

*Шарипов М.Ё.*

*Магистр кафедры Анестезиологии – реаниматологии, детской  
анестезиологии – реаниматологии*

*Муминов Б.Э.*

*Старший преподаватель кафедры Анестезиологии – реаниматологии,  
детской анестезиологии – реаниматологии*

*Андижанский Государственный Медицинский Институт*

**ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТОКОЛА РАННЕЙ  
ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЙ ТЕРАПИИ СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО  
ШОКА СОГЛАСНО «SWYIVING SEPSIS CAMPAIGN GUIDELINES» В  
ЛЕЧЕНИИ ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА**

**Аннотация:** Острый деструктивный панкреатит (острый тяжелый панкреатит, панкреонекроз) является одним из наиболее тяжелых хирургических заболеваний органов брюшной полости, которое до настоящего времени сопровождается высокой летальностью в 25-40 % случаев и не имеет заметной тенденции к снижению ввиду сложности патогенеза, трудности диагностики и особенностей течения [4, 7]. Поскольку в структуре летальности при остром панкреатите преобладают деструктивные формы, осложнённые присоединением инфекции, задача раннего выявления гнойно-некротических осложнений заболевания остается актуальной.

**Ключевые слова:** абдоминальный сепсис, острый деструктивный панкреатит, протокол ранней целесообразной терапии сепсиса и септического шока.

*Sharipov M.E.*

*Master of the Department of Anesthesiology – Resuscitation, Pediatric*

*Anesthesiology – Resuscitation*

*Muminov B.E.*

*Senior Lecturer of the Department of Anesthesiology – Resuscitation, Pediatric*

*Anesthesiology – Resuscitation*

*Andijan State Medical Institute*

**THE EXPEDIENCY OF USING THE PROTOCOL OF EARLY  
TARGETED THERAPY OF SEPSIS AND SEPTIC SHOCK ACCORDING  
TO THE "SWYIVING SEPSIS CAMPAIGN GUIDELINES" IN THE  
TREATMENT OF DESTRUCTIVE PANCREATITIS**

**Abstract:** Acute destructive pancreatitis (acute severe pancreatitis, pancreonecrosis) is one of the most severe surgical diseases of the abdominal cavity, which is still accompanied by a high mortality rate in 25-40% of cases and has no noticeable downward trend due to the complexity of pathogenesis, difficulty of diagnosis and features of the course [4, 7]. Since the structure of mortality in acute pancreatitis is dominated by destructive forms complicated by the addition of infection, the task of early detection of purulent-necrotic complications of the disease remains relevant.

**Key words:** abdominal sepsis, acute destructive pancreatitis, protocol of early expedient therapy of sepsis and septic shock.

**I. ВВЕДЕНИЕ**

Острый панкреатит - полиэтиологическое заболевание [1, 2]. По статистическим данным, причину его развития удается четко дифференцировать лишь у 75-80% больных, тогда как у остальных она остается неустановленной. Известны более 100 причин этого заболевания [9]. Названы сотни факторов и их комбинации, способные вызвать повреждение ацинарных клеток и дуктоацинарных соединений, гиперсекрецию и затруднение оттока панкреатического сока. Возникающая как результат гипертензия в протоках, забрасывание в них цитотоксических и каталитических ферментов приводят к активации ферментов поджелудочной железы и деструктивному процессу в ней [4].

## II. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Выделяют три тесно взаимосвязанные группы повреждающих факторов: механические - нарушение эвакуации панкреатического секрета по протоков поджелудочной железы; нейрогуморальные - нарушения иннервации метаболических функций поджелудочной железы и печени различной этиологии; токсические - присутствие экзо- и эндогенных токсических метаболитов различной природы. Ведущие причины заболевания (80%) - состояния, связанные с патологией билиарной системы и приемом алкоголя [1, 3, 5, 9]. Одним из наиболее значимых факторов является алкогольная интоксикация. Алкогольный панкреатит составляет более 40-70% всех случаев заболеваний острым панкреатитом, что обусловлено разносторонним действием этанола на поджелудочную железу. Употребление алкоголя усиливает секреторную активность поджелудочной железы, нарушает кинетику ее ферментов. Кроме того, этанол обладает прямым токсическим действием на ацинарные клетки [6, 7].

