

**Санкт-Петербургский государственный
научно-исследовательский институт
скорой помощи им. И.И. Джанелидзе**

Профилактика гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита

Учебное пособие для врачей



**Санкт-Петербург
2002**

**Санкт-Петербургский государственный
научно-исследовательский институт
скорой помощи им. И.И. Джанелидзе**

Профилактика гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита

Учебное пособие для врачей

**Санкт-Петербург
2002**

УДК 616.37 - 002- 06.084

Профилактика гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита: учебное пособие для врачей./ Санкт-Петербургский государственный НИИ скорой помощи им. проф. И.И Джанелидзе. СПб., 2002,23 с.

Составители: д.м.н. А.Д. Толстой, д.м.н. В.Б. Краснорогов,
к.м.н. В.Р. Гольцов, к.м.н. В.Г. Двойное, к.м.н. М.И. Андреев,
Д.С. Шеянов, к.м.н. В.П.Панов

Редактор: д.м.н., проф. С.Ф. Багненко

Пособие посвящено профилактике гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита, являющихся основной причиной летальных исходов от этого заболевания. Рассмотрены методы специального лечения пациентов, как в ферментативной, так и в реактивной фазах острого панкреатита, применение которых способно значительно уменьшить частоту гнойных осложнений.

Пособие предназначено для хирургов и реаниматологов стационаров, слушателей факультетов подготовки врачей, клинических ординаторов.

© Санкт-Петербургский государственный
научно-исследовательский институт скорой
помощи им. проф. И.И. Джанелидзе

СОДЕРЖАНИЕ

1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОБЛЕМЫ.....	5
2. ПРОФИЛАКТИКА ГНОЙНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ФЕРМЕНТАТИВНОЙ ФАЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	7
2.1. Теоретический аспект.....	7
2.2. Практические рекомендации.....	7
2.2.1. Диагностика острого панкреатита.....	8
2.2.2. Оценка и прогнозирование тяжести острого деструктивного панкреатита.....	8
2.2.3. Выбор и проведение комплекса «обрывающей» терапии (лечебно-тактический алгоритм).....	10
3. ПРОФИЛАКТИКА ГНОЙНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В РЕАКТИВНОЙ ФАЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	14
3.1. Общая характеристика реактивной фазы.....	14
3.2. Лечебная тактика в реактивной фазе острого панкреатита.....	15
3.3. Основные компоненты лечебного комплекса в реактивной фазе острого панкреатита.....	16
3.3.1. Питание больных и нутритивная поддержка.....	16
3.3.2. Терапия антибиотиками.....	18
3.3.3. Иммуностропная терапия.....	20
3.3.4. Купирование синдрома «окислительного стресса».....	22

СОКРАЩЕНИЯ

АД	- артериальное давление
ГО	- гнойные осложнения
ЖКБ	- желчнокаменная болезнь
ЖКБ	- желчнокаменная болезнь
КТ	- компьютерная томография
ОДП	- острый деструктивный панкреатит
ОП	- острый панкреатит
ПЖ	- поджелудочная железа
ППИ	- перипанкреатический инфильтрат
РТМЛ	- реакция торможения миграции лейкоцитов
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ФГДС	- фиброгастродуоденоскопия
ЭКГ	- электрокардиография
CARS	- синдром противовоспалительного компенсаторного ответа
CD3	- маркер Т-лимфоцитов
CD4	- маркер Т-лимфоцитов-хелперов
CD8	- маркер специфических цитотоксических лимфоцитов (Т-киллеров)
IL	- интерлейкин
MRSA	-метициллинрезистентный золотистый стафилококк
SIRS	- синдром системного воспалительного ответа
TNF	- фактор некроза опухолей

1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОБЛЕМЫ

Общая летальность от острого панкреатита (ОП) колеблется в пределах 3-6% в зависимости от удельного веса тяжелых, деструктивных форм заболевания в исследуемом клиническом материале. Напротив, летальность от острого деструктивного панкреатита (ОДП) представляет собой относительно стабильный показатель, который, по данным как отечественных, так и зарубежных авторов, составляет около 20% и не имеет тенденции к снижению.

В основе ОП лежит **асептическое поражение ацинарной ткани поджелудочной железы (ПЖ) с последующей воспалительной реакцией.** Наиболее разработанной является ферментативная теория патогенеза ОП, согласно которой запуск повреждающего механизма заболевания происходит при определенном сочетании типовых патологических синдромов (панкреатической гиперсекреции, протоковой гипертензии, травмы и ишемии ПЖ и др.), приводящих к внутриорганной активации панкреатических протеаз, липаз и фосфолипаз. В дальнейшем патогенетическая цепочка включает такие феномены, как активацию компонентов калликреин-кининовой системы и провоспалительных цитокинов, обладающих как местным, так и системным токсическим действием. Патоморфологическим выражением описанных звеньев патогенеза ОП служит отек интерстиция ПЖ и лавинообразное нарастание деструкции ацинарной ткани вследствие ишемии и резких расстройств микроциркуляции, включая микротромбозы органических артериол и венул. При этом непосредственным «исполнительным механизмом» деструктивного процесса служит синдром так наз. *окислительного стресса*, включающий проявления регионарной гипоксии и гиперпероксидации.

Клиническое значение ферментативной теории патогенеза ОП выражается в принципиальном подразделении этого заболевания на *отечную* и *некротическую* (деструктивную) формы. В большинстве (75- 80%) наблюдений ОП патологический процесс в ПЖ заканчивается отеком, подвергающимся впоследствии рассасыванию или организации. Отечная форма ОП не сопровождается воспалительной реакцией, не дает гнойных осложнений (ГО) и сопровождается практически нулевой летальностью. Деструктивная форма ОП (рис. 1), в основе которой лежит *панкреонекроз* различной протяженности, (20-25% от общего числа пациентов) характеризуется *фазовым течением* с последовательным развитием ферментативной, реактивной и гнойной фаз, а также высокой летальностью (около 20%).

