



**ШОК**

**ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ**



Толстой А.Д., Панов В.П., Захарова Е.В., Бекбауов С.А.

---

# **ШОК ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ**

Санкт-Петербург  
2004

УДК 617.37-005:[616-001.36]

©Толстой А.Д., Панов В.П.,Захарова Е.В., Бекбауов С.А. Шок при остром панкреатите.- СПб.:Изд-во «Скиф», 2004 –64с.

Редактор: д.м.н., профессор С.Ф.Багненко

В работе, выполненной в СибНИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе, на основе анализа литературных данных и собственного клинического материала, дается представление об этнологии, патогенезе и закономерностях развития различных видов шока при остром панкреатите. Описаны условия развития шока, методы его профилактики и лечения.

Брошюра предназначена для хирургов и реаниматологов.

© А.Д. Толстой, В.П. Панов, Е.В. Захарова, Бекбауов С.А.

ISBN 5-98-381-005-7

## **ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	5
<b>1. ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА</b> .....	6
1.1. УСЛОВИЯ РАЗВИТИЯ .....	6
1.2. СУБСТРАТЫ ТОКСИКОЗА – «ИСПОЛНИТЕЛИ» ШОКА .....	9
1.3. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ВЕРСИЯ РАЗВИТИЯ ПАНКРЕАТОГЕННОГО ТОКСИКОЗА И ШОКА .....	13
<b>2. КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА</b> .....	20
2.1. РАННИЙ ЭНДОТОКСИНОВЫЙ ШОК .....	20
2.2. ПОЗДНИЙ ЭНДОТОКСИНОВЫЙ ШОК .....	33
<b>3. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОТОКСИНОВОГО ШОКА</b> .....	43
3.1. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАННЕГО ШОКА .....	43
3.2. ПРОФИЛАКТИКА ПОЗДНЕГО (СЕПТИЧЕСКОГО) ШОКА .....	49
3.2.1. ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА .....	49
3.2.2. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПРОФИЛАКТИКА СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА ..	51
3.4. ЛЕЧЕНИЕ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА .....	55
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	58
<b>БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ</b> .....	60

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АЧЛ - абсолютное число лимфоцитов;  
ГНПП – гнойно–некротический парапанкреатит;  
ГО – гнойные осложнения;  
ЗК - забрюшинная клетчатка;  
ИГВВ - иммуноглобулины для внутривенного введения;  
КТ – компьютерная томография;  
НСЭ - некроеквестрэктомия;  
ОДП – острый деструктивный панкреатит;  
ОЛ - олифен;  
ОП – острый панкреатит;  
ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии;  
ПЖ – поджелудочная железа;  
ПН – панкреонекроз;  
ПОЛ - перекисное окисление липидов;  
ПОН – полиорганная недостаточность;  
ПП – парапанкреатит;  
ППИ - парапанкреатический инфильтрат;  
ППК - парапанкреатическая клетчатка;  
СЛПФ – серийный лечебный плазмаферез;  
СМ – молекулы «средней массы»;  
ССВО - синдром системного воспалительного ответа;  
ФП - ферментативный перитонит;  
ФПП – ферментативный парапанкреатит;  
APACHE - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation;  
ESAP -Early Severe Acute Pancreatitis;  
N - число пациентов;  
SAPS - Simplified Acute Physiology Score;  
SIRS - Systemic Inflammatory Response Syndrome;  
SOFA - Sepsis-related Organ Failure Assesment.

## ШОК ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Шок представляет собой синдром критической нестабильности гемодинамики, сопровождающейся системной гипоперфузией. Частота развития шока при остром панкреатите (ОП) достигает 9,4% (S.Arandelovich, 1996). По своей природе шок при ОП является **эндотоксиновым** и служит предельным выражением эндотоксикоза. Эндотоксиновый шок (ЭШ) – основная причина летальных исходов от ОП (А.С. Ермолов, 2000, и др.).

### 1. ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА

Установление «места и времени встречи» клинициста с ЭШ при ОП опирается на ряд условий, необходимых для его развития.

#### 1.1. УСЛОВИЯ РАЗВИТИЯ

Прежде всего, синдром ЭШ наблюдается исключительно у пациентов с тяжелым, **деструктивным, панкреатитом**, и не встречается при легкой его форме (острый отечный, или интерстициальный, панкреатит). В основе острого деструктивного панкреатита (ОДП), удельный вес которого достигает 15–25% от числа пациентов ОП (В.И. Филин, 1982; В. Gloor et al, 1999), лежит *панкреонекроз* той или иной протяженности. Объем панкреонекроза является результирующей конечной величиной, своеобразной «алгебраической суммой» действующих у конкретного пациента *факторов патогенеза ОП* – таких, как панкреатическая гиперсекреция, протоковая гипертензия, внутриорганный активация ферментов, ишемия и повреждение поджелудочной железы и т.д. Панкреонекроз формируется в первые 12–36 часов от начала заболевания, после чего деструктивный процесс становится *экстрапанкреатическим*, выражаясь в развитии поражений брюшины (ферментативный перитонит), забрюшинной клетчатки (парапанкреатит) и органов спланхического региона.

Именно объем панкреонекроза, будучи, по сути дела, патоморфологическим критерием, оказывает определяющее влияние на ряд важнейших для клинициста показателей – таких, как:

- - тяжесть токсикоза;
- - частота гнойных осложнений и сепсиса;
- - **вероятность развития ЭШ;**
- - длительность пребывания в ОРИТ;
- - хирургическая активность;
- - стоимость лечения;
- - летальность.

Результаты исследования крупных клинических массивов ОДП устанавливают связь между объемом панкреонекроза и клиническим течением заболевания обычно таким образом, что очаговому панкреонекрозу соответствует ОП средней тяжести, распространенному – тяжелый, а тотально-субтотальной деструкции поджелудочной железы – крайне тяжелый с фулминантным (молниеносным) течением (В.И. Филин, 1982; Г.П. Титова и Н.К. Пермяков, 1995; А.Д. Толстой, 1997; I. Poves et al, 2000, и др.).

Таким образом, развитие ЭШ при ОП свидетельствует о наличии у пациента именно деструктивной, некротической, формы заболевания. При этом сроки развития ЭШ могут быть различными, вследствие чего можно выделить **ранний и поздний ЭШ**.

Время развития **раннего ЭШ** приходится на *ферментативную фазу* ОДП, которая занимает первую неделю заболевания. Ранний ЭШ развивается на фоне тяжелого токсикоза и полиорганной недостаточности (ПОН) и свидетельствует о недостаточной эффективности детоксикационной терапии. За период 1998–2002 гг. мы наблюдали развитие раннего ЭШ у 46 пациентов, что составляет 8,7% от числа пролеченных больных ОДП (531); при этом у большинства пациентов (36 из 46, т.е. 78%) имелся распространенный панкреонекроз, и только у 10 (22%) – очаговый. Обычно ЭШ у пациентов ОДП можно было наблюдать: а) при очень тяжелом, «фулминантном» панкреатите (19 пациентов); б) при позднем (2–3 сутки и более) поступлении пациентов с ОДП любой тяжести (14 пациентов); в) при недооценке тяжести ОДП в стационаре (у 13 пациентов). Таким образом, более чем в трети наблюдений развитие ЭШ связано как с диагностическими (догоспитальный этап), так и с тактическими (стационар) ошибками, которых можно было избежать. Именно ЭШ служит причиной ранней леталь-

ности от ОП – так наз. «летальности реаниматологического профиля». Долевое число ранних летальных исходов от панкреатогенного ЭШ, достигающее 48% (А.С. Ермолов с соавт., 2000), характеризует предел возможностей реаниматологической службы.

**Поздний ЭШ** наблюдается при развитии у пациентов фазы септической секвестрации панкреонекроза («инфицированный панкреонекроз» по классификации «Атланта-1992»). В этой фазе вначале (с 3 недели ОДП) возникают местные гнойные осложнения (гнойно-некротический парапанкреатит, перитонит, оментобурсит и др.), а в дальнейшем (в среднем, через месяц от начала заболевания) – генерализованная инфекция (сепсис). Частота гнойных осложнений (ГО) является важнейшим показателем, характеризующим результаты лечения ОДП. Этот показатель, определяемый от числа пациентов с деструктивными формами панкреатита, весьма вариабелен, и, по данным различных авторов, колеблется в пределах 25-73%:

- В.И. Филин, 1982 – 25%;
- А.К. Георгадзе, 1995 – 30–50%;
- И.П. Атанов, 1997 – 57%;
- W. Uhl, 1998 – 33%;
- B. Gloor, 1999–2001 – 34–32%;
- M.W. Buchler, 2000 – 34%;
- P. Gotzinger, 2000 – 73%

В нашем клиническом материале, основанном на анализе 531 наблюдения ОДП за период 1998-2002 гг., частота ГНПП составила около 24% (130 пациентов из 531), причем развитие позднего ЭШ отмечено у 52 пациентов (9,8% от общего числа больных ОДП и 40% от числа больных с ГО ОДП). В 39 наблюдениях из 52 поздний ЭШ развивался при наличии у пациентов тяжелого сепсиса (у 12 – грамположительного, у 18 – грамотрицательного, и у 9 – с высевом из крови микробных ассоциаций). Наиболее частым возбудителем грамположительного сепсиса являлся золотистый стафилококк MRSA, грамотрицательного – синегнойная палочка. Тяжесть сепсиса у пациентов с зарегистрированным ЭШ составила, в среднем, 14,5 баллов SAPS (10,8 баллов SOFA).

При наличии ГО и сепсиса ЭШ служит основной причиной «поздних» летальных исходов от ОДП. Как правило, сепсис и ЭШ наблюдаются у пациентов: а) перенесших более 3 оперативных вмешательств по поводу ГО ОДП; б) при запоздалой и/или неполноценной санации забрюшинных деструктивных очагов; в) при наличии множественных (более 3) осложнений фазы секвестрации ОДП (рецидивирующие аррозивные и гастродуоденальные кровотечения, дигестивные фистулы, пневмонии и плевриты, холестиохолангит и др.).

## **1.2. СУБСТРАТЫ ТОКСИКОЗА – «ИСПОЛНИТЕЛИ» ШОКА**

Согласно сформулированной M. Forell и широко распространенной *ферментативной теории* патогенеза ОП, в основе его развития лежит внутриорганный активация некой «критической массы» *панкреатических ферментов* (прежде всего протеаз, липаз и фосфолипаз), после чего патологический процесс приобретает положительную обратную связь и становится лавинообразным, неуправляемым. Становление и развитие представлений о ферментативной природе патологического процесса при ОП было описано еще в 1969 г. в подробном обзоре В.М. Лащевкера. Согласно ферментативной теории, активные ферменты поджелудочной железы ответственны как за общий (токсикоз), так и за местный (панкреонекроз) компоненты заболевания. Главной мишенью активированных протеаз и липаз служит *эндотелий сосудов*, поражение которого с первых часов заболевания приводит к повышению сосудистой проницаемости, регионарной и *системной эксудации и плазмопотере*, ведущей к сгущению крови.

Классическая ферментативная теория объясняет развитие панкреонекроза как результат комбинированного действия активных ферментов, а именно: а) прямого поражения панкреоцитов; б) ишемии паренхимы железы в результате отека, вызванного эксудацией в интерстиций органа; в) венозными и артериальными микротромбозами питающих железу сосудов из-за сгущения крови и глубоких расстройств микроциркуляции.

Общий компонент патологического процесса – эндотоксикоз – связан с так наз. «феноменом утечки» активных ферментов в кровяное русло, где они приводят уже к системным расстройствам ге-

момикроциркуляции, эксудации, плазмонотере и сгущению крови. Развитие шока в разгаре ферментативного эндотоксикоза связывалось с системной *гипоперфузией и плазмонотерей*, что долгое время позволяло трактовать ситуацию нестабильности макрогемодинамики у больших ОДП как **коллапс**, т.е. несоответствие емкости и тонуса сосудистого русла объему циркулирующей крови. Формально и сегодня против такого определения уже свершившейся «ситуации нестабильности макрогемодинамики» при ОДП серьезные теоретические возражения вряд ли найдутся – как вряд ли они найдутся и против термина «шок», отражающего типовой патологический процесс как результат экстремального воздействия.

Необходимо отметить, что ферментативная теория патогенеза ОП подтверждается рядом значимых фактов.

- Экспериментальный деструктивный панкреатит с высоким постоянством воспроизводится у животных путем введения в панкреатический проток активированной протеазы (трипсин, химотрипсин).
- Феномен «утечки ферментов» действительно регистрируется у пациентов с первых часов заболевания и является основанием для энзимологической диагностики ОП, специфичность и достоверность которой достаточно высоки и до сегодняшнего дня устраивают клиницистов-практиков (В.И. Филин, 1982; A. Makela, 1997,1999; C. Muller, 2000; R. Pezzilli, 2000, et al).
- Характеристики таких процессов, описываемых в круге ферментативной теории, как эксудация, плазмонотерия и сгущение крови (дефицит ОЦК, повышение гемоглобина и гематокрита, высокая ферментативная активность панкреатогенных эксудатов) являются важными показателями тяжести ОП (Л.Г. Завгородний, 1974; A. Brown, 2001).
- Системное поражение внутренних органов при тяжелом ОДП имеет ферментативное (или фермент-индуцированное) происхождение, что позволяет говорить о «ферментативном холецистите», «ферментативной пневмонии», «трипсиновой почке» и т.в. (Т.А. Ларкина, 1979, В.И. Ковальчук, 1980, и др.).

- Наконец, впервые синтезированные в 50-х гг. прошлого столетия и совершенствуемые по сей пору *антиферментные препараты* в эксперименте и клинике обладают рядом эффектов, также подтверждающих ферментативную теорию: снижение коэффициента перитонеальной эксудации, редукция токсикоза, гистопротективный эффект и т.д. (E. Amundsen, 1972; G. Novelli, 1995, et al).

Однако, с позиций чисто ферментативной теории многие стороны развития и клинического течения ОДП объясняются недостаточно. Главным «камнем преткновения» является факт *спонтанной редукции ферментемии* при ОДП, что не совпадает с дальнейшим развертыванием симптоматики заболевания и его осложнений. Клинические, лабораторные и экспериментальные данные свидетельствуют о качественной *трансформации токсикоза* при тяжелом ОП, что, наряду с клинико-морфологическими исследованиями (Н.К. Пермяков, 1973; В.И. Филин, 1979; Р.В. Ваетко, 1993 и др.), явилось основанием для признания важного факта **фазового течения** деструктивного панкреатита.

В 70-80-е гг. XX века стали общепринятыми представления о непрямом, каскадном патологическом эффекте панкреатических ферментов, причем роль «исполнителей» агрессии была возложена на группу эндогенных пептидов, объединяемых под названием «*вазоактивные кинины*» (калликреин, серотонин, брадикинин и др.). Кинины обладают следующими основными эффектами:

- Способствуют эксудации, отеку и вызывают болевой синдром в месте введения (местный эффект);
- Приводят к вазодилатации, гипотензии, увеличению сосудистой проницаемости, снижению ОЦК и шоку (системный эффект).

