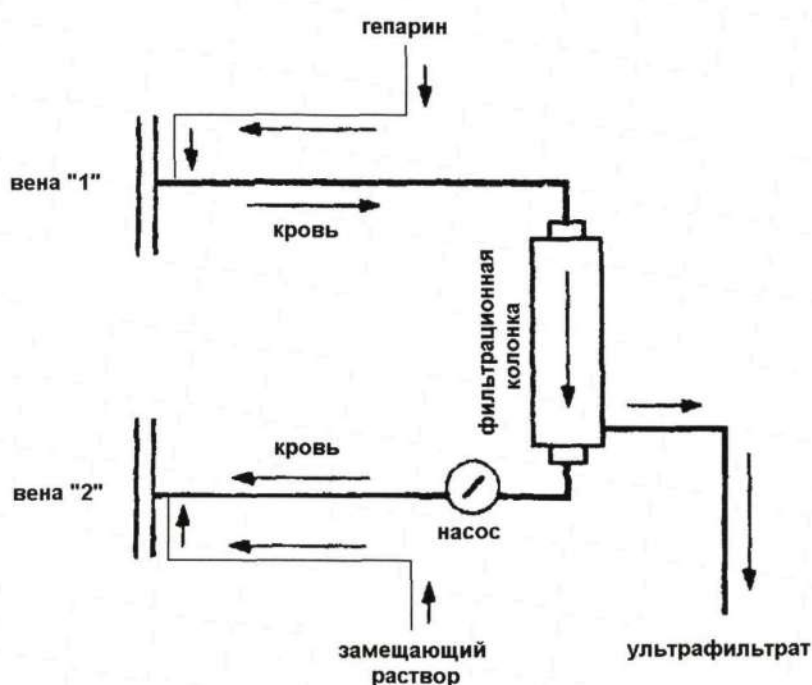


Рис. 1.5.1. Принципиальная схема гемофильтрации

Гемофильтрация модулирует процессы гломерулярной фильтрации в здоровой почке (Николаев А.Ю., Милованов Ю.С., 1999). Это позволяет относить метод гемофильтрации к усилению эволюционно закрепленных механизмов аутодезинтоксикации.

Проведение гемофильтрации требует гепаринизации крови.

Главным функциональным звеном всех диализаторов и гемофильтров была и остается полимерная полупроницаемая мембрана. В аппаратах современного типа используются два вида диализирующих мембран: целлюлозные и нецеллюлозные (синтетические). Мембраны различают по



рабочим характеристикам (клиренсы низко- и среднемолекулярных веществ, проницаемость для воды) и степени биосовместимости.

**Целлюлозные мембраны.** Первые целлофановые мембраны применялись с 1938 до 1970-х гг. Основными недостатками целлофана явились малая прочность и низкая проницаемость для воды. С 1960-го г. началось применение купрофановых мембран. Они отличаются большей прочностью и сравнительно высоким коэффициентом ультрафильтрации. Однако, при контакте крови с купрофановыми мембранами отмечаются активация систем комплемента и гемокоагуляции, угнетение клеточного иммунитета. В 1990-е годы из модифицированной целлюлозы синтезированы мембраны гемофановые и ацетатцеллюлозные. Гемофан, по сравнению с купрофаном, более прочная, высокопроницаемая и биосовместимая мембрана. Однако, у всех целлюлозных мембран клиренс  $\beta_2$ -микроглобулина ниже, чем у синтетических.

**Синтетические (нецеллюлозные) мембраны.** Примером таких мембран служит полиакрилонитриловая мембрана. По строению это прототип купрофановой мембраны. По сравнению с купрофаном эти мембраны обладают более высокой проницаемостью для воды, меньше активируют комплемент, более эффективно выводят средние молекулы и  $\beta_2$ -микроглобулин, но также легко вызывают гиперкоагуляцию и усиленную продукцию интерлейкина-1. При применении возможны анафилактические реакции вследствие активации кинин-калликреиновой системы.

Мембранные методы дезинтоксикации классифицируются на:

1. гемодиализ (для удаления токсикантов используется осмотический градиент)
2. гемофильтрацию (для удаления токсикантов используется гидростатический градиент)
3. гемодиафильтрацию (для удаления токсикантов используются оба градиента).

По различным классификационным признакам методы диализа и фильтрации разделяются на:

1. артерио-венозные и вено-венозные;
2. постоянные и интермиттирующие;
3. низко- и высокообъемные;
4. изолированные и сочетанные.

Для осуществления перфузии крови через мембрану диализатора / гемофильтра в вено-венозных вариантах методов используется градиент давления, создаваемый электрическим насосом, в артерио-венозных – может использоваться физиологический артерио-венозный градиент давления.

Из существующих в настоящее время вариантов фильтрационных методов дезинтоксикации особое внимание заслуживает продленная высокообъемная вено-венозная гемофильтрация, перспективная к рассмотрению в качестве метода выбора при эндотоксикозе, степень тяжести и длительность развития которого соответствуют таковым у острого деструктивного панкреатита (см. также параграф 1.6.).

### **1.6. СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА В АСПЕКТЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ**

Эффективность лечения деструктивных форм панкреатита остается одной из наиболее актуальных проблем в современной реаниматологии (Костюченко А.Л. с соавт., 1996, Губергриц Н.Б., 2000, Сумин С.А., 2005).

Современная интенсивная тяжелого острого панкреатита включает ряд базисных мероприятий, при отсутствии которых его эффективность не представляется возможной. Эти мероприятия включают (Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И., 2009; Ивашкин В.Т., 2008):

- введение функциональной паузы (голод в течение 3-7 суток);
- инфузионную терапию в виде сбалансированного введения кристаллоидных и коллоидных растворов (основные цели: реперфузия воспалительного очага и коррекция тканевой гипоксии, реокоррекция, дезинтоксикация, оптимальное введение лекарственных препаратов), целесообразно перманентное введение дезагрегантов (трентал, курантил);
- подавление секреции поджелудочной железы (октреотид, сандостатин) (цель: обеспечение функционального покоя и опосредованное подавление аутолиза);
- подавление системного протеолиза (применение ингибиторов протеолитических ферментов (контрикал, ингитрил, гордокс, трасилол и др.)

(цель: непосредственное подавление аутолиза на уровне всего организма за счет прямой инактивации протеаз);

- профилактику стресс-язв (инфузионное введение блокаторов протонной помпы (омепразол) и H<sub>2</sub>-блокаторов (фамотидин и др.);
- постановку назогастрального зонда при рвоте и парезе кишечника;
- противовоспалительную терапию (рациональное применение ГКС и НПВС);
- анальгезию (сочетанное применение НПВС, синтетических опиатов (необходимо учитывать возможность спазма сфинктера Одди), продленной эпидуральной анестезии с ропивакавром);
- антибактериальную профилактику и терапию (цели: предупреждение развития и лечение инфицированного панкреонекроза, профилактика и лечение гнойно-септических осложнений) (монотерапия: меропенем, имипинем / циластатин; комбинированная терапия: цефепим + метронидазол и др.);
- хирургическое лечение по показаниям; при этом в случаях распространенного панкреонекроза применяется тактика по программе «некр-, секвестрэктомия» и «открытое дренирование», в случаях ограниченного панкреонекроза применяются трансдермальные методы дренирования;
- адекватную нутритивную поддержку с рациональным включением парентерального и энтерального компонентов;
- применение экстракорпоральных методов гемокоррекции по показаниям (плазмафереза, ультрафиолетового и лазерного облучения крови) (основные цели: дезинтоксикация, реокоррекция и иммуномодуляция).

Именно последний пункт данного реестра лечебных мероприятий имеет наибольшее количество т.н. спорных вопросов. В частности, интерес вызывает то, что при тяжелом панкреатите применение в составе комплексного лечения традиционных методов дезинтоксикационной терапии (инфузионной коррекции, плазмафереза, ультрафиолетового облучения аутокрови), обладающих достаточно высоким антитоксическим потенциалом, далеко не во всех случаях предупреждает в желаемой степени его прогрессирование. Это, в свою очередь, объективно подтверждается сохраняющейся «негативной статистикой» медико-социальных показателей этого заболевания.

Высоковероятно, что данная ситуация обусловлена все еще недостаточной эффективностью применяемых программ дезинтоксикации в составе мероприятий интенсивной терапии тяжелого панкреатита. В свою очередь, возможно, что недостаточная эффективность детоксикации обусловлена следующими причинами:

1. недостаточной детоксицирующей способностью применяемых методов при использовании в допустимом объеме;
2. отрицательным эффектом взаимодействия метаболических влияний самого заболевания и применяемого при нем метода детоксикации.

Следует заключить, что данная ситуация имеет место из-за неадаптированности в надлежащей степени формата применения методов детоксикации к профилю функционально-метаболических нарушений, специфичных для тяжелых поражений поджелудочной железы.

Примерами методов, не обладающих самостоятельной дезинтоксикационной мощностью при выраженном эндотоксикозе (в т.ч., обусловленном деструктивным панкреатитом) являются энтеросорбция, ультрафиолетовое и лазерное облучение крови. Так, детоксикационные возможности энтеросорбции у больных с панкреонекрозом проявляются на 2-3-е сутки, наибольший эффект достигается на 5-6-й день лечения и это происходит только на фоне улучшения функционального состояния печени и почек (Моисеенков Д.И., 2004). Кроме того, несмотря на очевидность положительных механизмов воздействия на экспрессию эндотоксикоза, влияние этих методов является в большей степени аддитивным. Это означает то, что при выраженном эндотоксическом процессе они могут быть применены только в качестве средств адьювантной дезинтоксикационной терапии (Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И., 2009; Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Марупов А.М., 2012).

Примерами методов, имеющих побочное действие именно при панкреатогенном эндотоксикозе являются гемосорбция и плазмаферез (см. параграф 1.5. настоящего обзора литературы). Так, при использовании объемного плазмафереза, являющегося наиболее популярным методом экстракорпоральной детоксикации, главным нежелательным фактором является снижение концентрации плазменного белка. Этот фактор обладает способностью нивелировать позитивное действие плазмафереза в клинической ситуации тяжелого панкреатита, самого по себе являющегося мощным

индуктором гипопроотеинемии. При этом данная ситуация корригируется очень проблематично: применение малообъемного плазмафереза не обладает достаточной дезинтоксикационной мощностью, применение высокообъемного плазмафереза с достаточным для коррекции гипопроотеинемии плазмозамещением донорской плазмой обладает высокой антигенной нагрузкой на организм с соответствующим риском известных посттрансфузионных осложнений (Рагимов А.А., 2012; Шифман Е.М., 2010). Аналогичные примеры можно привести для большинства методов активной детоксикации при панкреонекрозе.

Следовательно, оптимальными для применения при деструктивном панкреатите представляются методы дезинтоксикации, обладающие технической простотой применимости, высокой дезинтоксикационной способностью, но лишенные при этом побочных эффектов, характерных, например, для гемосорбции, плазмафереза или гиперволемической инфузии.

Данные параметры выбора предрасполагают к рассмотрению использования экстракорпоральных методик на основе мембранных технологий (например, гемофильтрации) в качестве альтернативного подхода к оптимизации дезинтоксикационной терапии деструктивного панкреатита и фактора улучшения его комплексного лечения. Применение гемофильтрации имеет ряд неоспоримых преимуществ. Прежде всего, это:

- высокая элиминационная способность в отношении низко- и среднемолекулярных токсикантов, превышающая таковую у большинства методов экстракорпоральной гемокоррекции;
- полное сохранение пула плазменного белка, которое обеспечивает отсутствие риска гипопроотеинемии (в отличие от плазмафереза) и последующего усугубления эндотоксикоза;
- сохранение детоксикационных преимуществ гемодиализа при отсутствии необходимости использования диализирующего раствора (Мастыков В.Э. с соавт., 2003).

Также известно, что метод гемофильтрации у пациентов в критическом состоянии приводит к более стабильной работе сердечно-сосудистой системы и требует меньше вазопрессоров, чем гемодиализ (R. Wald с соавт., 2012).

В контексте применения с целью интенсивного лечения панкреонекроза из всех вариантов этого метода обращает на себя внимание продленная

высокообъемная вено-венозная гемофильтрация. Преимущества этого варианта очевидны:

- максимально выраженная элиминационная способность в отношении эндотоксинов низкой и средней молекулярной массы при сохранении плазменных белков;
- отсутствие необходимости артериального доступа, что существенно облегчает технику проведения метода;
- рациональное использование двух факторов интенсификации удаления эндотоксинов – фактор времени и фактор объема.

Несмотря на очевидность преимуществ продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации в качестве метода выбора при интенсивной терапии деструктивного панкреатита, до настоящего времени эти преимущества не имеют полноценного уровня эмпирической проверки. Так, анализ опубликованных результатов исследований эффективности фильтрационных методов детоксикации при тяжелых, в т.ч. деструктивных, формах острого панкреатита выявил следующие нерешенные вопросы.

Во-первых, обращает на себя внимание тот факт, что в большинстве работ, посвященных экстракорпоральному лечению панкреонекроза, изучается эффективность сочетанного применения гемофильтрации (или иного метода дезинтоксикации) с другими. Как правило, оценивается эффективность гемофильтрации в сочетании с плазмаферезом (Букаев О.Б. с соавт, 2003; Ильинский М.Е., 2012), энтеросорбцией и мембранной оксигенацией крови (Моисеенков Д.И., 2004), гемосорбцией и ультрафиолетовым облучением крови (Мастыков В.Э., 2003), непрямым электрохимическим окислением крови (Родников С.Е., 2010). Это не представляет возможности точной статистической оценки как собственного детоксикационного потенциала гемофильтрации, так и ее вклада в суммарную дезинтоксикационную эффективность комбинированных программ гемокоррекции при панкреонекрозе.

Во-вторых, в менее многочисленных работах, посвященных оценке эффективности гемофильтрации при панкреатитах без комбинирования с другими методами активной детоксикации (Капунов С.В., Букаев О.Б., Мартынов М.В., 1998), изучаются биохимические показатели различных органных повреждений как осложнений панкреатита – мочевины, креатинина,

аминотрансферазы, билирубин и т.д., не дающих представления о системном характере эндогенной интоксикации. При этом недостаточно внимания уделяется изучению интегральных маркеров эндотоксикоза (концентрации среднемолекулярных пептидов плазмы, индексов дисбаланса лейкоцитарных фракций, сорбционной способности эритроцитов) для подтверждения системного детоксицирующего действия метода. Кроме того, существенным моментом является отсутствие работ по изучению экстракорпоральной монодетоксикации при острых панкреатитах с помощью продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации, несмотря на указанные выше очевидные преимущества данного варианта метода.

В-третьих, крайне необходимо отметить то, что во всех доступных источниках по проведенным тематическим исследованиям практически не освещены перспективы предупреждения развития некротических форм панкреатита из его отежных форм, в особенности – с помощью экстракорпоральных методов дезинтоксикации. Одним из немногочисленных исследований в этом направлении является работа Вишнякова С.С. (2008). Основным результатом работы является статистически значимое снижение процента трансформации отежной формы панкреатита в некротическую у экспериментальных животных при раннем внутривенном введении антигипоксанта реамберина, обладающего дезинтоксикационными свойствами. Несомненно, уникальностью этого исследования является демонстрация самого факта возможности предотвращения перехода отежной формы острого панкреатита в некротическую. Однако, выявленными «недостатками» этой работы являются:

- применение только фармакологических (антигипоксанта реамберин), а не элиминационных методик детоксикации (которые считаются обязательными при тяжелом эндотоксикозе);
- получение результатов только в экспериментальных условиях на животных; при этом изучение только экспериментальной модели панкреатита на особях другого биологического вида без этапа клинических исследований не представляется возможным для «100%-й» адаптации к реальной реаниматологической практике.

Таким образом, учитывая патогенетическую обоснованность сформулированного выше подхода к оптимизации дезинтоксикационной

терапии при деструктивном панкреатите, решение актуальных вопросов оценки эффективности продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации в качестве дезинтоксикационного метода экстракорпоральной монотерапии при этом заболевании, а также в качестве способа профилактики трансформации отечной формы тяжелого панкреатита в некротическую целесообразно положить в основу настоящего диссертационного исследования.



## **Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **2.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОВОДИМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Данная работа представляет собой завершенное комплексное исследование по разработке и внедрению оптимизированной программы дезинтоксикационной терапии в интенсивное лечение острого деструктивного панкреатита. Исследование включает 2 части, связанных логически между собой в соответствии с поставленными задачами (см. ниже, рубрику «Задачи исследования»). Дизайн исследования представлен на рис. 2.1. приложения.

Основной задачей первого этапа исследования была оценка собственной дезинтоксикационной эффективности продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации при деструктивной (некротической) форме тяжелого острого панкреатита.

Основной задачей второго этапа исследования была оценка возможности профилактики перехода отечной формы тяжелого острого панкреатита в некротическую с помощью оптимизированной программы дезинтоксикационной терапии на основе продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации.

Материал двухэтапного исследования составили 134 пациента отделения реанимации и интенсивной терапии (заведующий отделением – к.м.н. Козий М.И.) ОГБУЗ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа (главный врач – д.м.н., профессор Куликовский В.Ф.) с диагнозом на момент поступления «Острый панкреатит тяжелой степени, некротическая форма» (64 чел, часть 1) и «Острый панкреатит тяжелой степени, отечная форма» (70 чел., часть 2). Исследование проводилось в проспективном режиме в период с 2004 по 2012 гг. Оптимизированная программа дезинтоксикационной терапии для больных с острым деструктивным

панкреатитом была разработана и внедрена в практику отделения с 2005 года по настоящее время. Мероприятия гемофильтрации производились в отделении гравитационной хирургии крови и гемодиализа (заведующий – Стуликов О.Э.) этого же ЛПУ.

В каждой из двух частей исследования исследуемый контингент больных был классифицирован на 2 контрастные группы по одному и тому же классификационному признаку:

часть 1:

- **группа 1 – контрольная** – 32 человека с **некротической** формой тяжелого острого панкреатита – с применением только традиционного базисного лечения, дезинтоксикационный компонент которого представлен исключительно инфузионной терапией;
- **группа 2 – основная** – 32 человека с **некротической** формой тяжелого острого панкреатита – с применением помимо традиционного базисного лечения продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации в представленном режиме.

часть 2:

- **группа 1 – контрольная** – 35 человек с **отечной** формой тяжелого острого панкреатита – с применением только традиционного базисного лечения;
- **группа 2 – основная** – 35 человек с **отечной** формой тяжелого острого панкреатита – с применением продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации в представленном режиме помимо традиционного базисного лечения.

**Стандартизация сравниваемых групп** осуществлялась за счет соблюдения следующих критериев:

1. идентичный диагноз;
2. идентичное внутригрупповое распределение пациентов по возрасту и полу;
3. идентичное базисное лечение.

Распределение больных по полу возрасту представлено в таб. 2.1. приложения.

Критериями включения в исследуемые группы в составе первой части исследования были:

- острый панкреатит тяжелой степени, некротическая форма;
- клинические признаки и лабораторно-инструментальное подтверждение панкреонекроза.

Критериями включения в исследуемые группы в составе второй части исследования были:

- острый панкреатит тяжелой степени, отечная форма;
- клинические признаки и лабораторно-инструментальное подтверждение наличия отечной формы и отсутствия панкреонекроза.

Диагноз подтверждался данными УЗИ-диагностики, уровнем амилаземии, в послеоперационном периоде – данными протоколов операции.

Критериями исключения из исследуемых групп были:

- наличие сопутствующей патологии, превалирующей или сопоставимой по тяжести с исследуемым заболеванием в исходной клинической картине (прежде всего – нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, острая недостаточность мозгового кровообращения, острая почечная недостаточность, диссеминированный канцероматоз);
- несовпадение по любому из критериев включения.

Базисная интенсивная терапия панкреонекроза (в обеих группах) проводилась в соответствии с рекомендациями МЗ РФ и представлена следующим примерным листом назначений:

#### 1. Программа инфузионной терапии:

- глюкозо-калий-магний-инсулиновая («поляризующая») смесь (глюкоза 10% - 400 мл + хлорид калия 4% - 50 мл + сульфат магния 25% - 5 мл + инсулин «Актрапид» 12 ЕД) – 4-5 раз в сутки внутривенно (всего – 1,5-2 литра в сутки);

- кристаллоидный раствор электролитов («Ионостерил») 500 мл – 2-3 раза в сутки внутривенно (всего 1000-1500 мл в сутки);
- «глюкозо-новокаиновая смесь» (глюкоза 5% - 200 мл + новокаин 0,25% - 200 мл) – 2 раза в сутки внутривенно (всего – 800 мл);
- Коллоидный раствор на основе сукцинированного желатина («Гелофузин») 6% - 500 мл в сутки внутривенно.

Инфузионная терапия проводилась под контролем ЦВД и почасового диуреза.

## **2. Антибактериальная терапия:**

- преимущественно использовались цефалоспорины IV поколения: максипим по 2 г 2 раза в сутки внутривенно;
- вариант: цефтриаксон 4-6 г в сутки + ципрофлоксацин 600 мг в сутки внутривенно.

## **3. Антисекреторная терапия:**

- октреотид 0,1 г 2 раза в сутки внутривенно (всего 0,2 г в сутки).

## **4. Ингибция протеолиза:**

- контрикал 30 000 ЕД в сутки внутривенно (альтернативный вариант – гордокс в эквивалентной дозировке).

## **5. Спазмолитическая терапия:**

- платифиллин 0,2% - 1 мл 3 раза в сутки внутривенно (всего – 3 мл в сутки).

## **6. Противовоспалительная терапия и мероприятия анальгезии:**

- дексаметазон 8 мг 4 раза в сутки внутривенно (всего 32 г/сут) в течение 3-5 суток;
- анальгин 50% 2-4 мл в сутки внутривенно (варианты: кеторол 1-2 мл в сутки; ксефокам 1-2 мл в сутки внутривенно);
- промедол 1% 1-4 мл в сутки внутривенно по показаниям;
- продленная эпидуральная анестезия (наропин 0,2% - 20 мл в сутки);

## **7. Профилактика стресс-язв:**

- эзомепразол («Нексиум») 40 мг 1-2 раза в сутки внутривенно (всего – 40-80 мг в сутки);
- 8. Хирургическое дренирование салниковой сумки «открытым» методом.
- 9. Глюкозо-электролитный лаваж кишечника в течение последующих 1 суток после операции (промывная жидкость состоит на 50% из глюкозы (10%) и на 50% из раствора электролитов, изготавливается в условиях аптеки ЛПУ).

#### 10. Программа нутриционной поддержки:

- первые 2-3 суток (от момента окончания операции или поступления в отделение реанимации) – полностью парентеральное питание:
  - ✓ глюкозо-калий-магний-инсулиновая смесь 1,5-2 литра в сутки (назначение полностью совпадает с аналогичным в базисной интенсивной терапии панкреонекроза (см. выше));
  - ✓ жировые эмульсии «Липофундин» или «Липовенос» 10% - 500 мл в сутки внутривенно;
  - ✓ растворы незаменимых аминокислот «Инфезол 100» или «Аминоплазмаль Е» 500 мл в сутки внутривенно.
- следующие 1-3 суток – парентерально-энтеральное питание:
  - ✓ комплекс парентерального питания (см. «этап 1»);
  - ✓ энтеральное питание «Нутриэн-элементаль» 400 мг в сутки медленно через зонд (в течение суток с использованием мешков для энтерального питания и полимерных зондов фирмы «Portex»);
- последующий период – преимущественно энтеральное питание:
  - ✓ из парентерального компонента нутритивной поддержки сохраняется глюкозо-калий-магний-инсулиновая смесь;
  - ✓ энтеральное питание «Нутриэн диабет» 400 мг в сутки медленно через зонд (в течение суток с использованием мешков для энтерального питания полимерных зондов фирмы «Portex») не менее 5-7 суток с последующей отменой с момента нормализации соматометрических и лабораторных показателей нутритивного статуса.

**Продленная высокообъемная вено-венозная гемофильтрация** применялась только в основных группах. Экстракорпоральная дезинтоксикационная программа осуществлялась следующим образом: за период пребывания пациента в реанимационном стационаре выполнялось от 3 до 4 сеансов продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации продолжительностью 12-18 часов на одну сессию в режиме фильтрации 45-50 мл / кг / ч с эквивалентным инфузионным замещением элиминированного плазмофильтрата. Сеансы осуществлялись 1 раз в сутки 3-4 последовательных дня. Суммарный объем плазмоэлиминации за одну сессию составлял 40-65 л, за весь цикл – 120-260 л. Непрерывность каждого сеанса определялась сроком службы гемофильтра, составляющим 12-18 ч.

Для осуществления гемофильтрации использовались:

- аппарат для острой терапии модели «MultiFiltrate» фирмы-производителя «Fresenius» (Германия),
- набор для выполнения высокообъемной гемофильтрации, включающий следующие расходные материалы: комплект кровепропускающих магистралей, гемофильтр, магистраль замещающего раствора для пре- и постдилюции,
- замещающий раствор для высокообъемной гемофильтрации «Duosol» (фирма-производитель – «B. BRAUN», Германия) с содержанием калия 4 ммоль / л,
- однососудистый венозный доступ (центральная вена) с помощью двухпросветного центрального венозного катетера «Эрроу CS-25142» с антибактериальным покрытием (фирма производитель – «Эрроу интернешнл», США).

