

Прогнозирование течения и лечение острого деструктивного панкреатита

В работе рассматриваются современные аспекты прогноза течения острого панкреатита, ранние маркеры развития деструктивных форм. Приведены сведения, касающиеся последних тенденций консервативного и хирургического лечения панкреонекроза.

Ключевые слова: деструктивный панкреатит, прогноз течения, хирургическое лечение

Острый панкреатит остается одной из важнейших проблем абдоминальной хирургии. Распространенность данного заболевания варьирует от 48 до 238 случаев на 1 миллион населения [26]. Общая смертность от острого панкреатита составила 9-20% [26,20]. Несмотря на достигнутый прогресс в понимании патогенеза острого панкреатита, смертность при данном заболевании остается на достаточно высоком уровне. Среди умерших пациентов у 60% смерть наступила в течение первых 6 дней от начала заболевания. Основной причиной летального исхода у данной группы пациентов явился респираторный дистресс синдром взрослых. Более поздняя летальность (позже первой недели после начала заболевания) обусловлена присоединением инфекции и, как следствие, нагноительными осложнениями [20]. Отечная форма острого панкреатита в настоящее время не представляет особых трудностей в плане диагностики и лечения и, при адекватной терапии, является так называемой болезнью 72 часов.

На острый деструктивный панкреатит приходится 10%-25% от всех случаев этого заболевания. Обладая сложной и труднообъяснимой патофизиологией, непредсказуемым исходом и отсутствием специфического лечения, он является камнем преткновения хирургов всего мира. Для деструктивного панкреатита кроме классической симптоматики характерно наличие системных и/или локальных осложнений (некроз, абсцесс, псевдокиста). Наиболее важными детерминантами исхода заболевания являются площадь некроза железы, а также его инфицирование [4].

Диагностика деструктивных форм острого панкреатита нередко весьма затруднена. Это касается как дифференциальной диагностики, так и выявления тяжелых форм этого заболевания [29]. Известно, что повторные приступы панкреатита имеют тенденцию к затуханию клинической картины. По данным разных исследователей смертность от острого панкреатита снижается с 9,6% (при первом приступе) до 1,1% - третий приступ [34].

С целью раннего прогноза течения острого панкреатита пытались использовать различные маркеры: гемодинамические тесты, гематокрит лейкоцитарную формулу факторы свертывания крови система комплемента, С-реактивный белок, амилаза крови, фосфолипаза А2 крови, эластаза крови, кальций крови, глюкоза крови, функция почек, дыхательная недостаточность, ацидоз, функция печени, метгемальбумин крови, рибонуклеаза крови, цАМФ крови, ?1-ингибитор протеаз, ?2-макроглобулин, трипсиноген активирующий пептид крови. Однако практически ни одно из этих исследований не было доказательным настолько, чтобы внедрить его в широкую практику. Кроме того, большинство из них используются для ранней диагностики

панкреонекроза, а не для определения вероятности развития деструктивных форм этого заболевания [34].

С целью раннего прогноза течения острого панкреатита хорошо зарекомендовали себя прогностические шкалы. Наиболее распространенными являются: Ranson, Imrie, APACHE II, APACHE III, SAPS, MODS, Balthazar (КТ), SOFA. Ranson и Imrie шкалы были специально разработаны для прогноза тяжести течения острого панкреатита. Их точность варьирует от 70% до 80% [8]. Однако прогностическая ценность их снижается у больных отделений интенсивной терапии и реанимации с тяжелой сопутствующей патологией [9]. Шкала Balthazar представляет собой результат исследования поджелудочной железы с помощью компьютерной томографии с контрастированием и определение объема некроза поджелудочной железы [7]. Показано, что она более точно выявляет больных с риском местных осложнений при остром панкреатите, чем APACHE II [10]. Выявление любого по площади участка некроза поджелудочной железы с помощью компьютерной томографии позволяет, с вероятностью 50%, говорить о возможности развития системных осложнений [37].

Шкала APACHE разработана с целью оценки состояния пациента в любой отрезок времени нахождения больного в стационаре и переводом качественных показателей состояния здоровья в количественные [27]. Отмечено влияние предшествующих оперативных вмешательств на конечную оценку по данной шкале в сторону ее увеличения [28]. Совсем немного работ посвящено использованию SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) и MOD (Multiple Organ Dysfunction) шкал в качестве прогностических при остром панкреатите. Было установлено, что эти шкалы могут с высокой вероятностью прогнозировать смертность при остром панкреатите, однако они значительно менее результативны в прогнозировании местных и системных осложнений [25].