Объем некроза	Удельный вес	Летальность	Частота ГО
	38%	4,8%	6,1%
мелкоочаговый панкреонекроз			
	32%	25%	42%
среднеочаговый панкреонекроз			
	24%	40%	64%
крупноочаговый панкреонекроз			
	6%	83%	38%
тотально-субтотальный панкреонекроз			

Рис.1. Летальность и частота ГО при различных формах панкреонекроза.

В структуре летальных исходов от острого деструктивного панкреатита (ОДП) выделяется три «пика» - максимума: а) на 1 неделе заболевания (около 25%) - от эндотоксического шока и полиорганной недостаточности в ферментативной фазе; б) на 4 неделе - от гнойных осложнений (около 55%), ведущим из которых служит гнойно-некротический парапанкреатит (прогрессирующая забрюшинная флегмона с секвестрами); в) в сроки более 5 недель - от сепсиса (около 20%).

Таким образом, на гнойные осложнения и сепсис приходится большинство (75%) летальных исходов от ОДП, что заставляет считать **профилактику гнойных осложнений наиболее актуальным путем улучшения результатов лечения ОДП.**

Учитывая структуру летальных исходов от ОДП, разработка методов профилактики ГО проводится по двум основным направлениям: 1) в первые 3 суток заболевания, т.е. в ферментативной фазе; 2) на второй неделе заболевания, когда ферментативная фаза сменяется асептической реакцией на очаги некроза. Цели, задачи и методики достижения профилактического эффекта при этом различны.

2. ПРОФИЛАКТИКА ГНОЙНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ФЕРМЕНТАТИВНОЙ ФАЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Профилактика ГО в ферментативной фазе ОДП достигается параллельно с решением другой основной задачи - устранение непосредственной угрозы жизни (эндотоксинового шока и полиорганной недостаточности).

2.1. Теоретический аспект

Анализ большого клинического и экспериментального материала по проблеме ОДП позволил сформулировать следующие основные характеристики панкреонекроза.

- Именно объем деструкции ПЖ, будучи патоморфологическим критерием, определяет такие клинические показатели, как тяжесть интоксикации, частоту ГО и сепсиса, хирургическую активность, длительность пребывания пациентов в отделении реанимации, стоимость лечения и летальность.
- Объем панкреонекроза является индивидуальной и предсуществующей характеристикой пациента с ОДП, которая может быть оценена в клинике путем применения определенного набора диагностических методик.
- Окончательное формирование панкреонекроза той или иной протяженности происходит в сроки 12-24 часа от начала заболевания, после чего деструктивный процесс в ПЖ более не прогрессирует.
- В отличие от поражения собственно ПЖ, деструкция забрюшинной клетчатки происходит двухэтапно: в первые 3 суток (ферментативный парапанкреатит) и на 3 неделе заболевания (гнойно-некротический парапанкреатит).

Таким образом, в клиническом течении ОДП существует *период обратимых изменений*, характеризующийся терапевтической управляемостью. Именно в первые сутки заболевания, особенно в первые 12 часов от его начала, путем интенсивного лечебного воздействия можно купировать или резко ограничить деструктивный процесс в ПЖ, а значит - резко улучшить клинические показатели, включая частоту ГО и сепсиса. Достижение этой цели предполагает полный или частичный *обрыв* деструктивного процесса, а комплекс лечебных методик, соответственно, получает название *обрывающей терапии*.

2.2. Практические рекомендации

Лечебно-тактический алгоритм «обрыва» ОДП предполагает следующую последовательность действий:

1. Диагностика острого панкреатита;
2. Оценка и прогнозирование тяжести ОДП;
3. Выбор и проведение комплекса «обрывающей» терапии (лечебно-тактический алгоритм).

2.2.1. Диагностика острого панкреатита

Диагностика ОП базируется на использовании клинических, лабораторных, рентгено-лучевых и эндоскопических методов исследования.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

ТИПИЧНАЯ СИМПТОМАТИКА:

1. АНАМНЕЗ (острое начало после погрешности в диете, ЖКБ, алкоголизация, травма живота и др.);
2. Типичный синдром панкреатической колики (опоясывающие боли);
3. Повторная рвота;
4. Раннее вздутие живота;
5. Болезненность и симптом «тестоватой припухлости» в эпигастрии;
6. Увеличение активности амилазы крови и (или) диастазы мочи;
7. Увеличение концентрации гемоглобина;
8. Гипергликемия.

МИНИМАЛЬНЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС:

1. Осмотр пациента хирургом;
2. Клинические анализы крови и мочи;
3. Исследование крови и (или) мочи на активность амилазы;
4. ЭКГ с заключением терапевта;
5. Рентгеновский снимок брюшной полости (исключение перфорации полого органа и острой кишечной непроходимости);
6. При перитонеальном синдроме - лапароцентез с исследованием активности амилазы экссудата.

ОПТИМАЛЬНЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС:

То же плюс:

7. УЗИ (подтверждение диагноза острого панкреатита, выявление ЖКБ, дифференциальный диагноз с острым холециститом);
8. ФГДС (исключение гастродуоденальных язв и выявление косвенных признаков ОП);
9. Лапароскопия (исключение острого холецистита, острого аппендицита, мезентериального тромбоза и др., а также уточнение формы острого панкреатита).

2.2.2. Оценка и прогнозирование тяжести острого деструктивного панкреатита.

Оценка тяжести острого панкреатита предполагает выделение тяжелой (деструктивной) формы, при которой потребность в интенсивной терапии максимальна. Пациент с тяжелым ОП должен быть госпитализирован в отделение интенсивной терапии, тогда как больные нетяжелым панкреатитом могут лечиться в общехирургическом отделении. Степень тяжести (легкая, средняя, тяжелая) в сроки более 24 часов от начала заболевания остается постоянной и может быть оценена с помощью описанной ниже схемы, разработанной в

панкреатологической клинике ГНИИСП им. проф. И.И. Джанелидзе, или по одной из зарубежных схем (APACHE, Ranson, Imrie-Osborne, Chen, Rabenек и др). В сроки до 24 часов от начала заболевания тяжесть интоксикации не является постоянной и нарастает в течение суток до индивидуальной конечной величины. Поэтому при раннем поступлении пациентов можно говорить лишь о *потенциальной* тяжести заболевания и *прогнозировать* реальную степень ее. Система оценки (в сроки более 24 час.) и прогнозирования (в сроки менее 24 час.) тяжести ОДП приведена ниже.

ОЦЕНКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА (при уже установленном диагнозе «острый панкреатит»)

Тяжелый панкреатит развивается с 95% вероятностью при наличии у пациента минимум 2 признаков из основного списка или 1 основного и 2 дополнительных.

СПИСОК ОСНОВНЫХ ПРИЗНАКОВ ТЯЖЕСТИ:

1. Кожные симптомы (мраморность стоп, экхимозы брюшной стенки, цианоз);
2. Частота пульса >120 или <70 уд/мин;
3. Гипотония с АД <100 мм Hg;
4. Олигоанурия;
5. Гемолиз или фибринолиз сыворотки крови;
6. Геморрагический перитонеальный экссудат;
7. Снижение абсолютного числа лимфоцитов в крови $<1,4 \times 10^9/л$.

СПИСОК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ПРИЗНАКОВ ТЯЖЕСТИ:

1. Первый по счету приступ ОП;
2. Вторая половина беременности или недавние роды;
3. Тревожный диагноз направления («острый живот», «острый инфаркт миокарда» и т.п.);
4. Беспокойство, возбуждение;
5. Гиперемия лица;
6. Головокружение, холодный пот;
7. Концентрация гемоглобина >150 г/л;
8. Лейкоцитоз $>13 \times 10^9/л$;
9. Гипергликемия >7 ммоль/л;
10. Билирубин крови >21 мкмоль/л при отсутствии ЖКБ.

При меньшем числе регистрируемых признаков устанавливается средняя степень тяжести; при отсутствии описываемых признаков - легкая степень.

Вариантом прогнозирования тяжести ОДП служит система оценки минимальных патологических изменений в брюшной полости в первые часы от начала острого панкреатита, выявляемых во время срочной лапароскопии или лапаротомии, и обычно трактуемых как «отек поджелудочной железы». Необходимо иметь в виду, что патоморфологическая картина отека поджелудочной железы соответствует легкой (отечной форме острого панкреатита лишь на 2-3 сутки и более от начала заболевания). «Отек

поджелудочной железы», выявляемый в первые часы от начала острого приступа, может означать панкреатит любой тяжести, вплоть до наивысшей (панкреонекроз в фазе отека). Прогнозировать дальнейшее прогрессирование патологического процесса возможно, руководствуясь следующей схемой.

ВЕРОЯТНОСТЬ ТРАНСФОРМАЦИИ ОТЕКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПАНКРЕОНЕКРОЗ

ОСНОВНЫЕ ПРИЗНАКИ:

1. Диагностика отека в первые 24 часа от начала заболевания;
2. Геморрагический характер отечной жидкости (цвет от розового до вишневого);
3. Неравномерность окраски перитонеального выпота (светлый в нижних отделах, темный в сальниковой сумке);
4. Большой объем перитонеального выпота (коэффициент экссудации > 50мл/час);
5. Общее состояние оперируемых (тахикардия, гипотензия, олигурия) не соответствует минимальным патологическим находкам.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ:

1. Первый по счету приступ панкреатита;
2. Ожирение;
3. Отсутствие ЖКБ.

Наличие минимум 2 основных признаков или 1 основного + 1 дополнительного с 95% вероятностью свидетельствует о том, что в течение суток произойдет трансформация отека поджелудочной железы в панкреонекроз. Такого пациента следует рассматривать как *тяжелобольного* независимо от минимальной выраженности патологических изменений в брюшной полости.

2.2.3. Выбор и проведение комплекса «обрывающей» терапии (лечебно-тактический алгоритм)

Из четкого представления о легком течении острого панкреатита вытекает необходимость назначения пациенту *базисной терапии* следующего состава:
голод на 2-3 дня;

- местная гипотермия (холод на живот);
- назогастральная аспирация;
- в/м или в/в введение анальгетиков, спазмо-и холинолитиков;
- новокаиновая блокада;
- сеанс инфузионной терапии по типу форсированного диуреза.

При среднетяжелом, а особенно при тяжелом ОДП, базисный комплекс является необходимым, но недостаточным. Адекватным для успешного лечения этих форм служит лишь *интенсивный терапевтический комплекс*, с помощью которого решаются следующие конкретные задачи:

1. Нормализация системной и органной микроциркуляции (реологически активная терапия - реополюглокин или рефортан, гепарин или низкомолекулярные гепарины, сулодексид);
2. Экстракорпоральная детоксикация (серийный плазмаферез, плазмообмен);
3. Цитокиновая блокада (внутривенное, внутривентральное и трансортальное введение антиферментов);
4. Антисекреторная терапия (цитостатики, рибонуклеаза, H2-блокаторы, даларгин, препараты октреотида);
5. Восполнение водно-электролитных, метаболических и белковых потерь;
6. Купирование синдрома «окислительного стресса» (антигипоксическая и антиоксидантная терапия).

При раннем подключении интенсивного комплекса достигается «обрывающий» лечебный эффект, при котором происходит купирование или резкое ограничение деструктивного процесса в поджелудочной железе и эффективная профилактика гнойных осложнений ОДП (частота которых после успешного «обрыва» является практически нулевой). Приоритетами «обрывающей» терапии служат цели, обозначенные NN 2,4,6.

При позднем (более 24 час.от начала заболевания) начале интенсивной терапии целью лечения служит не «обрыв» (который в эти сроки неосуществим), а борьба с системными нарушениями, представляющими непосредственную угрозу жизни - полиорганной недостаточностью, респираторным дистресс-синдромом и эндотоксиновым шоком. Приоритетами такого «поддерживающего» режима интенсивной терапии служат цели NN 1,2,3,5.

Схемаранней интенсивной терапии в «обрывающем» режиме может быть различной. Различают несколько вариантов «обрывающего» комплекса (табл. 1).

