

# ТЯЖЕЛЫЙ ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

УДК 616.37-002.2-059-08

Поступила 27.09.2011 г.



**В.Г. Фирсова**, к.м.н., врач-хирург<sup>1</sup>;

**В.В. Паршиков**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева<sup>2</sup>

Городская больница №35, Н. Новгород, 603089, ул. Республиканская, 47;

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Изложены современные взгляды на роль и возможности консервативного лечения тяжелого острого панкреатита. Освещены наиболее важные аспекты проведения инфузионной терапии, применения ингибиторов секреции и протеолиза, выбора антибиотиков и противогрибковых средств, методик детоксикации, режимов нутриционной поддержки.

Показано, что многие вопросы неоперативного лечения далеки от однозначного разрешения. Отмечено значение адекватной регидратации. Раскрыты преимущества и недостатки плазмафереза, гемосорбции, дренирования грудного лимфатического протока, веновенозной гемофильтрации, непрямого электрохимического окисления крови, озонотерапии и гипербарической оксигенации. Указано на ограниченные возможности применения октреотида и антипротеазных препаратов с позиций доказательной медицины. Подчеркнуто отсутствие достоверного влияния антибиотикотерапии и фунгицидов на частоту осложнений и летальность при остром панкреатите. Сделан вывод о том, что результаты комплекса консервативных мероприятий зависят от времени начала лечения, адекватности его объема, четкого определения показаний и противопоказаний, взаимодействия специалистов.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, некротический панкреатит, панкреонекроз, консервативное лечение острого панкреатита, детоксикация, антибиотикопрофилактика.

## English

### Severe acute pancreatitis: the modern possibilities of nonoperative treatment

**V.G. Firsova**, PhD, Surgeon<sup>1</sup>;

**V.V. Parshikov**, D.Med.Sc., Professor, the Department of Hospital Surgery named after B.A. Korolyov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>City Hospital No.35, Republikanskaya St., 47, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603089;

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005

There are given modern views on the role of conservative treatment of severe acute pancreatitis and its possibilities. There are considered the most significant aspects of infusion therapy, the use of secretion inhibitors and proteolysis, the choice of antibiotics and antifungal agents, detoxication techniques, and nutrition regimens.

Many problems of nonoperative treatment are shown to have no unique solutions. The significance of adequate rehydration is specified. There are presented the advantages and disadvantages of plasmapheresis, hemosorption, thoracic duct flow drainage, venous hemofiltration, indirect electrochemical blood oxidation, ozone therapy, and hyperbaric oxygenation. Limited capacities of using octreotide and antiprotease agents in relation to evidentiary medicine are described. No reliable effect of antibiotic therapy and fungicides on complication rate and mortality in acute pancreatitis is emphasized. The results of nonoperative treatment are demonstrated to depend on the time of initiation of treatment, the adequacy of treatment volume, indications and contraindications, interaction of specialists.

**Key words:** acute pancreatitis, necrotizing pancreatitis, pancreatonecrosis, nonoperative treatment of acute pancreatitis, detoxication, antibiotic prophylaxis.

Для контактов: Фирсова Виктория Глебовна, тел. раб. 8(831)436-41-51, тел. моб. +7 904-922-51-95; e-mail: victoriafirsova@mail.ru