SAPS (Simplified Acute Physiology Score) не оправдала себя в качестве шкалы, которую можно было бы использовать в качестве прогностической при остром панкреатите [11]. Таким образом, прогностическая ценность шкал, применяемых в настоящее время, остается относительно невысокой. Кроме того, многие показатели, используемые в них, остаются малодоступными для многих лечебных учреждений в силу своей громоздкости и дороговизны исследований. В то же время проблема дифференциальной диагностики тяжелых и нетяжелых форм панкреатита на ранних этапах является одной из основных, учитывая неуклонный рост больных с данной патологией [38].

Существует 2 основных направления в лечении больных острым деструктивным панкреатитом. Первое заключается в поддерживающей терапии и коррекции тех осложнений, которые могут возникнуть. Второе связано с предотвращением прогрессирования воспаления в поджелудочной железе и системного воспалительного ответа путем прерывания звена в их патогенезе. Раннее оперативное лечение у таких больных не показано, ввиду высокой летальности [30]. Общепринято, что больные с симптомами острого деструктивного панкреатита должны лечиться в палатах интенсивной терапии под постоянным наблюдением [41]. Наиболее важной частью поддерживающей терапии является адекватная инфузионная терапия и кислородная поддержка, при необходимости включающая искусственную вентиляцию легких с целью максимально снизить тканевую гипоксию [44].

Инфекционные осложнения острого панкреатита являются вторичным явлением. Инфицирование зоны поджелудочной железы происходит путем транслокации

инфекционных агентов из кишечника. Несмотря на то, что контролировать развитие некроза поджелудочной железы в настоящее время не представляется возможным, профилактика инфицирования его реальна и заключается в назначении антибиотикотерапии, что было доказано в ходе нескольких рандомизированных исследований [20].

Лечение острого панкреатита остается симптоматическим. Еще недавно популярные препараты патогенетического действия (октреотид, апротинин, лексипафант) как оказалось, не снижают летальность при этом заболевании [9, 40, 23]. Только в случае билиарного панкреатита вследствие вклиненного конкремента, холангита либо полного блока пассажа желчи патогенетически обоснованными процедурами являются эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография и папиллосфинктеротомия [14]. Открытая холецистэктомия с исследованием и дренированием внепеченочных желчных протоков при тех же состояниях приводит к отрицательному результату [24].

Благодаря развитию интенсивной терапии большинство пациентов в настоящее время выживают в первую (асептическую) фазу панкреатита, что иногда увеличивает количество пациентов с высоким риском развития поздних септических осложнений [32]. Именно инфекционные осложнения являются основной причиной летальности среди больных с острым панкреатитом на поздних стадиях заболевания. Смертность достигает 80% [23]. Без оперативного лечения смертность больных с инфицированным панкреонекрозом и полиорганной недостаточностью приближается к 100% [20]. Стерильный панкреонекроз имеет более доброкачественное течение и обычно поддается консервативному лечению, за исключением осложненных форм и непрерывно прогрессирующего течения [6].

Дифференциальная диагностика стерильного и инфицированного некроза является ключевым звеном в определении дальнейшей тактики лечения. Она основана на получении положительного результата бактериологического анализа аспирата из зоны некроза под контролем УЗИ или КТ, обнаружении газа в забрюшинной клетчатке с помощью компьютерной томографии и общих признаков инфекционного процесса [20].

Известно, что состояние больных острым панкреатитом может прогрессивно ухудшиться в течение нескольких часов или дней от начала заболевания. Некоторое время назад оперативное лечение являлось доминирующим у больных с системными осложнениями острого панкреатита. Смертность при данной тактике достигала 65% [31]. С целью изучения целесообразности раннего (первые 72 часа заболевания) либо позднего (позже 12 дней) оперативного лечения проведено рандомизированное исследование. Летальность среди больных составила 56% и 27%, соответственно. Исследование было прекращено из-за слишком высокой летальности в первой группе [31]. В настоящее время, в соответствии с международным соглашением, оперативное лечение у больных с острым деструктивным панкреатитом показано как можно в более поздние сроки – “чем позже, тем лучше” [20, 41]. Конец третьей, начало четвертой недели после начала заболевания – оптимальный срок оперативного лечения. За это время формируется четкая демаркация некротизированных тканей, позволяющая снизить риск осложнений: кровотечение, потеря жизнеспособной ткани поджелудочной железы, ее эндокринной и экзокринной функции. Только в случае наличия инфицированного панкреонекроза либо жизнеугрожающих осложнений таких, как кровотечение, некроз кишечной стенки, показано оперативное лечение [41].