Виды «обрывающей» терапии тяжелого острого панкреатита и ее результаты (1998-2001гг)

Табл. 1

Показатель	Клинические группы			Всего
	А	Э	А+Э	
Число пациентов	16	52	26	94
Из них с ГО	2(12,5%)	10(19,2%)	1 (3,8%)	13 (13,8%)
Число умерших	4(25,0%)	8(15,4%)	1 (3,8%)	13 (13,8%)
Умершие от шока	3 (19,0%)	2 (3,9%)	0	5 (5,3%)
Умершие от ГО	1 (5,5%)	6(11,5%)	1 (3,8%)	8 (8,6%)

Примечание.

А - афферентный вариант «обрыва» (трансоортальная перфузия спланхического региона);

Э - эфферентный вариант (серийный плазмаферез, перитонеальный лаваж);

А+Э - комбинирование методов А и Э.

ГО - гнойные осложнения, в т.ч. сепсис.

1. Эфферентный вариант «обрыва» - серийный лечебный плазмаферез в эксфузионном режиме (плазмообмен). За один сеанс удаляется 700-1200 мл плазмы пациента с обязательным замещением донорской плазмой (2/3 удаленного объема) или плазмопротезами (1/3). Производится 2-3 ежедневных сеанса плазмафереза, а в промежутках между ними - форсированный диурез, коррекция водно-электролитного обмена, перитонеальная перфузия антиферментами. Частота неудачных «обрывов» среднетяжелого ОДП не более 5%, тяжелого - 20-25%. Обычно неудачи связаны с неминуемым усугублением белкового, метаболического, иммуно- и энергодифицита, характерным для всех мощных методик эфферентной терапии. При этом у ослабленных таким образом пациентов легко развиваются гнойные осложнения, которые и являются причиной неудач.

В группу эфферентных также включены методы «малой хирургии», объектами которых служат вторичные токсические депо: *ферментативный перитонит* (микродренирование брюшной полости с лаважем или без него) и *ферментативный парапанкреатит* (лапароскопическая декомпрессия ПЖ). Декомпрессия осуществляется путем рассечения заднего брюшинного листка над участками геморрагического пропитывания в боковых отделах живота, под контролем лапароскопа. Вскрывать для этого сальниковую сумку не обязательно. В любом случае обеспечение целостности mesocolon является строгим правилом.

2. Аффферентный вариант «обрыва» предполагает преимущественное воздействие на источник токсикоза - пораженную поджелудочную железу. Представляет собой сочетание антисекреторной терапии с трансортальной перфузией спланхнического региона реологически активными, антигипоксическими и антиоксидантными препаратами. Для подавления панкреатической секреции используются: а) квамател (фамотидин) в/в; б) препараты октреотида (сандостатин или отечественный октреотид подкожно каждые 6-8 часов в дозе 50-100 мкг); в) даларгин в виде непрерывной в/в инфузии до 6 мг/сутки. Параллельно налаживается внутриаортальное введение лекарственных средств в такой последовательности: 200-450 мл 0,9% NaCl с 5000 ЕД гепарина или 1-2 мл препарата Vessel-Due F (антитромботик без антикоагуляционного эффекта); далее олифен в дозе 4-6 мл 7% р-ра на 800-1200 мл 0,9% NaCl; далее реополиглюкин или рефортан (450 мл). Эффективность данного варианта составляет около 100% при среднетяжелом и 70-75% при тяжелом ОДП; неудачи связаны в основном с развитием синдрома реперфузии, что сопровождается скачкообразным «выбросом» токсинов из зоны поджелудочной железы, чреватым опасностью шока.

3. Комбинированный вариант - сочетание афферентной и эфферентной методик - является наиболее эффективным (почти нулевой процент неудач даже при тяжелом ОДП). При таком сочетании положительные стороны каждой из методик суммируются, а отрицательные - взаимно компенсируются и уничтожаются.

Тяжелый ОДП, в отличие от среднетяжелого, уже с первых часов заболевания сопровождается резкими расстройствами иммунореактивности, которые служат как бы «отправной точкой» развивающегося впоследствии тяжелого иммунодефицита. Несмотря на то, что основное место иммуноориентированной терапии ОДП находится в реактивной фазе заболевания (см. следующий раздел), при тяжелом ОДП ее целесообразно начать в более ранние сроки.

Поэтому важным компонентом раннего комплекса интенсивной терапии (как в «обрывающем», так и в «поддерживающем» режиме) служит однократное внутривенное вливание **ронколейкина** в дозе 250000 ЕД (при массе тела пациента <70 кг) или 500000 ЕД (при массе > 70кг). Вливание препарата проводится при стабильной гемодинамике, очень медленно (до 20 капель в минуту), на изотоническом белковом буфере (сухой ронколейкин растворяют в 450-500 мл физ. раствора, в который предварительно добавлено 5-10 мл 10% альбумина).

Целью раннего вливания ронколейкина (человеческого рекомбинантного ПЛ-2) служит достижение нужного уровня клональной пролиферации Т-лимфоцитов, заблокированной с первых часов развития тяжелого панкреатита практически у всех пациентов. Клиническим выражением реставрации функций Т-системы лимфоцитов являются:

- смягчение симптоматики заболевания;
- достоверное увеличение вероятности асептического течения перипанкреатических инфильтратов (см. следующий раздел);
- снижение потребности в других лекарственных препаратах;
- нормализация реактивности организма и достижение функциональной связи между показателями общего и местного компонентов воспалительной реакции, что оптимизирует условия клинико-лабораторного мониторинга патологического процесса.

При легкой форме острого панкреатита введение ронколейкина не показано. При среднетяжелом ОДП показано введение ронколейкина в стадии перипанкреатического инфильтрата (см. ниже).

Наша клиника не считает обязательным назначение *антибиотиков* пациентам с первых суток заболевания, тогда как в реактивной его фазе терапия антибиотиками является важным компонентом лечения. Аргументы здесь следующие:

- асептический характер патологического процесса в ферментативной фазе ОДП;
- наличие иммуносупрессивного эффекта у большинства антибиотиков;
- необходимость и приоритет сохранения клеточного и функционального единства иммунной системы, особенно при тяжелой форме заболевания;
- возможность достижения санационного эффекта альтернативными путями (например, предупреждение транслокации кишечной флоры может быть достигнуто: а. - ранней стимуляцией моторики кишечника; + б. - энтеросорбцией; + в. - использованием пробиотиков; + г. - парентеральным назначением антисептиков; + д. - применением искусственного энтерального питания).