Метаболизм кининов и патогенез активации калликреин-кининовой системы изучен в подробной диссертации В.А. Ильиной (1998).

Активация калликреин-кининовой системы при ОП, резкое увеличение кининазной активности плазмы, лимфы и особенно - панкреатогенных эксудатов - доказана многочисленными исследованиями (Н. Hollenberg, 1962; I. Ryan, 1965; Ю.В. Огнев, 1972 и мн.др.). Клиническая регистрация кининовых эффектов доступ-

на уже при рутинном обследовании пациентов с ОП, особенно с ОДП (брадикардия, гипотония, гиперемия лица, распирающие боли, полисерозит и т.п.). Это позволяет считать «вклад» вазоактивных кининов в развитие эндотоксикоза и ЭШ при ОП весьма значительным, если не ведущим, что особенно касается описанного в 70-е гг. вещества пептидной природы под названием MDF, выделяющегося из поджелудочной железы, подвергшейся ишемии.

Поджелудочная железа является органом, весьма чувствительным к ишемии. Одной из первых экспериментальных моделей острого деструктивного панкреатита была именно ишемическая модель М.С. Anderson (1974), при которой у животных перевязывались и/или эмболизировались артерии и вены поджелудочной железы. Экспериментальное моделирование геморрагического шока у собак с контролируемой гипоперфузией спланхической зоны (А.М. Lefter, 1974) стабильно выявляло аутолиз панкреоцитов, выраженность которого прямо коррелировала с выбросом в кровоток ишемического токсина – myocardial depressant factor (MDF), усугубляющего системные циркуляторные нарушения за счет развития синдрома «малого выброса». Последующие исследования (Spath J.A., 1974) подтвердили роль ишемии и гипоперфузии pancreatis в формировании системных расстройств макрогемодинамики по типу «порочного круга» (ишемия железы – выброс MDF – расстройства системного кровообращения – ишемия железы). По В.К. Кулагину (1978), MDF представляет собой пептид с молекулярной массой 800-1000D, вызывающий вазоконстрикцию спланхической зоны, подавление функций ретикуло-эндотелиальной системы и снижение ЦВД за счет депрессии контрактильной функции миокарда. В оригинальной работе Т. Manabe (1978) возможность развития геморрагического шока у экспериментальных животных, подвергнутых предварительной панкреатэктомии, отрицается вообще, а поджелудочная железа предстает как узловый орган, «ответственный» за развитие шока как типовой адаптивной реакции на массивную кровопотерю.

Список «исполнителей» системной агрессии при ОП в 90-е гг. пополнился группой *цитокинов* – пептидов, участвующих в иммунных реакциях, прежде всего – в реакции острого воспаления.

Цитокины представляют собой множество факторов, активирующих пролиферацию и дифференцировку клеток организма. К ним относятся: интерлейкины (осуществляющие гуморальную связь между лейкоцитами), интерфероны (осуществляющие естественную защиту организма от вирусов), колониестимулирующие факторы (способствующие продукции форменных элементов крови, и, в том числе, лимфоцитов и макрофагов), факторы некроза опухолей (обладающие провоспалительными, иммуностимулирующими и гемопоэтическими свойствами), факторы, трансформирующие рост клеток (обладают противовоспалительным действием, ингибируют антителообразование и дифференцировку цитотоксических клеток), и ростовые факторы, способствующие регенерации поврежденных тканей (С.А. Кетлинский и Н.М. Калинина, 1998).

Типичным для ферментативной фазы тяжелого ОП является резкое увеличение концентраций провоспалительных цитокинов – IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6 и IL-18 (J. Norman, 1996; C. McKay, 1996). *Провоспалительная цитокинемия* при ОП настолько выражена и постоянна, что может служить маркером тяжести заболевания (A.C. DeBeaux, 1996; J. Schilmerich, 1996; T. Inagaki, 1997; et al.). Феномен провоспалительной цитокинемии отмечается и при других тяжелых заболеваниях – обширных нагноениях, перитоните, сепсисе, при которых провоспалительные цитокины освобождаются из макрофагов под воздействием микробных антигенов, прежде всего липополисахаридов, находящихся в бактериальных мембранах. Учитывая неинфекционную природу ОП, который можно определить как *первичный асептический некроз поджелудочной железы со вторичной воспалительной реакцией*, механизмы цитокинемии здесь должны быть иными.

### **1.3. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ВЕРСИЯ РАЗВИТИЯ ПАНКРЕАТОГЕННОГО ТОКСИКОЗА И ШОКА**

Предположительно (W. Denham, 1997), именно поджелудочная железа представляет собой естественный источник цитокинов, определенный уровень которых необходим для нормального функционирования иммунной системы человека. Резкая дезор-

ганизация структуры, функций и метаболизма ткани железы при развивающемся ОП неминуемо приводит к активации и лавинообразному освобождению пула провоспалительных цитокинов. Их системный эффект заключается, с одной стороны, в индукции *синдрома системной воспалительной реакции* (ССВР, или SIRS – Systemic Inflammatory Response Syndrome), и, с другой стороны – во *множественном поражении органов* (прежде всего легких, печени, почек и миокарда). Развивающаяся при этом **полиорганная недостаточность** (ПОН, или MOF – Multiple Organ Failure) и является главной причиной развития раннего ЭШ, который представляет собой лишь феномен ее предельного выражения. Поздний же ЭШ, который наблюдается при ГО ОДП и сепсисе, обязан своему развитию цитокинемии, инициированной **бактериальными липополисахаридами** на фоне характерных для сепсиса *цитокинового дисбаланса и окислительного стресса*.

Вышеизложенная теория базируется на экспериментальном изучении возможностей генетической и фармакологической блокады интерлейкиновых рецепторов, приводящей к редукции клинико-морфологических проявлений панкреатита и к снижению летальности экспериментальных животных, результатом чего явилась так наз. *антицитокиновая стратегия* лечения тяжелого ОДП.

Специфическая пептидная природа большинства субстратов панкреатогенного токсикоза и «исполнителей» ЭШ не является фактом, противоречащим классической ферментативной теории патогенеза ОП. Однако последняя, признавая этапность высвобождения каскада медиаторов, при котором активные панкреатические ферменты являются лишь пусковым фактором, «стартером» агрессии, все же слаба в объяснении последующих феноменов – прежде всего, закономерностей развития общего и местного компонентов воспалительной реакции. Чрезвычайно важные для клинической практики пояснения по этим вопросам могут быть сформулированы в круге понятий иммунологии, к которой парадоксальным на первый взгляд образом примыкает острый панкреатит – заболевание, до сих пор вносимое в список «острого хирургического живота».

К характеристикам ОДП, позволяющим рассматривать его с позиций иммунологии, относятся:

Первое: бимодальность патологического процесса, вначале асептического, а затем инфекционного, с высокой клинической значимостью инфекционных осложнений, являющихся главной причиной летальных исходов.

Второе: закономерное образование суперантигена (панкреонекроза), что является центральным патологическим процессом при ОДП, определяет патологический иммунный ответ и имеет яркое клиническое выражение.

Третье: высокое диагностическое значение различных иммунных и параиммунных «маркеров» (цитокины, рецепторы, иммунокомпетентные клетки и продукты их жизнедеятельности), позволяющих производить как объективную оценку тяжести ОДП, так и адекватно прогнозировать его течение, отвечая на важнейшие для клинициста вопросы (ожидаемая летальность, вероятность развития сепсиса, потребность в интенсивной терапии, в хирургическом лечении и др.).

Четвертое и, может быть, главное - *чувствительность пациентов ОДП к иммуноориентированной терапии (ИТ)*, эффективность различных методов которой неодинакова в различные периоды заболевания. При этом ИТ способна решать как самостоятельные задачи (напр., профилактика гнойных осложнений и генерализации инфекции), так и служить компонентом лечебного комплекса, улучшая переносимость хирургических вмешательств, эффективность санации деструктивных очагов, эрадикации патогенов и, главное, обладая **противошоковым эффектом**.

Центральным звеном патогенеза ОДП, объединяющим вышеприведенные характеристики заболевания, служит **иммунодефицит (ИД)**, существование которого при ОДП является высокодоверным феноменом. К настоящему времени некоторые особенности панкреатогенного ИД можно считать доказанными фактами.

Так, наличие и выраженность ИД находится в прямой зависимости от тяжести панкреатита: при легкой (отечной) его форме ИД практически не наблюдается, тогда как при ОДП он развива-

ется, как правило, практически у всех пациентов. Учитывая факт определяющего влияния распространенности деструкции поджелудочной железы на тяжесть течения ОДП, можно говорить о наличии связи между выраженностью ИД и объемом панкреонекроза. Дополнительным аргументом в пользу наличия такой связи служит одновременность двух процессов: как формирование панкреонекроза, так и проявления ИД регистрируются в первые 48 часов от начала ОДП.

Ранним проявлением панкреатогенного ИД служит **абсолютная лимфопения** (ниже 1200 клеток в  $1 \text{ мм}^3$ ) за счет снижения лимфоидных субпопуляций CD3, CD4 и CD8 (т.е. Т-хелперов 1 типа и цитотоксических лимфоцитов). Постоянство этого признака позволило считать его ранним маркером тяжести ОДП (R. Pezzilli, 1995; P. Curley, 1998; M. Yamamoto, 1997, et al.). Вероятно, в основе блокады иммунного ответа при ОДП лежит гиперстимуляция неспецифического звена иммунитета панкреатическими протеазами, суперантигенами и эндогенными тканевыми антигенами, суммарным эффектом которых служит развитие цитокинового дисбаланса.

Клиническая картина ранней (ферментативной) фазы ОДП и ранние проявления ИД разворачиваются на фоне системных патологических синдромов эндотоксикоза и ПОН, выраженность которых у большинства пациентов также пропорциональна объему панкреонекроза (исключения – больные детского возраста и старшей возрастной группы, а также с некоторыми хроническими сопутствующими заболеваниями). Такие патологические процессы, как «утечка ферментов», активация ими компонентов калликреин-кининовой системы с последующим повышением системной сосудистой проницаемости, эксудацией и плазмопотерей, протекают на «метаболическом уровне», изучаемом классической патофизиологией и биохимией. При смене ракурса, при взгляде на патологический процесс с позиций иммунологии, определенная роль в симптоматике эндотоксикоза и генезе ПОН при ОДП приписывается провоспалительным цитокинам IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL-18 и др., пул которых освобождается из клеток-эффекторов и инициирует повреждение жизненно важных органов – «multiple organ failure» (A.C. DeBeaux, 1996; W. Denham,

1997, J. Norman, 1997; et al.). Учитывая тот факт, что множественное поражение органов при ОДП реализуется через сосудистую сеть путем развития синдрома системной гипоперфузии, можно считать, что *угроза ЭШ как бы изначально заложена в патогенезе ОДП*; при этом кажущееся противоречие между «классической метаболической» и «модной иммунологической» версиями ПОН, по сути дела, снимается. Клиническая симптоматика ферментативной интоксикации (тахикардия, одышка, лейкоцитоз при невыраженности лихорадочной реакции) включает в себя признаки ССВР, в основе которой лежит провоспалительная цитокинемия. Развитие ССВР при ОДП опережает этапный ход воспалительной реакции, которая во всех своих проявлениях наступает лишь на 2 неделе заболевания (так наз. «реактивная фаза» ОДП). Можно считать, что максимум проявлений ССВР приходится на гипертрофированную и растянутую во времени «альтеративную стадию» асептического воспаления, заканчивающуюся формированием панкреонекроза той или иной протяженности. «Ранний SIRS» при ОДП формально может подпадать под определение сепсиса, принятого Чикагской согласительной комиссией в 1992 г. (R. Bone, 1992), хотя, конечно, таковым не является, представляя собой лишь «маску» сепсиса, или «асептическую ССВР» (П.И. Миронов, 1999, В.А. Руднов, 2000, и др.). Косвенным доказательством раннего развития цитокинового дисбаланса служит резкий дефицит основного регуляторного цитокина – IL-2, характерный для пациентов с ОДП.

Таким образом, с первых суток развития ОДП наблюдается несколько параллельно протекающих и взаимозависимых процессов: формирование панкреонекроза (суперантигена) с развитием блокады полноценного иммунного ответа (ранний ИД) и дисбаланса цитокинов в сторону резкого преобладания провоспалительного пула, вызывающего ряд симптомов эндотоксикоза, ПОН и «ранних» летальных исходов от ЭШ.

Результатом первичного повреждения иммунного ответа у пациентов с ОДП является развитие «иммунного паралича» за счет несостоятельности как неспецифического, так и клеточного и гуморального (в меньшей степени) звеньев иммунитета с наруше-

нием противоинфекционной защиты, а также с массивной аутоагрессией иммунной системы против собственных антигенов (поврежденных тканей и клеток – иммунцитов). Эти иммунопатологические нарушения усугубляются цитокин-опосредованным повреждением систем жизнеобеспечения организма (легких, миокарда, печени, почек, кишечника). В дальнейшем SIRS-индуцированное поражение кишечника приобретает большое самостоятельное значение, приводя к повышению *проницаемости кишечной стенки и транслокации микрофлоры с инфицированием очагов некроза в поджелудочной железе* и забрюшинной клетчатке (B. Ammori, 1999; R. Andersson, 1999; L. Chicalese, 2001; H. Hotz, 1999, et al.). Развитие гнойных осложнений (ГО) на фоне ИД путем транслокации микроорганизмов через кишечную стенку является правилом и наблюдается у 34-73% пациентов ОДП (B. Gloor, 1999-2001; M. Buchler, 2000; P. Gotzinger, 2000).

«Предоставленный самому себе» панкреатогенный ИД не склонен к самостоятельному купированию. Персистенции его при дальнейшем течении ОДП способствует ряд факторов:

- Белковый и энергетический дефицит вследствие недостаточного поступления субстратов энергетического и пластического метаболизма (вынужденное голодание, «острофазовый» катаболизм, синдром «окислительного стресса», характерный для ОДП).
- Ятрогения (эфферентная терапия, вынужденное применение иммуносупрессоров - цитостатиков, антибиотиков и гормонов).
- Закономерно возникающая в ответ на SIRS компенсаторная противовоспалительная реакция (Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome), для которой характерны преобладание цитокинов IL-4 и IL-10 при низких CD HLA-DR+CD14+, CD25, снижение выработки иммуноглобулинов и *массовый апоптоз* иммунцитов.