Основным функциональным элементом аппарата гемофильтрации являлся гемофильтр «Ultraflux AV-1000 S» (фирма-производитель «Fresenius», Германия), содержащий высокопроницаемую полисульфоновую мембрану. «Доза отсечения» данной мембраны несколько ниже диаметра молекулы

альбумина. Для предотвращения тромбирования фильтра вводился гепарин в дозе 1000-1500 ед / ч через инфузомат с контролем коагулограммы.

Аппарат «MultiFiltrate» разработан с целью лечения острой почечной недостаточности. Применение его по «внепочечным» показаниям, т.е. с целью лечения тяжелого острого панкреатита, является авторским компонентом и элементом научной новизны настоящего диссертационного исследования.

Гемофильтр «Ultraflux AV-1000 S» рекомендован фирмой-производителем специально для высокообъемной гемофильтрации. Его характеристики представлены в Приложении.

**Показаниями** к применению гемофильтрации при тяжелом панкреатите (в основной группе) являлись:

1. «отсутствие положительного ответа» или негативная динамика ключевых лабораторных показателей (амилаземии, гликемии, лейкоцитоза) после начала адекватной базисной терапии;
2. наличие двух и более признаков системной воспалительной реакции.

Признаками синдрома системной воспалительной реакции являются (Чикагская согласительная конференция, 1991):

- температура выше  $38^{\circ}\text{C}$  или ниже  $36^{\circ}\text{C}$ ,
- частота сердечных сокращений более 90 уд / мин,
- частота дыхательных движений более 20 в мин,
- лейкоцитоз более  $12 \cdot 10^9 / \text{л}$  или лейкопения ниже  $4 \cdot 10^9 / \text{л}$  при наличии более 10% незрелых форм.

**Противопоказаниями** к применению гемофильтрации при тяжелом панкреатите (в основной группе) являлись:

1. продолжающееся кровотечение,
2. агональные состояния.

**Структура исследования** влияния дезинтоксикационной терапии на течение острого панкреатита на каждом из двух этапов может быть представлена в виде следующих функциональных блоков:

1. **оценка степени тяжести острого панкреатита** (основные лабораторные показатели: амилаза, глюкоза крови, лейкоцитоз);
2. **оценка эндогенной интоксикации** (среднемолекулярные пептиды (СМП) плазмы, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), сорбционная способность эритроцитов (ССЭ));
3. **оценка нутритивного статуса** (соматометрические показатели: окружность плеча (ОП), толщина кожно-жировой складки над трицепсом (ТКЖСТ); окружность мышц плеча (ОМП); лабораторные показатели: общий белок плазмы, абсолютное количество лимфоцитов, мочевины и креатинина крови);
4. **интегральная оценка эффективности лечения острого панкреатита** (необходимая длительность пребывания в реанимационном стационаре, уровень летальности, частота развития полиорганной недостаточности, необходимость оперативного лечения).

Заключение о наличии полиорганной недостаточности производилось при выявлении дисфункции, недостаточности или несостоятельности 3-х и более систем органов. Для этого была использована «Клинико-лабораторная характеристика стадийности органных поражений», разработанная в Военно-медицинской академии г. Санкт-Петербурга Д.Н. Сизовым, А.Л. Костюченко и А.Н. Бельских в 1988 году (см. таб. 2.4. приложения), как доступная к применению в имеющихся условиях реанимационного стационара. С приведенной «Характеристикой» сопоставлялись данные динамического наблюдения из реанимационных карт. Одновременно были использованы данные по симптоматике органной недостаточности из «Классификации острых нарушений функций органов и систем при синдроме полиорганной недостаточности», разработанной на кафедре анестезиологии и реаниматологии педиатрической медицинской академии г. Санкт-Петербурга В.В. Чаленко в 1998 году.

Заключение о **трансформации отечной формы тяжелого острого панкреатита в некротическую** производилось при манифестации не менее трех из следующих критериев:



- визуализация зоны некроза при УЗИ;
- аномально высокая амилаземия или отсутствие амилаземии;
- гипокальциемия;
- гиперлипидемия.

Лабораторные исследования проводились на базе лаборатории отделения реанимации. Определение концентрации общего белка, мочевины, креатинина, амилазы, глюкозы, СМП, абсолютного количества лейкоцитов и их фракций производились по утвержденным МЗ РФ методикам. Расчет абсолютного количества лимфоцитов, ЛИИ, определение сорбционной способности эритроцитов (в условиях лаборатории отделения), а также оценка соматометрических показателей (в условиях реанимационных палат) производились самостоятельно. Все используемые показатели оценивались в динамическом режиме в 5 этапов (точек временного отсчета). Этап 1 соответствовал моменту поступления пациента в отделение реанимации; этап 2 – первым суткам после операции (во всех случаях операция проводилась в 1-2-е сутки поступления больного в стационар); этап 5 – моменту выписки из отделения реанимации; промежуточные этапы 3 и 4 носили условный хронологический характер. Многие из оцениваемых показателей имеют комплексное значение. Например, гипопротейнемия является признаком как нутритивной недостаточности, так и эндотоксикоза; лейкоцитоз и ЛИИ характеризуют тяжесть течения панкреатита и уровень эндотоксикоза. В совокупности указанные 4 группы показателей патогенетически обоснованно применимы к использованию для интегральной оценки тяжести течения и эффективности интенсивной терапии панкреонекроза.

## **2.2. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА**

Оценка тяжести течения острого панкреатита (как отечной, так и некротической формы) производилась с помощью статистического контроля следующих групп показателей:

1. лабораторные показатели тяжести воспалительного повреждения поджелудочной железы (амилаза, глюкоза крови, лейкоцитоз);
2. клинические показатели суммарной эффективности лечения острого панкреатита (необходимая длительность пребывания в реанимационном стационаре, уровень летальности, частота развития полиорганной недостаточности, необходимость оперативного лечения).

Определение указанных биохимических показателей производилось в лаборатории ЛПУ по стандартным официальным методикам. Определение клинических показателей производилось в самостоятельном порядке и путем анализа данных медицинских карт стационарных больных. Все исследования выполнены в проспективном режиме. На основе комплексного анализа двух указанных групп показателей формулировалось заключение о тяжести течения панкреатита и эффективности проводимой при нем интенсивной терапии, в т.ч. экстракорпоральной детоксикации.

### 2.3. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Диагностика острого эндотоксикоза проводилась на основе комплексной оценки 2 групп показателей:

1. клинические показатели интоксикации (угнетение сознания, изменение цвета кожных покровов, тахикардия, гипотензия, гипертермия);
2. лабораторные показатели интоксикации (гипопротеинемия, токсемия по СМП, лейкоцитоз, изменения ЛИИ).

Приведенные клинические показатели являются характерными для эндотоксикоза, однако также могут быть обусловлены нетоксическими причинами. С целью установления эндотоксического генеза рассматриваемых симптомов в качестве критериев верификации использованы интегральные лабораторные показатели интоксикационного синдрома. Клинические и лабораторные критерии синдрома эндогенной интоксикации, применимые в существующих условиях реанимационного стационара, представлены в

используемой в данной работе модифицированной «Классификации степени тяжести эндогенной классификации» В.К. Гостищева (1986 г.) (см. таб. 2.2. приложения).

#### 2.4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АБСОЛЮТНОГО КОЛИЧЕСТВА ЛИМФОЦИТОВ

Абсолютное число лимфоцитов в крови вычисляется по их удельной значимости в лейкоцитарной формуле и абсолютному числу лейкоцитов (Бутров А.В., Шестопалов А.Е., Сумин С.А., 2005) по следующей формуле:

$$\text{Лимф. абс.} = \frac{\text{Лейк. абс.} \times \text{Лимф. отн.}}{100\%}, \text{ где:}$$

**Лимф. абс.** – абсолютное количество лимфоцитов ( $10^9/\text{л}$ );

**Лейк. абс.** – абсолютное количество лейкоцитов ( $10^9/\text{л}$ );

**Лимф. отн.** – относительное количество лимфоцитов (%).

Интерпретация значений показателя приведена в таблице 2.3. приложения.

#### 2.5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕЙКОЦИТАРНОГО ИНДЕКСА ИНТОКСИКАЦИИ (ЛИИ)

Неудовлетворительное оснащение лабораторий реанимационных отделений средствами иммунологического мониторинга не позволяет в должной мере оценить иммунный статус больного. Одним из доступных способом такой оценки является лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), разработанный Я.Я. Кальф-Калифом в 1943 г. Этот интегральный индекс характеризует 3 взаимосвязанных звена – воспаление, интоксикацию и состояние иммунной системы. Рассчитывается на основе анализа лейкоцитарных фракций периферической крови по следующей формуле:

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4 \text{ Миел.} + 3 \text{ Юн.} + 2 \text{ Пал.} + 1 \text{ Сегм.}) (\text{Пл. кл.} + 1)}{(\text{Лимф.} + \text{Моно.}) (\text{Эоз.} + 1)}$$

В формуле приведены сокращенные названия лейкоцитарноклеточных популяций.

Интерпретация значений ЛИИ производится следующим образом:

- $< 0,5$  – анергическая реакция (выраженная иммуносупрессия);
- $0,5-2,0$  – нормофункция иммунной системы, вероятно отсутствие воспаления и интоксикации;
- $2,1-7,0$  – умеренная напряженность иммунной системы, начальное воспаление, интоксикация легкой степени;
- $7,1-12,0$  – выраженная напряженность иммунной системы, выраженное воспаление, интоксикация среднетяжелой степени;
- $\geq 12,1$  – гиперэргическая реакция, синдром системной воспалительной реакции, интоксикация тяжелой степени.

Достоинством ЛИИ является возможность перевода гемограмм в соизмеримые числовые показатели.

## 2.6. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОРБЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ

В 1987 году А.А. Тогайбаевым с соавторами был разработан способ оценки сорбционной способности эритроцитов (ССЭ). Принцип метода заключается в фотометрическом определении концентрации витального красителя (метиленового синего) в инкубационной среде до и после введения в нее взвеси эритроцитов. Разность концентраций красителя до и после инкубации с эритроцитами характеризует сорбционную емкость мембран последних. Автором установлено, что сорбционная емкость эритроцитарных мембран находится в определенной зависимости от степени интоксикации организма.

Техника метода заключается в выполнении следующих последовательных этапов: фотометрическое определение оптической плотности исходного 0,025% раствора метиленового синего (приготовленного на изотоническом растворе хлорида натрия) (ФЭК-56 М, красный светофильтр);

забор 4 мл венозной крови в гепаринизированную пробирку; центрифугирование при 3000 об/мин в течение 10 мин (фракционирование крови); удаление плазмы (деплазмирование эритроцитов); помещение 1 мл эритроцитарной взвеси в 3 мл 0,025 % раствора метиленового синего (приготовленного на изотоническом растворе хлорида натрия); инкубация в течение 10 мин при комнатной температуре; центрифугирование при 3000 об/мин в течение 10 мин; перенесение надосадочной жидкости в кювету фотоэлектрорекордметра; фотометрическое определение оптической плотности надосадочной жидкости (ФЭК-56 М, красный светофильтр); расчет сорбционной емкости эритроцитов по формуле:

$$ССЭ = 100 - \frac{100 C_2}{C_1} \text{ , где:}$$

ССЭ – сорбционная способность эритроцитов в % поглощенного красителя;

$C_1$  – оптическая плотность раствора до инкубации с эритроцитами в ед. экстинкции;

$C_2$  – оптическая плотность раствора после инкубации с эритроцитами, ед. экстинкции.

Модификация нами авторской методики заключается в применении гепарина вместо рекомендованного автором 3,8% раствора цитрата натрия. Выбор реагента обусловлен более выраженными антикоагулянтными свойствами гепарина.

Значение ССЭ в норме составляет 30-40 % по полученным нами данным, 35-39 % - по данным А.А. Тогайбаева.

## 2.7. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА НУТРИТИВНОГО СТАТУСА

Путем тщательного анализа данных официальной литературы по критериям нутритивной недостаточности нам удалось выбрать из них наиболее информативные и удобные к применению в практике отделения реанимации и интенсивной терапии, а также объединить их в единую классификационную

систему. Предлагаемая система оценки нутритивного статуса состоит из 2 частей:

1. соматометрическая часть – включает следующие показатели:

- окружность плеча (ОП) – интегральный показатель нутритивного статуса (состояния жирового и белкового пула);
- толщина кожно-жировой складки над трицепсом (ТКЖСТ) – показатель состояния резервного жирового пула (отражает катаболизм жира);
- окружность мышц плеча (ОМП) – показатель состояния соматического белкового пула (отражает катаболизм белка скелетной мускулатуры).

2. лабораторная часть – включает следующие показатели:

- концентрация общего белка плазмы – показатель состояния висцерального белкового пула и уровня анаболических процессов;
- концентрация мочевины и креатинина плазмы – показатель уровня катаболических процессов;
- абсолютное число лимфоцитов – показатель иммуносупрессии, коррелирующей с белково-энергетической недостаточностью (Хорошилов И.Е., 2000).

На основе комплексного анализа приведенных показателей делается заключение о состоянии трофологического статуса и степени нутритивной недостаточности. На основе детализированного анализа приведенных показателей делается заключение о клинико-патогенетических особенностях нутритивного статуса (преимущественном истощении жирового или белкового пула, соотношении процессов анаболизма и катаболизма). Интерпретация показателей приведена в нормативной таблице 2.3. приложения.

## 2.8. ОЦЕНКА СОМАТОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА

Оцениваемые соматометрические показатели включали окружность плеча (ОП), толщину кожно-жировой складки над трицепсом (ТКЖСТ) и окружность мышц плеча (ОМП).

**Определение окружности мышц плеча (ОП).** Измеряется сантиметровой лентой на уровне средней трети плеча согнутой ненапряженной руки (Хорошилов И.Е., 2000, Бутров А.В., Шестопалов А.Е., Сумин С.А., 2005).

**Определение толщины кожно-жировой складки над трицепсом (ТКЖСТ).** Осуществляется по алгоритму, состоящему из следующих этапов:

- этап 1. идентификация нужного участка кожи над трицепсом (точка между акромиальным отростком лопатки и шиловидным отростком локтевой кости), при этом рука больного должна свободно свисать вниз;
- этап 2. оттягивание кожно-жировой складки большим и указательным пальцами;
- этап 3. наложение штангенциркуля на середину расстояния между основанием и вершиной складки;
- этап 4. выдержать складку в течение 5 секунд;
- этап 5. измерение толщины складки в мм, при этом кожу во время измерения не отпускать (Хорошилов И.Е., 2000, Бутров А.В., Шестопалов А.Е., Сумин С.А., 2005).

**Определение окружности мышц плеча (ОМП).** Рассчитывается по следующей формуле (Хорошилов И.Е., 2000, Бутров А.В., Шестопалов А.Е., Сумин С.А., 2005):

$$\text{ОМП} = \text{ОП} - 0,314 \text{ ТКЖСТ, где:}$$

**ОМП** – окружность мышц плеча, см;

**ОП** – окружность плеча, см;

**ТКЖСТ** – толщина кожно-жировой складки над трицепсом, мм;

**0,314** – коэффициент пересчета.

Нормативные величины всех исследуемых соматометрических показателей приведены в таб. 2.3. приложения.

## 2.9. СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

В данном параграфе полностью описана методология и приведена статистическая структура выполненного нами клинического исследования. С точки зрения математической статистики данная работа представляет собой продольное проспективное нерандомизированное исследование по оценке эффективности оптимизированной программы дезинтоксикационной терапии при остром деструктивном панкреатите.

Для осуществления статистического анализа эмпирические данные по каждой исследуемой группе были интегрированы в единую базу данных. База данных содержала исследуемые показатели в виде абсолютных и относительных величин, занесенных в электронные статистические таблицы. Все собираемые данные отвечали критериям достоверности и сопоставимости. Совокупность значений каждого из изучаемых показателей представлялась в виде двух вариационных рядов, соответствующих контрольной и основной группе.

Главной целью статистического анализа являлась оценка достоверности (точнее – статистической значимости) различий между группами.

Для оценки достоверности межгрупповых различий необходимо принятие одной из двух антагонистических гипотез:

- нулевой гипотезы ( $H_0$ ) – об отсутствии различий между группами, либо
- альтернативной гипотезы ( $H_1$ ) – о существовании различий между группами.

В соответствии с правилами математической статистики, достоверность межгрупповых различий оценивалась с помощью уровня значимости  $p$ . Уровень значимости  $p$  – это максимально приемлемая для исследователя вероятность ошибиться, отвергнув предположение об отсутствии различий. Также можно сказать, что это – рассчитанная в ходе статистического теста



вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы (т.е. вероятность справедливости принятия гипотезы об отсутствии различий).

Метод проверки статистических гипотез (например, о межгрупповых различиях) заключается в сравнении полученного значения  $p$  с принятым. В данном исследовании использовался принятый уровень значимости  $p = 0,05$ , что соответствует требованиям официальной статистики.

Принятый уровень значимости  $p = 0,05$  соответствует 95%-ной вероятности существования межгрупповых различий, т.е. вероятность ошибки этого заключения составляет не более 5%. Следовательно, результаты исследования статистической значимости различий между группами интерпретируются следующим образом:

- если полученное значение  $p > 0,05$  (больше принятого  $p$ ) – принимается нулевая гипотеза об отсутствии различий между группами;
- если полученное значение  $p < 0,05$  (меньше принятого  $p$ ) – принимается альтернативная гипотеза о наличии различий между группами.

С целью стандартизации в качестве эталонных (принятых) значений  $p$  в официальной статистике (и в данной диссертации) используются уровни значимости 0,05, 0,01 и 0,001. Соответственно, чем меньше полученная величина  $p$ , тем менее вероятна справедливость нулевой гипотезы. Так, различия групп при полученном значении  $p < 0,05$  являются статистически значимыми, при полученном значении  $p < 0,01$  – статистически высокозначимыми. В этих случаях вероятность ошибки составляет не более 5% и 1% соответственно. Это необходимо знать для интерпретации полученных результатов, т.к. различия с такими уровнями значимости фигурируют в данном исследовании (см. «Глава 3. Результаты собственных исследований»).

В главе 3 «Результаты собственных исследований» приведены точные значения полученного  $p$ . В любом случае, различия сравниваемых значений показателей между группами считались достоверными при степени вероятности безошибочного прогноза 95 % и более ( $p \leq 0,05$ ).

Определение фактического значения  $p$  осуществляется с помощью

статистических тестов (критериев). Выбор критерия детерминирован рядом факторов, основными из которых являются объем выборочной совокупности и, прежде всего, характер распределения значений признаков в исследуемых выборочных совокупностях. Фактически, под характером распределения значений признаков в вариационном ряду подразумевается его соответствие закону нормального распределения Гаусса.

Так, если распределение значений показателя в исследуемых вариационных рядах соответствует закону нормального распределения, то для оценки достоверности межгрупповых различий применяются параметрические статистические критерии.

Если распределение значений показателя в исследуемых вариационных рядах не соответствует закону нормального распределения, то для оценки достоверности межгрупповых различий применяются непараметрические статистические критерии.

Таким образом, ниже представлена **структура статистического исследования:**

1. *Анализ соответствия вида распределения значений признаков в исследуемых группах закону нормального распределения.*
2. *Описательная статистика (вычисление средних значений, средних квадратических отклонений, медиан, интерквартильных интервалов по каждой группе).*
3. *Определение значимости межгрупповых различий результатов с помощью обоснованно выбранных статистических критериев (при этом подбор статистических критериев производился в зависимости от характера распределения исследуемых признаков в группах).*
4. *Интерпретация результатов.*
5. *Представление результатов.*

Необходимо отметить, что проведение статистических операций в необходимом объеме представляет собой крайне трудоемкий процесс. Поэтому, с целью облегчения выполнения математических расчетов и

исключения ошибок («человеческого фактора») все операции выполнялись с помощью цифровых компьютерных технологий (см. ниже).

Первым этапом статистического анализа полученных количественных данных являлся анализ соответствия вида распределения признаков закону нормального распределения. Он осуществлялся с помощью  $W$ -критерия Шапиро-Уилка. Данный критерий является наиболее мощным и универсальным (в большей степени, чем, например, аналогичные критерии Лиллиефорса и Колмогорова-Смирнова) (Реброва О.Ю., 2002). По результатам анализа с использованием  $W$ -критерия «нормальности» принималась одна из двух гипотез:

- нулевая гипотеза – распределение исследуемого признака не отличается от нормального (при этом рассчитанное с помощью  $W$ -критерия значение  $p > 0,05$ ) или
- альтернативная гипотеза – распределение исследуемого признака отличается от нормального (при этом рассчитанное с помощью  $W$ -критерия значение  $p < 0,05$ ).

Вторым этапом статистического анализа данных явилось выполнение описательной статистики. Для этого в настоящей работе использовались следующие статистические величины (см. таб.1. приложения):

- объем выборки ( $N$ ) – количество вариант (общее количество больных в группе);
- среднее арифметическое ( $M$ ) – среднее значение исследуемого признака (получается при делении суммы значений признака на число вариант);
- среднее квадратическое (стандартное) отклонение ( $s$ ) – характеризует «разброс» значений вариант относительно среднего значения вариационного ряда (т.е. это разброс данных по области значений признака относительно его среднего значения);
- стандартная ошибка среднего ( $m$ ) – величина возможного отклонения среднего значения выборочной совокупности от среднего значения генеральной совокупности; оценка  $m$  позволяет не допустить случайные

ошибки; низкие значения  $m$  демонстрируют репрезентативность (представительность) выборки;

- медиана ( $Me$ ) – центральное значение признака в выборке, слева и справа от которого расположены равные количества вариантов;
- верхний и нижний квартили ( $LQ$  и  $UQ$ ) – характеризуют «рассеяние» значений вариант относительно медианы.

Представление результатов в виде величин  $M$ ,  $s$  и  $m$  целесообразно в случае соответствия вида распределения признака нормальному.

Представление результатов в виде величин  $Me$ ,  $LQ$  и  $UQ$  целесообразно в случае несоответствия вида распределения признака нормальному (см. ниже).

В данной работе тенденции локализации и рассеяния количественных признаков описаны в формате  $M \pm s$ , т.к. он рекомендован положениями современной статистики для представления полученных результатов (при этом величина  $M$  является мерой локализации, а величина  $s$  – мерой рассеяния значений признака в выборке) (Реброва О.Ю., 2002). Широко распространенное в отечественной литературе представление результатов в формате  $M \pm m$  не использовалось в работе, т.к. в настоящее время оно считается некорректным и не рекомендуется к использованию (Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э., 2002). Это происходит потому, что в отличие от  $s$ ,  $m$  не является описательной статистикой (т.е. характеристикой, описывающей рассеяние вариант по области значений), а представляет собой меру точности оценки среднего значения в генеральной совокупности на основании данных выборочной совокупности (Реброва О.Ю., 2002). Часто  $m$  ошибочно приводят в роли описательной статистики, пытаясь продемонстрировать тем самым малую вариабельность своих данных, т.к. всегда (по определению)  $m < s$  (Гланц С., 1998). Другим частым поводом для использования  $m$  вместо  $s$  является также то, что исследователи сталкиваются с ситуацией, когда  $s$  превышает среднее значение  $M$  (так происходит в случае «ненормального» распределения), и, соответственно, запись « $M \pm s$ » в большинстве случаев (когда признак принимает только положительные значения) оказывается бессмысленным. Не

зная, каким образом описывать распределения, отличные от нормального, авторы приводят запись « $M \pm m$ », т.к. всегда  $m < s$ , и это позволяет избежать заведомо некорректной ситуации.

Третьим этапом статистического анализа данных являлась оценка достоверности различий значений изучаемых показателей между группами.

С этой целью при соответствии вида распределения признака в изучаемых группах закону нормального распределения применялся параметрический *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок. Данный метод заключается в проверке нулевой гипотезы о том, что средние значения признака в группах не различаются (Гублер Е.В. Генкин А.А., 1973). *Интерпретация результатов*: если рассчитанное с помощью *t*-критерия значение  $p > 0,05$ , то принималась нулевая гипотеза об отсутствии межгрупповых различий; если рассчитанное с помощью *t*-критерия значение  $p < 0,05$ , то принималась альтернативная гипотеза о существовании межгрупповых различий. *Представление результатов* – указывается: *N*, *M* и *s* для каждой группы, название статистического критерия, точное полученное значение *p*.

При несоответствии вида распределения признака в изучаемых группах закону нормального распределения применялся непараметрический *U*-критерий Манна-Уитни. В отличие от *t*-критерия, где проверяется равенство средних значений, в данном методе проверяется гипотеза о равенстве средних рангов (Гублер Е.В. Генкин А.А., 1973). *Интерпретация результатов*: если рассчитанное с помощью *U*-критерия значение  $p > 0,05$ , то принималась нулевая гипотеза об отсутствии межгрупповых различий, если рассчитанное с помощью *U*-критерия значение  $p < 0,05$ , то принималась альтернативная гипотеза о существовании межгрупповых различий. *Представление результатов* – указывается: *N*, *Me*, *LQ* и *UQ* для каждой группы, название статистического критерия, точное полученное значение *p*.