Острый панкреатит - полиэтиологическое, но монопатогенетическое заболевание [5, 6, 9]. Говоря о патогенезе острого панкреатита, необходимо упомянуть о существовании ферментативной теории, предполагающей

ведущую пусковую роль фермента трипсина. Важное звено патогенеза острого панкреатита - активация трипсином калликреин-кининовой системы с образованием вторичных факторов агрессии: брадикинина, гистамина, серотонина. Именно активация кининов сопровождается увеличением сосудистой проницаемости, нарушениями микроциркуляции, формированием отека в зоне поджелудочной железы и забрюшинном пространстве, повышенной экссудацией в брюшную полость [4]. В норме существует большая группа плазменных ингибиторов протеаз замедленного и немедленного действия, которые подавляют активность панкреатических протеаз и плазмина. Основными плазменными ингибиторами протеаз являются альфа-2-макроглобулин и альфа-1-антитрипсин, которые полностью инактивируют трипсин [7]. При заболевании защитный механизм инактивации агрессивных ферментов нарушается. Тем более, что на кинины плазменные ингибиторы протеаз не действуют. Агрессивные кинины приводят к несостоятельности метаболической и барьерной функций желудочно-кишечного тракта, ретикулоэндотелиальной системы печени и легких [3, 4, 6, 7].

Соответственно эволюции заболевания, в патогенезе выделяют две основные фазы: первая - асептическая, когда воспаление, аутолиз, некробиолиз и некроз поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки носят абактериальный характер. Вторая (септическая) фаза развивается на 2-3 неделе заболевания, при прогрессировании с исходом в панкреонекроз, при этом закономерно происходит инфицирование зон некроза различной локализации. Средняя частота инфицирования при панкреонекрозе составляет 30-80%, что определяется сроками от начала заболевания, характером консервативной терапии и хирургической тактикой [10]. Поскольку сроки перехода одной фазы в другую разные, важно своевременно выявить причину возникновения фазы гнойных осложнений и предупредить дальнейшее развитие патологических процессов в поджелудочной железе [10].

### **III. МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЭМПИРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ**

В исследование включены 88 больных с острым деструктивным панкреатитом, находившихся на лечении в период с 2018 по 2021 гг. в отделениях интенсивной терапии и реанимации клиники АГМИ.

Исследование выполнено в два этапа. На первом этапе по архивным данным сформированы две группы больных с острым деструктивным панкреатитом: основная (n=50) из пациентов с благоприятным исходом и контрольная (n=38) - из умерших больных. У каждого пациента верифицирован панкреонекроз и синдром системной воспалительной реакции согласно критериям синдрома системной воспалительной реакции (ССВР). Ретроспективно определена степень тяжести пациента в момент поступления в ОРИТ по шкалам APACHE II, SAPS, Ranson и SOFA. Оценка тяжести по Ranson выполнена повторно через 48 часов, согласно рекомендации авторов; динамика степени тяжести по шкалам APACHE II, SAPS и SOFA прослежена через 48, 96 и 144 часа наблюдения в отделении реанимации с момента поступления. Для оценки возможностей стандартных шкал в прогнозировании исхода панкреонекроза расчёты проводили по показателям, полученным в первые 5 суток с момента поступления в стационар, ежедневно. В электронную базу данных внесены клинические и лабораторные показатели, характеризующие функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, дыхательной, системы коагуляции и показатели гипоперфузии. Показатели внесены в базу данных с момента поступления в стационар до перевода из ОРИТ или до летального исхода, ежедневно, принимая в расчет наихудшие величины в течение суток. Клинические и лабораторные показатели мы использовали, с одной стороны, для определения степени тяжести по интегральным шкалам; с другой

стороны, с целью выявления среди данных показателей дополнительных маркеров тяжести состояния больных.

#### IV. РЕЗУЛЬТАТЫ

Комплексное лечение больных панкреонекрозом включает в себя две взаимосвязанные составляющие: интенсивная терапия в условиях ОРИТ и рациональная хирургическая тактика. Задачи интенсивной терапии состоят в том, чтобы уменьшить проявления полиорганной недостаточности и сохранить витальные функции пациента до полной хирургической санации очага инфекции и ликвидации угрозы фатальных осложнений в последующем периоде течения заболевания. В этих условиях нам представлялось важным понять, оказывает ли влияние РЦТ на выбор хирургической тактики при возникновении гнойных осложнений и необходимости выполнения оперативной санации.