Общепринятой концепцией некрэктомии при панкреонекрозе является ее органосохраняющая направленность характер. Кроме того, должна быть обеспечена адекватная эвакуация секвестров и экссудата в послеоперационном периоде. Существует несколько методик хирургического лечения: 1 - “открытая” [7], 2 - программируемые релапаротомии [35], 3 - закрытый лаваж сальниковой сумки и забрюшинного пространства [5, 31], 4 - “закрытая” [15]. Все они сходны в том, что некрэктомия проводится открытым способом, а разница состоит в формировании путей оттока детрита и экссудата. Применение этих методик позволило снизить смертность при деструктивном панкреатите до 15% [5,31,15].

Общим для первого и второго методов является проведение санационных релапаротомий до окончательного закрытия брюшной полости. И хотя вероятность септических осложнений у таких больных значительно меньше, чем при применении методов, включающих одну лапаротомию, период послеоперационного лечения в стационаре остается весьма продолжительным. Кроме того, имеется положительная корреляция между повторными оперативными вмешательствами и формированием желудочнокишечных свищей, стенозом пилорического отдела желудка, послеоперационными грыжами и кровотечением. Таким образом, эти методы могут быть рекомендованы только в случае необходимости раннего оперативного лечения. Два других метода обеспечивают продолжительную эвакуацию отделяемого из брюшной полости.

Высокая послеоперационная смертность больных с инфицированным панкреонекрозом индуцировало развитие малоинвазивных технологий, включающие радиологические, эндоскопические методики и, непосредственно, малоинвазивную хирургию. Они снижают пери- и послеоперационный стресс у больных, имеющих уже, как правило, явления моно либо полиорганной недостаточности. Кроме того, данные методы могут быть использованы как вспомогательные, позволяющие отложить необходимое оперативное лечение на более поздние (благоприятные) сроки.

Чрезкожное дренирование становится все более популярным во всем мире, благодаря большей доступности КТ и УЗ исследований. В 1998 году впервые сообщено об удачном излечении инфицированного панкреонекроза с помощью чрезкожного дренирования под контролем КТ [16]. До этого были сообщения, касающиеся чрезкожного дренирования панкреатогенных жидкостных скоплений (псевдокист, абсцессов) [19]. У пациентов, подвергшихся минимально инвазивным манипуляциям, отмечалось минимальное изменение экзокринной и эндокринной функции поджелудочной железы, а также хорошее качество жизни [12]. Однако было бы преждевременным утверждать, что малоинвазивные технологии могут заменить стандартные (открытые) операции при инфицированном панкреонекрозе так как нет достаточно достоверной информации для сравнения этих двух тактик [36].

Лапароскопические технологии также нашли применение в лечении больных с панкреонекрозом. В 1996 году Gagner описал основные лапароскопические методики некрэктомии и дренирования забрюшинного пространства [17]. В нескольких исследованиях с положительным результатом представлен опыт обычной лапароскопии с некрэктомией и дренированием сальниковой сумки [22].

В 80-х годах прошлого века в связи с отсутствием контакта с брюшной полостью во время операции приобрел популярность забрюшинный доступ [33]. Он позволяет исследовать поджелудочную железу, произвести некрэктомия, дренирование, но сопровождается большим числом осложнений (20-50%). В первую очередь, это

кишечные свищи, некроз поперечноободочной кишки и кровотечения. Главным минусом забрюшинного доступа является ограниченная зона для манипуляций, отсутствие визуального контроля и опасность повреждения висцеральных органов и сосудов. Смертность при данном доступе при инфицированном панкреонекрозе составляет 20-33%. В настоящее время данные недостатки частично преодолены за счет внедрения лапароскопической техники, а также доступности компьютерной томографии и ультразвукового исследования [18].