Таким образом, асептическая воспалительная реакция на очаги панкреонекроза является неполноценной и незавершенной. Проявляясь у пациентов на 2 неделе ОДП так наз. *перипанкреатическим инфльтратом* и резорбтивной лихорадкой, воспали-

тельная реакция протекает в условиях преобладания альтеративной фазы и редукции завершающих процессов пролиферации, в частности, созревания фибробластов (М. Ebert, 1999). Клинически это выражается в частом развитии гнойных осложнений и сепсиса при отсутствии параллелизма между общими и местными проявлениями воспаления (напр., развитие нагноения при невысокой лихорадке и лейкопении), отсутствием отграничения деструктивных очагов. Чаще всего развитие ГО (инфицированный панкреонекроз, гнойно-некротический паранекротит, гнойный оментобурсит и др.) наблюдается на 3-4 неделе ОДП, а генерализация инфекции (сепсис) – в конце 4- начале 5 недели заболевания. Как ни парадоксально, поздний ЭШ чаще наблюдается именно при анергическом течении ГО, чем при выраженном SIRS с его высокой провоспалительной цитокинемией, из чего напрашивается вывод, что развитие ЭШ определяется не столько цитокинемией как таковой, сколько **цитокиновым дисбалансом**.

Таким образом, ЭШ при ОДП отражает системный кризис иммунного ответа, касающийся глубинных основ функционирования иммунной системы. Именно сетевой принцип организации этой жизненно важной для организма системы лежит в основе «глобальности» развивающейся катастрофы, суть которой состоит в *отказе иммунного ответа в условиях суперантигенемии* с переключением его на эффекторное (шокогенное) звено. Последствием этой катастрофы у переживших ЭШ пациентов и является наблюдаемый у них иммунный паралич. Поэтому единственная эффективная стратегия у пациентов ОДП в постшоковом периоде заключается в *реставрации иммунной системы из руин*, в которых она лежит.

## 2. КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

Обычно при рассмотрении клинической картины и диагностики ЭШ принято выделять обратимый и необратимый его варианты. Однако, такой подход, будучи формально правильным, представляется для клинициста малополезным, так как суждение об обратимости или необратимости шока выносится фактически ретроспективно. При уже развившемся шоке судить о его исходе очень трудно; кроме расхожего мнения о большей опасности послеоперационного ЭШ по сравнению с интра- и дооперационным его вариантами, серьезных критериев прогнозирования исходов шока практически не существует.

По нашему мнению, объектом прогнозирования должен быть не собственно ЭШ, а *возможность его возникновения* у пациентов ОДП. К шоку следует относиться как к заведомо неблагоприятному исходу, направляя усилия клинициста на выявление симптомов той клинической ситуации, при которой развитие шока наиболее вероятно. Такими клиническими ситуациями для раннего ЭШ является *полиорганный недостаток* в ферментативной фазе панкреонекроза, а для позднего – гнойно-некротический парапанкреатит и/или *сепсис*.

### 2.1. РАННИЙ ЭНДОТОКСИНОВЫЙ ШОК

Ранний ЭШ развивается в ферментативной фазе тяжелого деструктивного панкреатита, т.е. в первые 5-7 суток от начала заболевания.

Тяжесть ОП оценивается при поступлении на основании:

- выявления и/или количественной оценки одного или нескольких *биохимических маркеров* тяжелого панкреатита;
- выявления прямых клинических признаков тяжелого панкреатита;
- количественной оценки имеющейся у пациента симптоматики с использованием одной из *критериальной систем*;
- *компьютерной томографии*, выполненной при поступлении пациента.

**Маркеры тяжелого панкреатита** могут быть как количественными (значимые изменения рутинных лабораторных показателей), так и качественными (определение в крови веществ, не обнаруживаемых в норме или при легком течении заболевания). Большинство маркеров предназначены не для диагностики ОП, а для оценки его тяжести, поэтому их определение актуально при уже имеющемся диагнозе. Основные из них следующие.

1. Гипоальбуминемия (J. Robert, 2002);
2. Абсолютная лимфопения, особенно за счет снижения содержания лимфоидных субпопуляций CD3 – CD4 (R. Pezzilli, 1995; P. Curley, 1998; наши данные);
3. Гипокальциемия;
4. Раннее увеличение концентрации С-реактивного белка (F. Curran, 2000);
5. Высокая активность фосфолипазы A2 в плазме крови, лимфе, моче и перитонеальном экссудате (A. Makela, 1997, 1999);
6. Высокая концентрация панкреатит-ассоциированного белка и прокарбоксипептидазы В (B. Rau, 1998);
7. Повышение активности плазменной эластазы и особенно эластазы нейтрофилов (J. Robert, 2002);
8. Повышение концентрации прекальцитонина (C. Muller и др., 2000, R. Pezzilli, 2000);
9. Гемоконцентрация: увеличение гематокрита (обычно > 44) и концентрации гемоглобина (A. Brown, 2001);
10. Повышение концентрации маркеров «окислительного стресса» (малонового диальдегида, карбониллов, диеновых конъюгатов) в сочетании с лактатемией, ацидозом, снижением  $pO_2$  и концентрации эндогенных витаминов С, А и Е (M. Bonham, 1999, F.M. Abu-Zidan, 2000, F. Curran, 2000);
11. Явления гемолиза, фибринолиза и «паралича коагуляции» сыворотки крови (В.Б. Красногов, 1994);
12. Появление в плазме крови метгемальбумина и фибронектина;
13. Увеличение концентрации сывороточных провоспалительных цитокинов, в основном IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL-18 и растворимых рецепторов к ним (A.C. Beaux, 1996, U. Wereszczynska-Siemiatkowska, 2002);

14. Повышение концентрации активатора трипсиногена в крови, моче и перитонеальном экссудате пациента в первые 1-3 суток заболевания (J. Mayer, B. Rau, 1999, C.A. Muller, 2000, J.P. Neoptolemos, 2000);

15. Наличие положительной реакции на сывороточный амилоид А – неспецифический маркер тяжелой травмы тканей и воспаления (J. Mayer и соавт., 2002);

16. Определение сывороточного пептида – активатора карбоксипептидазы В (R. Pezzilli, 2000);

17. «Гонконгские критерии» (D. Heath, 1995) – мочевины крови  $> 7,4$  ммоль/л плюс гипергликемия  $> 11$  ммоль/л (чувствительность 76%, специфичность 80%).

Подавляющее большинство маркеров тяжелого панкреатита присутствует во внутренней среде организма не изолированно, но в сочетании друг с другом.

Список маркеров тяжелого ОП постоянно расширяется, но возможность пользоваться ими в ургентных ситуациях остается низкой. К признакам, удачно сочетающимися значимость и доступность, относятся NN : 2 (лимфопения), 9 (сгущение крови, коррелирующее со степенью плазмопотери) и 11 (гемоллиз). Маркеры NN 5,6,7,16 и отчасти 12 обладают двойной ценностью: одновременно указывают на наличие у пациента ОП, причем именно тяжелого панкреонекроза. Наиболее высокая корреляция с вероятностью тяжелого панкреатита у маркеров N 1 (гипоальбуминемия), N4 (С-реактивный белок в первые 3 суток заболевания), N7 (эластаза нейтрофилов), N14 (активатор трипсиногена, первые 3 суток); и сочетания: «повышение С-реактивного белка + увеличение активности прекальцитонина (C.F. Muller, 2000). Наиболее «ранними», т.е. появляющимися в первые часы заболевания, маркерами, являются N14 (активатор трипсиногена) и N15 (сывороточный амилоид А). Практически все описанные маркеры являются «предсказателями» (predictors) тяжести ОП и вероятности ПОН, отчасти – летальности, но не гнойных осложнений и сепсиса (кроме, может быть, прекальцитонина и сывороточного амилоида А).

**Прямыми клиническими признаками** тяжелого деструктивно-го панкреатита являются *отек и экхимозы* в боковых отделах живота, реже в поясничных областях (симптом Холстеда). Признак характерен для наиболее тяжелых форм ОДП; чем раньше он выявляется, тем хуже прогноз. В его основе лежит отек и геморрагическое пропитывание не только забрюшинной, но и предбрюшинной жировой ткани боковых отделов живота. Как правило, симптом Холстеда сочетается с ранним *резким вздутием живота*, возникающим вследствие поражения клетчатки корня брыжейки тонкой кишки и мезоколон. На обзорной рентгенограмме живота при этом отмечается *симптом Гобье-Пчелиной*: лентообразное вздутие поперечно-ободочной кишки, соответствующее поперечной зоне перитонеального тимпанита в эпигастрии и подреберьях. Прогрессирующее увеличение размеров живота у пациентов ОДП описано под названием «*синдром брюшного отсека*» (abdominal compartment syndrome); его объективным признаком считается повышение давления в мочевом пузыре более 20 мм рт.ст. (G. Secelter, et al, 2002). Развитие синдрома «брюшного отсека» при ОДП свидетельствует о прогрессирующем панкреонекрозе, должно рассматриваться как плохой прогностический признак, и может являться показанием к лапаротомии, имеющей целью декомпрессию брюшной полости (G. Secelter et al, 2002; G. Rupelis et al, 2002).

Высокой и разносторонней ценностью обладает полученный с помощью лапароцентеза или лапароскопии **геморрагический перитонеальный экссудат**: при условии получения врачом дополнительной информации путем его комплексного анализа он одновременно указывает на свой источник (диагностика ОП) и свидетельствует о тяжести заболевания (прогноз ОП). Комплексное исследование ферментативного перитонеального экссудата может дать много полезной информации.

- Органолептика: для ОДП характерен именно *геморрагический* характер выпота, имеющего цвет от розового до вишневого, а в более поздние сроки – буро-коричневого. При прочих равных условиях ОДП тем тяжелее, чем темнее экссудат. Последний не имеет запаха и относительно прозрачен; наличие фибрина не характерно.

- При исследовании рН (в ургентных условиях – с помощью химической лакмусовой или рН-бумаги) панкреатогенный ферментативный эксудат имеет *щелочную* реакцию, что отличает его от большинства воспалительных выпотов. Напомним, что именно ПЖ является органом, в больших количествах (до 150 мэкв/л) производящим бикарбонат. Щелочная реакция характерна для эксудата, полученного в ранние сроки (первые 2 суток) ОДП.
- Главным доказательством ферментативной природы эксудата служит проявляемая им *высокая активность панкреатических ферментов* – амилазы, липазы, трипсина, а также кининов и провоспалительных цитокинов (Dugernier T. и др., 2000). Наличие ферментов в выпоте не патогномонично для ОП (может встречаться при перфорации дуоденальных язв, кист яичников, почечной недостаточности), но все же высокоспецифично и достоверно. Значения активности ферментов коррелируют не с тяжестью ОП, а со сроком от начала заболевания (обратная зависимость: чем раньше, тем ферментативная активность выше). Прямо зависят от тяжести заболевания *длительность* эксудации и ферментемии. Активность амилазы эксудата в любой временной точке всегда выше, чем плазмы крови.
- При микроскопическом исследовании эксудата обращает на себя внимание его *скудный клеточный состав*: имеются, в отличие от других эксудатов, лишь *единичные лейкоциты*. Другим признаком, выявляемым при микроскопии, служит *гемолиз эритроцитов*, выраженность которого коррелирует и с тяжестью ОДП, и со сроками заболевания.
- Признаком, отличающим ферментативный эксудат от трансудата, можно считать высокое ( $> 20\text{г/л}$ ) содержание в нем *белка*.
- Наконец, в отличие от эксудатов при других деструктивных заболеваниях (острого аппендицита, острой кишечной непроходимости, мезентериального тромбоза и др.), ферментативный панкреатогенный выпот содержит мало ( $< 10\text{ ммоль/л}$ ) *мочевины* и аммиака.

Потратив некоторое время на исследование полученного перитонеального экссудата, можно стать обладателем информации, имеющей тройную ценность: диагностическую (причина перитонита – ОП, операция не нужна), тактическую (признаки тяжелого ОДП – пациент должен лечиться в ОРИТ) и прогностическую (если выпот характерен для ранних сроков ОП, то заболевание может прогрессировать, показано лечение в «обрывающем» режиме).

Стремление к стандартизации диагностического процесса породило **многопараметрические системы** оценки тяжести ОП. В различных зарубежных клиниках пользуются как системами, специально разработанными для ОП, так и «неспецифическими», общереаниматологического профиля. В них прогнозируется, как правило, выраженность и тяжесть ПОН, а значит, вероятность развития шока как основного «исполнителя» летальных исходов.

Первая многопараметрическая система для выявления тяжелого ОП была создана Ranson в 1972 г. Методом дискриминантного анализа была определена корреляция 43 клинико-лабораторных параметров с исходом заболевания. В результате автором установлено 11 факторов риска (5 – при поступлении пациента и 6 – через 48 часов), причем наличие у пациента более 3 свидетельствовало о «потенциально тяжелом» ОП (при наличии 2 факторов и менее летальность не превышала 1%, при 3-4 – достигала 16%, при 5-6 – 40%, а при 7-8 – 100%). В 1982 г. Ranson модифицировал свою систему для дифференцированной оценки тяжести билиарного и небилиарного панкреатита (таблица 1).

Система Ranson широко используется в зарубежных клиниках, где считается «золотым стандартом» диагностики тяжелого ОП, но некоторые реаниматологи посчитали ее чересчур сложной. Поэтому на рубеже 70-80 гг. Imrie, а затем Glasgow создали упрощенные системы, состоящие не из 11, а всего из 8 критериев (таблица 2).

Более современной является система D. Chen (1991), в которой тяжелый ОП диагностируется при наличии шока, снижении концентрации альбумина плазмы  $< 30\text{г/л}$ , гипергликемии  $> 11\text{ ммоль/л}$  и снижении  $\text{pO}_2 < 8,6\text{ кПа}$ .