Раннее назначение антибиотиков показано лишь в следующих клинических ситуациях:

1. Острый холецистопанкреатит: сочетание проявлений острого холецистита (калькулезного или бескаменного) и острого панкреатита;
2. Вклиненный камень фатерова сосочка с быстро прогрессирующей симптоматикой острого панкреатита, тяжелого холангита и нарастающей желтухи (антибиотики вводятся параллельно с оперативным или эндоскопическим извлечением камня и устранением папиллярной непроходимости, в сочетании с гепатопротекторами).
3. Острый, нередко рецидивирующий холангиопанкреатит на почве *парапапиллярных дивертикулов* 12-перстной кишки.

3. ПРОФИЛАКТИКА ГНОЙНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В РЕАКТИВНОЙ ФАЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

3.1. Общая характеристика реактивной фазы

В основе реактивной фазы ОДП лежит асептическая воспалительная реакция тканей на очаги некроза в поджелудочной железе (ПЖ) и окружающих тканях. Клинические проявления этой фазы заболевания включают два основных признака: а) перипанкреатический инфильтрат (ППИ) и б) резорбтивную лихорадку. ППИ начинает определяться с 5-6 суток ОДП и максимально выражен всю вторую неделю заболевания. К 13-14 суткам от начала ОДП намечаются исходы ППИ:

- рассасывание (35%);
- образование кист через стадию оментобурсита (35-40%);
- нагноение (25-30%).

Структура исходов ППИ зависит от исходной тяжести ОДП: при мелкоочаговом панкреонекрозе (среднетяжелое течение заболевания) частота ГО не превышает 19%, тогда как при крупноочаговом ОДП (тяжелый

панкреатит) ППИ подвергаются нагноению в 60-80% наблюдений. У пациентов субтотальным, крайне тяжелым, ОДП, переживших ферментативную стадию заболевания, развитие ГО без целенаправленного лечения является правилом. Однако, разработанные методики профилактики ГО способны на порядок снизить их частоту и тем самым значительно улучшить результаты лечения ОДП, в том числе наиболее тяжелых его форм.

Образования ППИ не наблюдается у пациентов, оперированных в ранней стадии ОДП; в послеоперационном периоде происходит либо купирование патологического процесса (обычно после адекватно выполненных «упреждающих» оперативных вмешательств), либо нагноение. Развитие ППИ также не характерно для ОДП травматической этиологии: альтернативой ППИ у неоперированных пациентов с изолированными нетяжелыми травмами поджелудочной железы служит травматический оментобурсит, а у пострадавших с тяжелыми повреждениями (разрывы и размозжения ПЖ) - перитонит и парапанкреатит. Частота развития ППИ определяется двумя факторами: долевым числом (т.е. удельным весом) ОДП среди всех пациентов с острым панкреатитом (этот показатель колеблется в пределах 9-20%), и тактикой в отношении ОДП, принятой в клинике. При активной хирургической тактике, когда показания к ранней лапаротомии при остром панкреатите ставятся широко, частота ППИ приближается к нулю; если же принятое в клинике лечение ОДП даже у пациентов с тяжелым течением заболевания является принципиально консервативным (в т.ч. с элементами «малой хирургии»), то частота ППИ значительно увеличивается.

3.2. Лечебная тактика в реактивной фазе острого панкреатита

Наиболее рациональной является *строгая консервативная тактика* лечения пациентов в реактивной фазе, т.е. всю вторую неделю ОДП. Оперативные вмешательства на ПЖ в стадии ППИ технически трудны, редко достигают цели и часто сопровождаются массивными кровотечениями и интраоперационным повреждением полых органов, особенно 12-перстной кишки. При этом современная активная консервативная терапия, состав которой будет описан ниже, вполне достаточна для достижения удовлетворительных результатов. Частота гнойных осложнений (10-15%) и летальность (4-5%) при консервативном лечении значительно ниже, чем при хирургическом (соответственно 65% и 34%).

Исключения из этого правила редки и сводятся к двум клиническим ситуациям:

1. Редуцированная реактивная фаза с быстрым развитием забрюшинного нагноения у пациентов с очень тяжелым ОДП (тотально-субтотальным панкреонекрозом). Здесь показанием к операции на второй неделе заболевания служит нарастающая интоксикация при

наличии быстро прогрессирующего *парапанкреатита*, который клинически проявляется обширным инфильтратом, распространяющимся на поясничные и подвздошные области, а при УЗИ и КТ - скоплениями жидкости в отдаленных от ПЖ отделах забрюшинной клетчатки;

2. Развитие *осложнений хирургического профиля*: острого деструктивного *холецистита* (обычно ферментативного происхождения); острой кишечной *непроходимости* (на почве припаивания кишечных петель к инфильтрату или очагам стеатонекроза); массивных гастродуоденальных *кровотечений* (обычно из острых язв желудка и 12-перстной кишки). Но и в этих ситуациях, если возможно, следует стремиться к минимизации хирургических приемов (путем лапароскопической холецистэктомии, эндоскопического гемостаза и т.п.).

Целью лечения больных в реактивной фазе ОДП служит *достижение асептического течения* ППИ. Если инфильтрат развивается у пациента со среднетяжелым ОДП (морфологически такое течение характерно для мелкоочагового панкреонекроза), то необходимо добиваться его полного *рассасывания*. При развитии ППИ у тяжелобольных (пациенты с крупноочаговым и тотально-субтотальным панкреонекрозом) желательным исходом служит асептическая секвестрация с формированием *кисты*. Достижение асептического течения ППИ в значительной мере облегчается своевременным и адекватным лечением в ранней, ферментативной, фазе ОДП. При запоздалом и неадекватном раннем лечении профилактика гнойных осложнений в реактивной фазе затруднена, но возможна.

3.3. Основные компоненты лечебного комплекса в реактивной фазе острого панкреатита

Исследования нашей клиники показали, что оптимальные результаты лечения больных в стадии ППИ достигаются, если в лечебный комплекс включаются следующие компоненты:

1. Гиперэнергетическое питание и нутритивная поддержка;
2. Терапия антибиотиками;
3. Иммуностропная терапия;
4. Купирование синдрома «окислительного стресса».