В то время, как малоинвазивные технологии только начинают завоевывать свое место в лечении панкреонекроза, в лечении осложнений деструктивного панкреатита они занимают первое место. Панкреатогенный абсцесс – наиболее частое осложнение панкреонекроза, развивающийся в результате деструкции участка поджелудочной железы с последующим замещением дефекта экссудатом и его инфицированием. Метод выбора в лечении абсцессов – чрезкожное дренирование [42].

Повреждение протоковой системы в ходе ферментативного и инфекционного расплавления ткани поджелудочной железы приводит к скоплению панкреатического сока, отграниченного окружающими тканями - псевдокиста, либо, в случае дренирования скопления наружу – панкреатический свищ. Известно, что 50% псевдокист могут излечиваться самостоятельно, особенно размером менее 6 см [45]. В случае же разрушения центрального протока, скопление жидкости скорее всего не разрешится самостоятельно. В этом случае, если псевдокиста находится в области хвоста поджелудочной железы, показана резекция хвоста. Если же в области головки – панкреатоцистоэнтеростомия по Ру. Суть последнего заключается в том, что если киста связана с протоковой системой, производят внутреннее дренирование, если не связано – наружное [39].

Кровотечение является достаточно редким осложнением панкреатита. 1-3% случаев панкреонекроза сопровождаются геморрагическими осложнениями. Они могут проявляться псевдоаневризмами, кровотечением в брюшную полость, кровотечением в псевдокисты [1]. Мезентериальная ангиография позволяет установить локализацию дефекта сосуда в 80% случаев, а успешная эмболизация выполняется в 35-50% случаев кровотечений. Еще у 10-20% пациентов она позволяет стабилизировать состояние больных с целью последующего оперативного лечения [1]. При возникновении таких осложнений на фоне прогрессирующего панкреонекроза – велика вероятность повторных кровотечений [43].

1. Balthazar E, Fisher L. Hemorrhagic complications of pancreatitis: radiologic evaluation with emphasis on CT imaging. *Pancreatology* 2001;1:306–13

2. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990 174(2):331-6

3. Beger H, Krautzberger W, Bittner R, et al. Necrotizing pancreatitis. Indications for operation and results in 118 patients. *Chirurg* 1982;53:870–7

4. Beger H., Krautzberger W., Bittner R., Block S., and Buchler M. Results of surgical treatment of necrotizing pancreatitis. *World J. Surg.* 1985 9:972

5. Beger HG, Buchler M, Bittner R, et al. Necrosectomy and postoperative local lavage in necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 1988;75:207–12