**Таблица 1**

**Характеристика пациентов по осложнениям острого деструктивного панкреатита, присоединившимся в период второй недели заболевания**

Осложнение панкреонекроза	Основная группа (n=35)	Группа сравнения (n=35)	Значимость различий
Панкреатогенная флегмона (флегмона брюшинного пространства)	16 (45,7%)	21 (60,0%)	Критерий Фишера P= 0,169
Панкреатогенный абсцесс	4(11,4%)	3 (8,6%)	P= 0,500
Аррозивное кровотечение из прилежащих сосудов	3 (8,6%)	9 (25,7%)	P= 0,055
Панкреатодигестивные свищи	3 (8,6%)	8(10,5%)	P= 0,093
Перитонит	16 (45,7%)	21 (60,0%)	P= 0,169

Формирование псевдокисты	5 (14,3%)	1 (2,9%)	P= 0,099
Септический шок	11 (31,4%)	23 (65,7 %)	P= 0,004
Синдром полиорганной недостаточности, без шока	13 (37,1%)	23 (65,7 %)	P= 0,015
Примечание. Достоверность различий рассчитана с помощью точного критерия Фишера, одностороннего варианта. Различия статистически значимы при $P < 0,05$ .; при $0,05 < P < 0,1$ различие обсуждается как тенденция.			

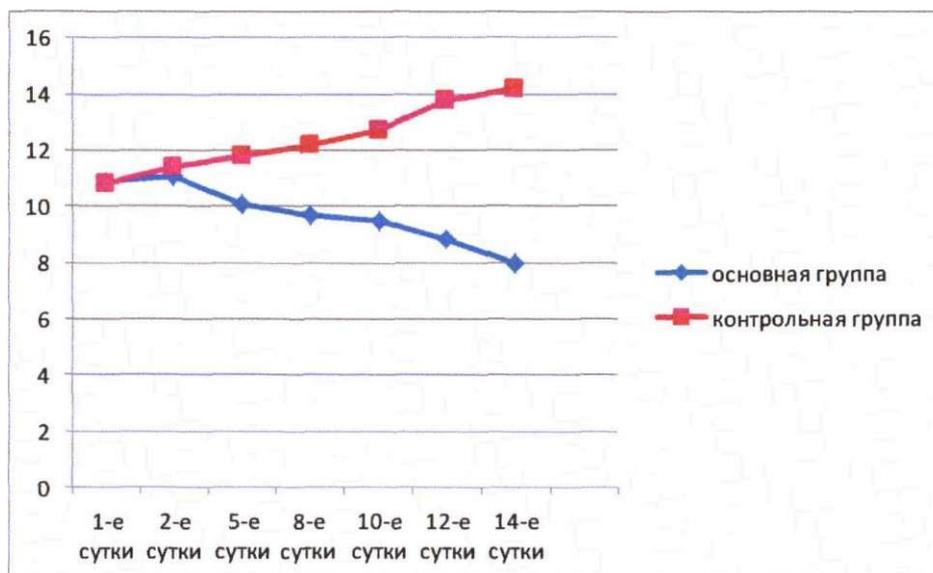
Отмеченное нами различие между группами в клиническом течении патологического процесса и частоте развития тяжёлого сепсиса и шока на фоне очага инфекции в поджелудочной железе побудило нас оценить динамику тяжести общего состояния на фоне 2-х вариантов интенсивной терапии (по срокам начала) при малоинвазивной хирургической тактике.

В результате было установлено, что ранняя целенаправленная терапия сепсиса в комплексе с малоинвазивными методиками хирургического лечения способствует более быстрому снижению общей тяжести состояния при панкреонекрозе. Сопоставляя динамику интегрального индекса тяжести состояния АРАСНЕ II можно утверждать, что на фоне РЦТ, начиная с 5-х суток, наблюдается устойчивая тенденция к снижению значений данного параметра, чего не отмечалось в контрольной группе. При этом, через 48 часов после госпитализации значимых различий в динамике тяжести пациентов не выявлено ( $T=122$ ;  $P=0,62$ ). Статистически значимые различия в динамике зарегистрированы на 8-е сутки ( $T=150$ ;  $P=0,015$ ) и позже (10-е сутки -  $T=178$ ;  $P=0,004$ ; 12-е сутки -  $T=226$ ;  $P=0,002$ ; 14-е сутки -  $T=274$ ;  $P=0,001$ ). Динамика тяжести состояния по АРАСНЕ II представлена на рис.1.