В некоторых клиниках для оценки тяжести ОП пользуются «неспецифическими» системами, пригодными для ранжирования

РАННИЕ ОБЪЕКТИВНЫЕ ПРИЗНАКИ ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА (Ranson J., 1974-1982)		
<b>При поступлении</b>	<b>Билиарный ОП</b>	<b>"Не билиарный" ОП</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст</li> <li>• Число лейкоцитов</li> <li>• Гликоза крови</li> <li>• ЛДГ</li> <li>• АсАт</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 70 лет</li> <li>&gt; 18000/<math>\text{mm}^3</math></li> <li>&gt; 220 мг/dl</li> <li>&gt; 400 ед/л</li> <li>&gt; 250 ед/л</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 55 лет</li> <li>&gt; 16000 <math>\text{mm}^3</math></li> <li>&gt; 200 мг/dl</li> <li>&gt; 350 ед/л</li> <li>&gt; 250 ед/л</li> </ul>
<b>В течение 48 ч</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рост концентрации мочевины в крови</li> <li>• <math>\text{pO}_2</math> артериальной крови</li> <li>• Кальций сыворотки</li> <li>• Снижение гематокрита</li> <li>• BE</li> <li>• Дефицит жидкости</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 2 мг/dl</li> <li>&lt; 60 ммHg</li> <li>&lt; 8 мг/dl</li> <li>&gt; 10%</li> <li>&gt; 5 ммол/л</li> <li>&gt; 4 л</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 5 мг/dl</li> <li>&lt; 60 ммHg</li> <li>&lt; 8 мг/dl</li> <li>&gt; 10%</li> <li>&gt; 4 ммол/л</li> <li>&gt; 6 л</li> </ul>

Табл. 2.  
Системы Imrie-Glasgow.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СИСТЕМЫ РАННИХ ПРИЗНАКОВ ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА		
<b>Imrie et al. (1978)</b>		<b>Glasgow System (revised), 1981</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст</li> <li>• Число лейкоцитов</li> <li>• Гликоза крови</li> <li>• ЛДГ</li> <li>• АсАт/АлАт</li> <li>• Мочевина в крови</li> <li>• <math>\text{pO}_2</math> артериальной крови</li> <li>• Кальций сыворотки</li> <li>• Альбумин сыворотки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 55 лет</li> <li>&gt; 15000/<math>\text{mm}^3</math></li> <li>&gt; 10 ммол/л при отсутствии сахарного диабета</li> <li>&gt; 600 iu/l</li> <li>&gt; 100 u/l</li> <li>&gt; 16 ммол/л не изменяется при в/в инфузии</li> <li>&lt; 60 мм Hg</li> <li>&lt; 2 ммол/л</li> <li>&lt; 32 г/л</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Число лейкоцитов</li> <li>Гликоза крови</li> <li>ЛДГ</li> <li>АсАт</li> <li>Мочевина крови</li> <li><math>\text{pO}_2</math> артериальной крови</li> <li>Кальций сыворотки</li> <li>Альбумин сыворотки</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 15000 <math>\text{mm}^3</math></li> <li>&gt; 10 ммол/л при отсутствии сахарного диабета</li> <li>&gt; 600 iu/l</li> <li>&gt; 200 u/l</li> <li>&gt; 16 ммол/л несмотря на в/в инфузии</li> <li>&lt; 60 мм Hg</li> <li>&lt; 2 ммол/л</li> <li>&lt; 32 г/л</li> </ul>

любых заболеваний и патологических состояний. Наиболее распространена среди них система APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), предложенная Knaus (1981). Протокол APACHE состоит из двух частей: степени тяжести состояния и оценки преморбидного статуса. Ранжирование 34 показателей по четырехбалльной шкале отражает выраженность нарушений 7 физиологических систем. Общий балл по APACHE коррелирует с летальностью: при его среднем значении 15-20 каждый дополнительный балл увеличивает вероятность летального исхода на 2%, а при балле > 31 летальность составляет 70%. Преморбидный статус пациента оценивается по четырем категориям (A-D) на основе частоты обращаемости в медицинские учреждения, ограничения трудоспособности, снижения качества жизни и т.п. Вероятность летального исхода при A и B – 1,2%, при C – 16,5%, при D – 25% (таблица 3).

Система SAPS (Simplified Acute Physiology Score) является упрощенной моделью системы APACHE. По SAPS тоже оцениваются нарушения функций основных систем организма, для чего используется 15 показателей. При результате оценки менее 4 баллов вероятность смерти равна нулю; при 5-6 баллах – 10%, а при значениях > 21 балла – 80% (таблица 4).

При использовании систем APACHE и SAPS для оценки тяжести ОП получены положительные результаты: их чувствительность при ОП составляет 70% и 66,7% соответственно, а специфичность – 79%. Однако, низкое положительное предсказанное значение ограничивает использование этих систем при ОП (J.E. Dominguez-Munoz, et al, 1993). В последние годы считается, что системы APACHE и RANSON обладают недостаточной прогностической ценностью по сравнению с сывороточными маркерами (J. Robert, 2002). По свежим данным P.G. Lankisch и соавт. (2002), чувствительность системы APACHE II в отношении ОП не превышает 36%, специфичность – 72%, положительная прогностическая ценность составляет 24%, а отрицательная прогностическая ценность – 82%, в связи с чем данная система отнюдь не должна считаться «золотым стандартом» оценки тяжести ОП при поступлении пациентов.

**СИСТЕМА АРАСНЕ II (общая сумма баллов A + Б + В)**

**А. Экстренная оценка физиологических функций**

Показатели	Баллы								
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
t°C	≥ 41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤ 29,9
АД сред. (мм.рт.ст.)	≥ 180	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
Пульс (в мин)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
ЧД (в мин)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Гематокрит (%)	≥ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Лейкоциты (тыс/мм <sup>3</sup> )	≥ 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Креатинин (мкмоль/л)	≥ 300	170-299	130-169		50-129		< 50		
Натрий (ммоль/л)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
Калий (ммоль/л)	≥ 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		< 2,5
РН артериальной крови	≥ 7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (бикарбонат) ммоль/л**	≥ 52	41-51,9		32-40,9	23-31,9		18-21,9	15-17,9	< 15
PaO <sub>2</sub> при FIO <sub>2</sub> < 50% (мм.рт.ст.)**					> 70	61-70		55-60	< 55
PaO <sub>2</sub> при FIO <sub>2</sub> > 50% (мм.рт.ст.)	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
Шкала Глазго	< 6	6-9	10-12		13-15				

*Примечание:* АД сред = ((сист. АД - диаст. АД) / 3) + диаст. АД; \*\* - SaO<sub>2</sub> - сатурация; \*\* учитывается при отсутствии данных газового состава арт. крови.

**Б. Оценка возраста**

Возраст, годы	Баллы
< 44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
> 75	6

**В. Влияние сопутствующих заболеваний (баллы добавляются в следующих случаях)**

♦ Цирроз печени, подтвержденный биопсией	
♦ ИБС. Стенокардия напряжения IV функциональный класс	
♦ Тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких	
♦ Хронический диализ	
♦ Иммунодефицит	
<i>При наличии какого-либо заболевания добавляют 2 балла терапевтическим или плановым хирургическим больным. 5 баллов добавляют в случае экстренного хирургического вмешательства</i>	

**Оценка тяжести комы по шкале Глазго**

Открытие глаз	Балл	Двигательная реакция	Балл	Речь	Балл
♦ Произвольное	4	♦ Выполняет команды	5	♦ Ориентированность полная	5
♦ На обращенную речь	3	♦ Целевая направленная на болевой раздражитель	5	♦ Спутанная	4
♦ На болевой стимул	2	♦ Нецелевая направленная на болевой раздражитель	4	♦ Непонятные слова	3
♦ Отсутствует	1	♦ Тоническое сгибание на болевой раздражитель	3	♦ Нецеленораздельные звуки	2
		♦ Тоническое разгибание на болевой раздражитель	2	♦ Отсутствует	1
		♦ Отсутствует	1		

## Экстренная оценка физиологических функций по системе SAPS

Показатели	Баллы									
	4	3	2	1	0	1	2	3	4	
Возраст (лет)					< 45	46-55	56-65	66-75	> 75	
Пульс (уд/мин)	≥ 190		150-189		80-149		55-79		≤ 55	
АД сред. (мм.рт.ст.)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49	
t°C	≥ 41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤ 29,9	
ЧД (в мин)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5	
Мочеотделение (мл / кг / час)						0,5-3,0		< 0,5		
Мочевина плазмы (ммоль/л)	≥ 55	36-54	29-35	7,5-28	3,5-7,4	< 3,5				
Гематокрит (%)	≥ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20	
ЛИИ (расч. ед.)	≥ 5,0	3,0-4,9		1,5-2,9	0,5-1,5	< 0,5				
Абс. лимфоцитоз (тыс/мм <sup>3</sup> )		> 5,0		3,1-5,0	1,0-3,0			0,5-0,9	< 0,5	
Сахар крови (ммоль/л)	≥ 44	27-33,9		14-26,9	3,9-13,9		2,8-3,9	1,6-2,7	< 1,6	
Натрий (ммоль/л)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110	
Калий (ммоль/л)	≥ 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5	
Баллы по шкале Глазго-кома					13-15	10-12	7-9	4-6	< 3	

Примечание: АД сред = ((сист. АД - диаст. АД) / 3) + диаст. АД;

ЛИИ (сокращенная формула) = сумма всех форм гранулоцитов / эозинофилы + базофилы + лимфоциты + моноциты

<b>SAPS (балл)</b>	<b>0-5</b>	<b>5-10</b>	<b>10-15</b>	<b>15-58</b>
<b>Вероятность летального исхода (%)</b>	<b>0</b>	<b>1-22</b>	<b>22-34</b>	<b>34-100</b>

Читатель может видеть, насколько описанные системы мало адаптированы к условиям отечественного здравоохранения. Считать баллы Ranson, APACHE или даже простенькой SAPS возможно в хорошо оснащенных столичных клиниках, тогда как в провинции и сегодня пользуются древним признаком тяжелого ОП – «к утру стало хуже».

Стремясь максимально упростить ситуацию оценки тяжести ОП в условиях дежурства по неотложной хирургии, где она является наиболее актуальной, мы выявили наиболее значимые и доступные симптомы путем анализа 550 историй болезни пациентов с тяжелым ОП. Критерии отбора клинического материала включали 2 условия: а) верификация тяжелого ОП и объема ПН во время оперативных вмешательств и/или аутопсий; и б) отсутствие раннего «обрывающего» лечения, способного изменить тяжесть заболевания и распространенность деструктивных изменений в ПЖ. При анализе ранней симптоматики выявилось 2 группы симптомов. Первая группа – это признаки, имеющие 95% корреляцию с тяжелым (крупноочаговым и тотально-субтотальным) «трехкомпонентным» панкреонекрозом; они были включены в список под названием «основных». Во вторую группу вошли те симптомы, которые указывали как на тяжелый, так и на среднетяжелый ОП в соотношении примерно 40% на 60%; они были включены в так наз. дополнительный список. В результате упрощенная схема стала содержать 2 списка признаков тяжелого панкреатита (таблица 5).

Табл.5.

СОБСТВЕННАЯ КРИТЕРИАЛЬНАЯ СИСТЕМА ОЦЕНКИ И  
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА  
(А.Д. Толстой, 1999 г.)

**ОСНОВНЫЕ ПРИЗНАКИ:**

1. Кожные симптомы (мраморность стоп, эххимозы брюшной стенки, цианоз).
2. Частота пульса  $> 120$  или  $< 70$ /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  $< 1,0 \times 10^9 / \text{л}$

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ:

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  $> 150 \text{ г/л}$ .
8. Лейкоцитоз  $> 14 \times 10^9 / \text{л}$ .
9. Гипергликемия  $> 9 \text{ ммоль/л}$ .
10. Билирубин крови  $> 25 \text{ мкмоль/л}$  при отсутствии ЖКБ.

Если у пациента ОП выявляется минимум 2 основные признака или 1 основной + 2 дополнительных, то у этого пациента с 95% вероятностью **имеется** (при исследовании  $> 24$  час от начала заболевания) или **развивается** (при исследовании  $< 24$  часов) **тяжелый ОДП** (в основе которого лежит крупноочаговый или тотально-субтотальный панкреонекроз). Если у пациента имеется меньшее число признаков, то у него имеется или развивается среднетяжелый ОДП (очаговый ПН). При отсутствии признаков из обоих списков – либо легкий ОП, либо другое заболевание.

Наиболее часто встречается такое сочетание клинических признаков, позволяющих быстро поставить диагноз тяжелого ОДП, как: «гиперемия лица + тахикардия (брадикардия хуже!) + геморрагический экссудат». Наиболее важными лабораторными показателями тяжести ОДП являются не лейкоцитоз и амилаза, а гемоглобин (гемоконцентрация) и сахар крови (гипергликемия).

Данная система является доступной для широкого круга стационаров, работающих в режиме неотложной хирургии. Практика показала ее высокую ценность в плане возможности не только

оценки тяжести ОП, но и прогнозирования ее у пациентов с короткими сроками заболевания (первые 12-24 часа, когда значения показателей тяжести являются динамичными и изменяются в сторону нарастания). Независимое исследование в клинике С.А. Афендулова (2002) подтвердило высокую (93,3-97,9%) чувствительность прогностических признаков, особенно при использовании видеолaparоскопической диагностики ОДП. Выявление достаточного числа признаков тяжелого панкреатита подтверждает его с 95% вероятностью и диктует помещение пациента в ОРИТ для проведения интенсивной терапии в «обрывающем» режиме.

**Компьютерная томография**, выполненная в разгаре ферментативной фазы ОП, т.е. в первые 5 суток заболевания, по своей ценности превышает УЗИ (Н. Manfredi, 2001). КТ приносит настолько важную информацию о наличии тяжелого панкреатита, что ее результаты позволили J. Ranson и E. Baltazar в 1982 г. сформировать еще одну шкалу тяжести ОП. Эта шкала основана именно на выраженности ФПП и включает 5 степеней тяжести, определяемой при КТ:

- А – нормальная (не увеличенная) ПЖ;
- В – увеличение ПЖ без вовлечения ППК;
- С – умеренное увеличение ПЖ с признаками ФПП;
- Д – одно парапанкреатическое скопление жидкости;
- Е – два и более экстрапанкреатических скоплений жидкости.

В группах А и В частота последующего нагноения была нулевой, в группе С – 11,8%, D – 16,7%, E – 60,9%. Таким образом, по шкале Ranson ОДП «начинается» со степени С, а тяжелый ОДП занимает группу E. Считается, что достоверность КТ-выявления панкреонекроза в ранней стадии ОДП достигает 73% (Poves I, и др., 2000). Вероятность летального исхода в группе E в 8 раз выше, чем в группах A-D, вероятность хирургического вмешательства – в 10 раз выше (E.J. Simchuk, 2000). По P.G. Lankish (1999), не объем ПН, а именно распространенность жидкостных скоплений («fluid collections»), выявленных при КТ, коррелирует с тяжестью ПОН, вероятностью ЭШ, и оказывает определяющее влияние на исход заболевания. Сочетание данных КТ с положительными «Гонконг-

скими критериями» (мочевина крови  $> 7,4$  ммоль/л + глюкоза крови  $> 11$  ммоль/л) предсказывает тяжелый ОДП более точно. Особенно ценным для прогнозирования тяжести панкреатита считается сочетание данных КТ и результатов определения концентрации сывороточного альбумина и С-реактивного белка. Тип КТ «Е» в сочетании со снижением концентрации альбумина практически в 100% означает наличие тяжелого ОДП (J. Robert, 2002) с весьма вероятным развитием шока.