3.3.1. Питание больных и нутритивная поддержка

Вынужденно применяемая в ферментативной фазе ОДП голодная диета в сочетании с назогастральной аспирацией приводит к потере пищеварительных соков и к метаболическим нарушениям: истощению гликогенового депо, глюконеогенезу из аминокислот, образованию кетоновых тел, неблагоприятным

гормональным сдвигам (А.Л.Костюченко, 1996). В этих условиях адекватная тканевая реакция, а значит, и рассасывание ППИ, резко затруднены. С другой стороны, значение фактора пищевой стимуляции панкреатической секреции в реактивной фазе ОДП значительно меньше, чем в ферментативной фазе.

Поэтому в реактивной фазе ОДП крайне желательно назначение **перорального приема пищи**. Условиями перорального питания являются отсутствие выраженных *нарушений моторики* желудочно-кишечного тракта и отсутствие *симптомов сдавления* желудка и 12-перстной кишки. Обычно естественное питание хорошо переносится у пациентов со среднетяжелым ОДП, с преимущественной локализацией патологического процесса в хвосте ПЖ («хвостовой панкреатит»). При отсутствии вздутия живота и/или рвоты после пробного кормления таких пациентов назначение им гиперэнергетической диеты не только возможно, но и необходимо.

Питание в реактивной фазе ОДП должно быть концентрированным и высококалорийным. В нашей клинике пациенты на 2 неделе заболевания получают следующие продукты:

- йогурты и другие кисломолочные продукты;
- плавленый неострый сыр;
- отварное мясо (говядину, нежирную курицу) и мясное суфле или кнели;
- отварную нежирную рыбу (судак и др.);
- мед (при отсутствии аллергии);
- творог;
- сливки;
- фруктовые соки (абрикос, персик, ананас) и компоты.

Безусловно, запрещаются острые блюда и копчености, крепкий кофе, сырые овощи и фрукты, алкоголь.

В реактивной фазе тяжелого ОДП, как правило, имеются серьезные расстройства моторики желудочно-кишечного тракта и симптомы сдавления верхних его отделов массивным ППИ, что резко ограничивает возможности естественного питания. У этих пациентов после приема внутрь даже небольших количеств пищи и воды возникает чувство тяжести и Переполнения желудка, срыгивания, тошнота и рвота. Поэтому при тяжелом ОДП методом выбора служит *энтеральное искусственное питание*. Условием его проведения является доступ к пищеварительному тракту, чаще всего достигаемый с помощью *назогастральных и назоэнтеральных зондов-катетеров*. Проведение зонда в начальный отдел тонкого кишечника (оптимальная зона стояния кончика зонда - вторая петля тощей кишки) может быть ускорено с помощью фиброгастродуоденоскопии. Если пациент был оперирован в ранние сроки ОДП, то целесообразно зондирование тощей кишки в ходе хирургического вмешательства. Наконец, зондирование кишки возможно с помощью закрытой чрескожной *эндоскопически контролируемой гастростомии*, а также чрезкожной катетеризационной *еюностомии*.

Искусственное энтеральное питание начинается с введения в кишечный зонд глюкозо-электролитных растворов (1-2 сут.) со скоростью около 50мл/час. В дальнейшем наиболее рациональными субстратами для нутритивной поддержки служат низколактозные смеси «Изокал» или «Нутризон». Переход на оральное питание осуществляется при условиях:

- а) отсутствия развивающихся гнойных осложнений (при их развитии целесообразно продолжить искусственное питание и в послеоперационном периоде);
- б) восстановления аппетита;
- в) восстановления способности пациента поддерживать свои потребности естественным путем.

3.3.2. Терапия антибиотиками

Выбор препарата для антибиотикотерапии ППИ диктуется следующими условиями: а) достаточной эффективностью; б) панкреотропностью; в) малой токсичностью. Введение антибиотиков при лечении ППИ производится внутримышечно, внутривенно, трансортально и эндолимфатическим путем. Наиболее эффективны внутривенный и трансортальный пути введения препаратов. К настоящему времени оптимальным сочетанием вышеуказанных свойств обладают следующие антибактериальные препараты.

АБАКТАЛ (норфлоксацин) адекватно проникает в ткани, малотоксичен, хорошо переносится. Осложнения (аллергические реакции, дисбактериоз) крайне редки. Для лечения ППИ назначается 5-суточный курс абактала в/в, по 400мг препарата на 250-400мл 5-10% раствора глюкозы, дважды в сутки. Стоимость курса 12 USD.

В последние годы отмечено, что эффективность абактала оптимально проявляется в лечении лишь среднетяжелых форм ОДП. В реактивной фазе тяжелого панкреатита целесообразно комбинировать абактал с другим антибактериальным препаратом или с антисептиками (гипохлорит натрия, диоксидин и др.).

ТИЕНАМ (имипенем/циластатин) - антибиотик группы карбапенемов, весьма широкого спектра действия. В отличие от других антибиотиков, эффективен в отношении большинства микроорганизмов в качестве монотерапии. Резистентность в основном наблюдается в отношении метициллинрезистентного золотистого стафилококка (MRSA). Резистентности нозокомиальных штаммов кишечной палочки к тиенаму в настоящее время практически не встречается. Для лечения ППИ уместно проводить 5-7 дневный курс *внутримышечных* инъекций тиенама по 500мг дважды в день. Стоимость 5-дневного курса около 160 USD. Тяжелое течение реактивной фазы у пациентов с субтотальным панкреонекрозом требует внутривенного применения тиенама по 500 мг каждые 6-8 часов (т.е. 3-4 раза в сутки). В этом режиме могут наблюдаться осложнения (стоматит, дисбактериоз). Стоимость в/в курса -250-320 USD.

МАКСИПИМ (цефепим) - цефалоспорины 4 поколения. Весьма панк्रेотропный антибиотик: через 30 минут после в/в введения обнаруживается в панкреатическом соке, где терапевтическая концентрация его держится около 8 часов. Препарат эффективен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, кроме MRSA, отчасти *P. Aeruginosa*. Вводится внутривенно в разовой дозе 1 (при среднетяжелом течении) - 2 г (при тяжелом течении), дважды в сутки, на 250-450 мл физ. раствора, в течение 5 суток. Осложнения очень редки. Стоимость курса: 120 - 240 USD.