Согласно Международной классификации (Атланта, 1992), к категории тяжелого острого панкреатита (ОП) относят все некротические формы заболевания, а также случаи интерстициального панкреатита, сопровождающегося развитием полиорганной недостаточности (ПОН). Специалистами во всем мире признано, что консервативные мероприятия должны являться важнейшим этапом в ведении данной категории пациентов. Фактически консервативное лечение направлено на борьбу с последствиями развивающейся тяжелой воспалительной реакции в поджелудочной железе (ПЖ) и организме в целом. Во многих работах указанный комплекс средств неоперативного лечения обозначают как базисную терапию ОП. Ее воздействие является патогенетическим, направлено на купирование осложнений ОП и не имеет специфического влияния на механизмы альтерации панкреатической паренхимы. Препараты, позволяющие прервать развитие патологического процесса на этапе активации ядерного фактора транскрипции NF-κB, разрабатываются пока в эксперименте. По многим вопросам тактики консервативного лечения мнения клиницистов и исследователей имеют ряд существенных различий, что обусловлено следующими объективными причинами. Лица с ОП представляют собой полиморфную категорию больных, что серьезно затрудняет сравнительную оценку результатов исследований, большинство которых не относятся к многоцентровым рандомизированным. Особенности патогенеза до настоящего времени изучены недостаточно, в то же время научное обоснование различных подходов к неоперативному лечению ОП необходимо для достижения успехов в терапии данного заболевания.

Основными составляющими консервативного лечения ОП являются купирование боли и рвоты, коррекция волевических нарушений и кислотно-основного состояния, расстройств микроциркуляции, угнетение внешней секреции поджелудочной железы (ПЖ), активная детоксикация, восполнение дефицита энергии, профилактика инфицирования очагов некроза. Активное возмещение жидкости имеет решающее значение, так как гиповолемия ведет к дальнейшему снижению перфузии ПЖ и прогрессированию некротического панкреатита (НП). Инфузионная терапия должна быть хорошо регулируемой, с учетом почасового диуреза, гематокрита и оценкой показателей витальных функций организма. Неконтролируемая регидратация сопровождается активным перемещением жидкости в межоточное пространство, быстрым развитием abdominal compartment syndrome и нарастанием ПОН.

Эпидуральную анестезию применяют при ОП не только в качестве средства анальгезии, но и для купирования вазоконстрикции и патологических висцеральных рефлексов, расстройств микроциркуляции, с целью улучшения перфузии органов. Снижение уровней медиаторов боли, ликвидация пареза кишечника, восстановление функции лаброцитов — все перечисленное относят к наиболее востребованным эффектам эпидуральной анестезии при тяжелом ОП [1].

Использование соматостатина и его аналогов стало рутинной практикой при ОП, но обоснованность при-

менения этого препарата для неоперативного лечения является предметом дискуссий. Основные эффекты соматостатина в естественных условиях реализуются как прямым, так и опосредованным механизмами. Первый основан на активации комплементарных соматостатину рецепторов на ацинарных клетках, второй реализуется путем подавления синтеза гормонов желудочно-кишечного тракта (секретина, холецистокинина). В условиях развивающегося ОП противовоспалительный и цитопротективный эффекты соматостатина и его полусинтетических препаратов реализуются в основном из-за изменения обмена эйкозаноидов. Прямое антисекреторное действие менее значимо, поскольку срабатывает естественный механизм угнетения секреции ПЖ: сначала происходит массивная внутриклеточная активация предрасположенных ферментов, затем угнетается синтез новых по закону обратной связи, а экспрессия рецепторов ацинарных клеток к соматостатину снижается.

В рандомизированных исследованиях эффективности октреотида при НП показано отсутствие его влияния на количество хирургических вмешательств, частоту развития сепсиса, летальность, а также общее количество осложнений [2]. Указанные показатели зависят и от совокупности других факторов — сроков поступления пациента, характера проводимой терапии, объема сохранившейся паренхимы железы и других. Поэтому однозначного вывода о бесполезности октреотида при некротическом панкреатите сделать нельзя. Применение его оправдано в фазу ферментной токсемии в начале заболевания, а также в другие периоды — при формировании внутренних и наружных панкреатических свищей, оперативном лечении.

В комплексе средств медикаментозного лечения ОП традиционно используют ингибиторы протеаз. Однако с позиций доказательной медицины только применение габексата месилата путем постоянной внутривенной инфузии в дозе 2400 мг в сутки достоверно снижает частоту осложнений и летальность, а иные препараты (Контрикал, Трасилол, Гордокс и др.) совершенно неэффективны [3].