В техническом отношении вся статистическая обработка полученных данных производилась посредством персонального компьютера Asus на

основе процессора Intel (R) Core (TM) 2 Quad CPU Q 9550 @ 2,83 ГГц 2,00 ГБ ОЗУ с операционной системой Microsoft Windows® XP Professional Service Pack 3 версия 5.1. и стандартных пакетов прикладных программ. В качестве последних были применены программы MS Excel XP и Statsoft Statistica 6.0. В некоторых ситуациях использовалась программа «Облегченные способы статистического анализа в клинической медицине», разработанная Бенсманом В.М. и Романовым А. в Кубанской государственной медицинской академии.

## **Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

В части 1 настоящего исследования (§ 3.1.-3.4.) представлены результаты комплексного анализа эффективности оптимизированной программы дезинтоксикации в плане повышения результативности лечения некротической формы тяжелого острого панкреатита.

В части 2 настоящего исследования (§ 3.5.) представлены результаты анализа возможности оптимизированной программы дезинтоксикации в плане предупреждения трансформации отечной формы тяжелого острого панкреатита в некротическую.

### **3.1. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ОПТИМИЗИРОВАННОЙ ПРОГРАММЫ ДЕТОКСИКАЦИИ НА СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА**

В обеих исследуемых группах наблюдались выраженные клинико-лабораторные признаки острого деструктивного панкреатита. Клиническая симптоматика (болевого синдром, диспепсические нарушения) была эффективно купирована в одинаковой степени в обеих группах с началом мероприятий интенсивной терапии (см. Глава 2. «Материалы и методы исследования», п. 2.1. «Общая характеристика проводимых исследований») на 1-3-и сутки. Однако исследуемые лабораторные показатели оставались измененными, указывая на продолжение цитолитических и воспалительных процессов в паренхиме поджелудочной железы на фоне купированной клинической симптоматики панкреатита (см. ниже).

В контрольной группе (n=32 чел.) имела место яркая лабораторная картина тяжелого поражения поджелудочной железы в виде выраженной амилаземии, гипергликемии и лейкоцитоза.

При исследовании динамики активности **амилазы** плазмы крови установлено, что все больные контрольной группы на момент поступления (этап 1) имели исходный высокий уровень амилаземии 19-31 мг/сл (при норме 2,2-7,0) (таб. 3.1., рис. 3.1. приложения). После выполнения хирургической операции дренирования сальниковой сумки (этап 2) в 1-2-е сутки на 2-3-и сутки пребывания в стационаре наблюдалось дальнейшее повышение активности амилазы до 28-38 мг/сл. Выраженная амилаземия имела место в течение 9-10 суток, после чего, в случае отсутствия летального исхода, наблюдалось ее постепенное снижение. К моменту выписки (этап 5) уровень амилазы составлял 8-10 мг/сл («остаточная амилаземия») (рис. 3.1. приложения).

При анализе уровня **гликемии** получены следующие данные. Большинство пациентов (75%, 24 чел.) уже на момент поступления находились в исходном гипергликемическом состоянии (таб. 3.1., рис. 3.2. приложения). Концентрация глюкозы плазмы составляла 7,9-10,2 ммоль/л. Несмотря на то, что в условиях медикаментозного лечения гипергликемия достаточно быстро корригировалась с помощью повышения дозы вводимого инсулина, стабильная нормализация концентрации глюкозы плазмы (5,5-6,6 ммоль/л) наблюдалось только на 5-6-е сутки (рис. 3.2. приложения).

Во всех наблюдениях, при поступлении больных в реанимационное отделение отмечено наличие **лейкоцитоза** (таб. 3.1., рис. 3.3. приложения). При этом на момент поступления он был умеренным (8-10 тыс./л), на 3-4-е сутки при отсутствии операции или на 2-3-и в случае проведения операции (через 6-12 часов после вскрытия сальниковой сумки), становился выраженным (14-27 тыс./л). Фаза гиперлейкоцитоза продолжалась в течение 10-17 суток, после чего в случае благоприятного исхода наблюдался эпизод нормализации показателя в течение 1-2 суток с последующим переходом в фазу лейкопении 2,1-3,5 тыс./л. Постепенное восстановление нормального уровня лейкоцитов происходило к 20-30-м суткам (т.е. приблизительно за 3-7 суток до момента выписки) (рис. 3. приложения). В случае неблагоприятного исхода лейкопения не купировалась (в ряде случаев (15,6% (5 чел.)) на фоне развития септических состояний весь



период наблюдения имел место выраженный лейкоцитоз со сдвигом влево без эпизодов лейкопении.

В основной группе (n=32) также имела место лабораторная симптоматика поражения поджелудочной железы, однако, она принципиально отличалась.

При исследовании динамики активности **амилазы** плазмы крови установлено, что на этапах исследования 1 и 2 (момент поступления и после операции) уровень амилаземии не отличался от такового в группе сравнения (таб. 3.1., рис. 3.1. приложения). Принципиальное различие заключается в том, что значительное снижение активности амилазы (до 6-7 мг/сл) наблюдалось в течение 3-4 суток после дренирования сальниковой сумки. Нормализация значений (до 2,2-7,0 мг/сл) отмечена на 5-6-е сутки (рис. 3.1. приложения).

При анализе уровня **гликемии** данные пациентов на момент поступления не отличались от таковых в контрольной группе (таб. 3.1., рис. 3.2. приложения). Процент больных с исходной гипергликемией составил 81,3% (26 чел.). Однако, в условиях аналогичной коррекции концентрации сахара крови инсулинотерапией стабилизация нормогликемии (до 5,5-6,7 ммоль/л) наблюдалась уже на 3-4-е сутки (рис. 3.2. приложения). Это говорит о выраженном аддитивном воздействии мембранной дезинтоксикации на функциональный статус поджелудочной железы.

Картина **лейкоцитоза** на момент поступления, после вскрытия сальниковой сумки и в последующие 7-8 суток была аналогичной таковой в контрольной группе. Однако на 8-9-е сутки начиналась постепенная нормализация концентрации лейкоцитов до 6,2-8,4 тыс./л без эпизодов лейкопении (в случае благоприятного исхода). В случае летального исхода колебания уровня лейкоцитов соответствовали таковым в контрольной группе, но были менее выражены (рис. 3.3. приложения).

## Показатели тяжести течения панкреатита в исследуемых группах

показатель	контрольная группа (n=32)					основная группа (n=32)				
	этапы исследования									
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
амилаза мг/сл			*	*	*			*	*	*
<b>M</b>	25	33	23	3	9	23	34	5	5	5
<b>s ±</b>	1,8	1,9	1,1	1,2	1,1	1,7	1,7	1,1	1,3	1,1
глюкоза ммоль/л			*	*				*	*	
<b>M</b>	9,1	10,1	8,1	8,2	5,6	9,3	10,5	5,6	5,6	5,3
<b>s ±</b>	0,7	0,2	0,5	0,7	1,2	0,8	0,3	0,6	0,8	0,8
лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л			*	*	*			*	*	*
<b>M</b>	9	20,5	2,8	2,9	9,1	9	20,1	7,8	7,9	7,5
<b>s ±</b>	0,6	1,8	0,3	0,4	1,3	0,5	1,9	1,0	1,0	0,9

Примечание 1: \*  $p < 0,05$ .

Примечание 2: границы физиологической нормы для исследуемых показателей: амилаза – 2,2-7,0 мг / сл, глюкоза 4,4-6,6 ммоль / л, лейкоциты – 4, 9-8,8 · 10<sup>9</sup> / л.

Таким образом, несмотря на схожесть клинических проявлений в контрольной и основной группах, объективным свидетельством эффективности применения предлагаемой программы дезинтоксикации в основной группе являются: более быстрое (на 6 суток) и более эффективное (на 3,0-7,8 мг/сл) купирование амилаземии, нормализация уровня гликемии (на 2 суток) и лейкоцитарной реакции (на 1-7 суток). При этом нормальный уровень амилазы в течение срока госпитализации наблюдался только в основной группе. Полученные данные свидетельствуют об аддитивном противовоспалительном и панкреатопротективном действии разработанной методики и позволяют сделать заключение о положительном влиянии оптимизированной

дезинтоксикационной терапии, направленном на снижение степени тяжести течения деструктивного панкреатита.

### **3.2. ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ ОПТИМИЗИРОВАННОЙ ПРОГРАММЫ ДЕТОКСИКАЦИИ НА УРОВЕНЬ ЭНДОТОКСИКОЗА ПРИ ОСТРОМ ДЕСТРУКТИВНОМ ПАНКРЕАТИТЕ**

В контрольной группе отмечалась лабораторная картина выраженной токсемии (см. ниже), определяемая на основе интегральных лабораторных критериев эндотоксикоза – концентрации среднемолекулярных пептидов (СМП) плазмы, лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) и сорбционной способности эритроцитов (ССЭ) (таб. 3.2., рис. 3.4.-3.6. приложения).

При исследовании уровня **среднемолекулярных пептидов** («средних молекул») плазмы установлено умеренное повышение их концентрации до 0,3-0,4 у.е. (при норме 0,12-0,24 у.е.) на момент поступления (рис. 3.4. приложения), что говорит о начальной резорбции эндотоксинов в системный кровоток из патологического очага (в данном случае – из воспаленной паренхимы поджелудочной железы) (этап 1). На 2-3-и сутки после госпитализации (т.е. сразу после операции) (этап 2) наблюдалось выраженное повышение их плазменной концентрации – уровень СМП составлял 0,6-0,8 у.е. и сохранялся таковым в течение всего периода течения панкреонекроза. Нормализация показателя наступала к 18-20-м суткам при условии благоприятного исхода (этап 5) (рис. 3.4. приложения).

**Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ)** также отличало выраженное отклонение от области нормальных значений (таб. 3.2., рис. 3.5. приложения). На момент поступления (этап 1) все пациенты имели значения показателя в виде умеренного повышения 2,1-10,5, что говорит о наличии выраженного воспаления несистемного характера, среднетяжелом эндотоксикозе и сопряженной компенсированной гиперфункцией иммунной системы. После операции дренирования сальниковой сумки (этап 2)

наблюдалось выраженной повышение ЛИИ до 9,0-12,0 (рис. 3.5. приложения). Это свидетельствует об интенсификации воспалительных реакций с тенденцией к генерализации, развитию тяжелого эндотоксикоза. Картина выраженного повышения ЛИИ оставалась на протяжении последующих 7-10 суток даже на фоне интенсивной противовоспалительной терапии. После этого наступала постепенная нормализация показателя, которая достигала физиологических значений к моменту выписки (этап 5) (рис. 3.5. приложения). Необходимо отметить, что выявленное повышение ЛИИ может быть обусловлено как эозинопенией на фоне выраженной нейтрофилии и появлением плазматиков (реакция системы гемопоза на воспаление), так и снижением относительного содержания лимфо- и моноцитов (клеточных факторов иммунитета и моноклеарной системы).

Исключение составили 2 пациента (6,2%) с резко сниженными значениями ЛИИ до 0,4, что говорит о развитии анергии вследствие тяжелого эндотоксикоза и токсической иммуносупрессии на фоне декомпенсации функциональных резервов иммунокомпетентной системы. При этом не отмечено корреляции между исходом панкреонекроза и уровнем ЛИИ (как при гиперергических, так и при анергических значениях показателя).

Значительный интерес представило исследование **сорбционной способности эритроцитов (ССЭ)**. Больные имели исходную картину (этап 1) выраженного повышения ССЭ до 45-50% (таб. 3.2., рис. 3.6. приложения), что говорит о первоочередном вовлечении эритроцитарных мембран при генерализации эндотоксического процесса. В 1-е сутки после операции (этап 2), по видимому, в связи с массивным поступлением эндогенных токсических субстанций в системный кровоток, наблюдалось дальнейшее повышение сорбционной емкости мембран до 50-64%, что отражает наличие мощной токсической нагрузки на эритроциты. Показатель оставался несколько повышенным (38-41%) даже на момент перевода из реанимационного отделения (рис. 3.6. приложения).

При скрининговой интегральной оценке эндотоксикоза на этапах 3 и 4 выявлено следующее соотношение степеней тяжести: III степень (тяжелая) – 53,1% (17 чел.), II степень (среднетяжелая) – 31,3% (10 чел.), I степень (легкая) – 15,6% (5 чел.) (рис. 3.7. приложения), т.е. в данной группе в стадии развернутой клинической картины деструктивного панкреатита отмечается относительное преобладание синдрома эндогенной интоксикации тяжелой степени.

В основной группе также определялась выраженная лабораторная картина острого эндотоксикоза, однако отмечались существенные отличия относительно контрольной группы. Так, при исследовании уровня СМП плазмы их концентрация на момент поступления (этап 1) и после проведения операции (этап 2) не отличалась от таковой в контрольной группе (таб. 3.2., рис. 3.4. приложения). Подобная лабораторная картина свидетельствует об интенсивном эндотоксинообразовании вследствие продолжающихся воспалительно-деструктивных изменениях в ткани поджелудочной железы. При этом следует отметить, что нормализация данного показателя наблюдалась на 12-14 сутки (т.е. на 4-6 суток раньше, чем в контрольной группе) (рис. 3.4. приложения).

При исследовании ЛИИ на момент поступления (этап 1) его значения практически не отличались от таковых в контрольной группе (2,2-10,0) (таб. 3.2., рис. 3.5. приложения). После дренирования сальниковой сумки (этап 2) также имело место значительное повышение показателя до 7,8-11,0 у.е. Данное обстоятельство говорит о наличии интенсивных воспалительных процессов, имеющих место, несмотря на проведение мероприятий интенсивной терапии. Однако снижение индекса до области физиологических значений наблюдалось уже на 5-7-е сутки (рис. 3.5. приложения), что говорит о тесной патогенетической взаимосвязи антитоксического статуса пациентов с функциональным состоянием системы иммунной защиты.

При исследовании сорбционной способности эритроцитов на момент поступления и в первые сутки после операции (этапы 1) значения показателя

также не отличались от контрольной группы (таб. 3.2., рис. 3.6. приложения). После этого значения показателя оставались повышенными до 46-55% в течение 7-10 суток, после чего отмечалась тенденция к нормализации (рис. 3.6. приложения). На момент выписки (этап 5) абсолютное большинство пациентов группы имели нормальные значения сорбционной способности эритроцитов. Выявленное обстоятельство свидетельствует о том, что оптимизированная дезинтоксикационная терапия является «основополагающей мерой воздействия» на механизмы развития и проявления синдрома эндогенной интоксикации.

При скрининговой интегральной оценке эндотоксикоза на этапах 3 и 4 выявлено следующее соотношение степеней тяжести: III степень (тяжелая) – 21,9% (7 чел.), II степень (среднетяжелая) – 56,3% (18 чел.), I степень (легкая) – 21,9% (7 чел.) (рис. 3.7. приложения), т.е. в данной группе в стадии развернутой клинической картины деструктивного панкреатита отмечается относительное преобладание синдрома эндогенной интоксикации среднетяжелой степени.

Таблица 3.2.

### Показатели эндогенной интоксикации в исследуемых группах

показатель	контрольная группа (n=32)					основная группа (n=32)				
	этапы исследования									
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
СМП, у.е.			*	*	*			*	*	*
M	0,35	0,4	0,7	0,7	0,24	0,35	0,4	0,23	0,2	0,18
s ±	0,02	0,03	0,04	0,04	0,02	0,02	0,04	0,02	0,02	0,01
ЛИИ, M			*	*	*			*	*	*
s ±	6,3	7,9	10,5	10,5	10,5	6,4	7,9	2,5	2,5	1,5
	0,7	0,9	0,6	0,6	0,7	0,9	0,8	0,3	0,3	0,1
ССЭ, %			*	*	*			*	*	*
M	47,5	51	57	57	40	47,6	50	46,5	46,5	32
s ±	1,9	2,1	2,1	2,1	1,3	1,8	2,0	1,3	1,3	1,1

Примечание 1: \*  $p < 0,05$ .

Примечание 2: границы физиологической нормы для исследуемых показателей: СМП - 0,12-0,24 у.е., ЛИИ - 0,5- 2,0, ССЭ - 30-40%.

Данные результаты свидетельствуют в пользу высокой эффективности применения оптимизированной дезинтоксикационной терапии как фактора повышения адаптационных резервов организма при панкреонекрозе, что выражается в реализации как непосредственного дезинтоксицирующего эффекта, так и потенцирования противовоспалительного и иммуномодулирующего действия базисной терапии.

### **3.3. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ОПТИМИЗИРОВАННОЙ ПРОГРАММЫ ДЕТОКСИКАЦИИ НА НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ПАНКРЕАТИТОМ**

Согласно полученным данным (см. ниже) в обеих исследуемых группах на фоне выраженной дисфункции поджелудочной железы имелись одинаковые предпосылки к развитию нутритивной недостаточности (рис. 9. приложения). Это подтверждалось прогрессирующей гипопротеинемией и катаболически-ассоциированной гиперазотемией (таб. 3.3.-3.4.) При этом данные нарушения сопровождалось соматометрическими изменениями только в контрольной группе (рис. 3.8. и 3.9. приложения).

В контрольной группе при оценке соматометрических показателей установлено отсутствие исходных нарушений трофологического статуса. Однако, по мере пребывания в реанимационном стационаре (точнее – на фоне течения панкреонекроза) к 5-6-м суткам все пациенты имели признаки нутритивной недостаточности I степени. К 15-20-м суткам у ряда пациентов формировалась нутритивная недостаточность II и III степени (рис. 3.13. приложения), что свидетельствует о реализации последствий тяжелого эндотоксикоза.

Окружность плеча (ОП) составляла на момент поступления 25-29 см, к 5-6 суткам снижалась до 22,5-26 см (100%, 32 чел.), к 15-16-м суткам наблюдалось дальнейшее снижение до 19,5-23 см (50%, 16 чел.), к 19-20-м суткам – до 17,5-19 см (28,1%, 9 чел.) (таб. 3.4., рис. 3.8. приложения).

**Толщина кожно-жировой складки над трицепсом (ТКЖСК)** составляла на момент поступления 10,5-14,5 мм, уменьшалась до 9,5-11,6 мм к 10-12-м суткам (100%, 32 чел.), до 8,4-11,4 мм – к 20-22-м суткам (50%, 16 чел.), до 7,4-10,1 мм – к 24-26-м суткам (28,1%, 9 чел.) (таб. 3.4., рис. 3.8. приложения).

**Окружность мышц плеча (ОМП)** составляла на момент поступления 21-25,7 см. Снижение показателя до 18,8-23 см происходило на 5-6-е сутки (у 100% больных), до 16,4-20,4 см – на 15-16-е сутки (50%, 16 чел.), до 16-18 см – на 19-20-е сутки (28,1%, 9 чел.) (таб. 3.4., рис. 3.8. приложения).

Динамика соматометрических показателей представлена на рис. 3.8.-3.9. приложения.

Все полученные данные сопоставлялись с нормативными (см. таб. 2.3. приложения) для определения степени нутритивной недостаточности.

Из полученных данных установлено, что в первые 5-6 суток ОП снижается преимущественно за счет убыли ОМП, после 5-6 суток – за счет убыли ОМП и ТКЖСТ. Таким образом, формирование начальной гипотрофии развивается в течение 8-9 суток заболевания. Далее она усугубляется в значительной степени у большинства больных на 15-20-е сутки, что обусловлено в первую очередь истощением белкового пула (на 5-6 суток раньше), во вторую очередь – истощением жирового пула (на 5-6 суток позже).

При интегральной лабораторной оценке белкового статуса на момент поступления все пациенты характеризовались выраженной гипопроотеинемией (концентрация **общего белка** плазмы составляла 48-50 г/л) (таб. 3.3., рис. 3.10. приложения), что говорит о супрессии анаболических процессов у данной категории больных. В случае неблагоприятного исхода заболевания, несмотря на трансфузии плазмы и альбумина, тенденция к гипопроотеинемии сохранялась на протяжении всего периода течения панкреонекроза. В случае благоприятного исхода концентрация общего белка приближалась к физиологической (т.е. достигала нижней границы нормы 65 г/л) к 10-12-м суткам пребывания в реанимационном стационаре.



При лабораторной оценке интенсивности процессов белкового катаболизма было установлено, что при развитии панкреонекроза уже на момент поступления пациенты имели признаки гиперазотемии в виде повышения концентрации мочевины до 12-16 ммоль/л и креатинина до 0,13-0,15 ммоль/л (таб. 3.3., рис. 3.11. приложения). В случае неблагоприятного исхода гиперазотемия сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. В случае благоприятного исхода нормализация показателей имела место к 14-15-м суткам (мочевины до 6,5-8,5 ммоль/л, креатинина до 0,05-0,1 ммоль/л). При этом синхронность изменений концентрации обоих азотистых метаболитов говорит именно о гиперкатаболической, а не о ренальной причине азотемии.

Следует отметить, что сочетание прогрессирующей гипопроteinемии и нарастающей азотемии, несомненно, является лабораторным маркером эндотоксически ассоциированного гиперкатаболического состояния (таб. 3.3.; рис. 3.10.-3.11. приложения).

При исследовании динамики **абсолютного количества лимфоцитов** (таб. 3.4.) выявлена прогрессирующая лимфопения, ассоциированная, по-видимому, также с эндотоксической иммуносупрессией. Количество лимфоцитов на момент поступления соответствовало физиологической норме (1800-1900 клеток/л), прогрессивное снижение численности их популяции начиналось через 5-7 суток течения заболевания (рис. 3.12. приложения). Прогрессирование лимфопении продолжалось на протяжении всего периода наблюдения в случаях неблагоприятного исхода. В случаях благоприятного исхода появлялась тенденция к нормализации приблизительно за 6-8 суток до момента выписки или перевода в профильное отделение. При диагностированной по соматометрическим критериям нутритивной недостаточности I степени абсолютное количество лимфоцитов составляло 1560-1790 клеток/л, II степени – 1370-820 клеток/л, III степени – 890-730 клеток/л. Динамика средних значений абсолютного количества лимфоцитов со «статистическим разбросом» представлена в таб. 3.4. Полученные данные демонстрируют тесную

патогенетическую взаимосвязь между эндотоксикозом, трофологической недостаточностью и угнетением функций иммунокомпетентных органов.

Таким образом, при комплексной клинико-лабораторной оценке трофологического статуса в контрольной группе, несмотря на проведение мероприятий нутритивной поддержки в составе интенсивной терапии панкреонекроза, установлено развитие нутритивной недостаточности в 100% случаев (I степени – 50 % (16 чел.), II степени – 28,1% (9 чел.), III степени – 21,9% (7 чел.)) (см. рис. 3.13. приложения).

В основной группе исходные параметры трофологического статуса не отличались от таковых в контрольной группе (таб. 3.4., рис. 3.8.-3.9. приложения).

Показатели окружность плеча (ОП), толщины кожно-жировой складки над трицепсом (ТКЖСТ) и окружности мышц плеча (ОМП) у большинства больных (93,8% (30 чел.)) не подвергались динамическим изменениям, выходящим за пределы физиологической нормы (рис. 3.8. приложения). Исключение составили 6,2% больных (2 чел.) с развитием нутритивной недостаточности легкой степени по группе показателей ОП, ТКЖСТ, ОМП (см. таб. 3.4.) к 27-28-м суткам пребывания в реанимационном отделении (в последствие недостаточность питания была скорректирована интенсификацией мероприятий нутритивной поддержки).

Полученные данные являются свидетельством аддитивного положительного воздействия оптимизированной программы дезинтоксикационной терапии в отношении нормализации пластического обмена, прежде всего – пула резервного жира и, что особенно важно, пула соматического белка скелетной мускулатуры.

При лабораторной оценке белкового статуса на момент поступления пациенты не отличались по оцениваемому показателю от контрольной группы (таб. 3.3., рис. 3.10. приложения). На фоне применения мембранной дезинтоксикации концентрация общего белка достигала нижней границы физиологической нормы (65 г/л) на 7-8-е сутки, а к 10-м суткам наступала

полная нормализация показателя (т.е. достижение оптимальных значений ~75 г/л) (рис. 3.10. приложения). Это свидетельствует о снижении темпов катаболизма аутобелков и улучшении анаболических процессов в результате применения оптимизированной программы детоксикации.

Таблица 3.3.

### Показатели уровня белкового катаболизма в исследуемых группах

показатель	контрольная группа (n=32)					основная группа (n=32)				
	этапы исследования									
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
общий белок, г/л		*	*	*	*		*	*	*	*
<b>M</b>	49	47	64	65	67	49	64	72	73	75
<b>s ±</b>	1,8	1,6	1,3	1,4	1,3	1,7	1,8	1,9	1,9	1,3
мочевина, мм/л			*	*				*	*	
<b>M</b>	14	15	8,6	8,5	7,5	14	14	7,5	7,3	7,2
<b>s ±</b>	0,9	1,1	1,1	1,2	0,9	0,7	1,1	1,1	1,1	1,2
креатинин, мм/л		*	*	*	*		*	*	*	*
<b>M</b>	0,14	0,16	0,15	0,14	0,08	0,14	0,13	0,1	0,1	0,08
<b>s ±</b>	0,002	0,001	0,01	0,01	0,001	0,001	0,004	0,001	0,001	0,001

Примечание 1: \*  $p < 0,05$ .