6. Bradley A, Allen K. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1991;161:19–24

7. Bradley ELd. Management of infected pancreatic necrosis by open drainage. *Ann Surg* 1987;206:542–50.

8. BSG Working Party: United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42(Suppl 2):S1–S13
9. Buchler MW, Binder M, Friess H, et al. Potential role of somatostatin and octreotide in the management of acute pancreatitis. *Digestion* 1994;55(suppl 1):16–19.
10. De Sanctis JT, Lee MJ, Gazelle GS, et al: Prognostic indicators in acute pancreatitis: CT vs APACHE II. *Clin Radiol* 1997; 52:842–848
11. Dominguez-Munoz JE, Carballo F, Garcia MJ, de Diego JM, Campos R, Yanguela J, de la Morena J. Evaluation of the clinical usefulness of APACHE II and SAPS systems in the initial prognostic classification of acute pancreatitis: a multicenter study. *Pancreas*. 1993 Nov;8(6):682-6.
12. Endlicher E, Volk M, Feuerbach S, et al. Long-term follow-up of patients with necrotizing pancreatitis treated by percutaneous necrosectomy. *Hepatogastroenterology* 2003;50:2225–2228.
13. Fagniez P, Rotman N, Kracht M. Direct retroperitoneal approach to necrosis in severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989;76:264–7.
14. Fan ST, Lai EC, Mok FP, et al. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993;328:228–32.
15. Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Makary MA, et al. Debridement and closed packing for the treatment of necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 1998;228:676–84.
16. Freeny P, Hauptmann E, Althaus S, et al. Percutaneous CT-guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis: techniques and results. *Am J Roentgenol* 1998;170:969–75.
17. Gagner M. Laparoscopic treatment of acute necrotizing pancreatitis. *Semin Laparosc Surg* 1996;3:21–8.
18. Gambiez L, Denimal F, Porte H, et al. Retroperitoneal approach and endoscopic management of peripancreatic necrosis collections. *Arch Surg* 1998;133:66–72.40
19. Gerzof S, Robbins A, Johnson W, et al. Percutaneous catheter drainage of abdominal abscesses. *N Engl J Med* 1981;305:653–7.
20. Glazer G, Mann DV (1998) United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 42 (Suppl 2):1S–13S
21. Gloor B, Muller C, Worni M, et al. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001;88:975–9.
22. Hamad G, Broderick T. Laparoscopic pancreatic necrosectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2000;10:115–18.
23. Imrie C, Benjamin I, Ferguson J, et al. A single center double blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg* 1978;65:337–41.
24. Kelly T, Wagner D. Gallstone pancreatitis: a prospective randomized trial of the timing of surgery. *Surgery* 1988;104:600–5.
25. Kimmo I. Halonen; Ville Pettila; Ari K. Leppaniemi; Esko A. Kempainen; Pauli A. Puolakkainen; Reijo K. Haapiainen. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2002; 30: 1274-1279
26. Kingsnorth AN, Galloway SW, Formela LJ (1995) Randomized, double-blind phase II trial of Lexipafant, a platelet-activating factor antagonist, in human acute pancreatitis. *Br J Surg* 82:1414–1420
27. Knaus WA, Draper EA, et al. APACHE II: A severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*. 1985 13:818-829,

28. Koperna T, Semmler D, Marian F: Risk stratification in emergency surgical patients: Is the APACHE II score a reliable marker of physiologic impairment? *Arch Surg* 2001; 136:55–59
29. Mann D, Hershman M, Hittinger R, et al. Multicentre audit of death from acute pancreatitis. *Br J Surg* 1994;81:890–3
30. Mier J, Leon E, Castillo A, et al. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1997;173:71–5
31. Mier J, Leon E, Castillo A, et al. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1997;173:71–5
32. Neoptolemos JP, Raraty M, Finch M, et al. Acute pancreatitis: the substantial human and financial cases. *Gut* 1998;42:886–91.
33. Oleynikov D, Cook C, Sellers B, et al: Decreased mortality from necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1998; 176:648–65
34. Ranson, B.M., B.Ch., M.A. Diagnostic Standards for Acute Pancreatitis. *World J. Surg.* 1997 21, 136–142
35. Sarr MG, Nagorney DM, Mucha P Jr, et al. Acute necrotizing pancreatitis: management by planned, staged pancreatic necrosectomy/debridement and delayed primary wound closure over drains. *Br J Surg* 1991;78:576–81
36. Szentkereszty Z, Kerekes L, Hallay J, et al. CT guided percutaneous drainage in the treatment of acute necrotizing pancreatitis. *Magyar Sebeszet* 2001;54:11–14
37. Tenner S, Sica G, Hughes M, et al: Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 113:899–903
38. Terrence H. Liu; Karen L. Kwong; Eric P. Tamm; Brijesh S. Gill; Steven D. Brown. Acute pancreatitis in intensive care unit patients: Value of clinical and radiologic prognosticators at predicting clinical course and outcome. *Crit Care Med* 2003; 31:1026-1030
39. Tsiotos C, Sarr M. Management of fluid collections and necrosis in acute pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 1999;1:139–44
40. Uhl W, Buchler M, Malfertheiner P, et al. A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. *Gut* 1999;45:97–104
41. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, et al. IAP Guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2002;2:565–73
42. Van Sonnenberg E, Wittich G, Chon K, et al. Percutaneous radiologic drainage of pancreatic abscesses. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:979–84
43. Waltman A, Luers P, Athanasoulis C, et al. Massive arterial hemorrhage in Trede M, Carter D, eds. *Surgery of the pancreas*. New York: Churchill patients with acute pancreatitis: complementary roles of surgery and transcatheter occlusive techniques. *Arch Surg* 1986;121:439–47
44. Werner J, Klar E. Effective treatment regimens in the management of acute pancreatitis. *Chir Gastroenterol* 1999;15:328–33
45. Yeo CJ, Bastidas JA, Lynch-Nyhan A, et al. The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170:411–17