Следует учитывать, что реактивная фаза ОДП продолжается в среднем 6-7 суток, после чего необходимо составить четкое представление о динамике ППИ и принять тактическое решение. Если инфильтрат склонен к рассасыванию (медленное уменьшение размеров ППИ, снижение температуры до субфебрильной, положительная УЗ-динамика, исчезновение симптомов сдавления и нормализация самочувствия), то уместно перейти на пероральный прием антибиотиков «среднего ранга» (доксциклин, абактал), которые назначаются короткими курсами (4-5 суток с 2-3 суточными перерывами), амбулаторно. При нормализации температуры лучше как можно скорее отменить антибиотики.

Если наблюдается исход в асептическую секвестрацию («застывший» ППИ при нормализации самочувствия и температуры, но при персистенции симптомов сдавления и гиперамилаземии, при появлении полостного образования на эхотомограмме), то целесообразно отменить введение антибиотиков на 3-4 сут., чтобы убедиться в асептичности процесса. После чего уместно повторить 5-7 суточный курс того же препарата, который применялся в реактивной фазе, в сочетании с иммуностимуляторами (см. ниже) и решить вопрос о показании к оперативному лечению, в т.ч. с помощью малоинвазивных методик (УЗ-контролируемое или лапароскопически контролируемое дренирование полостного образования). Следует учитывать, что около 50% асептических оментобурситов могут подвергнуться рассасыванию в течение 2 месяцев; по истечении этого срока добиваться этого исхода малоперспективно. Примерно в 20% наблюдений течение оментобурсита носит прогрессирующий характер, при котором полостное образование становится напряженным и требует срочного дренирования (традиционно хирургическим способом либо малоинвазивной методикой) даже при отсутствии нагноения.

При нагноении ППИ избирается оптимальный срок хирургического вмешательства и его методика. Признаками нагноения служат:

- фебрильная лихорадка с ознобами к началу 3 недели ОДП;
- распространение инфильтрата на боковые отделы живота и мезогастрий;
- нарастающая болезненность инфильтрата;
- нарастание проявлений синдрома системной воспалительной реакции (лейкоцитоз, левый сдвиг, токсическая зернистость нейтрофилов, увеличение концентрации фибриногена и «средних молекул» плазмы крови, резко положительная реакция на СРБ);

- появление и увеличение размеров полостных образований на фоне нарастающего отека тканей при УЗИ;
- при КТ: симптом «мыльной пены», наличие жидкости и тканевого детрита в парапанкреатической области;
- положительной результат экстренной бактериоскопии пунктата, полученного с помощью тонкоигольной пункции-аспирации ППИ (так наз. «fine needle aspiration»);
- характерные изменения показателей иммунограммы: высокая РТМЛ (выше 70 ед.), высокая спонтанная (выше 7 мВ) и индуцированная (выше 9 мВ) хемилюминесценция плазмы и клеток крови; резкое увеличение концентрации иммуноглобулинов.

Наступление гнойных осложнений требует, помимо хирургического вмешательства, смены антибиотиков и обязательного подключения иммунотерапии.

3.3.3. Иммуотропная терапия

Необходимость иммуотропной поддержки в реактивной фазе ОДП вызвана наличием рано развивающегося при этом заболевании тяжелого иммунодефицита. Причины иммунодефицита при ОДП следующие:

1. С первых часов заболевания формируется панкреонекроз, который является антигенным депо. Массивный панкреонекроз представляет собой избыток антигена, блокирующий нормальный иммунный ответ;
2. В генезе патологических синдромов, характерных для ранней стадии ОДП, центральное место занимает мощный выброс пула провоспалительных цитокинов (IL-1 α , TNF β , IL-6 и др.), дезорганизующий иммунную сеть и приводящий к множественному поражению органов ("multiple organ failure") и шоку;
3. В течение ОДП наблюдается токсическое поражение печени - основного источника синтеза иммуноглобулинов;
4. При ОДП резко страдает и метаболическое обеспечение иммунного ответа (вынужденное голодание, острофазовый катаболизм, потери белков с экссудатами, гноем, при кровотечениях и т.п.);
5. Наконец, при лечении ОДП вынужденно применяются методики, приводящие к ятрогенному иммунодефициту (методы эфферентной детоксикации, терапия цитостатиками, антибиотиками и гормонами; множественные хирургические вмешательства и анестезиологические пособия).

Суммарным эффектом вышперечисленных причин служит ранний и тяжелый иммунодефицит, усугубляющийся в реактивной фазе заболевания и являющийся фоном для развития гнойных осложнений и сепсиса. Уже в

первые сутки тяжелого ОДП отмечается постоянный и ранний признак иммунодефицита - падение абсолютного числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов и цитотоксических лимфоцитов (популяции CD3, CD4 и CD8). В дальнейшем, при среднетяжелом течении заболевания и адекватном лечении, иммунный ответ может восстановиться; в этих случаях в реактивной фазе наблюдается типичный системный воспалительный ответ - Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). При реагировании по типу SIRS ППИ течет в условиях функциональной зависимости общих показателей воспаления (лихорадка, лейкоцитоз и проч.) от выраженности местного воспалительного процесса, что облегчает мониторинг инфильтрата и диагностику нагноения. Около 30% пациентов (поздно поступившие, с тяжелым течением ОДП на фоне алкоголизма, сахарного диабета и т.п.) в реактивной фазе реагируют по типу анергии, и у них зависимости между скудными проявлениями системной воспалительной реакции и характеристиками местного воспалительного очага не наблюдается (CARS-синдром, или Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome). Здесь даже лабораторная диагностика нагноения очень трудна, так как типичные сдвиги в иммунограмме, характерные для нагноения, отсутствуют. Такие больные, как правило, не переносят хирургические вмешательства и погибают от эндотоксинового шока; у выживших в послеоперационном периоде закономерно развивается сепсис.

