

## ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И ЛЕЧЕНИЕ (микролекция)

Острый панкреатит занимает одно из ведущих мест среди заболеваний в гастроэнтерологии и встречается с частотой от 10 до 46 случаев на 100 000 в год. ОП диагностируется у 2% от общего числа больных, поступающих в больницы, однако в связи с увеличением чувствительности методов диагностики, в последние несколько лет регистрируется рост частоты заболевания.

Среди этиологических факторов наиболее часто отмечаются желчекаменная болезнь и злоупотребление алкоголем. Гораздо реже встречается ОП, вызванный гиперкальциемией, гиперлипидемией или инфекционным процессом. В клиническом течении заболевания выделяют:

1. Отечный панкреатит умеренной степени (75-85%), летальность составляет до 1%;

2. Тяжелый геморрагически-некротический панкреатит (15-25%), с летальностью 10-24%.

Независимо от клинического течения, заболевание может закончиться как полным восстановлением, так и необратимой деструкцией поджелудочной железы. Все больные с ОП требуют постоянный клинколабораторный мониторинг и адекватное лечение, поэтому должны госпитализироваться в стационар, где есть отделение интенсивной терапии.

### ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

В большинстве случаев прогноз течения и исхода заболевания на ранних этапах вызывает затруднения. В то же время, пациенты, у которых вероятность развития тяжелого панкреатита и летального исхода высока, нуждаются именно в ранней интенсивной терапии. Существуют ли маркеры, позволяющие прогнозировать тяжесть острого панкреатита?

#### 1. Клинико-лабораторная оценка по шкале Ranson.

Существует несколько систем оценки клинических критериев для определения степени тяжести при панкреатите (Panson, Imrie, Glasgow, APACHE-II). В большинстве случаев при оценке тяжести ОП принято ориентироваться по шкале Ranson. При наличии трех и более признаков в соответствии с этой шкалой, или при наличии внепанкреатиче-

ских осложнений (недостаточность органов и систем), или если панкреонекроз диагностирован с помощью КТ с контрастным усилением, течение панкреатита рассматривают как тяжелое, при этом обязательна госпитализация в отделение интенсивной терапии.

### Шкала Ranson

Факторы риска	Значение
Возраст	Старше 55 лет
Лейкоцитоз	Более 16 000
Лактат дегидрогеназа	Более 400 ед/мл
Аспартат трасаминаза	Более 250 ед/мл
Глюкоза	Более 11 ммоль/л
<b>Через 48 часов</b>	
Снижение гематокрита	Более 10%
Подъем мочевины крови	Более 1,8 ммоль/л
Кальций (неионизированный)	Менее 2 ммоль/л
BE	Более 4
Оценочный дефицит жидкости	Более 6 л
PaO <sub>2</sub>	Менее 8 кПа
Количество факторов риска	Летальность
0-2	Менее 1%
3-4	≈ 15%
5-6	≈ 40%
Более 6	≈ 100%

Для лучшего запоминания критериев тяжести в англоязычной литературе приводится следующая мнемоническая формула.

#### PANCREAS:

PaO<sub>2</sub> <8kPa

Age >55

Neutrophils WBC >15

Calcium <2 mmol

Renal function Urea >16 mmol/l

Enzymes: LDH >600iu/l, AST >200iu/l

Albumin <32 g/l (serum)

Sugar blood glucose >10mmol/l

## 2. Индекс степени тяжести по данным КТ.

Следует отдельно остановиться на диагностическом значении КТ с контрастным усилением. Наибольшую ценность в плане диагностики и прогноза имеет проведение КТ в динамике, которое имеет своей целью как первичную оценку тяжести процесса, так и выявление осложнений на ранних стадиях. Для оценки вероятности возможного летального исхода большое значение имеет индекс Balthazar. Он определяется следующим образом: степень тяжести распределяется по стадиям, каждая из которых соответствует значениям шкалы от 0 до 4 соответственно. Затем оценивается наличие и распространенность некроза – менее 1/3 железы соответствует значению 2 балла, половины железы – 4 балла, и более половины железы – 6 баллов. При отсутствии некроза ставят 0 баллов. Полученные баллы суммируются, и таким образом, общая сумма будет определять индекс степени тяжести и может варьировать в пределах от 0 до 10 баллов (табл. 1) Вероятность летального исхода в соответствии с индексом Balthazar представлена в таблице 2.