Примечание 2: границы физиологической нормы для исследуемых показателей: общий белок – 65-82 г/л, мочевина – 2,5-8,3 ммоль/л, креатинин – 0,04-0,1 ммоль/л.

При лабораторной оценке уровня белкового катаболизма пациенты основной группы характеризовались исходной гиперазотемией, аналогичной пациентам контрольной группы (таб. 3.3., рис. 3.11. приложения). Однако, нормализация значений обоих показателей (мочевины и креатинина) имела место уже на 7-8-е сутки (рис. 3.11. приложения), что говорит о значительном

ингибирующем влиянии нутриционной терапии на темпы белкового гиперкатаболизма.

Таблица 3.4.

## Показатели трофологического статуса в исследуемых группах

показатель	контрольная группа (n=32)					основная группа (n=32)				
	этапы исследования									
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
ОП, см			*	*	*			*	*	*
M	27	26	18,5	18,4	23	27	27	27	28	27
s ±	1,7	1,7	1,2	1,3	1,3	1,6	1,5	1,7	1,7	1,7
ТКЖСТ мм		*	*	*	*		*	*	*	*
M	12,5	10,9	8,9	8,9	11,6	12,5	12,3	12,4	12,5	12,5
s ±	1,8	1,09	1,1	1,0	1,2	1,7	1,5	1,6	1,4	1,7
ОМП см		*	*	*	*		*	*	*	*
M	23,4	22,5	17	17	21,5	23,4	23,3	23,3	23,5	23,4
s ±	1,4	1,6	1,8	1,9	1,8	1,5	1,3	1,4	1,4	1,4
общий белок г/л		*	*	*	*		*	*	*	*
M	49	47	65	65	67	49	64	73	73	75
s ±	1,8	1,6	1,3	1,4	1,3	1,7	1,8	1,8	1,9	1,3
лимфо- циты абс. кл./л			*	*			*	*		
M	1850	1830	1160	1158	1839	1850	1841	1810	1812	1856
s ±	12,5	11,8	15,7	15,7	11,9	12,31	12,3	11,5	11,4	11,0

Примечание 1: \*  $p < 0,05$ .

Примечание 2: границы физиологической нормы для исследуемых показателей: ОП – 29-25 ( $27 \pm 1,8$ ) см, ТКЖСТ – 14,5-9,5 ( $12 \pm 1,3$ ) мм, ОМП – 21-25,7 ( $23,4 \pm 1,9$ ) см, общий белок – 65-82 г / л, абсолютное количество лимфоцитов – 1800-1900 клеток / л.

При исследовании динамики абсолютного количества лимфоцитов исходные находились в пределах физиологических значений (1800-1900 кл / л)

(таб. 3.4., рис 3.12. приложения). Далее, по мере течения панкреонекроза, несмотря на наметившуюся тенденцию к лимфопении, критического угнетения лимфопоэза не наблюдалось (средние значения показателя в группе на всем протяжении наблюдения находились на нижней границе нормы в пределах 1790-1870 кл / л) в 93,8% случаев (30 чел) (рис. 3.12. приложения). Исключение составили 2 пациента со значениями абсолютного количества лимфоцитов 1600-1750 кл/л с диагностированной нутритивной недостаточностью I степени (по мере интенсификации лечебных мероприятий восстановление нормального пула лимфоцитов произошло через 5-7 дней после нормализации соматометрических данных). Данные результаты отчетливо демонстрирует стабилизирующее действие адекватной дезинтоксикационной терапии как на иммунный, так и на нутритивный статус.

Таким образом, при комплексной клинико-лабораторной оценке трофологического статуса в основной группе установлено практически полное отсутствие развития нутритивной недостаточности в 93,8% случаев. Развитие нутритивной недостаточности I степени имеет место только в 6,2% случаев (2 чел.) (рис. 3.13. приложения).

Следовательно, рациональная и патогенетически обоснованная дезинтоксикационная терапия позволяет за счет прямого антитоксического действия позволяет не допустить развития недостаточности питания (нарушений трофологического статуса) у больных с панкреонекрозом, что является одним из ключевых факторов ее саногенетического воздействия в постагрессивном периоде при тяжелых поражениях поджелудочной железы.

#### **3.4. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ОПТИМИЗИРОВАННОЙ ПРОГРАММЫ ДЕТОКСИКАЦИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАНКРЕОНЕКРОЗА**

При оценке интегральных показателей суммарной эффективности комплексного лечения панкреонекроза получены следующие результаты (рис.

3.14. приложения). В контрольной группе уровень летальности составляет 62,5% (20 из 32 чел.), длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) – от 20 до 32 ( $26 \pm 1,8$ ) суток, частота развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) – 90,6% (29 из 32 чел.), необходимость хирургического лечения – 87,5% (28 чел.). Принципиально иная картина имеет место в основной группе: уровень летальности – 34,4% (11 из 32 чел.), длительность пребывания в ОРИТ – от 12 до 24 ( $18 \pm 1,4$ ) суток, частота развития СПОН – 25% (8 чел.), необходимость хирургического лечения – 84,4% (27 чел.).

Показатели эффективности комплексного лечения в обеих группах представлены также в рис. 3.14. приложения.

Таким образом, клиническая эффективность комплексного лечения деструктивных форм панкреатита по всем основным показателям более выражена при применении разработанной программы детоксикации (т.е. в основной группе). Это выражается в снижении в основной группе по сравнению с контрольной уровня летальности на 28,1%, необходимой длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (количества койко-дней) на  $8 \pm 0,7$  суток, частоты развития синдрома полиорганной недостаточности на 65,6%, необходимости хирургического лечения на 2,9% (исходя из того, что количественный состав обеих исследуемых групп идентичен, сравнение групп допустимо, как в относительных (%), так и абсолютных (чел.) единицах).

Полученные данные демонстрируют высокий уровень клинической эффективности применяемой программы дезинтоксикационной терапии в комплексном лечении панкреонекроза.

### **3.5. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ОПТИМИЗИРОВАННОЙ ПРОГРАММЫ ДЕТОКСИКАЦИИ НА ПРОЦЕСС ТРАНСФОРМАЦИИ ОТЕЧНОЙ ФОРМЫ ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА В НЕКРОТИЧЕСКУЮ**

В обеих исследуемых группах второй части исследования в первые 2-3 суток от момента поступления наблюдалась идентичная тенденция к переходу отечной формы тяжелого острого панкреатита в некротическую в виде интенсификации амилаземии, гипопроотеинемии, токсемии и лейкоцитоза. Однако, фактический процент формирования панкреонекроза из отечной формы тяжелого панкреатита был принципиально различным (см. ниже).

Установлено, что в группе пациентов без применения продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации в разработанном нами режиме (n = 35 чел.) процент трансформации (перехода) отечной формы в некротическую достигает 28,6% (10 из 35 чел.) (см. рис. 3.15. приложения).

В группе пациентов с применением продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации в разработанном нами режиме (n = 35 чел.) аналогичный показатель снижается до 8,57% (3 из 35 чел.) (см. рис. 3.15. приложения).

Т.о., установлено, что в значительном проценте случаев, несмотря на адекватное базисное лечение отечной формы тяжелого панкреатита, наблюдается ее трансформация в некротическую. Применение оптимизированной программы детоксикации позволяет статистически значимо снизить процент подобных трансформаций в 3,33 раза (см. рис. 3.15. приложения).

Следовательно, полученные на заключительном этапе исследования результаты свидетельствуют о статистически значимой возможности профилактики перехода отечной формы тяжелого острого панкреатита в панкреонекроз с помощью разработанной программы дезинтоксикационной терапии.

Совокупный анализ результатов всех проведенных исследований (в составе частей 1 и 2 настоящей работы) позволил сформулировать заключение о патогенетической обоснованности, безопасности и высокой клинической эффективности оптимизированной программы дезинтоксикации для лечения как отечной, так и некротической формы тяжелого поражения поджелудочной железы. Данные результаты следует признать принципиально влияющими на результативность интенсивной терапии всех форм тяжелого острого панкреатита.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Деструктивные формы острого панкреатита сохраняют социально значимые позиции в структуре современной соматической патологии. Подобная ситуация имеет место вследствие чрезвычайно высоких показателей распространенности и летальности среди населения. Панкреонекроз характеризуется выраженным цитолитическим синдромом, массивной токсинемией, нарушениями трофологического статуса, высокой частотой развития полиорганной недостаточности и, соответственно, крайне высоким риском нарушения витальных функций. Развивающийся при этом заболевании синдром эндогенной интоксикации является одной из непосредственных причин негативных исходов. Несмотря на значительные достижения современной реаниматологии, уровень решения проблемы успешности интенсивной терапии деструктивного панкреатита в настоящее время остается далеким от желаемого.

Одним из главных аспектов патогенеза тяжелого панкреатита остается инициация выраженного эндотоксикоза с закономерным исходом в декомпенсацию функциональных систем организма. Состояние эндогенной интоксикации, обусловленное как повреждением тканевых структур поджелудочной железы, так и последующей интенсификацией гиперкатаболических процессов, существенным образом ухудшает прогноз и течение заболевания. В свете сложившейся проблемы особенно актуальным представляется применение в составе комплексного лечения тяжелых поражений поджелудочной железы высокоэффективных, доступных и безопасных методов дезинтоксикационной терапии.

Начальным этапом мотивации темы настоящего исследования была представленная ниже последовательность обуславливающих друг друга научных предположений. Научно обоснованным представляется то, что сохраняющаяся негативной медико-социальная характеристика острого деструктивного панкреатита обусловлена недостаточной эффективностью

применяемых программ его комплексного лечения. В свою очередь, недостаточная эффективность программ комплексного лечения панкреонекроза, выявленная на основе анализа медико-социальных показателей данного заболевания, с высокой степенью вероятности обусловлена «функциональным несовершенством» дезинтоксикационного компонента интенсивной терапии. И, в завершение данной цепи предположений, функциональное несовершенство большинства применяемых традиционных программ дезинтоксикации, установленное на основе анализа патогенетических особенностей тяжелых поражений поджелудочной железы, связано с неадаптированностью механизма их действия к формату дисметаболических расстройств, специфичных для панкреонекроза. Обоснованность этих предположений подтверждается тем, что при развитии деструктивного панкреатита применение только традиционных методов дезинтоксикационной терапии (инфузионной коррекции, плазмафереза, ультрафиолетового облучения аутокрови), обладающих выраженным дезинтоксикационным потенциалом, не всегда предупреждает в желаемой степени прогрессирование течения заболевания. Причиной этого может являться либо недостаточная дезинтоксикационная мощность традиционных эфферентных методов при применении в допустимом объеме, либо наличие в их действии побочных эффектов, нивелирующих положительные стороны именно в клинической ситуации панкреонекроза (одним из типичных примеров является потенциальное развитие гипопроteinемии при использовании плазмафереза).

Таким образом, оптимальными для применения при деструктивном панкреатите представляются методы дезинтоксикации, обладающие технической простотой применимости, высокой дезинтоксикационной способностью, но лишенные при этом побочных эффектов, характерных, например, для гемосорбции, плазмафереза или гиперводемической инфузии.

Установленные параметры выбора предрасполагают к рассмотрению методов на основе экстракорпоральных мембранно-фильтрационных технологий в качестве альтернативного подхода к оптимизации

дезинтоксикационных процессов в составе лечения деструктивных форм панкреатита. На основе тщательного анализа функциональных преимуществ и технологических характеристик существующих методов этой группы, в качестве метода выбора была определена продленная высокообъемная вено-венозная гемофильтрация, примененная в режиме экстракорпоральной монотерапии. Применение этого метода в предлагаемом режиме явилось основой оптимизации дезинтоксикационной терапии при панкреонекрозе. Данная область проблемы детоксикации при деструктивных формах острого панкреатита явилась фактором мотивации темы, цели и задач настоящего исследования.

С целью решения поставленных задач было произведено настоящее исследование. Оно включало в себя две части, связанные между собой общей научной мыслью. В первой части настоящего исследования оценено влияние оптимизированной программы дезинтоксикации на результативность лечения некротической формы тяжелого острого панкреатита. Во второй части настоящего исследования оценена возможность предупреждения трансформации отечной формы тяжелого острого панкреатита в некротическую с помощью этой же программы дезинтоксикации.

Для объективной оценки клинической эффективности оптимизированной программы дезинтоксикации произведено комплексное клинико-лабораторное исследование ее влияния на показатели тяжести течения острого панкреатита, уровня эндогенной интоксикации и нарушений нутритивного статуса у больных с панкреонекрозом. Также оценена суммарная клиническая эффективность дезинтоксикационной терапии по интегральным показателям летальности, длительности пребывания в реанимационном стационаре, частоте развития полиорганной недостаточности.

В процессе исследования было установлено, что пациенты обеих исследуемых групп (контрольной – с применением только традиционного лечения и основной – с применением оптимизированной программы дезинтоксикационной терапии помимо традиционного лечения) исходно имели

статистически идентичную клинико-лабораторную характеристику по всем изучаемым показателям. Однако, при дальнейшем наблюдении, в контрольной и основной группах в условиях применения альтернативных программ лечения были выявлены статистически значимые различия динамики этих показателей.

Исходя из того, что клинические проявления острого повреждения поджелудочной железы в одинаковой степени были эффективно купированы в обеих исследуемых группах с помощью адекватной базисной терапии, оценка тяжести течения панкреонекроза производилась по лабораторным показателям амилаземии, гликемии и лейкоцитоза. При этом в основной группе отмечалось более быстрое (на 6 суток) и более эффективное (на 3,0-7,8 мг/сл) купирование амилаземии, ускоренная нормализация уровня гликемии (на 2 суток) и лейкоцитарной реакции (на 1-7 суток). При этом нормализация плазменной концентрации амилазы до окончания срока госпитализации наблюдалась только в основной группе.

Также установлено, что течение панкреонекроза в обеих исследуемых группах также характеризовало присоединение выраженного синдрома эндогенной интоксикации, что подтверждалось наличием лабораторных маркеров острой фазы эндотоксикоза: токсемии в виде повышения концентрации среднемолекулярных пептидов плазмы, повреждения клеточных мембран в виде повышения сорбционной способности эритроцитов, реакции иммунокомпетентной системы на эндотоксическую агрессию в виде изменения лейкоцитарного индекса интоксикации. После начала мероприятий интенсивной терапии лабораторная картина по всем исследованным маркерам эндотоксикоза была более выражена в контрольной группе в отличие от основной, в которой наблюдались менее интенсивные отклонения значений данных показателей от физиологической нормы на фоне значительно более быстрых темпов их нормализации (среднемолекулярных пептидов – приблизительно на 6 суток, лейкоцитарного индекса интоксикации – на 3-4 суток, сорбционной способности эритроцитов – на 5-6 суток). При комплексном клинико-лабораторном мониторинге степени тяжести эндогенной

интоксикации в контрольной группе выявлено преобладание эндотоксикоза среднетяжелой и тяжелой степени, в основной – среднетяжелой и легкой степени.

Кроме того, на момент поступления (в 1-2-е сутки от начала развития панкреонекроза) пациенты не имели исходных нарушений нутритивного статуса, отражающего экспрессию тяжелого эндотоксикоза. Однако, в дальнейшем у пациентов контрольной группы развивались трофологические нарушения в виде изменения соматометрических и лабораторных показателей. Соматометрические нарушения были представлены уменьшением показателей окружности плеча, окружности мышц плеча и толщины кожно-жировой складки над трицепсом. Лабораторные изменения были представлены гипопроотеинемией, гиперазотемией и абсолютной лимфопенией. Полученные данные представляли картину истощения белкового пула с последующим присоединением истощения жирового пула (с разницей в 4-5 суток). Истощение белкового пула проявлялось в виде выраженной гипопроотеинемии, уменьшения окружности плеча и окружности мышц плеча. Истощение жирового пула проявлялось в виде прогрессирующего уменьшения толщины кожно-жировой складки над трицепсом и окружности плеча. Кроме указанных признаков белковой недостаточности наблюдалась выраженная интенсификация белкового катаболизма в виде повышения концентраций мочевины и креатинина (при этом синхронность изменений концентраций обоих азотистых метаболитов характеризует их катаболическую природу и исключает «почечные» причины). Выявленная выраженная лимфопения отражала реакцию иммунокомпетентной системы на нарушенную алиментацию и эндотоксикоз. Установленная клинико-лабораторная картина свидетельствовала о наличии у всех пациентов контрольной группы нутритивной недостаточности преимущественно среднетяжелой и тяжелой степени. В основной группе, напротив, были констатированы менее интенсивные и в значительной степени более кратковременные проявления гипопроотеинемии, гиперазотемии и лимфопении, как правило, не достигающие критических значений.

Соматометрических нарушений практически не отмечалось (доля пациентов без трофологических нарушений составила 94%; доля пациентов с нутритивной недостаточностью (при этом – только легкой степени) составила не более 6%). Таким образом, нутритивная недостаточность, ассоциированная с эндотоксикозом, практически развивалась только в контрольной группе пациентов с применением исключительно традиционного лечения. В основной группе в условиях соблюдения предлагаемого режима дезинтоксикационной терапии недостаточность питания практически не развивалась.

При детализированном анализе полученных данных было установлено, что применение разработанной оптимизированной программы дезинтоксикационной терапии в составе комплексного лечения панкреонекроза патогенетически обоснованно, т.к. в процессе исследования выявлены ее следующие положительные эффекты с высоким уровнем статистической значимости – это:

- прямое дезинтоксикационное действие, проявляющееся в виде нормализации уровня маркеров эндотоксикоза (среднемолекулярных пептидов плазмы, сорбционной способности эритроцитов, лейкоцитоза, лейкоцитарного индекса интоксикации) и снижения суммарной степени тяжести интоксикационного синдрома;
- опосредованное противовоспалительное, иммуномодулирующее и панкреатопротективное действие, подтверждающееся эффективным купированием амилаземии, гипергликемии и лейкоцитоза; это свидетельствует о положительном влиянии программы детоксикации, направленном на коррекцию цитолитического синдрома и, в конечном итоге, на снижение степени тяжести панкреатита; при этом противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты проявляются в виде нормализации уровня лейкоцитов, абсолютного количества лимфоцитов и лейкоцитарного индекса интоксикации, а панкреатопротективный эффект – в виде нормализации амилаземии и гликемии;

- опосредованное трофологическое действие, приводящее к коррекции пластического обмена в виде нормализации нутритивного статуса – пула резервного жира и, что особенно важно, пула соматического белка скелетной мускулатуры;
- аддитивное антикатаболическое действие в виде эффективного купирования гипопроteinемии, отсутствия соматометрических нарушений даже в условиях интенсивного белкового катаболизма и быстрой коррекции азотемии, что говорит о значительном ингибирующем влиянии применяемой программы дезинтоксикации на темпы развития гиперкатаболических состояний.

Полученные результаты свидетельствуют в пользу эффективности применения разработанной программы оптимизированной дезинтоксикационной терапии как фактора повышения компенсаторных возможностей организма в условиях тяжелого поражения поджелудочной железы.

При оценке суммарной клинической эффективности комплексного лечения деструктивных форм панкреатита по всем интегральным показателям в основной группе (при применении оптимизированной программы дезинтоксикационной терапии) получены значительно лучшие результаты с высоким уровнем статистической значимости. Это выражается в снижении по сравнению с контрольной группой уровня летальности на 28,1%, необходимой длительности пребывания в реанимационном стационаре приблизительно на 8 суток, частоты развития синдрома полиорганной недостаточности на 65,6%, необходимости хирургического лечения на 2,9%.

Таким образом, на основании проведенного анализа и интерпретации результатов настоящего исследования следует заключить, что разработанная программа оптимизированной дезинтоксикационной терапии в составе адекватного комплексного лечения является патогенетически обоснованной и клинически эффективной методикой интенсивной терапии панкреонекроза.

Результатом проведенного исследования, заслуживающим отдельного внимания, является статистически значимая возможность предотвращения перехода отечной формы тяжелого острого панкреатита в некротическую с помощью этой же оптимизированной программы дезинтоксикационной терапии. Так, в ситуации с соблюдением принципов адекватности базисной терапии, но без применения оптимизированной программы дезинтоксикации, возможность подобной трансформации достигает 28,6% случаев (это практически 1/3 контингента больных). В аналогичной ситуации, но с применением оптимизированной программы дезинтоксикации, этот процент достоверно снижается до 8,6% (это – менее 1/10 контингента больных). Таким образом, уровень эффективности разработанной программы в отношении профилактики негативной трансформации тяжелого острого панкреатита превышает таковой в случае применения только базисной терапии более чем в 3 раза.

Подводя итоги комплексной интерпретации результатов всех проведенных исследований следует сформулировать заключение о патогенетической обоснованности, безопасности и высокой клинической эффективности оптимизированной программы дезинтоксикации на основе продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации для лечения как отечной, так и некротической формы тяжелого поражения поджелудочной железы. Данные результаты следует признать принципиально влияющими на результативность интенсивной терапии всех форм тяжелого острого панкреатита.



## **ВЫВОДЫ**

1. Оптимизированная программа дезинтоксикации обладает значительными компенсаторными возможностями в отношении острого эндотоксикоза, являющегося одним из ключевых факторов, формирующих тяжесть состояния больных с деструктивными формами острого панкреатита.
2. Интенсивная терапия на основе применения оптимизированной программы дезинтоксикации оказывает выраженное позитивное воздействие на показатели повреждения поджелудочной железы, интегральных маркеров эндотоксикоза и трофологического статуса, что демонстрирует высокий уровень клинической эффективности.
3. Оптимизация дезинтоксикационной терапии на основе продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации представляет статистически значимые возможности профилактики развития панкреонекроза при тяжелом остром панкреатите.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЮ**

1. Программу дезинтоксикационной терапии на основе продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации рекомендуется применять в качестве метода выбора детоксикации как при отечной, так и при некротической форме тяжелого острого панкреатита.
2. Продленную высокообъемную вено-венозную гемофильтрацию при тяжелом остром панкреатите рекомендуется включать в состав мероприятий интенсивной терапии при сохранении негативной динамики ключевых лабораторных показателей (амилаземии, гликемии, лейкоцитоза) после начала адекватного базисного лечения или при наличии двух и более признаков системной воспалительной реакции.
3. Продленную высокообъемную вено-венозную гемофильтрацию при тяжелом остром панкреатите рекомендуется применять в виде программы, включающей от 3 до 4 сеансов продолжительностью 12-18 часов на одну сессию в режиме фильтрации 45-50 мл / кг / ч с эквивалентным инфузионным замещением элиминированного плазмофильтрата.
4. Программу дезинтоксикационной терапии на основе продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации рекомендуется применять в качестве метода выбора профилактики трансформации отечной формы тяжелого острого панкреатита в некротическую.

Таблица 2.1.

## РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПО ВОЗРАСТУ И ПОЛУ

группа	кол- во чел.	возраст					пол	
		20-30	31-40	41-50	51-60	61-70	М	Ж
<b>Часть 1:</b>								
<b>1 (контрольная)</b>	32	2	10	10	8	2	20	12
<b>2 (основная)</b>	32	2	8	12	8	2	19	13
<b>Всего</b>	<b>64</b>	<b>4</b>	<b>18</b>	<b>22</b>	<b>16</b>	<b>4</b>	<b>39</b>	<b>25</b>
<b>Часть 2:</b>								
<b>1 (контрольная)</b>	35	2	10	11	10	2	22	13
<b>2 (основная)</b>	35	2	8	13	10	2	21	14
<b>Всего</b>	<b>70</b>	<b>4</b>	<b>18</b>	<b>24</b>	<b>20</b>	<b>4</b>	<b>43</b>	<b>27</b>
<b>Итого:</b>	<b>134</b>	<b>8</b>	<b>36</b>	<b>46</b>	<b>36</b>	<b>8</b>	<b>82</b>	<b>52</b>

Таблица 2.2.

**КЛАССИФИКАЦИЯ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

(Гостищев В.К., 1986 г.).

критерии	степени тяжести эндотоксикоза		
	I ст.	II ст.	III ст.
<b>1. клинические данные</b>			
уровень сознания	ясное или оглушение I	оглушение I – II и / или психомоторное возбуждение	оглушение II – кома III
цвет кожных покровов	нормальный	бледный	цианоз
PS, уд. в мин.	90-110	110-130	более 130 или менее 50
АД систолическое, мм рт. ст.	до 100	100-90	менее 90
ЧДД, дых. дв. в мин.	19-23	23-32	более 32 или менее 10
t тела, °С	36-37	37-39	более 39 или менее 36
<b>2. лабораторные данные</b>			
общий белок плазмы, г/л	65-60	60-50	менее 50
СМП, у.е.	0,28	0,29-0,5	более 0,5
лейкоциты, Ч10 <sup>9</sup> /л	9-10	11-12	более 12 или менее 4
ЛИИ	3	4-6	более 6 или менее 0,5

Таблица 2.3.