Средний срок развития раннего ЭШ приходится на 3 сутки заболевания. Как правило, ранний ЭШ развивается при явлениях ферментемии и провоспалительной цитокинемии (гиперемия лица, беспокойство, одышка, олигурия, перитонит) и проявляется тремя группами признаков:

1. Тахикардией (ЧСС  $> 120$ ) или брадикардией (70), нередко с появлением экстрасистолии или пароксизмов мерцания предсердий ;
2. Прогрессирующей гипотонией, рефрактерной к стандартной инфузии кристаллоидов;
3. Признаками централизации кровообращения (холодные стопы, олигурия, мраморность и цианоз кожи) с последующей децентрализацией, резко снижающей обратимость шока.

## **2.2. ПОЗДНИЙ ЭНДОТОКСИНОВЫЙ ШОК**

Фоном для развития позднего ЭШ служит фаза *септической секвестрации* очагов некроза в поджелудочной железе (инфицированный панкреонекроз) и особенно в забрюшинной клетчатке (гнойно-некротический парапанкреатит). Примерно у трети пациентов в фазе септической секвестрации имеются проявления генерализованной инфекции – сепсиса. Поздний ЭШ при ОДП с полным основанием можно считать септическим.

Основным клиническим признаком фазы септической секвестрации у неоперированных пациентов является *перипанкреатический инфильтрат с отрицательной динамикой клинического течения*.

Отрицательная клиническая динамика проявляется в том, что инфильтрат становится более болезненным при пальпации и го-

рячим наощупь. Размеры его увеличиваются: либо он начинает выбухать кпереди (гнойный оментобурсит), либо распространяться на мезогастрии, фланги живота, поясничные области (парапанкреатит с затеками). При формировании гнойного оментобурсита границы инфильтрата становятся более четкими, а при пальпации можно выявить симптом флюктуации. При распространении по забрюшинной клетчатке границы инфильтрата остаются нечеткими, он как бы «теряется» в клетчаточных областях. Структура нагноившегося инфильтрата при пальпации представляется неоднородной, с участками размягчения. При поражении заднего паранефрия наблюдается *отек поясничной области*.

Как правило, появляются или прогрессируют *симптомы сдавления* окружающих органов – тупые распирающие боли, тошнота и рвота, реже желтуха (абсцессы в зоне головки ПЖ). При поражении клетчатки в области хвоста ПЖ частым признаком является левосторонний *выпотной плеврит*; в отличие от ферментативного, плевральный экссудат носит серозно-фибринозный характер и проявляет нормальную или слабо повышенную активность амилазы. При гнойном поражении клетчатки параколон наблюдается *синдром раздраженной кишки* (периодические боли, жидкий стул со слизью). Если развивается *гнойный псоит*, то налицо типичный рсоас-симптом (согнутая с тазобедренном и коленном суставах нижняя конечность на стороне поражения, разгибание которой вызывает боль).

Минимально достаточный объем информации для диагностики фазы септической секвестрации включает констатацию отрицательной динамики не только местных признаков (инфильтрата), но и **общего компонента** воспалительной реакции – ССВО. При «классическом» развитии ГНПП отмечаются следующие симптомы:

- прогрессирующее ухудшение самочувствия, прежде всего расстройства сна и аппетита; по А.В. Пугаеву (1999), для ГНПП характерен «прерывистый сон с неприятными сновидениями»;
- некупирующиеся симптомы сдавления окружающих ПЖ органов, «стойкий гастростаз» по А.В. Пугаеву;

- фебрильная лихорадка с ознобами;
- нарастающий лейкоцитоз с появлением сдвига формулы влево > 10% незрелых форм;
- токсическая анемия;
- нарастание концентраций в плазме крови белков «острой фазы» (фибриноген, С-реактивный белок);
- у ранее оперированных пациентов – появление гноя, иногда с крошковидными секвестрами, из дренажей.

У подавляющего большинства пациентов ОДП (80-90%) развитие фазы септической секвестрации приходится на *конец 2 – начало 3 недели* заболевания. Поэтому в более ранние сроки (5-10 сутки) не стоит спешить с диагнозом даже при формальном наличии общих и местных признаков воспаления (лихорадка, болезненный инфильтрат). Для диагноза более ценны не мгновенные значения показателей воспаления, но их *динамика*, на изучение которой и отводится вторая неделя ОДП, т.е. реактивная фаза заболевания.

Исключением из этого правила является особая форма ОДП – так наз. молниеносный, или фулминантный, панкреатит (старое название – «апоплексия поджелудочной железы»), в основе которого лежит массивный субтотальный панкреонекроз. На эту форму приходится 0,5-1% от общего числа пациентов ОП, и 5-8% от числа пациентов с ОДП. В зарубежной литературе (R. Isenmann, V. Rau, H.G. Berger, 2001, et al.) эта форма обозначается как ESAP (Early Severe Acute Pancreatitis) и характеризуется рано развивающейся и быстро прогрессирующей ПОН со склонностью к ЭШ. Большинство пациентов с ESAP погибают от раннего ЭШ, но при рано начатом интенсивном лечении стадию ферментативного токсикоза удается купировать, после чего, без всякого «светлого промежутка» (характерного для других форм ОДП) наступает *вторая волна токсикоза*, пик которой приходится на 6-8 сутки заболевания. Вновь прогрессируют проявления ПОН и создается реальная возможность развития ЭШ, являющегося причиной смерти пациентов, причем во время аутопсий, как правило, выявляется *массивный парпанкреатит* в стадии начинающегося расплавления

ния, который и служит источником и причиной убийственной второй волны токсикоза. Такой вариант парапанкреатита - уже не ферментативного (пик ферментемии в эти сроки уже позади), но еще не гнойного (в большинстве наблюдений посевы из забрюшинной клетчатки при ESAP стерильны) – можно считать промежуточным, переходным, а сопровождающую его тяжелую интоксикацию – по природе своей *тканевой*. Субстраты «тканевого» токсикоза в настоящее время нельзя считать достаточно изученными.

Вероятность позднего ЭШ более всего зависит от ряда факторов, главными из которых являются следующие:

- Наличие или отсутствие генерализации инфекции (сепсиса);
- Распространенность гнойного процесса;
- Объем, характер и число saniрующих хирургических вмешательств – «темп» санации.

Новые *критерии сепсиса*, принятые в 1991 г. на Чикагской согласительной конференции Американского общества торакальных врачей и Общества медицины критических состояний (R. Bone, et al., 1992), предполагают выделение трех клинических форм: «сепсис», «тяжелый сепсис» и «септический шок». Центральным звеном в определении сепсиса служит SIRS:

- Температура тела более 38° или менее 36°;
- ЧСС > 90;
- Частота дыханий > 20 в мин., или  $РсO_2 < 32$  мм рт.ст.;
- Лейкоцитоз более  $12 \times 10^9$ /л, или менее  $4 \times 10^9$ /л, или доля незрелых форм > 10%.

Два или более признаков SIRS плюс наличие доказанного инфекционного очага позволяют, согласно критериям Чикагского протокола, ставить пациенту диагноз «сепсис». Сепсис с наличием ПОН (при недостаточности 2 и более органов и систем) носит название «тяжелый сепсис», а *тяжелый сепсис с нестабильной гемодинамикой* – «септический шок».

Критериальное определение панкреатогенного сепсиса имеет ряд особенностей. У большинства пациентов ОДП с самого начала заболевания уже имеется в наличии 3-4 признака SIRS плюс «инфекционный очаг» – кишечник, именно который, по совре-

менным представлениям, служит основным источником инфицирования интра- и экстрапанкреатических очагов некроза. Таким образом, следуя букве Чикагского протокола, клиницист обязан считать большинство пациентов ОДП септическими больными уже в ферментативной фазе. Формально септическими являются все пациенты (кроме реагирующих по анергическому типу) с инфильтративно-некротическим панкреатитом и уж тем более с ГНПП. По сути дела, Чикагский протокол ставит знак равенства между понятиями «острый деструктивный панкреатит» и «сепсис». В результате этого происходит: а) экспансия семантического поля «сепсис» на смежные смысловые области; б) затушевывание актуальной проблемы генерализованной хирургической инфекции, т.е. истинного сепсиса; в) ложное снижение летальности от сепсиса вследствие «разбавления» клинического материала искусственно причисленным к этому понятию контингентом нетяжелых больных.

Следует также учитывать, что ССВО (SIRS) носит неспецифический характер и представляет собой типовой патологический синдром (П.И. Миронов и В.А. Руднов, 1999). Ни SIRS, ни ПОН не суть прерогативы инфекции: в ферментативной фазе ОДП они являются асептическими «масками» сепсиса. Ранние проявления тяжелого панкреатита просто похожи на проявления сепсиса, но таковыми отнюдь не являются даже формально: ведь, согласно Чикагскому протоколу, в определении сепсиса, кроме SIRS и ПОН, присутствует понятие «инфекционного очага», без которого сепсиса нет.

Благодаря расширительному толкованию «сепсиса», хирурги и реаниматологи ориентируются при ОДП на раннее применение мощных антибиотиков, тогда как истинной задачей лечения в его ранней фазе является «обрыв» заболевания, достигаемый комплексной афферентно-эфферентной терапией, до завершения которой антибиотикам места нет. Да и в последующих фазах ОДП (реактивной и гнойной) место антибиотиков значительно скромнее, чем оно представляется с «Чикагских» позиций: целая серия исследований, часть из которых описана в предыдущих главах, свидетельствует о безусловном приоритете иммуноориентирован-

ной, т.е. патогенетической, терапии перед традиционной химиотерапией с помощью антибиотиков, которую следует считать этиотропной. По В.А. Руднову (2000), создание новых поколений высокоактивных антибиотиков *не сопровождается* заметным снижением летальности от тяжелого сепсиса и септического шока.

Стратегия системной химиотерапии переживает трудности, на некоторых «участках фронта» достигающие степени кризиса. Эффективность антибиотиков резко снижается, если тяжесть септических больных превышает 20 баллов шкалы APACHE. При Грам (-) сепсисе одним из эффектов системной антибиотикотерапии может явиться усиление токсикоза вследствие лизиса бактерий и делиберации эндотоксинов (В.А. Руднов, 2000). Но основная проблема на пути современной доктрины эрадикации возбудителей сепсиса – это проблема *мультирезистентности микроорганизмов*.

К современным принципам борьбы с мультирезистентностью микроорганизмов следует отнести: а) ограничение использования антибиотиков (запрет профилактического лечения, документированный диагноз инфекции, формуляр лечения); б) циклическую ротацию антибиотиков, особенно в ОРИТ; в) деэскалационную терапию (к трем главным заболеваниям, требующим деэскалационной терапии, относятся: ОДП, тяжелый сепсис и ИВЛ-ассоциированная пневмония в ОРИТ), и г) профилактические мероприятия (санация персонала, помещений, расходных материалов, инструментария и т.п.). Однако, реальное соблюдение этих принципов предполагает огромные затраты, которые немедленно не окупаются (что выводит их за пределы приоритетов, востребуемых современным здравоохранением).

Абсолютизация новых критериев сепсиса при лечении ОДП может быть вредной (затруднения дифференциальной диагностики у пациентов с сепсисом и с локальным брюшинным воспалением, нуждающихся в различных лечебных подходах). Более того, истинный панкреатогенный сепсис, как правило, развивается *без проявлений SIRS*, но на фоне CARS-синдрома: ведь весь SIRS «сгорел» еще в асептической фазе ОДП! Панкреатогенный сепсис имеет мало релевантных диагностических ориентиров в Чикагском протоколе.

Отечественная традиция критериального определения сепсиса как **генерализованной инфекции** (буквально «сепсис» по латыни означает «гнилокровие») представляется лучше аргументированной и более приспособленной к практическим клиническим нуждам, в частности, и при лечении пациентов с ОДП.

Представления отечественных ученых (И.В. Давыдовский, В.Г. Бочоришвили и др.) о хирургическом сепсисе предполагают выявление следующих особенностей клинического течения заболевания:

- множественность гнойно-воспалительных очагов;
- гематогенный характер развития инфекции;
- положительная гемокультура (около 60% наблюдений сепсиса у пациентов ОДП);
- реакция паренхиматозных органов (напр., селезенки) на системный воспалительный процесс;
- развитие на фоне прогрессирующего иммунодефицита, дисметаболического синдрома и кахексии.

Приемлемое определение, сочетающее в себе достоинства как отечественных, так и зарубежных критериев сепсиса, представлено в монографии М.В. Гринева (2001):

*Сепсис – это неспецифическое инфекционное заболевание, характеризующееся синдромом системного ответа на воспаление, возникающим в условиях постоянного или периодического поступления из очага инфекции в циркулирующую кровь микроорганизмов и их токсинов и приводящим к развитию инфекционной ПОН вследствие неспособности иммунных сил организма к локализации инфекции.*

Важные уточняющие замечания содержатся и в обзоре В.А. Руднова с соавт. (2000). Авторы считают более корректным считать «Чикагский сепсис» (SIRS + очаг микробного воспаления) как «инфекционный ССВО», тогда как для истинного сепсиса предлагается минимум 3 критерия: а) инфекционный очаг; б) ССВО; и в) наличие ПОН или пиемических очагов гематогенного происхождения. Данное определение сепсиса содержит важный критерий генерализации инфекции и приближается к определению «тяжелого сепсиса» или «сепсис-синдрома» по критериям Чикаго-92. Со-

глашение между отечественными и зарубежными критериями сепсиса, вероятно, возможно лишь на подобных компромиссных позициях.

Тяжелый сепсис, т.е. сепсис с проявлениями ПОН, в зарубежных ОРИТ обычно оценивается по шкалам APACHE, SAPS или SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment), принятой в 1994 г. По шкале SOFA ранжируются значения таких показателей, как  $\text{PaO}_2$ , среднее АД, потребность в вазопрессорах; содержание тромбоцитов, билирубина и креатинина крови, а также диурез и степень комы по Глазго. Как видно, эту шкалу нельзя отнести исключительно к сепсису: исследуемые в системе SOFA критерии могут характеризовать выраженность ПОН любого происхождения (постшоковый период травматической и ожоговой болезни, экзотоксикозы, анафилактический шок, перитонит, ОДП в асептической фазе, и проч.). Значения тяжести ПОН, характерные для тяжелого (т.е. «истинного») сепсиса, достигают 10-15 баллов SAPS и 7-10 баллов SOFA, что соответствует ожидаемой по этим шкалам летальности в пределах 41-63% (Е.Б. Гельфанд с соавт., 2000). По данным этих же авторов, «балльность» септического шока по SOFA (в среднем, 8,2 балла) практически не отличается от таковой при тяжелом сепсисе (в среднем, 8,9 баллов), а по шкале SAPS достигает 17,6 баллов, что также не представляет достоверных различий в ожидаемой летальности.