Табл. 1

Признак	Баллы
Нормальная поджелудочная железа	0
Увеличение поджелудочной железы, включая нечеткость контуров, но без признаков перипанкреатического воспаления	1
Увеличение поджелудочной железы с признаками перипанкреатического воспаления	2
Единичное скопление жидкости	3
Два и более перипанкреатических скопления жидкости или наличие газа в железе или ретроперитонеуме.	4
<b>Степень некроза</b>	
Нет некроза	0
Некроз составляет 1/3 железы	2
1/2 железы	4
Более 1/2 железы	6

Табл.2

Индекс	Осложнения	Смертность
0 – 3	8%	3%
4 – 6	35%	6%
7 – 10	92%	17%

## 3. Определение трипсиногена.

Определение активности панкреатических ферментов как маркера тяжести заболевания изучалось на примере трипсиногена – пептида активации. Концентрация трипсиногена-2 в моче коррелирует с тяжестью панкреатита. По данным финской группы исследований диагностическое значение трипсиногена-2 в моче превосходит С-реактивный протеин в первые 24 часа после госпитализации. Однако метод определения трипсиногена-2 не всегда может быть технически выполнен в условиях ОИТ.

## 4. Гематокрит крови.

Гематокрит в пределах нормальных границ является прогностическим фактором отсутствия некроза ПЖ. В литературе можно встретить две точки зрения в отношении оценки гематокрита. Повышение гематокрита указывает на гемоконцентрацию, обусловленную большими потерями жидкости в брюшную полость и забрюшинное пространство. Некоторые авторы считают, что гематокрит более 0,44 или отсутствие снижения гематокрита в течение первых 24 часов после госпитализации на фоне проведения инфузионной терапии свидетельствует о наличии панкреонекроза и развитии полиорганной недостаточности. С другой стороны, Ranson определяет снижение гематокрита более чем на 10%, как прогностический показатель тяжести ОП. Вероятно, при тяжелом течении заболевания возможны как снижение, так и увеличение гематокритного числа, что в обоих случаях позволяет прогнозировать тяжесть заболевания.

## 5. С-реактивный протеин.

Увеличение С-реактивного протеина более 130мг/мл свидетельствует об осложненном течении ОП, при условии, что исключены другие причины острого воспаления, например, холангит или пневмония. Признак имеет информативность в первые 72 часа от начала проявления симптомов.

## 6. Прокальцитонин.

Еще одним прогностическим маркером тяжести ОП рассматривается прокальцитонин. Однако до сих пор нет единого мнения, является ли увеличение уровня прокальцитонина маркером инфицирования некроза или же маркером тяжести заболевания. Имеющихся данных для окончательных выводов не достаточно. Нет убедительных данных так же относительно прогностического значения интерлейкина-6, ИЛ-8, ИЛ-18 и др. провоспалительных цитокинов.

По последним данным, для обоснования клинического решения, прогноза течения панкреатита или установления очередности оказания помощи не рекомендуется использование на рутинной основе таких маркеров, как С-реактивный протеин или прокальцитонин. (Уровень доказуемости 5, степень рекомендации D)

## ЛЕЧЕНИЕ

### 1. Подходы к обеспечению нутритивной поддержки

Стратегия полного голодания пациентов ОП на современном этапе уходит в прошлое. Сейчас считается, что восстановление секреции поджелудочной железы будет более физиологичным, по сравнению с полным покоем органа. Установлено, что энтеральное питание у таких больных не только безопасно, но и сохраняет барьерную функцию кишечника, препятствуя бактериальной транслокации. Как известно, проведение парентерального питания сопряжено с рядом осложнений: катетерный сепсис, флебиты, тромбоз, повреждение артерии, пневмоторакс. Энтеральное питание позволяет избежать таких осложнений и экономически оправдывает себя, как в большей степени дешевый метод. В совокупности с фактом, что энтеральное питание не усугубляет тяжесть ОП, эти данные позволяют рекомендовать раннее энтеральное питание у больных с ОП. Imrie et al. провели исследования, которые показали уменьшение вероятности развития легочных осложнений, а Gupta et al. Выявили снижение уровня С-реактивного протеина у пациентов с ОП при условии энтерального питания.