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СТЕПЕНИ НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

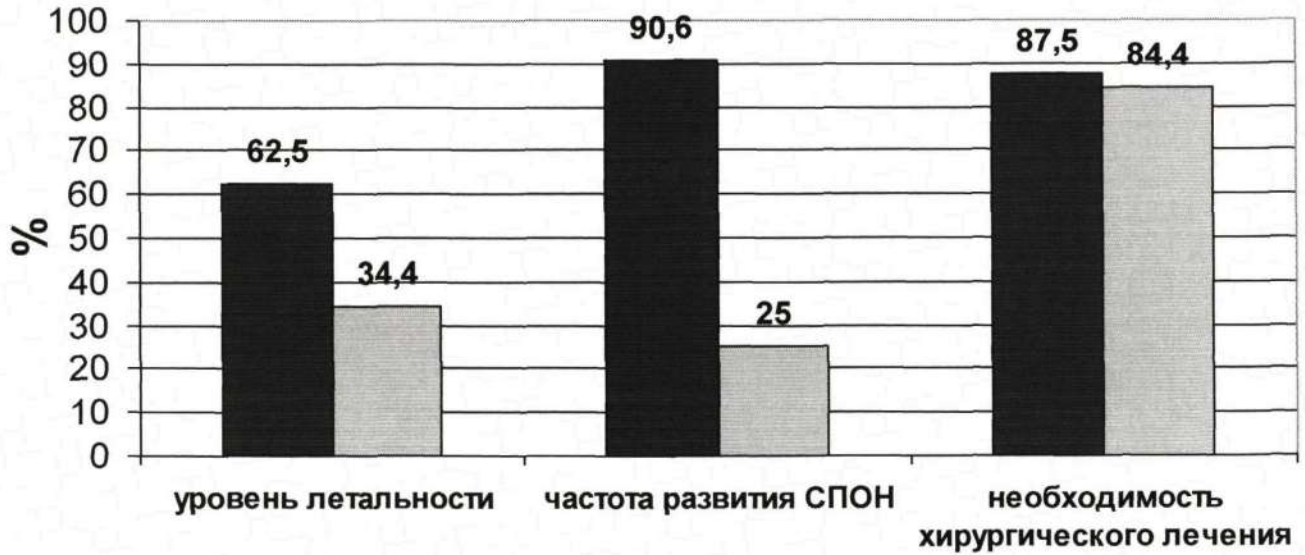
показатель	норма	нутритивная недостаточность, степень		
		I	II	III
<b>1. соматометрические показатели:</b>				
окружность плеча (ОП), см:				
для мужчин	29-26	26-23	23-20	< 20
для женщин	28-25	25-22,5	22,5-19,5	< 19,5
толщина кожно- жировой складки над трицепсом (ТКЖСТ), мм:				
для мужчин	10,5-9,5	9,5-8,4	8,4-7,4	< 7,4
для женщин	14,5-13	13-11,6	11,6-10,1	< 10,1
окружность мышц плеча (ОМП), см:				
для мужчин	25,7-23,0	23,0-20,4	20,4-18,0	< 18,0
для женщин	23,4-21,0	21,0-18,8	18,8-16,4	< 16,4
<b>2. лабораторные показатели:</b>				
абсолютное число лимфоцитов (кл. / л)	> 1800	1800-1500	1500-900	< 900
общий белок, г/л	≥ 65	64-50	49-45	< 45

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТАДИЙНОСТИ ОРГАНЫХ  
ПОВРЕЖДЕНИЙ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

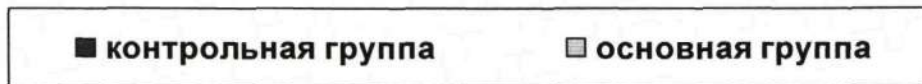
(Сизов Д.Н., Костюченко А.Л., Бельских А.Н., 1998 г.)

Система, стадия:	Критерии:
<b>ЦНС:</b>	
дисфункция	Шкала Глазо — 9—13 баллов Сомноленция, пенизм
недостаточность	Шкала Глазо — 5—8 баллов Сонор — кома I стадии
несостоятельность	Шкала Глазо < 5 баллов Кома II—III стадии
<b>Сердце и сосуды</b>	
дисфункция	АД относительно стабильно
недостаточность	АД нестабильно (гипотензия)
несостоятельность	АД нестабильно (допамин > 15 мкг/кг·мин)
<b>Легкие</b>	
дисфункция	Дыхательный дискомфорт $pO_2/FiO_2 > 250$ мм рт. ст.
недостаточность	Дыхательная гипоксия $pO_2/FiO_2 = 100—250$ мм рт. ст. необходимость ИВЛ
несостоятельность	ИВЛ > 72 ч $pO_2/FiO_2 = 75—100$ мм рт. ст.
<b>Почки</b>	
дисфункция	Мочевой синдром, азотемия отсутствует FeNa — 0,5—1%, c(H <sub>2</sub> O) 1—40 мл/ч
недостаточность	Азотемия (креатинин > 200 мкмоль/л) FeNa > 1%, c(H <sub>2</sub> O) < 1 мл/ч
несостоятельность	Стойкая олигоанурия (более суток) Катион плазмы > 7,0 ммоль/л Программный гемодиализ
<b>Печень</b>	
дисфункция	Итилиз (АсАТ, АлАТ, СДГ, ГДГ) Билирубинемия (до 60 ммоль/л)
недостаточность	Гипоальбуминемия (< 15 г/л) Снижение протромбина (до 60%)
несостоятельность	Печеночная кома Геморрагический синдром
<b>ЖКТ</b>	
дисфункция	Кишечный парез Мальабсорбция
недостаточность	Паралитическая непроходимость Острые язвы и эрозии желудочно-кишечного тракта
несостоятельность	Энтероррагия Кровотечение из желудочно-кишечного тракта

## 3.14.1. эффективность лечения



## КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ



## 3.14.2. эффективность лечения

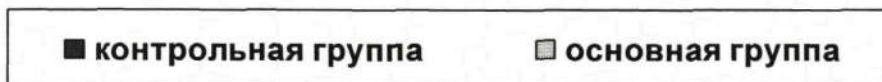
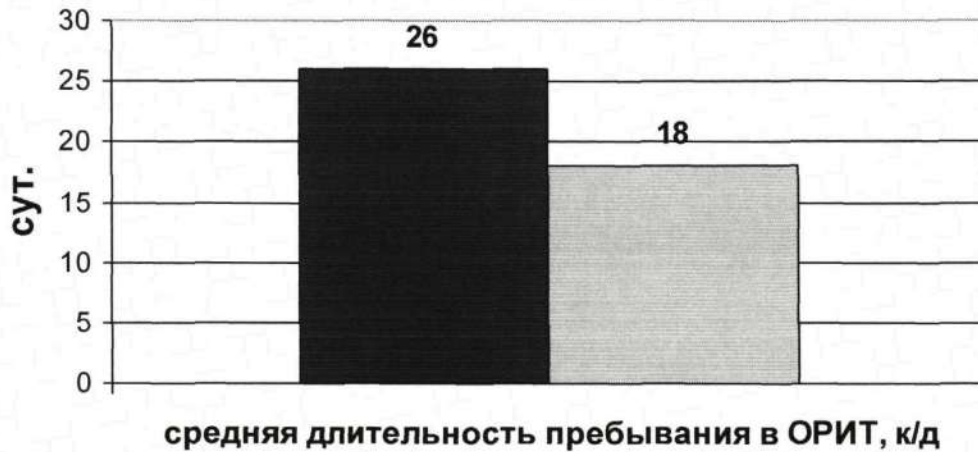


Рис.3.14. ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМ ПАНКРЕАТИТА



Рис. 2.1. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ



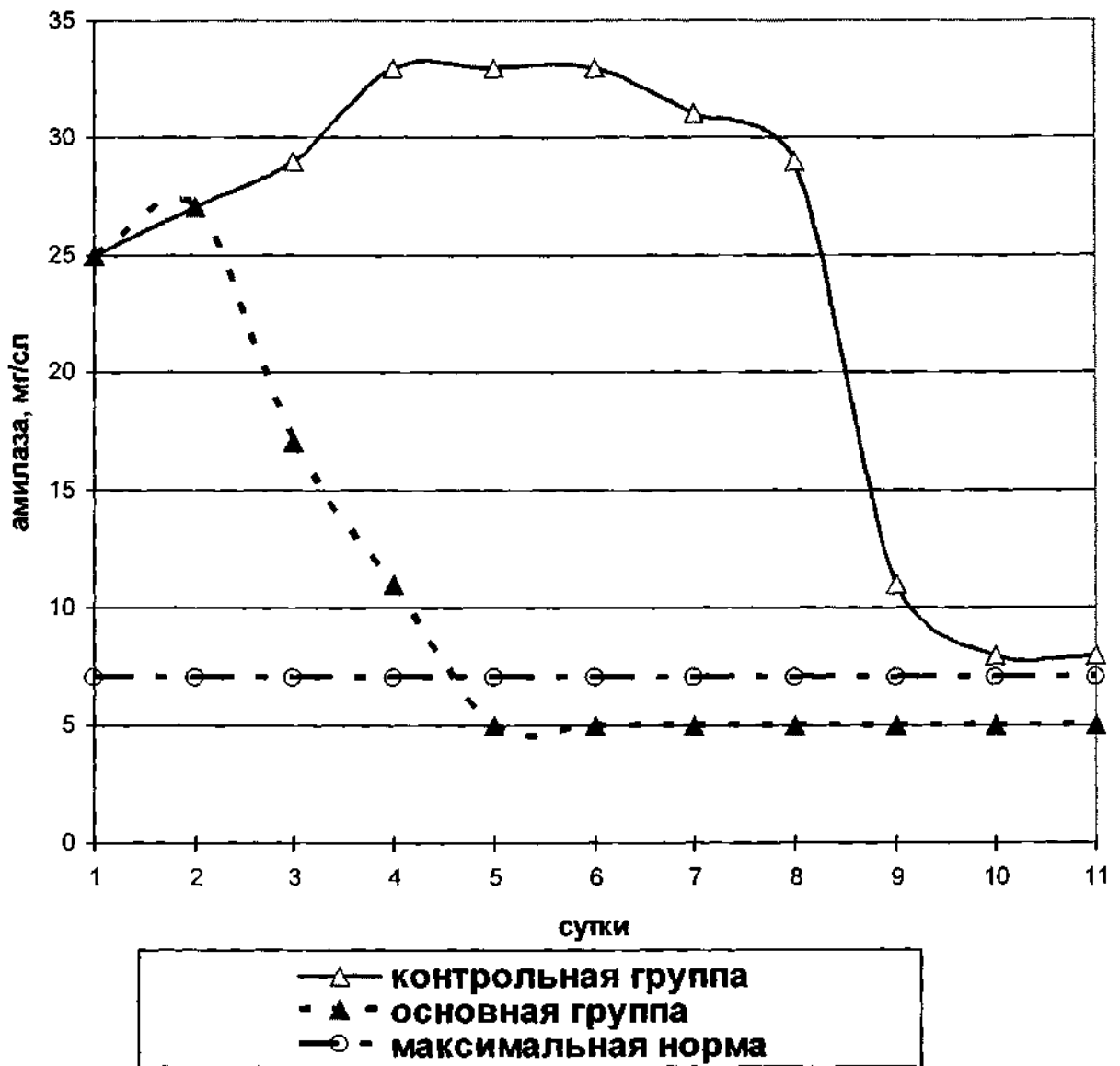


Рис. 3.1. ДИНАМИКА АМИЛАЗЕМИИ ПРИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМАХ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

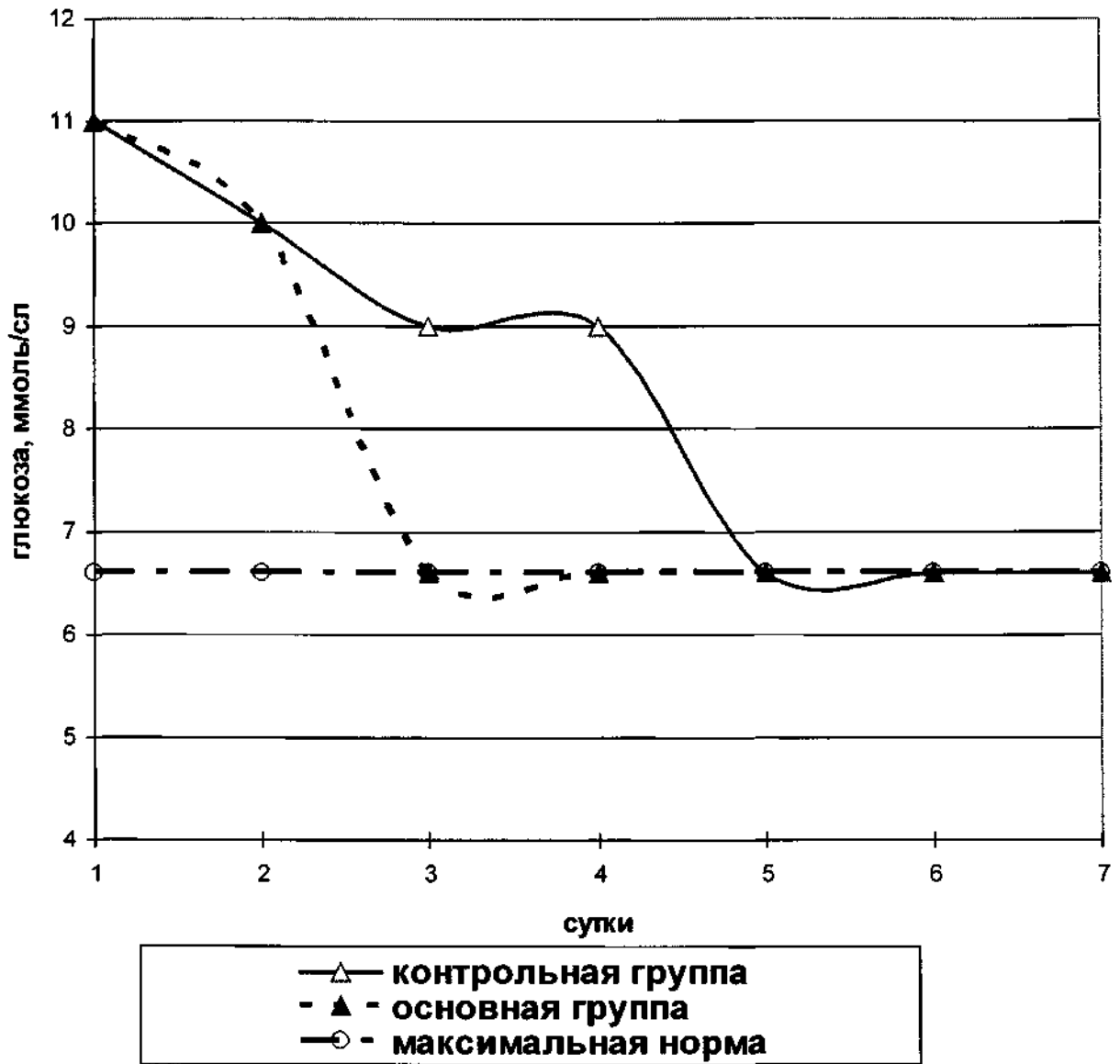


Рис. 3.2. ДИНАМИКА ГЛИКЕМИИ ПРИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМАХ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

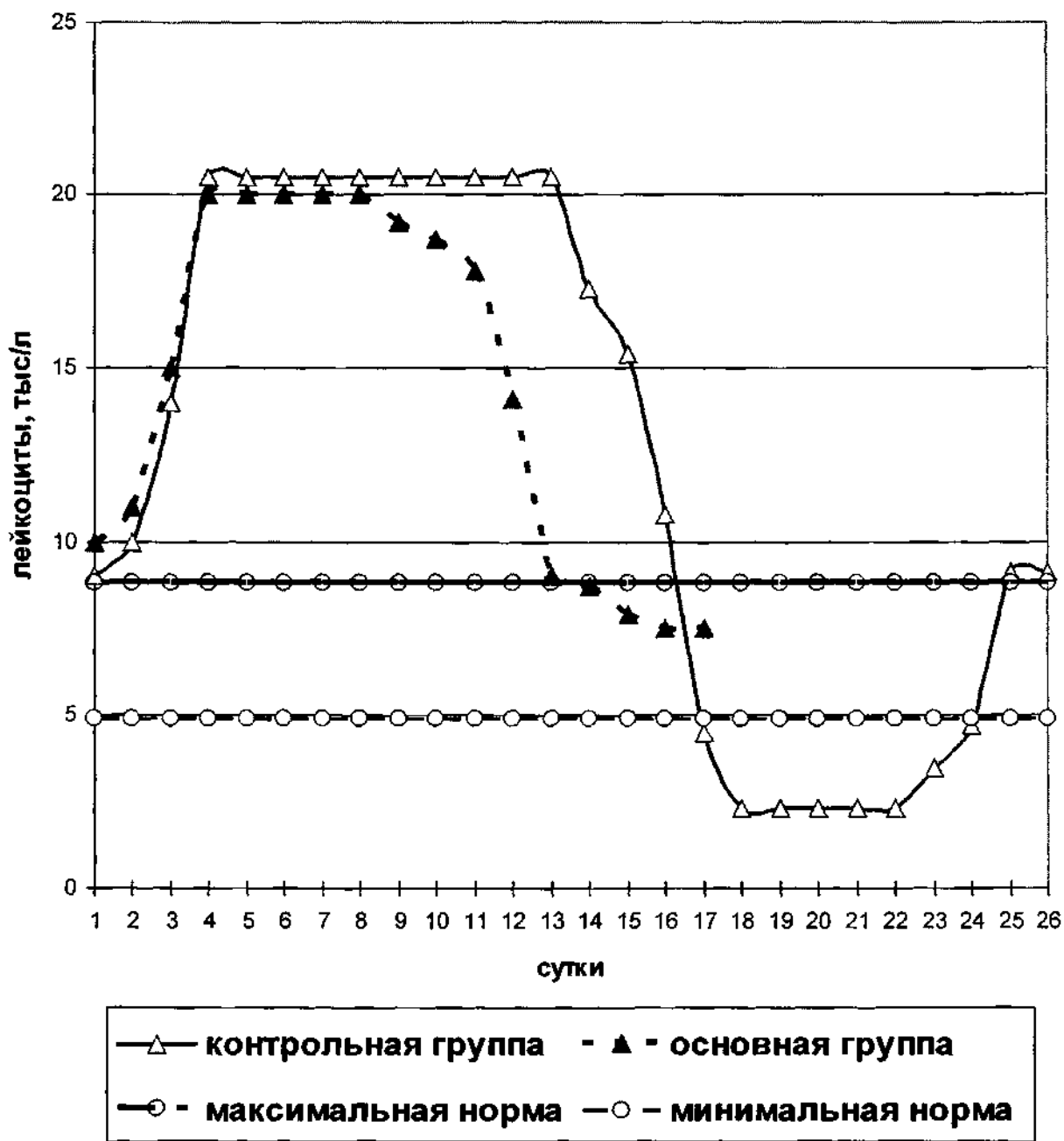


Рис.3.3. ДИНАМИКА ЛЕЙКОЦИТОЗА ПРИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМАХ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

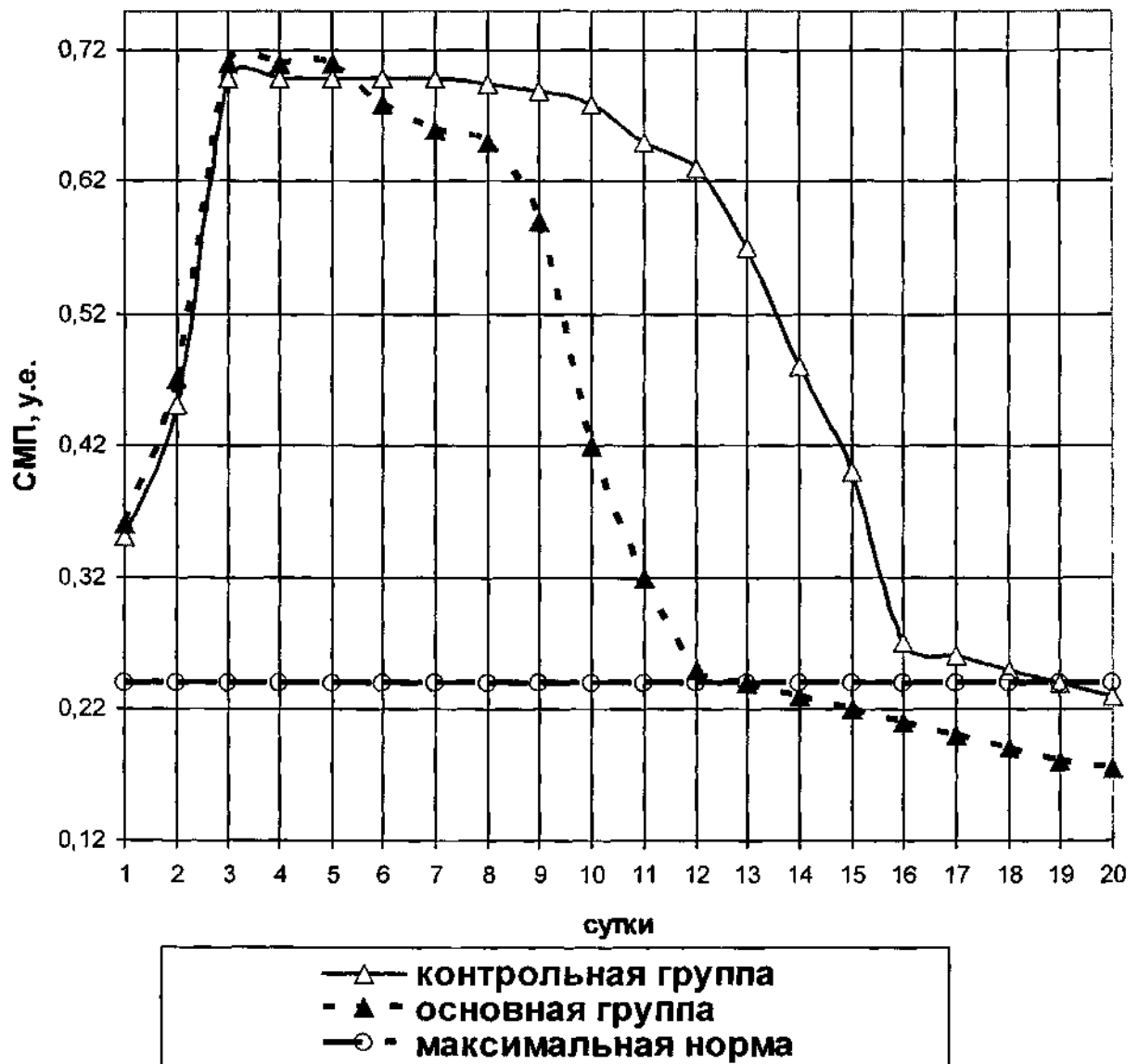


Рис.3.4. ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ СРЕДНЕМОЛЕКУЛЯРНЫХ ПЕПТИДОВ ПЛАЗМЫ ПРИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМАХ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

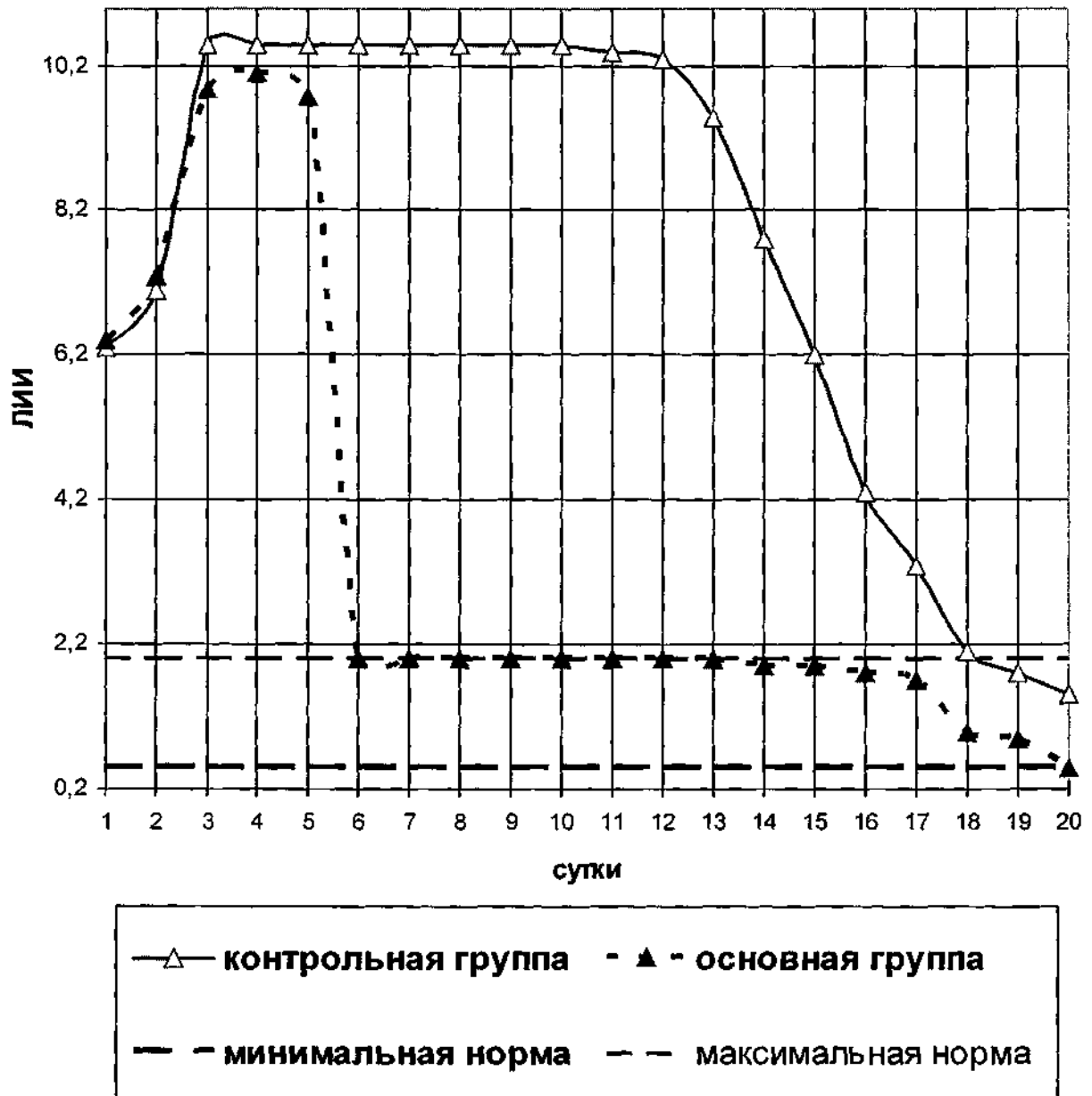


Рис. 3.5. ДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТАРНОГО ИНДЕКСА ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМАХ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