Собственный клинический материал включает 52 наблюдения позднего ЭШ ОДП (9% от числа этих пациентов), причем у 39 из 52 пациентов имелся тяжелый сепсис (у 12 – грамположительный, у 18 – грамотрицательный, у 8 – смешанный). Средняя тяжесть сепсиса составила 14,5 баллов SAPS (10,8 баллов SOFA). Доля среднетяжелого ОДП в развитии сепсиса (29%) была в 2,5 раза меньше, чем доля тяжелого (71%) панкреатита. Доля абдоминальных нагноений высокой распространенности в генезе сепсиса и шока также была большей (60%), чем доля ограниченных нагноений (40%).

Катамнестически только у 7 из 48 пациентов (15%) с сепсисом лечебный комплекс в ферментативной, реактивной и гнойной фазах заболевания проводился в полном объеме. У 85% пациен-

тов развитие сепсиса можно было связать с определенными *дефектами лечения*: поздно начатой и/или маломощной терапией; отказом от применения адекватных лекарственных средств ( в частности, иммунотропных); длительным назначением голодной диеты при отсутствии нутритивной поддержки; запоздалой или неадекватной санацией гнойно-некротических забрюшинных очагов, и др. Таким образом, одним из условий развития сепсиса и септического шока при ОДП служит *частичная эффективность* применявшегося лечения (полная эффективность его ведет к выздоровлению, а отсутствие ее – к смерти от других осложнений ОДП).

Вероятность развития септического шока зависит и от «темпа» хирургической санации забрюшинного нагноения, причем зависимость эта не является ни линейной, ни однозначной.

С одной стороны, частота развития сепсиса (следовательно, и септического шока) нарастает с увеличением числа санационных процедур N (этапов санации). Так, сепсис, развившийся после одномоментной санации, является казуистикой (2% от числа пациентов с ГО ОДП), тогда как при двухмоментной санации частота сепсиса достигает 25% при ограниченных нагноениях и 14% - при распространенных; при N= 3 этот показатель соответственно достигает 32% и 37%, а при N > 3 – 42% и 44%. Таким образом, около половины случаев сепсиса приходится на многоэтапные санации, при которых число оперативных вмешательств превышает 3. Данный тезис хорошо соотносится с исследованиями зарубежных авторов, согласно которым повторные операции у пациентов с абдоминальным сепсисом опасны, так как часто вызывают критическую гипотензию, предположительно коррелирующую с гиперпродукцией ИЛ-6 – цитокина, закономерно продуцируемого иммунocyтaми в течение хирургического вмешательства (Т. Sautner, P. Hotzinger, 1997).

С другой стороны, шокогенность хирургической санации, независимо от наличия или отсутствия сепсиса, зависит и от распространенности деструктивного очага. При этом вероятность развития септического шока прямо пропорциональна травматичности оперативного вмешательства. При прочих равных услови-

## Глава II

ях санация ограниченных гнойников сопровождается шоком (3 из 21 пациентов, 14%) в 3 раза реже, чем распространенных (16 из 31, т.е. 52%).

### **3. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОТОКСИНОВОГО ШОКА**

Результаты лечения панкреатогенного ЭШ не могут считаться удовлетворительными. Для их оценки имеют значение 2 различных показателя: а) летальность непосредственно от шока; и б) летальность в группе пациентов, у которых в течение ОДП был зарегистрирован один из вышеописанных (или оба вида) шока. Эти клинические группы не совпадают.

Непосредственная летальность от шока на нашем клиническом материале составила 65% (умерло 64 из 98 пациентов с ЭШ). При этом поздний ЭШ следует считать более опасным для жизни (умерло 37 из 52 пациентов, т.е. 71%), чем ранний, от которого умерло 27 из 46 (52%). Несмотря на успешное купирование проявлений раннего шока у 19 пациентов, 7 из них скончались впоследствии от гнойных осложнений, в том числе 3 из 7 – при явлениях позднего ЭШ. Таким образом, летальность в группе пациентов ОДП, перенесших шок (72%), всегда больше показателя непосредственной летальности от шока (65%), и много больше показателя летальности среди пациентов ОДП без развития шока (22%). Последний с полным основанием можно считать прогностически неблагоприятным критерием при наличии у пациента острого панкреатита.

#### **3.1. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАННЕГО ШОКА**

Залогом эффективной профилактики раннего ЭШ служит полноценное использование комплекса интенсивной терапии тяжелого ОДП, состоящего из афферентного и эфферентного блоков, (см. таблицу 6):

При тяжелом панкреатите, в основе которого лежит распространенный панкреонекроз, эффективен только весь описанный выше лечебный комплекс в целом. Будучи примененной достаточно рано (первые 12-24 часа от момента начала заболевания), интенсивная афферентно-эфферентная терапия обладает *обрывающим эффектом* (прекращение или резкое ограничение панкреонекроза). Если лечебный комплекс по различным причинам

Основные компоненты интенсивной терапии  
тяжелого острого панкреатита

Компоненты лечебного комплекса	Достигаемая цель	Применяемые средства
АФФЕРЕНТНЫЙ БЛОК	Антисекреция поджелудочной железы (функциональный покой)	Препараты октреотида, цитостатики, даларгин, H2-блокаторы
	Обеспечение системной и регионарной микроциркуляции	Гепарины, сулодексид, реополиглюкин, рефортан и проч.
	Цитокиновая блокада	Антиферменты
	Купирование «окислительного стресса» и гистопротекция поджелудочной железы	Антигипоксантаы, антиоксиданты (аскорбиновая кислота, токоферол, мексидол, олифен и др.)
	Возмещение водно- электролитных, белковых и метаболических потерь	Инфузионно-трансфузионная программа, энтеральная поддержка
ЭФФЕРЕНТНЫЙ БЛОК	Нехирургическая детоксикация	Форсированный диурез, энтеросорбция, плазмаферез, гемофилтрация
	Хирургическая детоксикация	Удаление токсичных экссудатов (перитонеального, ретроперитонеального, плеврального)

начат в более поздние сроки (2-3 сутки ОДП), когда панкреонекроз уже сформировался, то целью лечения служит детоксикация, коррекция ПОН и профилактика ЭШ. Акцент в этих случаях делается не на антисекреторную, а на *антицитокиновую терапию*, представленную в таблице пунктом «цитокиновая блокада» (афферентный компонент) и «лечебный плазмаферез» (эфферентный компонент).

Принципы антицитокиновой стратегии являются залогом успешной профилактики раннего ЭШ при ОДП и реализуются в следующих основных лечебных методиках.

**Специфическая антицитокиновая терапия** – моноклональные антитела к TNF $\alpha$  и другим представителям провоспалительных цитокинов. Методика полностью не разработана, является весьма дорогой и малодоступной. Эффективность моноклональных антител, растворимых рецепторов к цитокинам, посттранскрипционной блокады их синтеза моноцитами, изъятия ответственных генов и др. специфических антицитокиновых процедур доказана только в эксперименте (J. Norman, 1996; J. Schilmerich, 1996; W. Denham, 1997, et al).

**Эфферентные процедуры.** Наиболее эффективными методами экстракорпоральной элиминации цитокинов при угрозе шока считаются: **гемосорбция** (С.Г. Дубченко, 1999; В.В. Чаленко, 2002), **продолжительная гемофильтрация** (H. Wang, 2003) и **лечебный плазмаферез** (J. Schmidt, 2000). При уже развившемся шоке наиболее предпочтительной и наименее травматичной для пациента, находящегося в критическом состоянии, является высокообъемная гемофильтрация – чисто эфферентная методика, в отличие от плазмафереза, особенно выполняемого во фракционном (центрифужном) режиме.

По В.В. Чаленко с соавт. (2002), в зависимости от технологии, различают следующие варианты ЛПФ: седиментационный («отстаивание» крови), центрифужный (при нем отделение плазмы происходит при вращении контейнера на центрифуге), проточно-центрифужный (разделение происходит в специальном роторе), мембранно-фильтрационный (фильтрация плазмы через мембрану специальных плазмодифльтров) и комбинированный центри-

фужно-фильтрационный. Современные аппараты для непрерывного ЛПФ обычно имеют несколько перистальтических насосов, работа которых синхронизируется встроенным процессором.

Не следует ограничивать представление о методе плазмафереза как о простом освобождении организма от токсичной плазмы. Кроме лежащего на поверхности эфферентного эффекта, он обладает свойством *воздействия на источник* токсикоза, прежде всего на ПЖ и вторичные депо токсинов – эксудаты – «стартер и генератор» токсикоза. Именно поэтому плазмаферез, особенно фракционный, можно считать одним из немногих эффективных методов лечения тяжелого панкреатита.

По законам химической кинетики, удаление вещества из раствора сопровождается нелинейным снижением его концентрации, графически выражаемым гиперболической кривой (В.В. Чаленко и Д.В. Попов, 2002, с. 201-203). Для оценки «мощности» СЛПФ как эфферентной методики в динамике были проанализированы концентрации СМ на длинах волн 254 и 280 нм у 56 пациентов ОДП, которым произведено 83 сеанса плазмафереза (16 процедур проведены пациентам со среднетяжелым ОДП, а 67 – с тяжелым). Исследованы исходные значения СМ, концентрации СМ при первой, второй и третьей эксфузии крови, а также непосредственно после сеанса и на следующие сутки.

В большинстве наблюдений (77% для длины волны 254 нм и 68% - для 280 нм) динамика концентраций СМ представляла собой *двухфазную кривую* с первоначальным подъемом концентрации СМ и последующим ее снижением. Максимальный подъем наблюдался в 30% наблюдений во время 2 эксфузии, в 45% - во время 3 эксфузии, и в 25% - непосредственно после завершения ЛПФ. Средняя величина этого подъема концентраций СМ составила 51% исходных значений для длины волны 254 нм, и 27% - для длины 280 нм. В подгруппе пациентов с тяжелым ОДП средние значения подъема (соответственно 36% и 19% от исходных) оказались несколько большими, чем при среднетяжелом ОДП (29% и 14%), но без достоверных различий. Отсутствие подъема концентраций СМ (монотонное снижение без двухфазности) зарегистрировано для 254 и 280 нм соответственно лишь в 23% и 32% СЛПФ.

Таким образом, в течение плазмафереза часть токсинов сред-немолекулярной природы, особенно определяемые на длине волны 254 нм, поступают в кровь из ПЖ и вторичных депо (экссудаты). Удаление части плазмы приводит к перемещению жидкостных секторов из сформировавшейся при ОДП системы «плазма – экссудат» в обратном направлении – «экссудат – плазма». Возникает жидкостный градиент, направленный противоположно по отношению к процессу эксудации – *инсудация*, или обратное всасывание экссудата. Процесс инсудации неминуемо сопровождается *выбросом* части токсинов в кровь, чем и объясняется подъем концентрации СМ в течение и после ЛПФ. Значительный «выброс» при активном, форсированном проведении фракционного плазмафереза у пациента при угрозе шока или при его наличии может быть опасным или даже фатальным.

Применение **антиферментов** типа контрикала для профилактики ЭШ не только обосновано, но и необходимо. Действующее вещество антипротеаз – апротинин – обладает мощным антици-токиновым эффектом, образуя с активными пептидами неактивные комплексы, выводящиеся в дальнейшем с мочой. Поэтому лучше проводить цитокиновую блокаду с помощью антиферментов перед непосредственно эфферентной процедурой (гемофилтрация, плазмаферез) и потенцировать ее эффект дегидратацией в режиме форсированного диуреза.

При развитии раннего ЭШ у пациента ОДП необходимо иметь в виду следующее.

1. Если шок развился у нелеченного пациента (например, при поступлении в поздние сроки заболевания ОДП), то основным приоритетом лечения должна быть так наз. «fluid resuscitation» – инфузионная программа, направленная на устранение системной гипоперфузии, включающая как возмещение белково-электролитных потерь, так и реологически активный компонент. Такая программа дополняется введением вазопрессоров в небольших, так называемых «почечных» дозировках с переходом на прессорные дозы адреномиметиков лишь при прогрессировании гемодинамической нестабильности. Эфферентный компонент лечения реализуется путем форсирования диуреза.

2. Если же ранний шок развивается у «леченного» пациента, то следует признать данный вариант ОДП весьма тяжелым, развитие заболевания – быстро прогрессирующим, а уже примененное лечение – неадекватным. Необходима респираторная и прессорная поддержка в сочетании с инфузией белков и с высокодозной терапией антиферментами. Для получения значимого антицитокинового эффекта при шоке необходимо высокодозное введение препарата (не менее 200000 ЕД, или 20 ампул контрикала), причем не только внутривенно, но и трансортально, в спланхический регион, через предварительно установленный в брюшной аорте катетер, проведенный ретроградно через *a. femoralis*. Стремиться во что бы то ни стало катетеризировать именно чревный ствол при ОДП не нужно, так как при ПОН и шоке регионарная медикаментозная перфузия является предпочтительней высокоселективной.

В любом случае, после стабилизации гемодинамики у пациентов, перенесших ранний ЭШ, необходимо ставить вопрос об экстракорпоральной детоксикации. Методом выбора здесь служит плазмаферез (лишь при выраженном респираторном дистресс-синдроме в сочетании с почечным блоком и недостаточностью кровообращения предпочтительнее гемофильтрация). Требования к режиму плазмафереза при угрозе шока должны быть весьма строгими:

- мембранный вариант процедуры;
- небольшие (8-10 мл/кг массы тела) эксфузируемой за сеанс плазмы;
- «мягкий» темп эксфузии (200-300 мл/час);
- восполнение плазмопотери «капля за каплю»;
- параллельная инфузия антиферментов (контрикал, гордокс).

Ныне существует ряд новых антиферментных препаратов, в том числе и с другими полезными эффектами (например, антиоксидантным) – *габексат мезилат* («агент FOY»), *нафамостат* и др. Хотя эти препараты не являются «панацеей» от ОДП, что доказано рандомизированными исследованиями с плацебо, редуцировавшими ажитацию, сопровождавшую их появление (M. Buchler, 1993), но они обладают несомненным противошоковым эффектом в отношении раннего ЭШ (G.P. Novelli et al, 1993, 1995).

### **3.2. ПРОФИЛАКТИКА ПОЗДНЕГО (СЕПТИЧЕСКОГО) ШОКА**

Профилактика шока при уже имеющемся нагноении в зоне поджелудочной железы, на 3 и более неделе ОДП, может достигаться как хирургическими, так и медикаментозными методами.