Однако не во всех случаях можно обеспечить полноценный калораж при проведении только энтерального питания. В таких случаях энтеральные поступления следует дополнять парэнтеральным введением необходимых калорий, а проведение самого энтерального питания следует обеспечивать через назогастральный или назоюнональный зонд. В настоящее время уже не считается необходимой аспирация желудочного сока с целью предотвращения стимуляции ПЖ. Назогастральный зонд, согласно последним рекомендациям, показан при наличии паралитической непроходимости, при вздутии живота и рвоте. Для обеспечения питания предпочтительнее интраюнональный путь введения.

Вопрос, когда следует начинать пероральное питание, остается спорным. В раз-

личных странах подходы к инициации питания разнятся. Так, например, в Германии придерживаются тактики длительного голодания, даже при панкреатитах с умеренной степенью тяжести. А во Франции пациентов начинают кормить рано, за исключением случаев тяжелого ОП. В целом, поступления пищи естественным путем может спровоцировать повторное развитие болевого синдрома (21%), который зависит от степени секреции ферментов поджелудочной железы. Считается, что при поступлении с пищей углеводов (более 50% от общего калоража) уменьшает секрецию ферментов. Случаи рецидива болевого синдрома в 50% отмечаются в первые двое суток от начала перорального питания. При безболевогой форме панкреатита можно начинать поступление пищи как можно раньше.

Питание *per os* рекомендуют начинать с легкоусвояемых продуктов. Существуют специальные панкреатические смеси, но, как правило, они не приветствуются пациентами из-за их «безвкусоности». В настоящее время принята практика использования препаратов на основе стандартной формулы, а при плохой переносимости следует заменить его препаратом на основе пептидов.

У пациентов с ОП могут развиваться эрозивный гастрит и пептические язвы. Профилактика язв блокаторами H<sub>2</sub>-рецепторов не показана, если пациент принимает пищу перорально, и не нуждается в ИВЛ.

### 2. Инфузионная терапия и регидратация.

У больных ОП может происходить секвестрация жидкости в ретроперитонеальном пространстве и брюшной полости, а также в плевральных полостях и внутриинтестинально. Наиболее важной позицией в терапии ОП является поддержание адекватного внутрисосудистого объема, что может потребовать в течение первых суток госпитализации проведение интенсивной инфузионной терапии в суммарном объеме 5-10 л. В клинической практике рекомендуют использовать коллоидные и кристаллоидные растворы в соотношении 1:3. Адекватность восполнения сосудистого русла оценивается по показателям гематокрита, ЦВД, темпа диуреза. Снижение гематокрита до 30-35% считается оптимальным при проведении инфузионной терапии. Уровень ЦВД необходимо удерживать в пределах 8-12 см вод. ст. Причины низкого темпа диуреза у больных с ОП чаще всего преренальные, и свидетельствуют о продол-

жающейся утрате ОЦК, что в результате может привести к некрозу канальцев. Это нужно учитывать во время восполнения сосудистого русла, чтобы избежать развития отека периферических тканей и легких без увеличения диуреза. При неадекватном восполнении ОЦК возникает вазоконстрикция спланхических сосудов, и, как следствие, нарушение микроциркуляции в поджелудочной железе с увеличением зоны некроза.

### **3. Антибактериальная терапия.**

В ряде исследований было выявлено, что 25-75% случаев происходит инфицирование панкреонекроза, что увеличивает летальность до 70-80%. Наиболее часто инфекция присоединяется в период между 2-й и 4-й неделями заболевания. Особое внимание уделяется Грам(-) бактериям, источником которых является кишечник. Применение селективной деконтаминации кишечника неабсорбируемыми антибиотиками является одним из направлений в предотвращении колонизации кишечника и инфицировании некроза Грам (-) флорой. Вопрос о рутинном применении селективной деконтаминации кишечника требует дальнейших исследований.