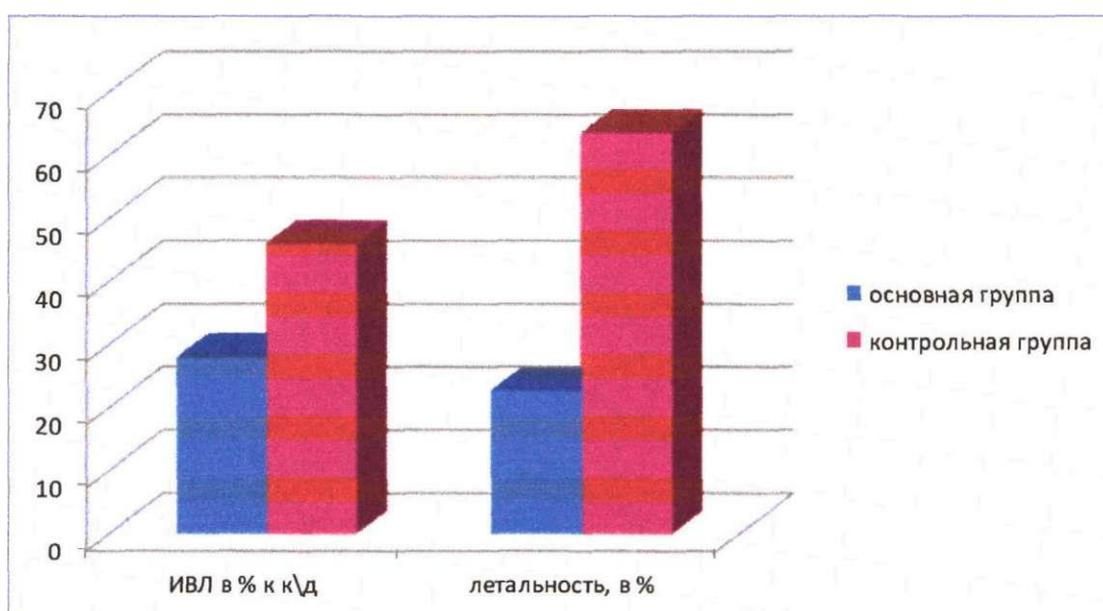
Результаты лечения по протоколу РЦТ и АБП начинают сказываться на 14 сутки лечения и проявляются увеличением времени жизни пациентов вплоть до 28 суток. Полагаем, что именно на этом отрезке, на фоне проводимой интенсивной терапии в условиях ОРИТ, формируются

предпосылки для более устойчивого течения заболевания и исхода в последующие сроки.

Снижение частоты развития септического шока и сепсиса с ПОН наряду с увеличением возможности выполнения малоинвазивных вмешательств отразились на длительности проведения искусственной респираторной поддержки и исходе заболевания (рис. 2).



**Рис. 1. Динамика тяжести состояния пациентов основной и контрольной группах по шкале АРАСНЕ II**



**Рис. 2. Сравнение между основной и контрольной группами по длительности проведения респираторной поддержки и по уровню летальности.**

В этом отношении нами установлены значимые различия по сокращении времени нахождения на ИВЛ: в процентном отношении к общему койко-дню в ОРИТ данного конкретного пациента: 28% в основной группе против 46% в контрольной ( $P=0,05$ ).

Главное же различие между группами сравнения заключается в исходе заболевания (рисунок 2). Что касается летальности, эти различия между группами высоко статистически значимы: критерий Мак-Немара равен 7,11. В основной группе наблюдалось 5 летальных случаев, что составило 14,3%, в контрольной группе число летальных исходов превышала 40,0% - 14 больных ( $P=0,008$ ). По-видимому, это различие в выживаемости связано как с ранней РЦТ, так и конверсией хирургической тактики к малоинвазивным вмешательствам. На фоне РЦТ расширенные операции для санации очага инфекции потребовались реже, чем в контрольной группе. По критерию отношения шансов выживаемости, шансы выжить в основной группе были в 5,95 (95%-ный ДИ: 1,35-28,05) раз выше, чем в контрольной.