Таким образом, иммуностропная терапия призвана *восполнить дефицит* клеточных и гуморальных компонентов иммунного ответа и *реставрировать* собственную иммунореактивность. Учитывая особенности панкреатогенного иммунодефицита, центральный узел которого локализуется в иммунорегуляторном звене (Т-лимфоцитах), в нашей клинике произведена апробация препарата РОНКОЛЕЙКИН, представляющего собой лекарственную форму рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 - основного фактора запуска нормального иммунного ответа. Контролируемое исследование, в том числе двойным слепым методом с использованием плацебо, показало высокую эффективность ронколейкина для профилактики гнойных осложнений ОДП. Терапия ронколейкином приводит к достоверному снижению частоты гнойных осложнений, частоты сепсиса и связанной с ними летальности; достоверно увеличивается удельный вес случаев рассасываний ППИ, в том числе и в группе пациентов с тяжелым течением ОДП. Полученные результаты позволяют рекомендовать ронколейкин как мощное средство профилактики нагноения ППИ.

Имуностропная терапия ППИ проводится на фоне антибактериальной. Принятый в нашей клинике стандарт предполагает 2 внутривенных вливания ронколейкина в реактивной фазе ОДП, в дозах 250000 ЕД (при весе больного < 70 кг) или 500000 ЕД (при весе > 70 кг), на 6-7 и 8-9 сутки от начала заболевания. Препарат вводится на изотоническом белковом буфере: для его изготовления к 400 мл физ. раствора добавляется 5 мл 10% альбумина. Вливание производится очень медленно (10-15 капель в минуту). После второго вливания назначается курс ежедневных внутримышечных инъекций 0,01 % р-ра Тактивина по 1 мл, N5.

Клинический эффект иммуотропной терапии выражается в быстром улучшении самочувствия, четком рассасывании ППИ и в нормализации показателей воспаления. Случаи нагноения ППИ после сочетанной терапии по схеме «антибиотики+ронколейкин» редки и наблюдаются либо при очень тяжелом фоновом состоянии пациентов, либо при явной неадекватности раннего лечения в ферментативной фазе.

3.3.4. Купирование синдрома «окислительного стресса»

Вся деятельность иммунной системы организма является в высокой степени энергозависимой и требует адекватного функционирования клеточной дыхательной цепи иммуноцитов. Если проблема снабжения клеток субстратами окисления решается с помощью нутритивной поддержки и гиперэнергетического питания, то задача функционирования митохондриальной дыхательной цепи без целенаправленного воздействия неразрешима. В условиях характерного для ОДП «окислительного стресса» (сочетания синдромов системной гипоксии и гиперпероксидации) резко страдают процессы аэробного окисления, что немедленно сказывается на уровне тканевого дыхания иммуноцитов. Поэтому иммуностимуляция без устранения синдрома «окислительного стресса» малоэффективна.

Вещество, обладающее сочетанным антигипоксическим и антиоксидантным эффектом, существует - это отечественный синтетический препарат ОЛИФЕН, относящийся к группе полифениленов и имеющий молекулярную массу 750 КД. Антигипоксический эффект олифена состоит в реставрации дыхательной цепи в самом уязвимом ее месте (на уровне цитохрома С), что позволяет клеткам переживать экстремальные условия недостатка кислорода. Антиоксидантный эффект препарата выражается в блокаде им широкого круга супероксид-радикалов, что предохраняет клеточные мембраны от разрушения, а тканевые элементы - от гибели.

Сотрудниками нашей клиники в эксперименте и в клинике выявлены и подтверждены гистопротективные эффекты олифена в отношении ацинарной ткани поджелудочной железы и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Потенцирующий эффект олифена на иммуноциты позволяет считать его *неспецифическим иммунопротектором* и рекомендовать к сочетанному применению при иммуотропной терапии.

В стадии ППИ оптимальным путем введения олифена является пероральный, а при наличии энтерального зонда - внутрикишечный. Наиболее удобной лекарственной формой препарата служит олифеновый бальзам, в 10 мл которого содержится около 0,5 г чистого олифена. Доза бальзама - 30-40 мл/сутки, разделенная на 2-3 приема; длительность курса - 10-14 суток. У пациентов с сахарным диабетом целесообразна замена бальзама, содержащего сахар, на олифеновую эмульсию без сахара, но с добавлением фосфолипидов.

Клинический эффект олифенотерапии выражается в улучшении самочувствия, нормализации клинико-физиологических параметров (изменения пульса, артериального давления и частоты дыханий при нагрузке, увеличение пробы Штанге и др.), снижением потребности в других медикаментах, нормализации функций печени, почек и кишечника, быстром заживлении гастродуоденальных эрозий и язв. Типичная динамика лабораторных показателей при лечении олифеном включает:

- увеличение концентрации гемоглобина;
- снижение концентрации фибриногена;
- снижение вязкости крови с нормализацией показателей деформируемости, осмотической стойкости и дзета-потенциала эритроцитов;
- увеличение рO₂ и кислородной емкости крови;
- снижение активности трансаминаз и концентрации мочевины и креатинина крови;
- снижение до нормальных значений интегральных показателей системной гипоксии (концентрация лактата) и пероксидации (концентрация диеновых конъюгатов и малонового диальдегида) крови;
- нормализацию показателей фагоцитоза (фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса и коэффициента деградации);
- нормализацию кислородзависимой бактерицидности крови (зарегистрировано в отношении исходно увеличенных суммарных значений люминол-индуцированной хемилюминесценции цельной крови, макрофагов и полинуклеаров).

Сочетанная терапия антибиотиками, ронколейкином и олифеном в условиях гиперэнергетического питания пациентов является наиболее патогенетически обоснованной. Каждое звено комплекса играет свою роль: ронколейкин восстанавливает полноценный иммунный ответ, антибиотики способствуют асептическому течению ППИ, нутритивная поддержка обеспечивает клеточные элементы необходимыми субстратами, а олифен - энергией для адекватного функционирования.

В результате комплексного лечения частота гнойных осложнений ППИ при среднетяжелом ОДП снижена практически до нуля, а при тяжелом - не превышает 11%, что позволяет сегодня считать описанный лечебный комплекс *золотым стандартом* терапии ППИ.