#### **3.2.1. Хирургическая профилактика**

Выше было показано, что одномоментная санация при небольших нагноениях сопровождается наименьшей частотой сепсиса и поэтому является предпочтительной, тогда как при массивной забрюшинной деструкции она является высоко шокогенной и требует расчленения хирургического пособия на несколько этапов. С увеличением же их числа  $N$ , особенно более 3, значительно возрастает частота сепсиса, при котором вероятность шока опять же увеличивается на порядок (Т. Sautner, 1997, et al.). Клинически значимую для хирурга и реаниматолога область наиболее низкой вероятности шока можно определить следующим образом:

1. Низкотравматичная санация, оптимальное  $N=1$ :
  - 1.1. Небольшие (до 100 мл) одиночные гнойно-секвестральные абсцессы;
  - 1.2. Одиночные жидкостные (без секвестров) гнойники любого объема.
2. Среднетравматичная санация, оптимальное  $N=1-2$ :
  - 2.1. Секвестральные абсцессы и флегмоны парапанкреатической клетчатки общим объемом 100-500 мл;
  - 2.2. Множественные жидкостные гнойники;
  - 2.3. Сочетание жидкостных и секвестральных гнойников парапанкреатической клетчатки;
  - 2.4. Гнойно-некротический затек в соседнюю клетчаточную область (паранефрий, мезоколон, подпеченочные и поддиафрагмальные пространства).
3. Высокотравматичная санация, оптимальное  $N=3$ :
  - 3.1. Гнойно-некротическое поражение отдаленных от поджелудочной железы клетчаточных областей (параколон, подвздошные ямки, тазовая клетчатка и т.п.);
  - 3.2. Прорыв гноя из забрюшинной клетчатки в брюшную полость с развитием разлитого гнойного перитонита;

### 3.3. Любая распространенность и локализация нагноений у пациентов в критическом состоянии (тяжелый сепсис с ПОН, декомпенсация сопутствующих заболеваний).

При гнойниках, поддающихся санации низкой травматичности, вариант хирургической методики не имеет большого значения. Напротив, при необходимости высокотравматичной санации (а у пожилых и истощенных пациентов – и среднетравматичной), профилактика весьма вероятного септического шока заключается в вынужденном **расчленении санации на несколько этапов** и в применении **минимально инвазивных хирургических методик**. К ним относятся:

- Эхоконтролируемые пункции и чрескожное дренирование гнойников;
- Мини-лапаротомии по Прудкову;
- Лапароскопически контролируемые санации.

Залогом успешной профилактики интра- и послеоперационного септического шока при ОДП служит оптимальное сочетание высокой эффективности и низкой травматичности хирургических вмешательств, для чего в каждом индивидуальном случае возможно сочетание традиционных и малоинвазивных методов санации (маневр методиками). Примерные варианты маневра могут быть такими:

1. **Одиночный парапанкреатический абсцесс** возникает у ранее оперированного по «открытому типу» (т.е. с ранним раскрытием парапанкреатической клетчатки) пациента с ОДП. В таком случае санация может быть проведена через операционную рану, без релапаротомии. Верификация и раскрытие гнойника *ad oculum* достигается введением в рану осветительных приборов – ларингоскопа с интубационной трубкой, лапароскопа или детского фиброгастроуденоскопа. Гной эвакуируется, секвестры удаляются под контролем глаза, устанавливаются дополнительные дренажи и/или тампоны.

2. В клинической картине преобладает **гнойный оментобурсит**. Производится УЗ-контролируемая пункция гнойника, эвакуация гноя и установка дренажа с последующим промыванием гнойной полости, объем которой и процесс санации контролируется с помощью серийной фистулографии и/или УЗИ. При отсут-

ствии секвестров в дренированной полости она быстро санируется и заживает, тогда как при их наличии через 1-2 недели выполняется нетравматичная мини-лапаротомия с ручной санацией и некросеквестрэктомией. При распространенном нагноении может быть выполнена вторая минилапаротомия либо широкая традиционная лапаротомия.

3. Запущенный распространенный **гнойно-некротический парапанкреатит**, тяжелая интоксикация. Одномоментная санация очень опасна (запрограммированный шок). Хирургическое лечение целесообразно начать с УЗ-контролируемого входа в брюшинное пространство в подвздошной области (обычно слева), при котором в гнойной полости устанавливается троакар, через который вводится лапароскоп. С его помощью производится *ретролапароскопия* с эвакуацией жидкого гноя, удалением секвестров и дренированием. В течение нескольких дней (не более 3 суток!) проводится интенсивное лечение с промыванием и аспирацией из дренажей. По стабилизации состояния выполняется мини-лапаротомия в эпигастрии, которая по требованию может быть расширена для эффективной санации парапанкреатической зоны.

4. После одного или нескольких этапов традиционной санации возникает **отдаленный от ПЖ абсцесс** (паранефрий или параколон). Если гнойно-некротический процесс в окружности ПЖ находится в стадии стихания, то такой остаточный абсцесс целесообразно санировать с помощью малоинвазивной методики (в паранефрии – УЗ-контролируемое дренирование, в параколоне – лапароскопически контролируемая санация).

Техника выполнения малоинвазивных хирургических операций и возможности тех или иных методик описаны в литературе (М.И. Прудков, 2002, А.Д. Толстой, 2003, S. Mann, 2001, V. Ramoukian, 2001, et al.).

### 3.2.2. Медикаментозная профилактика септического шока

До последнего времени «краеугольным камнем» терапии тяжелого панкреатита считались *антибиотики* (B. Gloor с соавт., 2002). В обзоре K. Vosса и соавт. (2002) приводятся данные о 4 рандомизированных исследованиях, результаты которых сви-

детельствуют о достоверно положительном эффекте системной антибиотикотерапии по сравнению с плацебо. Наиболее частыми микроорганизмами, высеянными из некротизированных тканей ПЖ и крови, являются *E.coli* и *Pseudomonas aeruginosa* (P. Garg, 2001), а наиболее чувствительны эти микробы к цефалоспорином 3 поколения (цефотаксим, цефтазидин) и к хинолонам (ципро-, лево-, моксифлоксацин). Тем не менее, излюбленным антибиотиком для лечения хирургического сепсиса и профилактики септического шока является имипенем/циластатин (A. Olah, 2002), а рекомендуемой стратегией антибиотикотерапии – деэскалационная схема. «Ударная доза» мощного антибиотика, инфузируемая внутривенно непосредственно до, во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде, предлагается в качестве основного средства профилактики септического шока.

Не все клиницисты, имеющие дело с тяжелым ОДП, сепсисом и септическим шоком, считают системную антибиотикотерапию эффективной. По J. Slavin и J. Neoptolemos (2001), только в одном из 3 рандомизированных исследований антибиотика действительно снизили частоту гнойных осложнений и сепсиса, но не хирургическую активность при ОДП, причем только 1 исследование продемонстрировало некоторое положительное влияние антибиотикотерапии на выживаемость пациентов. Для улучшения результатов антибиотикотерапии при ОДП рекомендуется регионарное введение антибиотиков с антиферментами в чревный ствол (H.G. Veger, 2001), использование их в сочетании с энтеральным зондовым питанием и терапией пробиотиками (A. Olah с соавт., 2002). Отмечается, что широкое применение системной профилактической антибиотикотерапии приводит к появлению и учащению мультирезистентных форм микроорганизмов и грибковой инфекции, в связи с чем признается, что «оптимальные режимы антибиотикотерапии далеки от совершенства» (B. Gloor, O. Schmidt, 2001, P. Montravers, 2001). Тем не менее, отрицать способность антибиотиков предупреждать септический шок при ОДП не приходится.

Системная антибактериальная химиотерапия является, по В.К. Козлову (2001), *этиотропным лечением* сепсиса и направле-

на на эрадикацию возбудителя. Но современные представления о хирургическом сепсисе не могут быть адекватно сформулированы без утверждения ведущей патогенетической роли повреждения иммунной системы в его развитии и течении. Поэтому без постановки проблемы иммуноориентированной, т.е. *патогенетической терапии*, вопросы эффективного лечения хирургического сепсиса «зависают».

Учитывая ведущую роль дисбаланса цитокинов в патогенезе хирургического сепсиса, наиболее перспективным направлением иммуноориентированного лечения сепсиса представляется цитокиновая терапия с использованием **интерлейкина-2 (ИЛ-2)** - главного и основного регулятора цитокиновых каскадов и иммунного ответа в целом. Дефицит ИЛ-2 при тяжелом панкреатите, сепсисе и септическом шоке представляет собой доказанный факт.

Результаты применения ИЛ-2 в виде отечественного рекомбинантного препарата **ронколейкин**<sup>®</sup> (производство С.-Петербургской фирмы «Biotech») свидетельствуют о выраженном терапевтическом эффекте препарата у пациентов с ГО ОДП. При этом целью иммунотерапии служит коррекция цитокинового дисбаланса – основного патогенетического звена сепсиса. Ронколейкин<sup>®</sup> применялся в фазе септической секвестрации панкреонекроза у 38 пациентов, внутривенно на альбуминовом буфере или подкожно, в разовой дозе 250000-1000000 ЕД (0,25-1,0 мг). Число введений колебалось от 1 до 9, в среднем, составило 4. Побочных реакций не отмечалось ни разу, за исключением кратковременного подъема температуры тела до фебрильной у 15% пациентов (без признаков критической гипертермии), что осложнением терапии не считалось.

В группе из 50 пациентов с распространенным гнойно-некротическим парапанкреатитом, леченными без применения цитокиновой иммунотерапии (антибиотики + инфузионная программа + этапные хирургические вмешательства), частота развития интра- и послеоперационного септического шока составила 78% (34 пациента из 50), а летальность при наличии шока – 82% (умерли 28 из 34). В группе из 38 пациентов с таким же распространенным парапанкреатитом, дополнительно к стандартному лечению по-

лучавших ронколейкин® , частота шока (18 из 38 пациентов, 48%) и летальность от него (9 из 18, 50%) были достоверно более низкими. При этом тяжесть сепсиса по SOFA в обеих клинических группах не представляла достоверных различий ( $10,5 \pm 2,2$  баллов в группе «контроль» и  $12,2 \pm 1,9$  в группе «ронколейкин»).

В наибольшей степени профилактический эффект ронколейкина® проявляется у пациентов с CARS-фенотипом (анергия, лейкопения, апоптоз иммуноцитов, низкие значения CD HLA-DR, преобладание противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10). Синдром анергии, при котором обширные нагноения и тяжелый сепсис развиваются при невысокой лихорадке и субнормальном лейкоцитозе, является наиболее опасным (диагностические ошибки, отсутствие процессов репарации) и наиболее частым вариантом (долевое число – около 70% среди пациентов с ГО ОДП) течения сепсиса. При преобладании CARS-фенотипа показано дооперационное (за 12-24 часа до первой санационной операции) введение ронколейкина® в дозе не менее 500000 ЕД (0,5 мг) с последующими введениями в послеоперационном периоде высоких (1000000ЕД) препарата, в среднем 5 введений. При преобладании SIRS-фенотипа (высокая лихорадка, тахикардия, одышка, лейкоцитоз, провоспалительная цитокинемия) ронколейкин® перед хирургической санацией гнойника можно не вводить, а применять только в послеоперационном периоде, в более низких дозировках (250000-500000 ЕД), причем длительность курса цитокиновой иммунотерапии определяется динамикой клинико-лабораторных показателей. К основным закономерно ожидаемым эффектам терапии ронколейкином® относятся следующие:

- улучшение самочувствия, клинико-физиологических проб (Штанге и т.п), а также нормализация сна и аппетита – адаптационный эффект;
- улучшение переносимости хирургических вмешательств, достоверное снижение частоты септического шока и редукция проявлений ПОН – иммунорегулирующий эффект;
- появление грануляционной ткани, ограничение гнойников, появление «капсул» на периферии деструктивных очагов,

завершение воспалительной реакции продуктивной фазой с участием фибробластов и волокнистых структур;

- нормализация абсолютного числа лимфоцитов, лейкоцитарной формулы и реакции торможения миграции лейкоцитов, восстановление маркеров иммуносупрессии (CD11b, CDHLA DR и др.).

Потенцирование эффекта ронколейкина® достигается энергетическим обеспечением иммунных реакций, являющихся в высокой степени энергозависимыми. Поэтому в фазе ГО ОДП необходимо насытить организм *субстратами окисления* дыхательной цепи (гиперэнергетическое питание, энтеральная нутриционная поддержка), а также обеспечить ее бесперебойную работу (*антигипоксанты и антиоксиданты*).

### **3.4. ЛЕЧЕНИЕ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА**

При септическом шоке отечественными авторами предлагается экстренная вено-артериальная *гемосорбция* в сочетании с перфузионной *ультрафиолетовой фотомодификацией* (В.В. Чаленко с соавт., 2003). Так как применяемые при ЭШ фармакологические инотропные препараты хорошо сорбируются большинством углеродных сорбентов, скорость их введения в начале перфузии необходимо увеличивать с постепенным уменьшением ее к концу детоксицирующей процедуры и переходом на инфузию поддерживающих («почечных») доз вазопрессоров. Механизм предложенной схемы детоксикации является комбинированным (элиминация + окисление токсинов), и поэтому после цикла гемокоррекции необходимо усиление транспортной функции крови с помощью инфузии *альбумина*.

За рубежом при лечении септического шока пользуются комбинацией продленной высокообъемной *гемофильтрации и плазмафереза*. Применение подобной схемы у пациентов с хирургическим сепсисом снизило летальность от септического шока на 28% (J. Schmidt et al, 2000).

Своеобразной альтернативой описанных классических схем лечения септического шока является детоксикация с помощью *внутривенного введения иммуноглобулинов*, разрабатываемая в последнее десятилетие.

Препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения (ИГВВ) содержат широкий спектр антител против бактерий и вирусов. Обладая заместительной и протезирующей функцией, ИГВВ укрепляют «первую линию защиты» организма. Препараты ИГВВ, преимущественно содержащие IgG, вызывают активацию образования комплексов «антиген/антитело» с последующим их связыванием с Fc-фрагментами Ig-рецепторов на мембране фагоцитов, что значительно повышает эффективность вне- и внутриклеточного киллинга антигенов. ИГВВ, содержащие IgM, инактивируют бактериальные эндотоксины, а также усиливает опсонизирующую активность комплемента, фагоцитоз и лизис бактерий. Кроме этого, ИГВВ модулируют экспрессию и активность цитокиновых рецепторов, ограничивая провоспалительный цитокиновый каскад, и тем самым проявляют противовоспалительное действие. Наконец, ИГВВ потенцируют бактерицидное действие антибиотиков (Л.П. Пивоварова с соавт., 2000). Максимальный и наиболее достоверный эффект ИГВВ зарегистрирован именно при септическом шоке, что позволяет их считать, наряду с ронколейкином®, *ургентными иммуноориентированными* препаратами.

К наиболее известными ИГВВ относятся препараты *интраглобин* (содержащий в основном IgG), *пентаглобин* (IgM), производимые Biotest Pharma GmbH, *веноглобулин* (Франция) и *сандоглобулин* (Швейцария). Отечественные ИГВВ, выпускаемые рядом фирм (ИмБИО и др.), содержат IgG в концентрации 5%, очищены от активатора прекаликреина и от антикомплементарных молекул (В.В. Анастасиев, 1999). Доза ИГВВ составляет 25 мл. Препарат инфузируется в разведении 1:1 – 1:4 с 5% глюкозой или физиологическим раствором NaCl со скоростью не более 8 мл/мин. Дозировка ИГВВ у гнойно-септических пациентов зависит от тяжести заболевания и обычно колеблется от 25 до 100 мл препарата *pro dosi*; при септическом шоке суточная доза ИГВВ достигает 2 мл/кг массы тела.