Результаты выполненного нами исследования аргументируют необходимость срочной госпитализации в ОРИТ в случае верификации острого тяжелого панкреатита и целесообразность полноценной реализации протокола ранней целенаправленной терапии и ранней антибиотикопрофилактики с приоритетным использованием малоинвазивных методик и вмешательств из минидоступа.

Применение протокола ранней целенаправленной терапии и антибиотикопрофилактики при верификации острого тяжелого панкреатита предупреждает распространение зоны некроза и переход очаговой клинικο-морфологической формы в распространенный панкреонекроз ( $P= 0,007$ ).

При использовании тактики ранней целенаправленной терапии сепсиса и антибиотикопрофилактики в качестве ключевого аспекта консервативного

лечения панкреонекроза, уменьшается риск инфицирования и присоединения гнойно-септических осложнений на 20% (**P= 0,05**).

Хирургическая тактика с приоритетным использованием малоинвазивных методик и вмешательств из минидоступа на фоне РЦТ позволяет уменьшить необходимость в повторных хирургических вмешательствах в 2 раза.

Реализация протокола РЦТ и АБТ в первые 6 часов с момента верификации острого тяжелого панкреатита сопровождается более быстрым регрессом индекса тяжести общего состояния АРАСНЕ II, начиная с 5-х суток лечения, уменьшением частоты развития шока и синдрома ПОН, сокращением длительности проведения ИВЛ и ассоциирует с уменьшением относительного риска смерти (**0,35**).

## **V. ВЫВОДЫ**

Реализация протокола ранней целенаправленной терапии и ранней антибиотикопрофилактики с приоритетным использованием малоинвазивных методик и вмешательств из минидоступа у больных с острым тяжелым панкреатитом позволяет улучшить результаты комплексного лечения: способствует более быстрому снижению общей тяжести состояния, уменьшает потребность в длительной респираторной поддержке и снижает относительный риск неблагоприятного исхода.

## **VI. ССЫЛКИ**

1. Брискин, Б. С. Профилактика и лечение гнойно-некротических осложнений панкреонекроза / Б.С. Брискин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2005. - Т. 15, № 1. - С. 50-58.
2. Брискин, Б.С. Хирургическое лечение острого панкреатита / Б.С. Брискин, Г.С. Рыбаков // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2005. - № 2. - С. 67-74.

3. Бурневич, С.З. Диагностическая и лечебная тактика при стерильном и инфицированном панкреонекрозе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С.З. Бурневич. - Москва, 2005. - 23 с.
4. Бурчуладзе, Н.Ш. Панкреонекроз и его осложнения: диагностика и лечение / Н.Ш. Бурчуладзе, А.Г. Бебуришвили, М.В. Михайлов [и др.] // Вести. ВолГМУ. - 2009.-Т. 3, № 31. - С. 110-115.
5. Бугров, А.В. К вопросу о раннем энтеральном питании у больных с деструктивным панкреатитом / А.В. Бугров, А.Е. Шестопалов, А.Ю. Борисов [и др.] // Consilium medicum. - 2005. - Т. 7, № 1. - С. 22.
6. Вашетко, Р.В. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы / Р.В. Вашетко, А.Д. Толстой, А.А. Курыгин. - Санкт-Петербург, 2000. - 320 с.
7. Винник, Ю.С. Острый панкреатит: вопросы патогенеза, клиники, лечения / Ю.С. Винник, М.И. Гульман, В.О. Попов. - Красноярск: Зеленогорск, 1997. - 208 с.
8. Власов, В.В. Введение в доказательную медицину / В.В. Власов. - Москва: Медиа Сфера, 2005. - 392 с.
9. Войновский, А.Е. Диагностика и лечение острого панкреатита: метод, рекомендации /А.Е. Войновский, Ю.В. Лузганов, А.Е. Войновский // - МВД РФ, Москва, 2007. - 29 с.
10. Гаин, Ю.М. Проблема абдоминального сепсиса в хирургии: диагностика, оценка тяжести, прогнозирование / Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев, В.Г. Богдан, Ю.А. Соколов // Белорусский медицинский журнал. - 2002. - № 2. - С. 10-12.