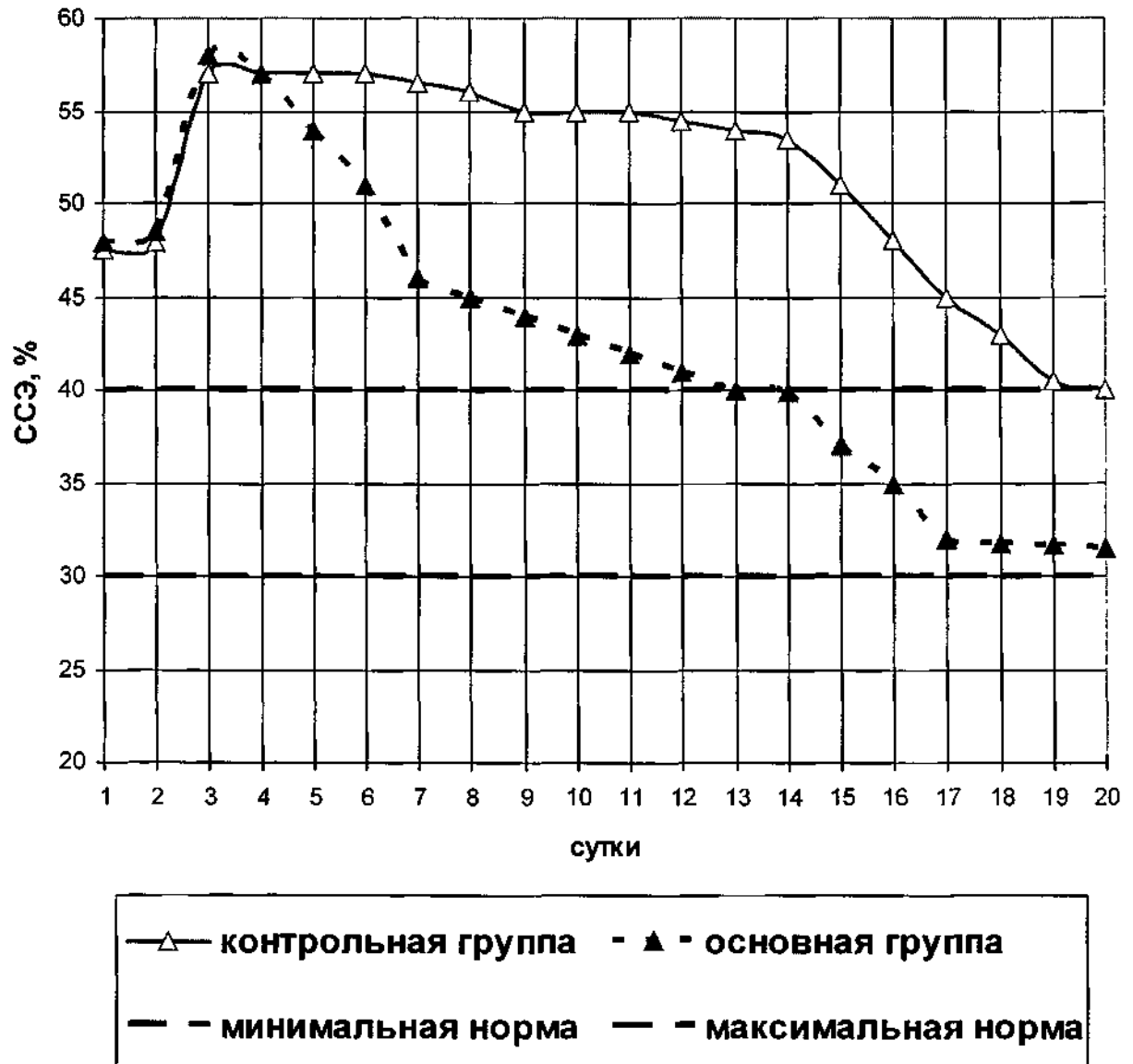


Рис.3.6. ДИНАМИКА СОРБЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ  
ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМАХ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

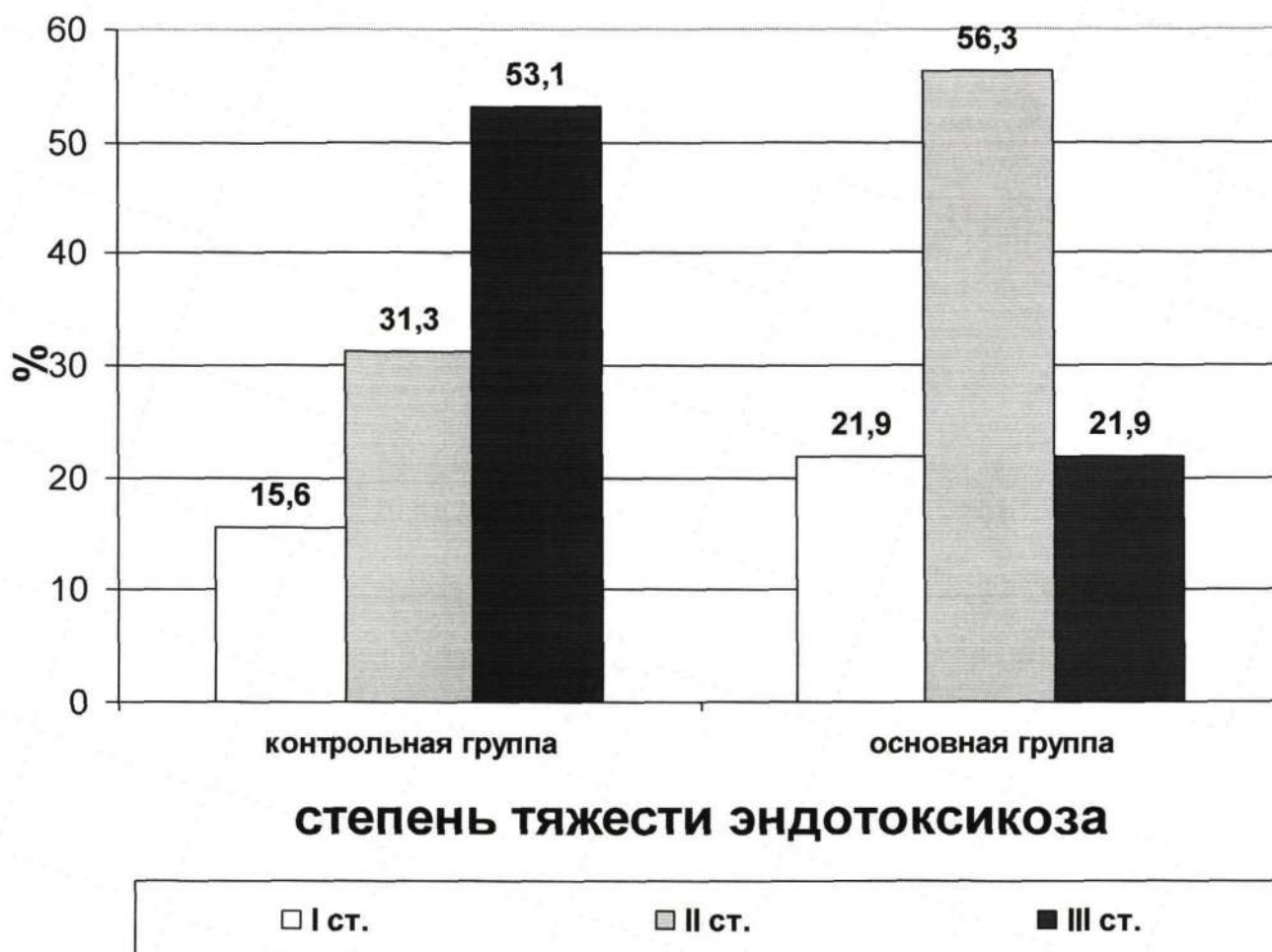


Рис.3.7. СТРУКТУРА СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ (РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПО СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ) ПРИ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ (ЭТАПЫ 3,4)

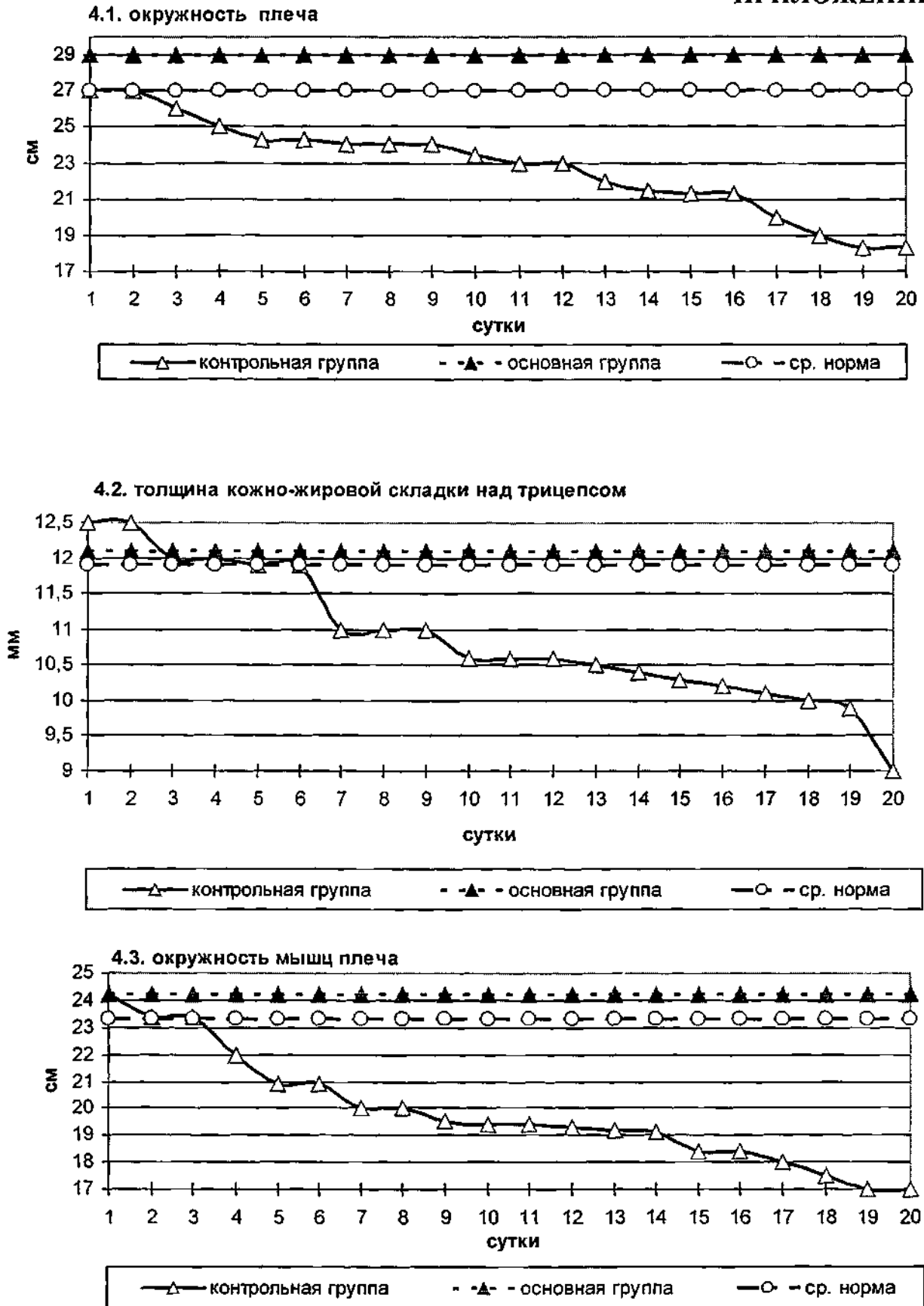


Рис.3.8. Трофологический статус больных с панкреонекрозом (динамика соматометрических показателей)



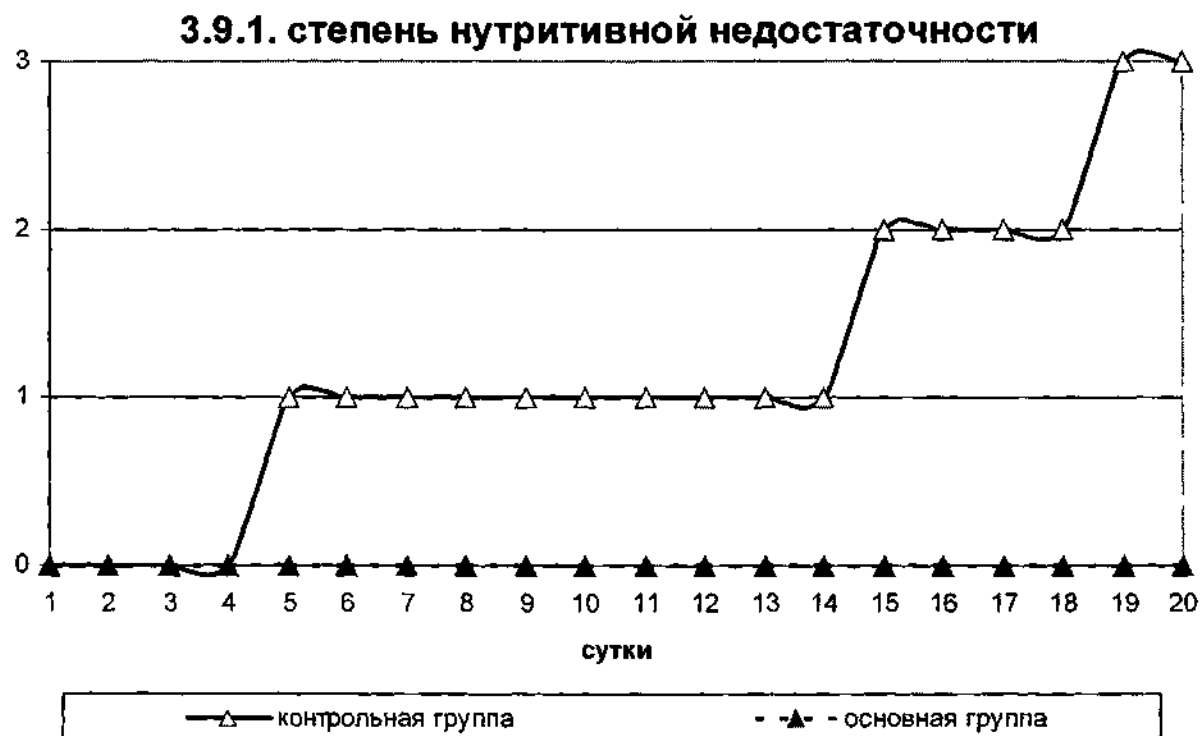


Рис.3.9. ДИНАМИКА СОМАТОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМАХ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

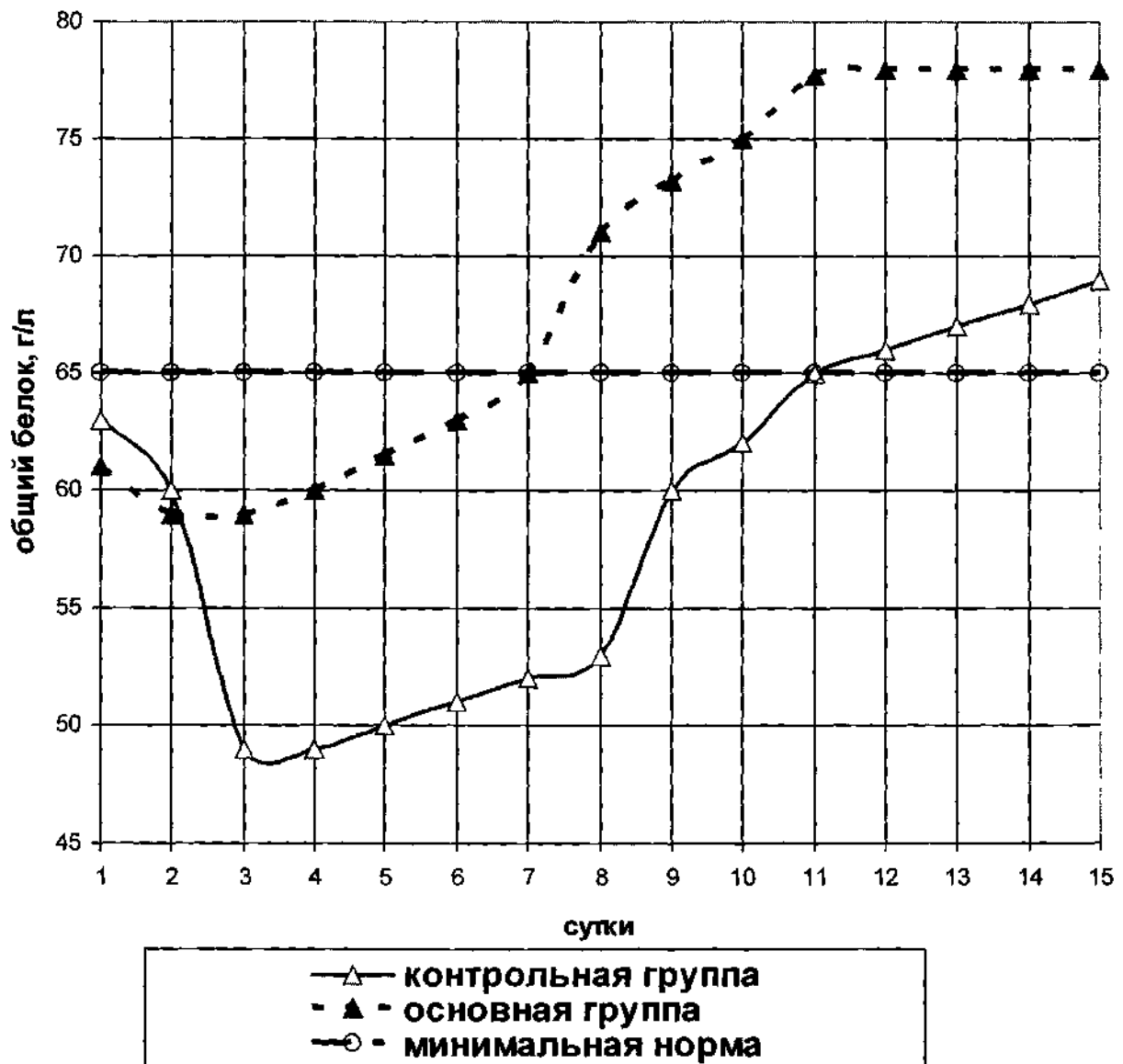


Рис.3.10. ДИНАМИКА ПРОТЕИНЕМИИ ПРИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМАХ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

## 3.11.1. динамика концентрации мочевины



## 3.11.2. динамика концентрации креатинина



Рис. 3.11. Динамика азотемии при деструктивных формах острого панкреатита

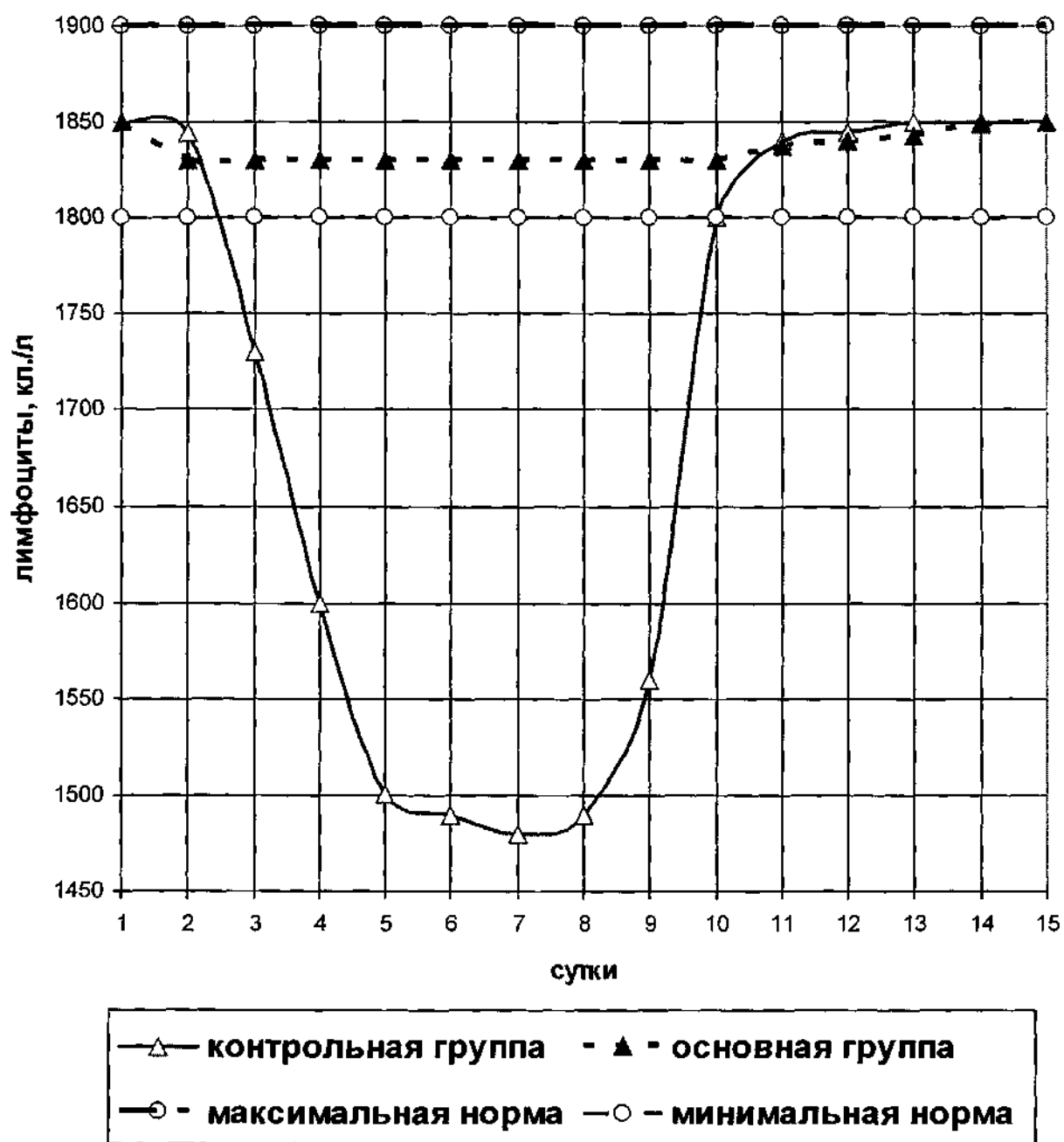
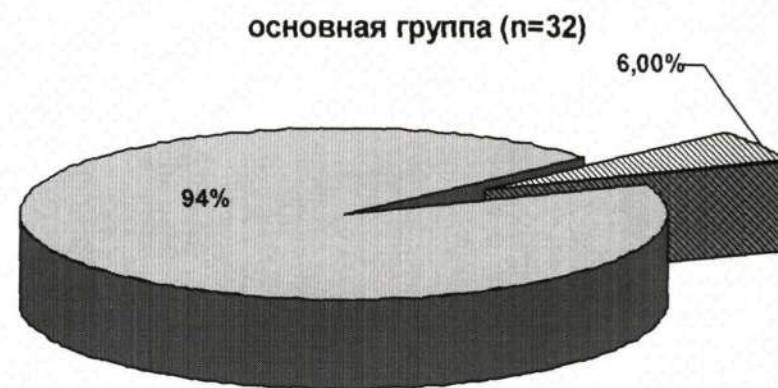


Рис.3.12. ДИНАМИКА АБСОЛЮТНОГО КОЛИЧЕСТВА ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМАХ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА



- нутритивная недостаточность I ст.
- ▨ нутритивная недостаточность II ст.
- ▩ нутритивная недостаточность III ст.



- норма
- ▨ нутритивная недостаточность I ст.