Частота неблагоприятных исходов от инфицированного НП в 2–3 раза выше, чем при стерильном процессе, ее снижение должно подразумевать антибиотикотерапию (АБТ). В рандомизированных исследованиях по профилактическому назначению антибиотиков при некротическом панкреатите не обнаружено достоверного снижения летальности, внепанкреатических инфекционных осложнений, частоты инфицирования НП [4]. Не доказано влияние АБТ на потребность в оперативном лечении и возникновение микозов. Статистически значимо снижают частоту инфицирования панкреатического некроза только карбапенемы.

В ряде клиник показанием к АБТ считают только верифицированную панкреатическую инфекцию. В то же время распространенные формы некротического ОП практически всегда инфицируются, причем в ряде случаев — до секвестрации. Прогнозирование и диагностика инфицированного НП представляют серьезные трудности. В большинстве клиник рекомендуют

раннее назначение АБТ при НП, что обосновано трудностью своевременной и точной дифференциальной диагностики стерильных и инфицированных форм, а также многолетним опытом только консервативного лечения НП. Имеет значение также высокий риск развития пневмонии у данной категории больных, а также другие ситуации (например, холангит при билиарном панкреатите), требующие применения антибактериальных средств. В планировании АБТ на первое место ставят препараты широкого и ультраширокого спектра действия, обладающие достаточной пенетрацией в ткань ПЖ, — карбапенемы, цефалоспорины III–IV поколений в сочетании с антианаэробными препаратами, цефоперазон+сульбактам, левофлоксацин в сочетании с антианаэробными препаратами или моксифлоксацин. Второй курс проводят согласно результатам бактериологических исследований *locus morbi* или системного кровотока. Длительную АБТ ассоциируют с изменением микробного пейзажа, уменьшением количества грамотрицательных штаммов и ростом грамположительных, в том числе метициллин-резистентных *St. aureus*.

Микозы выявляют у 30% больных на фоне АБТ, что сопряжено с высокой летальностью. Рандомизированные исследования роли профилактики грибковой инфекции при НП отсутствуют. Представляется рациональным не рутинное профилактическое назначение фунгицидов, а использование их при развившейся ПОН или сочетании таких факторов риска, как сахарный диабет, применение центрального венозного катетера, полного парентерального питания, введения антибиотиков широкого спектра действия [5].

Важным элементом стратегии ведения больного ОП является нутриционная поддержка. Изменения гомеостаза при тяжелом течении заболевания сопровождаются значительным расходом энергии, превалированием катаболизма и отрицательным азотистым балансом, что лишает организм ряда резервов. Полное парентеральное питание позволяет решить указанную проблему, при этом не стимулируется секреция ПЖ и не имеет значения функциональное состояние желудочно-кишечного тракта. С другой стороны, раннее энтеральное питание позволяет уменьшить риск панкреатических и экстрапанкреатических инфекционных осложнений и может быть ассоциировано со снижением летальности [6]. Поэтому в большинстве клиник рекомендуют начинать энтеральное питание через назоеюнальный зонд не позднее 48 ч от начала заболевания. В целом выбор пути введения нутриентов и их составляющих у конкретного больного должен быть строго индивидуальным. Далеки от разрешения вопросы применения питательных смесей на фоне пареза кишечника, сложности введения еюнального зонда, коррекции нарушений углеводного обмена, выбора препаратов для конкретного пациента.

Эндотоксемия является ведущим патогенетическим фактором развития ПОН. Детоксикацию считают базовым элементом профилактики и лечения осложнений ОП, методы ее осуществления многочисленны. К ним относят инфузионную терапию и форсированный ди-

урез, энтеросорбцию, различные способы экстракорпоральной детоксикации. Применение плазмафереза целесообразно в ферментативной фазе ОП. Это позволяет также активно элиминировать продукты ПОЛ, что обусловлено непосредственной эксфузией токсичных веществ с плазмой и воздействием процедуры на реологические свойства сосудистого русла.