Клинический эффект ИГВВ проявляется в стабилизации гемодинамики, уменьшении потребности в прессорных препаратах, положительной динамике течения ПОН, эрадикации патогенов. Характерными лабораторными сдвигами после введения

ИГВВ служат: завершение фагоцитоза, увеличение гемолитической активности комплемента и плазменной концентрации Ig.

Если можно и нужно рекомендовать системную антибиотикотерапию, вплоть до «ударных режимов», в качестве **профилактики** септического шока, но при уже развившемся ЭШ необходимо **отказаться от введения антибиотиков** в пользу одного из вариантов гемокоррекции (гемосорбция или иммунотерапия иммуноглобулинами для внутривенного введения). Это связано с опасностью развития синдрома Яриш-Герксгеймера (массовая гибель грамотрицательных микроорганизмов с высвобождением критической массы эндотоксинов). Этиотропный компонент лечебного комплекса при развившемся ЭШ, направленный на прямую эрадикацию патогенов, целесообразно возложить на: а) ультрафиолетовую фотомодификацию крови; б) не прямое электрохимическое окисление (инфузия 0,05-0,1% раствора натрия гипохлорита); в) имеющиеся в распоряжении антисептики для внутривенного введения (спирт, диоксидин, хлорфиллипт и т.п.).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, шок при остром панкреатите, определяемый как *критическая нестабильность гемодинамики с системной гипоперфузией*, предстает в качестве предельного выражения эндотоксикоза. Ранний и поздний ЭШ соответствуют асептической и септической стадиям деструктивного панкреатита. Будучи объединены общим формальным признаком (см. определение шока), они различаются как по условиям развития, так и по чувствительности к тем или иным методам лечения. При этом в силе остаются общие рекомендации, принятые при лечении шока различной этиологии: устранение гипоперфузии («fluid resuscitation»), респираторная и прессорная поддержка, кортикостероиды, метаболиты и т.д. Но при панкреатогенном шоке пациенты нуждаются и в специфических методах противошоковой терапии, которые представлены в таблице.

Центральным моментом современных представлений о шоке у пациентов острым панкреатитом является приоритет иммунологической версии его развития. Это заставляет признать иммуноориентированный подход к терапии шока ведущим, что начинает подтверждаться и клинической практикой – критерием истинности тех или иных теоретических представлений.

Характеристики раннего и позднего вариантов шока у пациентов острым панкреатитом

Характеристики	Ранний ЭШ	Поздний ЭШ
Форма острого панкреатита	Некротическая (стерильный панкреонекроз)	Гнойно-некротическая (инфицированный панкреонекроз)
Типичные сроки развития	Первая неделя заболевания	4 неделя и более
Факторы, запускающие цитокиновые реакции	Панкреатические ферменты, кинины	Микробные липополисахариды
Вид системной реакции	SIRS (CCBO)	SIRS или CARS (анергия)
Условия развития	Неполноценная терапия токсикоза, синдром реперфузии	Обширное нагноение, массивная одномоментная хирургическая санация
Принципы профилактики	Антицитокиновая стратегия (в отношении провоспалительных цитокинов)	Коррекция дисбаланса и минимизация интраоперационного выброса цитокинов
Методики профилактики	Антиферменты, эфферентные процедуры (плазмаферез, гемофильтрация), эвакуация токсичных экссудатов	Использование малоинвазивных хирургических методик, до- и послеоперационное применение IL-2 (ронколейкина)
Методы лечения	ИВЛ + прессорная поддержка + антиферменты в/в и <b>трансаортально</b> + белки (СЗП, альбумин) в/в	ИВЛ + прессорная поддержка + <b>иммуноглобулины</b> и/или гипериммунная плазма в/в

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

1. Анастасиев В.В. Клиническое применение иммуноглобулинов для внутривенного введения. – Н.Новгород. – 1999. – 103 с.
2. Вашетко Р.В. Морфология местных и общих патологических процессов при остром панкреатите. – Автореф. докт. дисс. – СПб. – 1993. – 32 с.
3. Гринев М.В., Громов М.И., Комраков В.Е. Хирургический сепсис. – СПб-М. – 2001. – 316 с.
4. Дубченко С.Г. Оптимизация экстракорпоральной гемокоррекции при остром панкреатите. – Автореф. канд. дис. – СПб. – 1999. – 31с.
5. Ермолов А.С., Турко А.П., Ждановский В.И. Анализ летальности у неоперированных больных с острым панкреатитом \ \ Организационные, диагностические, лечебные проблемы неотложных состояний. – М.-Омск. – 2000. – С.172-176.
6. Завгородний Л.Г. Изменения ОЦК и его коррекция у больных острым панкреатитом \ \ Клиническая хирургия. – 1976. – №6. – С.20-23.
7. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины в регуляции воспаления и иммунитета. Иммунология для врача. – СПб. – 1998. – С.28-33.
8. Лащевкер В.М. Биологически активные вещества в патогенезе острого панкреатита \ \ Вестник хирургии. – 1969. – №5. – С.131-135.
9. Миронов П.И., Руднов В.А. Проблемы и перспективные направления коррекции медиаторного ответа при сепсисе \ \ Анестез. и реаниматол. – 1999. – №3. – С.54-59.
10. Огнев Ю.В., Митронов И.А. Кининовая система при остром панкреатите \ \ Вестник хирургии. – 1972. – №9. – С.132-135.
11. Пермяков Н.К., Подольский А.Е., Титова Г.П. Ультраструктурный анализ секреторного цикла поджелудочной железы. – М. – 1973. – 239 с.
12. Руднов В.А., Вишницкий Д.А. – Сепсис на пороге 21 века: основные итоги, новые проблемы и задачи \ \ Анестез. и реаниматол. – 2000. – №3. – С.64-69.
13. Толстой А.Д., Панов В.П., Краснорогов В.Б. и др. Парапанкреатит. – СПб – 2003. – 256 с.

14. Филин В.И. острые заболевания и повреждения поджелудочной железы. – Л. – 1982. – 248 с.
15. Филин В.И. О фазах развития и клинических формах острого панкреатита \\ Вестник хирургии. – 1982. – №6. – С.20-24.
16. Чаленко В.В., Редько А.А. Флуоооррекция. – СПб. – 2002. – 581 с.
17. Abu-Zidan F.M., Bonham M.J, Windsor J.A. Severity of acute pancreatitis \\ Brit.J.Surg. – 2000, – v.87(8). – P.1019-23.
18. Ammori B.J, Leeder P.C, King R.F. Early increase of intestinal permeability in patients with severe acute pancreatitis. J. Gastrointest. Surg. – 1999. – v.3(3). – P.252-62.
19. Andersson R, Wang X.D. Gut barrier dysfunction in experimental acute pancreatitis \\ Ann. Acad. Med. Singapore. – 1999. – v.28(1). – P.141-6.
20. Brown A, Orav J, Banks P. Haemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis \\ Pancreas. – 2001. – v.22(4). – P.433-5.
21. Buchler M.W, Gloor B, Muller C.A. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection \\ Ann. Surg. – 2000 – v.232(5) – P.619-26.
22. Cicalese L, Sahai A, Sileri P. Acute pancreatitis and bacterial translocation \\ Dig. Dis. Sci. – 2001. – v.46(5). – P.1127-32.
23. DeBeaux A.C, Goldie A.S, Ross J.A. Serum concentrations of inflammatory mediators related to organ failure in patients with acute pancreatitis \\ Brit. J. Surg. – 1996. – v.83(3). – P.349-53.
24. Denham M, Fink G, Yang I. Small molecule inhibition of TNF gene processing during acute pancreatitis prevents cytokine cascade progression and attenuates pancreatitis severity \\ Amer. Surg. – 1997. – v.63(12). – P.1045-9.
25. Dugernier T, Laterre P.F, Reynaert M.S. Asciter fluid in severe acute pancreatitis \\ Acta Gastroent. Belg. – 2000. – v.63(3). – P.254-8.
26. Ebert M, Yokoyama M, Ishiwata T. Alteration of fibroblast growth factor and receptor after acute pancreatitis in human \\ Pancreas. – 1999. – v.18(3). – P. 240-46.
27. Garg P.K, Khanna S, Bohidar N.P. Incidence, spectrum and antibiotic sensitivity pattern of bacterial infections among patients with acute pancreatitis \\ J. Gastroent. Hepatol. – 2001. – v.16(9). – P.1055-59.

28. Gecelter G, Fahoum B, Gordesi S. Abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis \\\ Dig. Surg. – 2002. – v.19(5). – P.402-5.
29. Gloor B, Schmidtman A.B, Worni M. Pancreatic sepsis: prevention and therapy \\\ Best Pract. Res. Clin. Gastroent. – 2002. – v.16(3). – P.379-90.
30. Gotzinger P, Sautner T, Spittler A. Severe acute pancreatitis causes alterations in HLA-DR and CD14 expression on peripheral blood monocytes \\\ Eur. J. Surg. – 2000. – v.166(8). – P.628-32.
31. Heath D.I, Imrie C.W. The Hong Kong criteria and severity prediction in acute pancreatitis \\\ Int. J. Pancreatol. – 1994. – v.15(3). – 179-85.
32. Hirota M, Nozawa F, Okaba A. SIRS and CARS: discussion based on the pathologic condition of acute pancreatitis \\\ Rinsho Byon. – 2000. – v.48(3). – P.527-32.
33. Inagaki T, Hoshima M. Interleukin-6 is a useful marker for early prediction of the severity of acute pancreatitis \\\ Pancreas. – 1997. – v.11(1). – P.1-8.
34. Isenmann R, Rau B, Beger H.G. Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup \\\ Pancreas. – 2002. – v.22(3). – P.274-8.
35. Lankish P.G, Warneke B, Bruns D. The APACHE 11 score is unreliable to diagnose necrotizing pancreatitis in admission to hospital \\\ Pancreas. – 2002. – v.24(3) – P.217-22.
36. Makela A, Kuusi T, Nuutinen P. Phospholipase A2 activity in body fluids and pancreatic tissue in patients with acute necrotizing pancreatitis \\\ Eur. J. Surg. – 1999 – v.165(1). – P.35-42.
37. Manfredi H, Brizi M.G, Canade A. Imaging of acute pancreatitis \\\ Rays. – 2001 – v.26(2). – P.135-42.
38. McKay C.J, Gallagher G, Brooks B. Increased monocyte cytokine production in association with systemic complications in acute pancreatitis \\\ Brit. J. Surg. – 1996. – v.83(7). – P.919-23.
39. Muller C, Uhl W, Printzen G. Role of precalcitonin and GCSF in the early prediction of infected necrosis in severe acute pancreatitis \\\ Gut. – 2000. – v.46(2). – P.233-8.
40. Neoptolemos J.P, Kempainen E.A, Mayer J.M. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activating peptide \\\ Lancet. – 2000. – v.355. – P.1955-60.

41. Norman JG, Fink G.W, Denham W. Tissue-specific cytokine production during experimental acute pancreatitis \\ *Dig. Dis. Sci.* – 1997. – v.42(8). – P.1783-9.
42. Novelli G.P, Casali R, Bonizzoli M. Antioxidant action of gabexate mesilate (FOY) in an experimental model of endotoxic shock \\ *Minerva Anesthesiol.* – 1995. – v.61(12). – P.509-13.
43. Pezzilli R, Morselli-Labate A.M, Barbieri A.R. Clinical usefulness of the serum carboxypeptidase B activation peptide in acute pancreatitis \\ *JOP* – 2000. – v.1(3). – P.58-68.
44. Olah A, Pardavi G, Belagui T. Early jejunal nutrition in acute pancreatitis \\ *Magy Seb/* - 2000. – v.53(1). – P.7-12.
45. Poves I, Fabregot J, Biondo S. Results of treatment in severe acute pancreatitis \\ *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2000. – v.92(9). – P.586-94.
46. Pupelis G, Austrums E, Snippe K. Clinical significance of increased intraabdominal pressure in severe acute pancreatitis \\ *Acta Chir. Belg.* – 2002. – v.102(2). – P.71-74.
47. Rau B, Cebulla M, Uhl W. The clinical value of human pancreatic-specific protein, procarboxypeptidase B as an indicator of necrotizing pancreatitis \\ *Pancreas.* – 1998. – v.17(2). – P.134-9.
48. Robert J.H, Fressard J.L, Mermillod B. Early prediction of acute pancreatitis \\ *World J. Surg.* – 2002. – v.26(5). – P.612-19.
49. Ryan I.F, Moffat I.G, Thompson A.G. Role of bradykinin system in acute pancreatitis \\ *Arch. Surgery.* – 1965. – v.91. – P.14-22.
50. Slavin J, Neoptolemos J.P. Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis \\ *Langenbecks Arch. Surg.* – 2001. – v.386(2). – P.155-9.
51. Sautner T, Gotzinger P. Does reoperation for abdominal sepsis enhance the inflammatory host response? \\ *Arch. Surg.* – 1997. – v.132(3). – P.250-55.
52. Schilmerich J. Interleukins in acute pancreatitis \\ *Scsnd. J. Gastroent.* – 1996. – v.219. – P.37-42.
53. Schmidt J, Haun S, Mohr V.D. Plasmapheresis combined with continious venovenous hemofiltration on surgical patients with sepsis \\ *Int. Care Med.* – 2000. – v.26(5). – P.532-37.

54. Uhl W, Isenmann B, Buchler M.W. Infection, complicated pancreatitis \ \ New Horiz. – 1998. – v.6(2). – P.572-79.
55. Wang H, Li W.Q, Zhao W. Clinical effects of continuous high volume hemofiltration on severe acute pancreatitis complicated with multiple organ dysfunction syndrome \ \ World J. Gastroenter. – 2003. – v.9(9). – P.2096-99.
56. Wereszczynska-Siemiakowska U. Serum profiles of interleukin-18 in different severity forms of human acute pancreatitis \ \ Scand. J. Gastroent. – 2002. – v.37(9). – P.1097-102.

Отпечатано в типографии «Альтернативная Полиграфия»  
Печать офсетная, подписано в печать 21.05.2004  
Заказ № 492/1, Тираж 1000 экз.

Производство и оптовые поставки препарата Ронколейкин®:



**ООО "БИОТЕХ"**

197198, Россия, Санкт-Петербург,

Большой пр. П.С., д. 29-А

тел./факс: (812) 346-60-16

E-mail: [BIOTECH@biotech.spb.ru](mailto:BIOTECH@biotech.spb.ru)

[WWW.BIOTECH.SPB.RU](http://WWW.BIOTECH.SPB.RU)