Рис. 3.13. СТРУКТУРА НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПО СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ)  
У БОЛЬНЫХ С ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ (ЭТАПЫ 3,4)

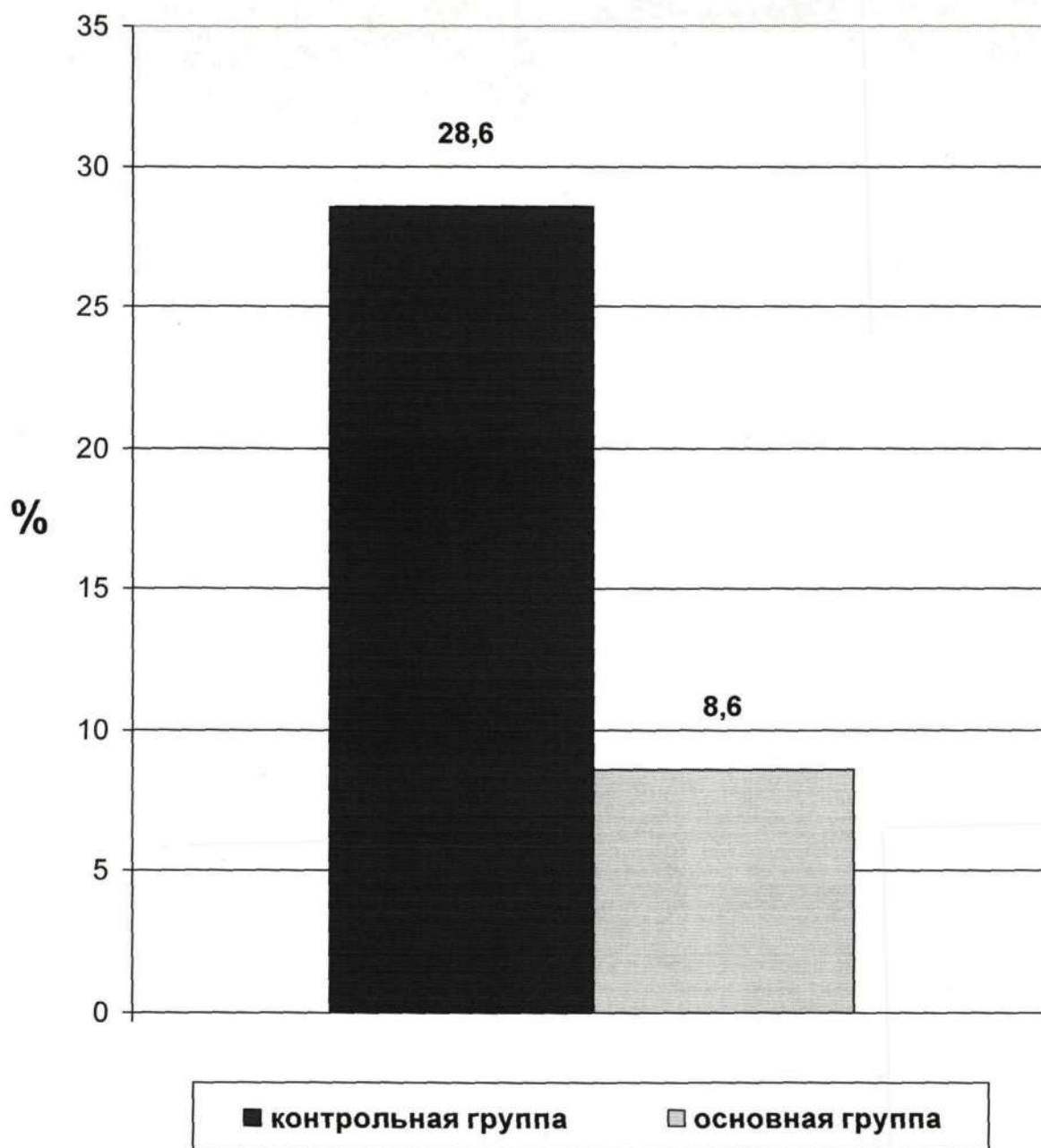


Рис.3.15. ПРОЦЕНТ ТРАНСФОРМАЦИИ ОТЕЧНОЙ ФОРМЫ ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА В НЕКРОТИЧЕСКУЮ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАДИЦИОННОЙ И ОПТИМИЗИРОВАННОЙ ПРОГРАММЫ ДЕЗИНТОКСИКАЦИИ

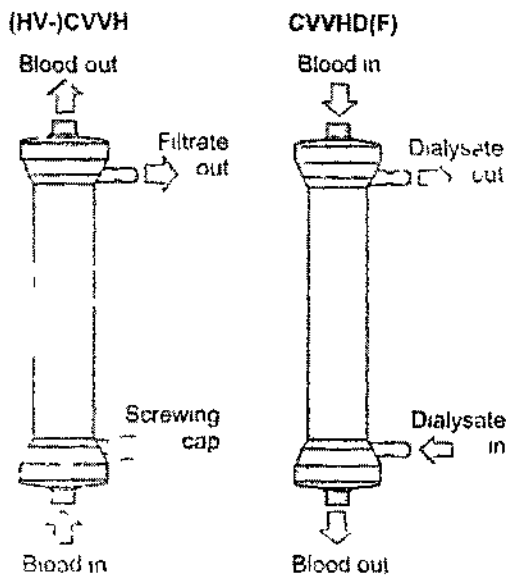
# Ultraflux® AV 400S / 600S / 1000S

Capillary Haemofilters for Continuous Renal Replacement Therapies  
CAVH(D), CVVH(D), CVVHDF, High-Volume CVVH (HV-CVVH)

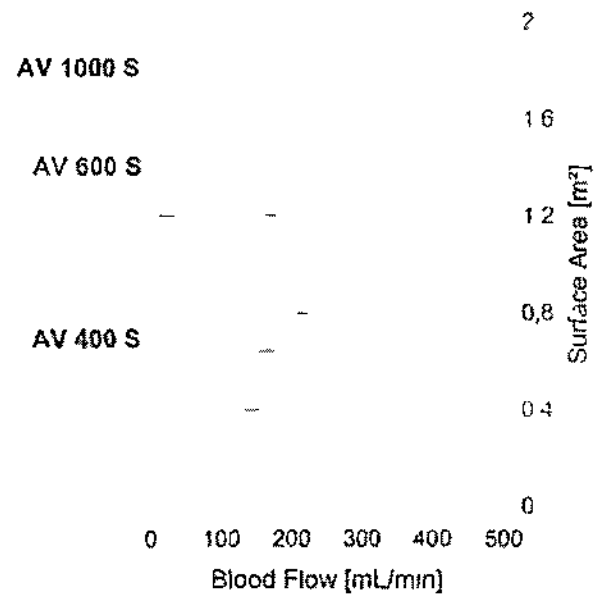
Technical Data	AV 400S 007341	AV 600S 007342	AV 1000S 007343
S (sieving coefficient)	Vit. B <sub>12</sub> Inulin β <sub>2</sub> -M Albumin	1 1 0.65 0.001	
Membrane material		Fresenius Polysulfone™	
Inner lumen		220 µm	
Wall thickness		35 µm	
Sterilisation method		INLINE steam	
Blood connectors Filtrate- / dialysate connectors		acc. to EN 1283 ISO 8637	
Max. filtrate flow		20% of effective blood flow	
TMP max.		600 mm Hg	
Recommended blood flow range	50 - 200 mL/min	100 - 350 mL/min	200 - 500 mL/min
V (priming volume) blood / filtrate	52 mL / 135 mL	100 mL / 210 mL	130 mL / 300 mL
Δ P (pressure drop) blood / filtrate	50 mmHg (Q = 100 mL/min)	45 mmHg (Q = 200 mL/min)	52 mmHg (Q = 300 mL/min)
A (effective surface area)	0.7 m <sup>2</sup>	1.4 m <sup>2</sup>	1.8 m <sup>2</sup>
Recommended period of use		max 72 hours	

in vitro data are likely to differ from in vivo results due to the patient's blood composition and clinical settings

### Preferable Flow Directions



### Recommended Blood Flow Range



## ЛИТЕРАТУРА

1. Азизов Ю.М. Современные методы диагностики эндогенной интоксикации / Ю.М. Азизов // Клинический вестник. – 1996. - №2. – С. 9-11.
2. Алибегов М.А. Дифференцированное хирургическое лечение рака органов панкреатодуоденальной зоны: автореф. дисс. ... д.м.н. / М.А. Алибегов. – Смоленск, 2000. – 24 с.
3. Алиев А.Я. **Факторы, определяющие особенности течения реактивной фазы острого панкреатита и лечение больных на этой стадии: автореф. дисс. ... к.м.н. / А.Я. Алиев. – СПб., 2009 – 15 с.**
4. Анестезиология и реаниматология. Практические занятия / под ред. Л.В. Усенко. – Киев: Вища школа, 1983. – 351 с.
5. Артюхов В.Г. Биологические мембраны: структурная организация, функции, модификация физико-химическими агентами / В.Г. Артюхов, М.А. Наквасина. – Воронеж, 2000. – 296 с.
6. Асатуров Б.И. Мононуклеарная фагоцитирующая система при эндогенной интоксикации / Б.И. Асатуров // Современная медицина. - 1989. - №1. – С. 17-20.
7. Атлас клинической гастроэнтерологии / А. Форбс [и др.]. – М., 2010. – 392 с.
8. Бацкой С.С. Болезни желчного пузыря и поджелудочной железы / С.С. Бацкой, С.А. Иноземцев, Е.И. Ткаченко. – СПб.: Стройлеспечать, 1996. – 95 с.
9. Бибиков А.В. Применение метода определения сорбционной способности эритроцитов для диагностики степени эндогенной интоксикации у больных портальной гипертензией / А.В. Бибиков, Г.Н. Андреев, А.В. Кургузкин // Актуальные вопросы организации помощи



- больным портальной гипертензией: сб. науч. тр. - Алма-Ата, 1991. – С. 28-32.
10. Биохимия / Е.С. Северин [и др.]. – М., 2011. – 768 с.
11. Блум С. Справочник по гастроэнтерологии и гепатологии / С. Блум, Дж. Вебстрер. – М., 2010. – 592 с.
12. Бобовник С.В. Перитонеальный диализ – компонент интенсивной терапии острого некроза поджелудочной железы в фазе острой ферментативной токсемии / С.В. Бобовник, Э.В. Недашковский // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – №2. – С. 17-20.
13. Богданец А.И. Современные направления развития анестезиологии-реаниматологии в РФ / А.И. Богданец, А.П. Спасова, О.И. Шишкин. – М., 2007. – С. 11.
14. Богомолец А.А. Избранные труды / А.А. Богомолец. – Киев. – 1957. – Т. 2. – С. 402-423.
15. Боровиков В.П. Statistica: статистический анализ и обработка данных в среде Windows / В.П. Боровиков, И.П. Боровиков. – М.: Информационно-издательский дом «Филин», 1997. – 608 с.
16. Бузник И.М. Методологические подходы и методические приемы изучения и оценки пищевого статуса и питания здорового и больного человека / И.М. Бузник. – Л.: ВМедА, 1983. – 109 с.
17. Бузник И.М. Энергетический обмен и питание / И.М. Бузник. – М.: Медицина, 1978. – 336 с.
18. Бунятян А.А. Анестезиология и реаниматология, 2-е изд. / А.А. Бунятян, Г.А. Рябов, А.З. Маневич. – М., 1984. – 640 с.
19. Василенко Д.В. Диагностика эндогенной интоксикации / Д.В. Василенко, М.В. Пашков, И.А. Тюркин // Новое в диагностике и лечении заболеваний: сб. науч. тр. – Воронеж, 1998. – С. 3-7.

20. Ватазин А.В. Гемофильтрация и ее модификации при синдроме полиорганной недостаточности: обзор / Ватазин А. В. // Анестезиология и реаниматология. – 1995. – №3. – С. 55-59.
21. Вашетко Р.В. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы: руководство для врачей / Р.В. Вашетко. – СПб.: Питер, 2000. – 320 с.
22. Верхулецкий И.Е. Комбинированное применение лазеров в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита / И.Е. Верхулецкий, А.Ф. Медведенко, Э.В. Дегтярев // Врачебная практика. – 2004. – № 6. – С. 44-46.
23. Вишняков С.С. Реамберин в предупреждении трансформации отечной формы острого панкреатита в некротическую (экспериментальное исследование): автореф. дисс. ... к.м.н. / С.С. Вишняков. – Ульяновск, 2008. – 17 с.
24. Влияние гемофильтрации на показатели перекисного окисления липидов и липидограммы при синдроме полиорганной недостаточности у больных перитонитом / Лобаков А.И. [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 1995. – №3. – С. 41-43.
25. Внепочечные показания к постоянным методам почечной заместительной терапии. – [электронный ресурс]. – <http://www.bbmed.ru/info/nephrol.html>.
26. Внутренние болезни по Дэвидсону. Гастроэнтерология. Гепатология / Н.А. Бун [и др.]. – М., 2009. – 192 с.
27. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс (краткое руководство) / М.М. Горн [и др.]. – СПб.-М.: «Невский диалект» «Издательство БИНОМ», 1999. – 320 с.
28. Гадаборшев М.Б. Эндогенная интоксикация при гнойном холангите: автореф. дисс. ... к.м.н. / М.Б. Гадаборшев. – Ярославль, 2009. – 13 с.

29. Гальперин Ю.М. Пищеварение и гомеостаз / Ю.М. Гальперин, П.И. Лазарев. – М.: Наука, 1986. – 303 с.
30. Гастроэнтерология. Консультант врача: электронная информационно-образовательная система на CD / Российская гастроэнтерологическая ассоциация. – М., 2009.
31. Гельфанд Б.Р. Интенсивная терапия: национальное руководство / Б.Р. Гельфанд, А.И. Салтанов. – М., 2009. – 1000 с.
32. Гемодинамика и транспорт кислорода у больных с хирургическим сепсисом при проведении гемофильтрации / Бобринская И.Г. [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – № 6. – С. 58-62.
33. Гемокомпонентная и инфузионная терапия и парентеральное питание: сб. науч. тр. / Ленинградский НИИ гематологии и переливания крови. – Л., 1983. – 163 с.
34. Гемофильтрация при респираторном дистресс-синдроме взрослых у больных с разлитым гнойным перитонитом / Эндер Л.А. [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 1991. – № 5. – С. 12-15.
35. Гендель Л.Л. Значение методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении больных с острым панкреатитом / Л.Л. Гендель, Н.Х. Чолария, С.Н. Губанова // Эфферентная терапия. – 2003. – № 1. – С. 67-68.
36. Генкин А.А. Новая информационная технология анализа медицинских данных (программный комплекс ОМИС). – СПб.: Политехника, 1999. – 191 с.
37. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц – М.: Практика, 1998. – 459 с.
38. Глинский В.В. Статистический анализ. / В.В. Глинский, В.Г. Ионин. – М.: информационно-издательский дом «Филинь», 1998. – 264 с.
39. Глобин А.В. Диагностика и лечебная тактика при остром биллиарном панкреатите, вызванном обструкцией дистального

- отдела холедоха: автореф. дисс. ... к.м.н. / А.В. Глобин. – СПб, 2009. – 25 с.
40. Горизонтов П.Д. Гомеостаз. Его механизмы и значение / П.Д. Горизонтов // Гомеостаз. – М.: Медицина, 1981. – С. 5-29.
41. Горский В.А. Динамика и коррекция синдрома эндогенной нитоксикации при остром панкреатите : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Горский ; 2-й Моск. гос. мед. ин-т им. Н. И. Пирогова. - М., 1987. - 22 с.
42. Гостищев В.К. Общая хирургия / В.К. Гостищев. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 2005. – 608 с.
43. Григорович О.А. Желудочная и панкреатическая секреции у людей разных типов телосложения: автореф. дис. ...д-ра биол. наук / О.А. Григорович; Сиб. мед. ун-т. – Томск, 1999. – 35 с.
44. Григорьев П.Я. Клиническая гастроэнтерология / П.Я. Григорьев, А.В. Яковенко. – М.: Мед. информ. агентство, 2012 . – 693 с.
45. Громов М.И. Проблема безопасности мембранной сепарации плазмы / М.И. Громов // Гематология и трансфузиология. – 1993. – №1. – С. 41-42.
46. Губергриц Н.Б. Клиническая панкреатология / Н.Б. Губергриц, Т.Н. Христич. – Донецк: Лебедь, 2012. – 416 с.
47. Губергриц Н.Б. Метаболическая панкреатология / Н.Б. Губергриц. – М., 2011. – 464 с.
48. Гуревич К.Я. Методические принципы экстракорпоральной детоксикации [Текст] / Гуревич К. Я., Воробьев А. А. // Военно-медицинский журнал. – 1993. – № 9 – С. 26-30.
49. Данилов М.В. Хирургия поджелудочной железы: руководство для врачей / М.В. Данилов, В.Д. Федоров. – М.: Медицина, 1995. – 512 с.

50. Демин Д.Б. Состояние перекисного окисления липидов при панкреонекрозе и методы антирадикальной коррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.Б. Демин. – Оренбург, 2000. – 24 с.
51. Денисов И.Н. «200 болезней от А до Я»: справочник-путеводитель практикующего врача / И.Н. Денисов, Ю.Л. Шевченко. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 2000 с.
52. Дзись Р.П. Коррекция жирнокислотного состава фосфолипидов мембран эритроцитов инфузиями жировой эмульсии / Р.П. Дзись // Вестник хирургии. – 1996. – Т. 115, № 4. – С. 65-66.
53. Долина О.А. Анестезиология и реаниматология / О.А. Долина. – М., 2009. – 576 с.
54. Дюк В. Информационные технологии в медико-биологических исследованиях / В. Дюк, В. Эммануэль. – СПб.: «Питер», 2003. – 528 с.
55. Ерюхин И.А. Эндотоксикоз в хирургической клинике / И.А. Ерюхин, Б.В. Шашков. – СПб : Логос.- 1995. – 304 с.
56. Жилина Н.М. Оптимизация диагностики эндогенной интоксикации: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Н.М. Жилина ; Тул. гос. ун-т. - Тула, 1998. - 23 с.
57. Закутский А.В. Дискретный лечебный плазмаферез с экстракорпоральным отмыванием эритроцитов при интенсивной терапии эндогенной интоксикации: дисс. ... к.м.н. / А.В. Закутский. – Воронеж, 199. – 191 с.
58. Захаров М.В. Цитокиновый профиль при проведении продленной гемофильтрации в лечении острого почечного повреждения у хирургических больных с синдромом полиорганной недостаточности: дисс. ... к.м.н. / М.В. Захаров. – СПб., 2010. – 115 с.
59. Зигинова Т.М. Особенности эпидемиологии, диагностики и лечения деструктивных форм острого панкреатита в условиях северного

- региона: автореф. дисс. ... к.м.н. / Т.М. Зигинова. – Петрозаводск, 2008. – 21 с.
60. Зильбер А.П. Актуальные проблемы медицины критических состояний (Выпуск 3) / А.П. Зильбер. – Петрозаводск, 1996. – 253 с.
61. Зильбер А.П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии / А.П. Зильбер. – М.: Медицина, 1984. – 353 с.
62. Зильбер А.П. Медицина критических состояний: общие проблемы / А.П. Зильбер. – Петрозаводск: издательство ПГУ, 1995. – 356 с.
63. Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология: национальное руководство / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина. – М., 2008. – 754 с.
64. Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология: национальное руководство, краткое издание / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина. – М., 2011. – 480 с.
65. Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология: клинические рекомендации / В.Т. Ивашкин. – М., 2009. – 208 с.
66. Ильинский М.Е. Постоянная вено-венозная гемофильтрация в комплексном лечении больных тяжелым острым панкреатитом: автореф. дисс. ... к.м.н. / М.Е. Ильинский. – М., 2012. – 23 с.
67. Индароков В.А. Комплексное лечение панкреонекроза с использованием нестероидных противовоспалительных средств: автореф. дисс. ... к.м.н. / В.А. Индароков. – М., 2009. – 15 с.
68. Индекс эндогенной интоксикации при остром панкреатите / О.Е. Колесова [и др.] // Первый Московский международный конгресс хирургов: сб. науч. тр. - М., 1995. – С. 210-211 с.
69. Интенсивная терапия: пер. с. англ. / под ред. А.И. Мартынова. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1998. – 639 с.
70. Исследование системы крови в клинической практике / РАМН; составители: Г.И. Козинец, В.А. Макаров. – М.: Триада-Х, 1997. – 480 с.

71. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическое значение / Я.Я. Кальф-Калиф // *Врачебное дело.* – 1941. - №1. – С. 31-35.
72. Капунов С.В. Применение вено-венозной гемофильтрации в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита / С.В. Капунов, О.Б. Букаев, М.В. Мартынов. - [Электронный ресурс]. – [http://www.rusmg.ru/fordocor/reanimation/anest\\_24\\_06\\_2003/018.shtml](http://www.rusmg.ru/fordocor/reanimation/anest_24_06_2003/018.shtml).
73. Карандин В.И. Эфферентная терапия в лечении тяжелых хирургических эндотоксикозов (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дисс. ... д.м.н. / В.И. Карандин. – М., 2009. – 33 с.
74. Каримов Ш.Н. Болезни оперированной поджелудочной железы / Ш.Н. Каримов, В.С. Земсков, В.И. Билецкий. – Ташкент: медицинская литература им. Абу Али ибн Сины, 1996. – 136 с.
75. Классификации и дифференциальная диагностика в клинике внутренних болезней / В.М. Провоторов [и др.]. – Воронеж: издательство ВГУ, 1995. – 248 с.
76. Клименко Л.А. Влияние трансфузионной терапии и парентерального питания на функциональное состояние печени и течение ожоговой болезни: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Л.А. Клименко. – Киев, 1987. – 22 с.
77. Клиническая биохимия / В.А. Ткачук [и др.]. – М., 2008. – 264 с.
78. Клиническая патофизиология / В.А. Алмазов [и др.]. – М.: ВНУМЦ, 1999. – 464 с.
79. Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения / Н.Н. Калинин [и др.]. – М., 2007. – 165 с.
80. Комплекс лабораторных показателей для оценки эндогенной интоксикации / Ю.В. Первушин [и др.] // *Актуальные вопросы клинической медицины* : сб. науч. тр. - Ставрополь, 1994. – С. 59-61.

- 81.Корячкин В.А. Интенсивная терапия угрожающих состояний В.А. Корячкин, В.И. Страшнов. – СПб., 2002. – 288 с.
- 82.Костырной А.В. Проблемы лечения деструктивного панкреатита / А.В. Костырной // Клінічна хірургія. – 2003. – № 1. – С. 24.
- 83.Костюченко А.Л. Неотложная панкреатология: справочник для врачей / А.Л. Костюченко, В.И. Филли. – СПб.: Деан, 2000. – 480 с.
- 84.Костюченко М.В. Экстракорпоральные методы детоксикации в лечении эндотоксикоза при неотложной абдоминальной хирургической патологии / М.В. Костюченко // Хирургия. – 2011. – № 2. – С. 36-42.
- 85.Криворучко И.А. Эволюция взглядов на лечение панкреонекроза за последние 30 лет / И.А. Криворучко, В.В. Бойко, А.М. Тищенко // Клінічна хірургія. – 2003. – № 1. – С. 23.
- 86.Кузнецов А.П. Желудочно-кишечный тракт и стресс / А.П. Кузнецов, А.В. Речкалов, Л.Н. Смелышева. – Курган: Издательство Курганского государственного университета, 2004. – 254 с.
- 87.Кузнецов Н.М. Мониторинг тяжести эндогенной интоксикации и ее коррекция при лечении острых хирургических заболеваний органов брюшной полости / Н.М. Кузнецов, Д.А. Александров, Т.С. Валюхова // Возможности и перспективы диагностики и лечения в клинической практике: сб. науч. тр. - М., 1992. – С. 119-120.
- 88.Кэмерон Дж.Л. Атлас оперативной гастроэнтерологии / Дж.Л. Кэмерон, К. Сэндон. – М., 2009. – 560 с.
- 89.Лекманов А.У. Продленная вено-венозная гемофильтрация в интенсивной терапии детей с тяжелой термической травмой / А.У. Лекманов, В.М. Абрамова, М.К. Астамиров // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 1. – С.19-21.
- 90.Лейдерман И.Н. Динамика тяжести состояния и органических дисфункций у пациентов с острым некротизирующим панкреатитом, осложненным стресс-язвами с клинически



- значимым гастроинтестинальным кровотечением / И.Н. Лейдерман, Н.Б. Золотовская // Инфекции в хирургии, 2010. – № 4. – С. 32-36.
91. Ленинджер А.Л. Основы биохимии: в 3-х т.: пер. с англ./ А.Л. Ленинджер. – М.: Мир, 1985. – Т. 2. – 358 с.
92. Лимфогенные методы в лечении деструктивного панкреатита / Ю.В. Немытин [и др.] // Анналы хирургии. – 2002. – №6. – С. 35-39.
93. Литовченко Г.Я. Варианты дренирующих операций при панкреонекрозе: автореф. дис. ... к.м.н. / Г.Я. Литовченко. – М., 2008. – 15 с.
94. Лишов Е.В. Питательный статус и эндогенная интоксикация у больных с химическими ожогами верхних отделов пищеварительного тракта / Е.В. Лишов, Н.А. Сальмайер // Эфферентная терапия. – 1999. - №1. – С. 57-58.
95. Лужников Е.А. Эндотоксикоз при острых экзогенных отравлениях / Е.А. Лужников, Ю.С. Гольдфарб, А.М. Марупов. – М., 2012. – 200 с.
96. Лурье Г.О. Ультрафильтрация крови в интенсивной терапии и анестезиологии / Г.О. Лурье, С.Л. Марочник // Анестезиология и реаниматология. – 1988. – N5. – С. 72-76.
97. Луфт В.М. Причины, распространенность и клинические аспекты недостаточности питания / В.М. Луфт // Военно-медицинский журнал. – 1994. - №4. – С. 59-63.
98. Луфт В.М. Диагностика, профилактика и лечение трофологической недостаточности у военнослужащих в экстремальных условиях / В.М. Луфт. – СПб: ВМедА, 1993. – 75 с.
99. Луфт В.М. Трофологическая недостаточность и критерии ее диагностики / В.М. Луфт, Е.И. Ткаченко // Военно-медицинский журнал. – 1993. - № 12. – С. 21-24.