Плазмаферез противопоказан в фазу гнойных осложнений из-за наличия в данный период выраженного белкового, иммунного, энергетического дисбаланса. Применение указанной методики в эти сроки повышает риск инфекционных осложнений, сепсиса. Раннее выполнение плазмафереза ассоциируют со снижением числа гнойных осложнений и летальности при НП. В зарубежной практике плазмаферез используется преимущественно при ОП, этиологическим фактором которого является гиперлипидемия (триглицериды плазмы >10 ммоль/л), максимально рано от начала заболевания. Исследования показали преимущества плазмафереза перед гемосорбцией в отношении удаления большинства промежуточных метаболитов эндотоксинового пула. Использование антипротеазного биоспецифического сорбента «Овосорб» повышает эффективность гемосорбции.

С целью дезинтоксикации при тяжелом ОП в ранние сроки используют веновенозную гемофильтрацию и ультрагемофильтрацию, что помогает купировать органные нарушения и уменьшить летальность. Гемофильтрация целесообразна в тех случаях, когда в структуре ПОН преобладает почечная недостаточность. Непрямое электрохимическое окисление крови с помощью низкоконцентрированных растворов гипохлорита натрия позволяет удалить токсины, не только циркулирующие в плазме, но и адсорбированные на поверхности клеточных элементов. Возможный механизм действия способов детоксикации, основанных на влиянии активных форм кислорода (гипербарической оксигенации и озонотерапии), связан со снижением активации NF-κB, выброса провоспалительных цитокинов и индуцируемого гипоксией фактора 1α. В проведенных исследованиях не установлено повышения прооксидативного эффекта при введении в комплекс терапии гипербарической оксигенации, но при этом показано снижение числа хирургических вмешательств и летальности. Озонированный физиологический раствор рекомендуют использовать путем внутривенной, внутрипортальной инфузии для санации брюшной полости и зон некроза у оперированных больных, деконтаминации кишечника.

Лимфосорбция — еще один метод эфферентной терапии. Дренирование грудного лимфатического протока помимо детоксикационного воздействия оказывает декомпрессионный эффект, связанный с уменьшением интерстициального отека тканей. Лимфатикостомию целесообразно выполнять в ферментативную фазу заболевания.

Несмотря на своевременное применение комплекса эфферентной терапии в ранние фазы заболевания, определенную часть пациентов не удается спасти. Тем не менее указанные способы имеют большое

значение для уменьшения частоты осложнений и снижения летальности у остальных больных. Методы экстракорпоральной детоксикации являются неотъемлемым компонентом лечения в большинстве стационаров. Консервативная терапия в целом ряде случаев позволяет прервать каскад патологических реакций, развивающихся у пациентов с тяжелыми формами ОП. Поэтому на современном этапе хирургические вмешательства при данной патологии следует рассматривать как вынужденные. Ведущими панкреатологическими школами обоснована необходимость мультидисциплинарного ведения пациентов с НП. Результаты комплекса мероприятий зависят от времени начала лечения, адекватности его объема, четкого определения показаний и противопоказаний, взаимодействия специалистов.

#### Литература/References

1. Demirag A., Pastor C.M., Morel P. et al. Epidural anaesthesia restores pancreatic microcirculation and decreases the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12(6): 915–920.
2. Uhl W., Buchler M.W., Malfertheiner P. et al. A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. *Gut* 1999; 45(1): 97–104.
3. Smith M., Kocher H.M., Hunt B.J. Aprotinin in severe acute pancreatitis. *Int J Clin Pract* 2010; 64(1): 84–92.
4. Segarra-Newnham M., Hough A. Antibiotic prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis revisited. *Ann Pharmacother* 2009; 43(9): 1486–1495.
5. De Waele J.J., Vogelaers D., Blot S. et al. Fungal infections in patients with severe acute pancreatitis and the use of prophylactic therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 37(2): 208–213.
6. Modena J.T., Cevalco L.B., Basto C.A. et al. Total enteral nutrition as prophylactic therapy for pancreatic necrosis infection in severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2006; 6(1–2): 58–64.