100. **Маев И.В. Болезни поджелудочной железы / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый. – М., 2009. – 560 с.**
101. Майоров Ю.А. Определение уровня перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности в оценке эндогенной интоксикации при остром панкреонекрозе / Ю.А. Майоров // Нижегородский медицинский журнал. - 1998. - № 1. - 83-88 с.
102. Максимов Г.К. Статистическое моделирование многомерных систем в медицине / Г.К. Максимов, А.Н. Сеницын. – Л.: Медицина, 1983. – 144 с.
103. **Маль С.В. Преимущество антиоксидантов над ингибиторами протеаз в лечении острого панкреатита и профилактике его осложнений: автореф. дисс. ... д.м.н. / С.В. Маль. – Ростов-на-Дону, 2007. – 32 с.**
104. Марупов А.М. Эндотоксикоз при острых экзогенных отравлениях: дисс. ... к.м.н. / А.М. Марупов. – М., 2004. – 258.
105. Медик В.А. Математическая статистика в медицине. Взгляд в будущее / В.А.Медик, Б.Б.Фишман // Экономика здравоохранения. - 2001.- №4-5.- С.41-43.
106. Медик В.А. Математическая статистика в медицине / В.А. Медик, М.С. Токмачев. – М.: Финансы и статистика, 2007. – 800 с.
107. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова. – М.: Медицина, 1983. – 232 с.
108. Мелехов А.А. Опыт интенсивной терапии панкреонекроза в многопрофильном отделении ИТАР / А.А. Мелехов, Г.В. Плотников, А.Г. Рудов // Эфферентная терапия. – 2001. – № 2. – С. 57-61.
109. Методы оценки синдрома эндогенной интоксикации и эффективности эфферентной терапии / В.В. Спас [и др.] // Эфферентная терапия. – 1998. - № 1. – С. 50-53.

110. Минько Б.А. Комплексная лучевая диагностика заболеваний поджелудочной железы / Б.А. Минько, В.С. Пручанский, Л.И. Корытова. – СПб.: Гиппократ, 2001. – 135 с.
111. Михайлов В.В. Основы патологической физиологии / В.В. Михайлов. – М.: Медицина, 2001. – 704 с.
112. Моисеев В.С. Внутренние болезни с основами доказательной медицины и клинической фармакологией / В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалова, С.В. Можаяев. – М., 2010. – 832 с.
113. Моисеенков Д.И. Применение гемофильтрации с мембранной оксигенацией и энтеросорбции в комплексном лечении панкреонекроза: дисс. ... к.м.н. / Д.И. Моисеенков. – Ярославль, 2004. – 99 с.
114. **Мокеев И.Н. Инфузионно-трансфузионная терапия / И.Н. Мокеев. – М.: Издательство Мокеева, 1998. – 232 с.**
115. Мусаibli Д. Применение программируемых гидропрессивных эндоскопических санаций сальниковой сумки и поджелудочной железы: дис. ... канд. мед. наук / Д. Мусаibli; Воронеж. мед. акад. – Воронеж, 2001. – 96 с.
116. Наиболее распространенные заболевания желудочно-кишечного тракта и печени / В.Т. Ивашкин [и др.]. – М., 2008. – 176 с.
117. Незнамов О.Д. Особенности нутритивной поддержки при тяжелых поражениях поджелудочной железы: дисс. ... к.м.н. / О.Д. Незнамов. – Воронеж, 2008. – 131 с.
118. Некоторые вопросы оптимизации гемофильтрации у больных с перитонитом в фазе полиорганной недостаточности / Эндер Л.А. [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 1993. – №3. – С. 43-46.
119. Нестеренко Ю.А. Лечение панкреонекроза / Ю.А.Нестеренко, В.В. Лаптев, С.В. Михайлусов // Российский медицинский журнал. – 2002. – № 1. – С. 3-10.

120. Никитин А.В. Основы диагностики заболеваний внутренних органов: Учебное пособие / А.В. Никитин, Б.М. Переверзев, В.А. Гусманов. - Воронеж: Издательство Воронежского государственного университета, 1999. – 368 с.
121. Николаев А.Ю. Лечение почечной недостаточности / А.Ю. Николаев, Ю.С. Милованов. – М., 1999. – 363 с.
122. Новые методы оценки тяжести эндогенной интоксикации у хирургических больных / Г.В. Неустроев [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1998. - № 3. – С. 30-33.
123. Обоснование использования низкопоточной гемофильтрации в комплексной интенсивной терапии септического шока / Л.Е. Шукевич [и др.] // Медицина неотложных состояний. – № 6(19). – 2008. – С. 20-27.
124. Окорочков А.Н. Диагностика внутренних болезней: том 1 / А.Н. Окорочков. – М., 2000. – 560 с.
125. Окорочков А.Н. Лечение болезней внутренних органов: том 1 / А.Н. Окорочков. – М., 2000. – 550 с.
126. Опыт применения эфферентной терапии при панкреонекрозах / В.Э. Мастыков [и др.] // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9. – № 1. – С. 100-101.
127. Основы статистического анализа в медицине / В.И. Чернов [и др.]. – Воронеж, 2003. – 113 с.
128. Оценка степени эндогенной интоксикации и эффективности детоксикационной терапии по сорбционной способности эритроцитов / А.А. Тогайбаев [и др.] // Влияние экстремальных факторов на организм: сб науч. тр. - Алма-Ата, 1989. – С. 131-136.
129. Оценка тяжести эндогенной интоксикации и эффективности лечения у больных гнойно-воспалительными заболеваниями органов брюшной

- полости / В.И. Кукош [и др.] // Актуальные вопросы абдоминальной хирургии: сб. науч. тр. – Л., 1989. – С. 64-65.
130. Пальцев М.А. Патологическая анатомия / М.А. Пальцев. – М.: Триада – X, 2002. – 896 с.
131. Панин Л.Е. Биохимические механизмы стресса / Л.Е. Панин. – Новосибирск: Наука, 1983. – 232 с.
132. Пауков В. С. Патология / В. С. Пауков, Хитров Н. К. - М.: Медицина, 1989. – 249 с.
133. Парфенов А.И. Энтерология / А.И. Парфенов. – М., 2002. – 328 с.
134. Патология / под ред. М.А. Пальцева. – М., 2011. – 512 с.
135. Патологическая физиология / А.Д. Адо [и др.]. – М.: Триада-Х, 2002. – 580 с.
136. Патофизиология / под ред. П.Ф. Литвицкого. – М., 2010. – 384 с.
137. Патофизиология / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – М., 2010. – 848 с.
138. Попов П.А. Диагностика синдрома эндогенной интоксикации на основе анализа структурных свойств эритроцитов: автореф. дисс. ... к.м.н. / П.А. Попов. – Воронеж, 2006. – 27 с.
139. Попов А.С. Протоколы интенсивной терапии критических состояний / А.С. Попов. – Волгоград, 2007. – С.39-59.
140. Послеоперационная интенсивная терапия / Ю.Н. Шанин [и др.]. – Л.: Медицина, 1978. – 224 с.
141. **Практическая трансфузиология / Г.И. Козинец [и др.]. – М.: Триада-Х, 1997. – 435 с.**
142. Привес М.Г. Анатомия человека / М.Г Привес, Н.К. Лысенков, В.И. Бушкович. – М.: Медицина, 1985. – 810 с.
143. Прикладной статистический анализ данных / С.В. Алексахин [и др.]. – М.: «Издательство ПРИОР», 1998. - 150 с.

144. Продленная вено-венозная гемофильтрация в лечении гепаторенального синдрома у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени / И.В. Александрова [и др.] / Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – № 4. – 2008. – С. 38-42.
145. Проницаемость эритроцитарных мембран и сорбционная способность эритроцитов – оптимальные критерии тяжести эндогенной интоксикации / В.А. Михайлович [и др.] // Анестезиология и реаниматология. -1993. - № 5. – С. 66-69.
146. Прудков М.И. Минимально инвазивная хирургия некротизирующего панкреатита: пособие для врачей / М.И. Прудков [и др.]. – Екатеринбург: издательство Уральского университета, 2001. – 52 с.
147. Рагимов А.А. Инфузионно-трансфузионная терапия / А.А. Рагимов, Г.Н. Щербакова. – М., 2010. – 240 с.
148. Рагимов А.А. Предмет и задачи клинической трансфузиологии (лекция) / А.А. Рагимов, И.Н. Соловьева // Эфферентная и физико-химическая медицина. – 2010. – № 1. – С. 51-58.
149. Радужкевич В.Л. Реанимация и интенсивная терапия в практике врача скорой медицинской помощи / В.Л. Радужкевич, Б.И. Барташевич, Ю.Н. Караваев. – Воронеж: Истоки, 2000. – 304 с.
150. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медна Сфера. – 2002. – 312 с.
151. Родников С.Е. Низкопоточная ультрагемофильтрация и непрямое электрохимическое окисление крови в комплексном лечении панкреонекроза: дисс. ... к.м.н. / С.Е. Родников. – М., 2010. – 110 с.

152. Романчишен А.Ф. Экстракорпоральная гемокоррекция при остром панкреатите / А.Ф. Романчишен, В.В. Чаленко, С.Г. Дубченко // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2000. – № 4. – С. 70-73.
153. Рудмен Д. Оценка состояния питания: Внутренние болезни: пер. с англ. / Д. Рудмен. – М.: Медицина, 1993. – Т. 2. – С. 377-385.
154. Руководство по гастроэнтерологии: в 3 т. / под ред. Ф.И. Комарова. – М.: Медицина, 1996. – 720 с.
155. Румянцев А.Г. Клиническая трансфузиология / А.Г. Румянцев, В.А. Аграненко. – М., 1997. – 575 с.
156. Румянцева С.А. Неврологические расстройства при синдроме полиорганной недостаточности / С.А. Румянцева // Атмосфера. Нервные болезни. – 2003. – № 2. – С. 2-8.
157. Рыбачков В.В. Эндогенная интоксикация при неотложных хирургических заболеваниях : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.В. Рыбачков; Ин-т хирургии им. А. В. Вишневского. - М., 1988. - 45 с.
158. Сакович М.Н. Диагностика и лечение хронических болезней поджелудочной железы / М.Н. Сакович. – Минск: Беларусь, 1999. – 172 с.
159. Самойлов М.В. Морфофункциональная характеристика эритроцитов как критерий тяжести эндогенной интоксикации / М.В. Самойлов, А.Г. Наумов // Российский медицинский журнал. – 2000. - № 1. – С. 31-33.
160. Сапин М.Р. Анатомия человека / М.Р. Сапин. – М.: Медицина, 1996. – 1120 с.
161. Сизов Д.Н. Синдром последовательных органных повреждений у пациентов в критических состояниях / Д.Н. Сизов, А.Л. Костюченко, А.Н. Бельских // Анестезиология и реаниматология. – 1998. - №2. – С.22-25.
162. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А.А. Тогайбаев [и др.] // Лаб. дело.- 1988.- N 9. - С. 22-24.

163. Справочник терапевта / И.А. Кассирский [и др.]. – М.: Медицина, 1965. – 864 с.
164. Струков А.И. Патологическая анатомия / А.И. Струков, В.В. Серов. – М., 2012. – 848 с.
165. Суджян А.В. Вопросы парентерального питания у онкологических больных : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1970. – 26 с.
166. Суджян А.В. Парентеральное питание в онкохирургии / А.В. Суджян. – М.: Медицина, 1973. – 215 с.
167. Сумин С.А. Неотложные состояния / С.А. Сумин. – М.: МИА, 2012. – 752 с.
168. Терапия / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР МЕД, 1998. – 1026 с.
169. Тишков Е.А. Экстракорпоральная детоксикация в комплексном лечении панкреонекрозов / Е.А. Тишков, И.Г. Бобринская, С.В. Капунов // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – № 2. – С. 66-70.
170. Трансфузиология: национальное руководство / А.А. Рагимов [и др.]. – М., 2012. – 1008 с.
171. Уголев А.М. Пищеварительно-транспортный конвейер / А.М. Уголев, Л.Ф. Смирнова // Физиология всасывания. – Л.: Наука, 1977. – С. 489-523.
172. Уголев А.М. Трофология – новая междисциплинарная наука / А.М. Уголев // Вестник АН СССР. – 1980. - №1. – С. 50-61.
173. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций / А.М. Уголев. – Л.: Наука, 1985. – 543 с.
174. Федоров В.Д. Хирургическая панкреатология / В.Д. Федоров, И.М. Буриев, Р.З. Икрамов. – М.: Медицина, 1999. – 208 с.
175. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М., 1998. – 352 с.
176. Флуоокоррекция / В.В. Чаленко [и др.]. – СПб., 2002. – 586 с.



177. Фролов Б.А. Физиология и патология кислотно-основного состояния / Б.А. Фролов. – М.: Медицина, 1998. – 260 с.
178. Фролов В.Н. Выбор тактики лечения с применением математических методов / В.Н. Фролов. – Воронеж: издательство ВГУ, 1997.
179. Халафян А.А. Statistica 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. Учебник. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2008. – 512 с.
180. Хартиг В. Современная инфузионная терапия. Парентеральное питание: пер. с нем. / В. Хартиг. – М.: Медицина, 1982. – 494 с.
181. Харрисон Т.Р. Справочник по внутренним болезням / Т.Р. Харрисон. – СПб., 2012. – 976 с.
182. Хирургия / под ред. В.С. Савельева и Ю.М. Лопухина. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1998. – 1000 с.
183. Хорошилов И.Е. Руководство по парентеральному и энтеральному питанию / И.Е. Хорошилов. – СПб: Нормед-издат, 2000. – 376 с.
184. Цыбусов С.Н., Овсянников В.Я. Блохин О.И.. Оперативная хирургия поджелудочной железы: учебное пособие / С.Н. Цыбусов, В.Я. Овсянников, О.И. Блохин. – Н. Новгород: Нижнегородская государственная медицинская академия, 1998. – 57 с.
185. Циммерман Я.С. Гастроэнтерология: руководство / Я.С. Циммерман. – М., 2012. – 800 с.
186. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология: избранные разделы / Я.С. Циммерман. – М., 2009. – 416 с.
187. Чаленко В.В. Классификация острых нарушений функций органов и систем при синдроме полиорганной недостаточности / В.В. Чаленко // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – № 2. – С. 25-30.
188. Чемерис А.Н. Продленная гемофильтрация при полиорганной недостаточности у больных с гнойно-септическими осложнениями заболеваний органов брюшной полости: дисс. ... к.м.н. / А.Н. Чемерис. – М., 2005. – 132 с.

189. Четвериков В.В. Оптимизация анестезиологической защиты при панкреатодуоденальных резекциях: автореф. дис. ... к.м.н. / В.В. Четвериков. – Ростов на Дону, 2000. – 21 с.
190. Шевченко И.Т. Элементы вариационной статистики для медиков / И.Т. Шевченко, О.П. Богатов, Ф.П. Хрипта. – Киев: «Здоров'я», 1970. – 106 с.
191. Шифман Е.М. Современные принципы и методы инфузионной терапии критических состояний в акушерстве / Е.М. Шифман // Актуальные проблемы медицины критических состояний. – Петрозаводск. – 2010. – С. 30-54.
192. Шлыгин Г.К. Межорганный обмен нутриентами и пищеварительная система / Г.К. Шлыгин. – М.: Издательство МГУ, 1997. – 136 с.
193. Шлыков О.А. Прогноз течения распространенного перитонита в послеоперационном периоде на основе интегральной оценки эндотоксикоза: автореф. дис. ... к.м.н. / О.А. Шлыков; Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко. – Воронеж, 2004. – 24 с.
194. Шугаев А.И. Эндогенная интоксикация при остром панкреатите и методы ее тестирования / А.И. Шугаев, А.С. Абдулхаликов // Эфферентная терапия. - 1998. - № 4. – С. 10-14.
195. Электронный учебник по статистике [Электронный ресурс]. – <http://www.statsoft.ru/home/textbook/default.htm>.
196. Эфферентная терапия при остром панкреатите / Е.А. Тишков [и др.] // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9. – № 1. – С. 61-62.
197. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев – СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.

198. Юрий А.В. Выбор способа некрсеквестрэктомии и режима дренирования при панкреонекрозе: автореф. дисс. ... к.м.н. / А.В. Юрий. – М., 2008. – 20 с.
199. Антонюк С.М. Лазеротерапія в лікуванні та попередженні ускладнень гострого панкреатиту / С.М. Антонюк, А.Ф. Медведенко, І.Б. Андріянко // Шпитальна хірургія. – 2001. – № 3. – С. 142-144.
200. Боровий Є.М. Десятирічний досвід роботи обласного центру лікування гострого панкреатиту / Є.М. Боровий, Ю.С. Семенюк, В.Ф. Денищук // Клінічна хірургія. – 2003. – № 1. – С. 10.
201. Іванків Т.М. Пролонгована внутрішньоартерійна терапія у комплексному лікуванні хворих на гострий панкреатит [Текст] / Т.М. Іванків, О.Б. Гранат, А.А. Переяслов // Львівський медичний часопис. – 2005. – №2. – С. 50-52.
202. Комплексне лікування деструктивного панкреатиту / І.І. Мітюк [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2003. – № 1. – С. 26.
203. Лікування гострого панкреатиту / В.М. Демидов [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2003. – № 1. – С. 18.
204. Сучасні принципи лікування гострого панкреатиту / Г.В. Буренко [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2003. – № 1. – С. 11.
205. Шевчук М.Г. Сучасні методичні підходи до лікування гострого некротичного панкреатиту / М.Г. Шевчук, І.М. Шевчук, О.О. Побуцький // Шпитальна хірургія. – 2000. – № 2. – С. 121-127.
206. **A phase II randomized controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis / L. Cole [et al.] // Crit. Care Med. – 2002. – №30(1). – P. 100-106.**
207. Alater T. Lipid peroxydation / T. Alater // Biochem. Soc. Transact. – 1982. – Vol.10 , N2. – P.70-71.
208. Andersson H. Panel discussion: actual problems of clinical nutrition / H. Andersson // Bibliot. Nutr. et Dieta. – 1985. – N 35. – P. 122-123.

209. Artificial nutrition support in hospitals in the U.K. Kingdom / J.J. Payne James [et al.] // *Clinical nutrition*. – 1995. – Vol. 14, N 6. – P. 329-335.
210. Astrup T. The role of erythrocytes in microcirculation / T. Astrup., K. Buluk // *Circulat. Res.* – 1963. – Vol.13, April. – P. 253-259.
211. Bagshaw O.N. Continuous arteriovenous haemofiltration and respiratory function in multiple organ systems failure / O.N. Bagshaw, F.R. Anaes, A. Hutchinson // *Intensive Care Med.* – № 18. – 1992. – P. 334-338.
212. Bateman A.E. Stimulation of CFU-E growth in vitro by erythrocyte lysate / A.E. Bateman, K. Pollock // *Brit. J. Haematol.*- 1977.- Vol.36, N 1.- P. 150-152.
213. Bengmark S. Ecnutrition and health maintenance – A new concept to prevent inflammation, ulceration and sepsis / S. Bengmark // *Clinical nutrition*. – 1996. – Vol. 15, N 1. – P. 1-10.
214. Becker R.C. The function of erythrocytes in mechanism of physiological detoxication / R.C. Becker // *Cleveland Clin. J. Med.* – 1993. – Vol.60, № 5. – P. 353-358.
215. Bertalanffy L., *General system theory. Foundations, development, applications* / L. Bertalanffy. - New York: George Brazillier, 1968. – 289 p.
216. Blood and detoxication / B. Goldbloom [et al.] // *Blood*. – 1953. - Vol.4, № 2. – P. 165-169.
217. Boyd W.H. A model for investigating erythropoiesis / W.H. Boyd // *Experientia*. - 1972. - Vol.28, № 10. - P. 1254-1256.
181. Brecnick E. Induction of the enzymes of detoxication / E. Brecnick // *Enzymatic Basic of Detoxication*. – 1980. – Vol. 1. – P. 65-83.
218. Boyd N. Biochemical mechanisms in chemical-induced injury: rols of metabolic activation / N. Boyd. // *CRC Crit. Rev. Toxicol.* – 1980. - Vol.7, № 2, P. 103-176.
219. Brecnick E. Induction of the enzymes of detoxication / E. Brecnick // *Enzymatic Basic of Detoxication*. – 1980. – Vol. 1. – P. 65-83.

220. Castelli D. Induction of the RBC of detoxication / D. Castelli // *Ther. Umsh.* – 1982. – Vol. 39 – P. 7-8.
221. Clough G.D. RBC and intoxication syndrome / G.D. Clough // *Postgrad. Med.* – 1984. – Vol. 75, № 7. – P. 77-84.
222. Davenport A. Early changes in intracranial pressure during haemofiltration treatment in patients with grade 4 hepatic encephalopathy and acute oliguric renal failure / A. Davenport, E.J. Will, A.M. Davison // *Nephrol Dial Transplant.* – № 5. – 1990. – P. 192-198.
223. Davies I.E. Toxicology of immune system / I.E. Davies // *Histochem. J.* – 1981. – Vol.13, N5. – P. 879-884.
224. Henrich W.L. Role of osmolality in blood pressure stability after dialysis and ultrafiltration / W.L. Henrich, T.O. Woodard, J.D. Blachley // *Kidney Int.* – №18 – 1980. – P. 480-488.
225. Journois D. Pump-driven haemofiltration / D. Journois, D. Chanu, D. Safran – *Lancet.* – № 337. – 1991. – P. 985.
226. Lyons A.S. *Medicine: an illustrated history* / A.S. Lyons, R.G. Petrucelli. – Abrams, 1978. – 198 p.
227. Malnutrition and humoral immunity: short-term acute nutritional deprivation / C.W. Nohr [et al.] // *Surgery.* – 1986. – Vol. 98, N 4. – P. 769-774.
228. Marino P.L. *The ICU Book* / P.L. Marino. – William & Wilkins, 1998. – 639 p.
229. Marshall J.C. The gastrointestinal tract: the «undraind abscess» of multiple organ failure / J.C. Marshall, N.V. Christou, J.L. Meakins // *Ann. Surg.* – 1993. – Vol. 218, N 2. – P. 11-119.
230. Matthes M. Hematological indexes of intoxication / M. Matthes // *Fol. Haematol.* – 1950. – Vol. 70, N1-2. – P. 193-197.
231. *Mayo clinic diet manual. A handbook of dietary practices* / C.M. Pemberton [et al.]. – Toronto Philadelphia: Mayo, 1998. – 636 p.

232. Meier R. Prevalence malnutrition / R. Meier // Basics in clinical nutrition. – Prague: Galen, 1999. – P. 10-21.
233. Narins R.G. Simple and mixed acid-base disorders: a practical approach / R.G. Narins, M. Emmet. – Medicine, 1998. – 214 p.
234. Negovsky V.A. Essays on Reanimatology / V.A. Negovsky. – M.: Mir Publishers, 1989.
235. Optimal Mode of clearance in critically ill patients with Acute Kidney Injury (OMAKI) - a pilot randomized controlled trial of hemofiltration versus hemodialysis / R. Wald [et al.] // Canadian Critical Care Trials Group project. – 2012. – P. 39-43.
236. Plasmapheresis in sepsis / G. Berlot [et al.] // Contribution Nephrology. – 2001. – № 132. – P. 391-399.
237. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery / G. P. Buzby // Am. J. Surg. – 1980. – Vol. 139, N 1. – P. 160-166.
238. Protein status of general surgical patients / B.R. Bistrian [et al.] // J.A.M.A. – 1974. – Vol. 230, N 6. – P. 858-860.
239. Smith D.F. Emergency Medical Services Committee – an update / D.F. Smith // Brit. Columbia Med. J. – 2001. – №1. – P. 28-29.
240. Soldiers may have hidden malnutrition // Science News. – 1996. - Vol. 90, N 3. - P. 40.
241. Tan C.C. Effect of inhibitors of oxidative phosphorylation on erythropoietin mRNA in isolated perfused rat kidney / C.C. Tan, P.J. Ratcliffe // Amer. J. Physiol. - 1991. - Vol. 261, № 6. - P. F982-F987.
242. Walter J.D. Membrane biopolymers / J.D. Walter // Biopolymers. – 1975. – Vol. 14. – P. 1273-1281.