Постоянно обсуждаются и меняются подходы к вопросу о системном применении антибиотиков. Недавние исследования показали, что у больных с нетяжелой формой ОП применение антибиотиков с профилактической целью не только не оказывали позитивного эффекта, но и приводили к селекции резистентных штаммов. Наиболее часто из некротических участков и из крови пациентов ОП выделяются *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*. Имипенем, меропенем, клиндамицин, метронидазол, фторхинолоны, цефалоспорины хорошо проникают в ткани поджелудочной железы, в отличие от аминогликозидов. Однако окончательно не выработаны позиции в отношении положительного эффекта антибиотикотерапии панкреонекроза.

В 20% случаев в посевах из некротической железы и в крови обнаруживалось грибковое инфицирование. По данным ретроспективного исследования использование флюконазола уменьшает инфицирование *Candida spp.*, но не влияет на летальность. В настоящий момент нет четких данных по выбору антимикотических препаратов для лечения грибкового инфицирования при панкреонекрозе, нет также ответа на вопрос об эффективности использования антимикоти-

ческих препаратов с профилактической целью.

У пациентов с тяжелым ОП, удовлетворяющих критериям тяжелого сепсиса, рекомендуется проведение лечения в соответствии с существующими протоколами лечения сепсиса.

### **4. Купирование и предупреждение болевого синдрома**

Обезболивание при ОП является одним из первоочередных терапевтических мероприятий. Активация ферментов поджелудочной железы и некроза тканей ведет к высвобождению медиаторов воспаления, которые в свою очередь обуславливают висцеральный болевой синдром за счет действия на чувствительные волокна чревного сплетения. Следует рассмотреть комбинацию центрального анальгетика с нестероидными противовоспалительными препаратами. Существовало мнение, что морфин и его аналоги воздействуют на сфинктер Одди, и тем самым оказывают отрицательное влияние течение панкреатита. Однако, эта настороженность не обоснована. Преимущество меперидина в сравнении с морфином также не было изучено в исследованиях. Трамадол у больных с ОП не должен применяться из-за его побочных эффектов – тошноты и рвоты. В последнее время для купирования боли при ОП применяют эпидуральную анестезию. При этом снижается потребность в опиатах, а следовательно уменьшается количество побочных эффектов. Методика требует достаточных навыков и применима не ко всем пациентам.

### **5. Эндоскопическая сфинктеротомия.**

ОП в большинстве случаев этиологически связан с желчекаменной болезнью. У пациентов с холангитом и вклиненным камнем происходит обструкция панкреатического протока, и нарушается отток панкреатического сока. Поэтому большой интерес возникает к вопросу о раннем хирургическом и эндоскопическом извлечении камней. Эндоскопическая сфинктеротомия является процедурой выбора. Диагностическая ретроградная холангиография должна выполняться у больных с билиарным панкреатитом в течение 48-72 часов после госпитализации. Процедура ЭХГ проводится после лабораторной диагностики и методов визуализации. По данным современной литературы, если на УЗИ определяются камни желчевыводящих

путей или желчепузырный сладж, то показано проведение ЭХГ.

В случае обнаружения камней или сладжа в общем протоке или папуле Фатерова соска рекомендуется эндоскопическая сфинктеротомия. Удаление камня и освобождение протоков существенно влияет на прогноз заболевания, хоть и сопровождается осложнениями в 6-9%. Если наблюдается пассаж камня вдоль желчевыводящих путей, то выполнение сфинктеротомии не оправдано, т.к. в этом случае речь идет о транзиторном явлении – функциональном стенозе сфинктера, а не о недостаточности. Также нет потребности в проведении сфинктеротомии, когда камень уже прошел в двенадцатиперстную кишку.

## **УСТАРЕВШИЕ КОНЦЕПЦИИ.**

### **1. Подавление протеолитических ферментов**

Некоторое время считалось, что подавление протеолитической активности ПЖ положительно влияет на исход заболевания и является одним из благоприятных подходов в лечении ОП. Однако, в проведенных недавно многоцентровых исследованиях не выявлено положительного влияния антипротеаз на течение ОП у людей (в отличие от результатов, полученных в эксперименте у животных). Исследования показали, что положительный эффект может быть достигнут при профилактическом применении антипротеаз, однако если патологический процесс уже развился и прошло несколько часов или суток от момента заболевания до госпитализации, то ингибирование протеолитических ферментов не приводит к положительному результату. Таким образом, применение ингибиторов протеаз в клинической практике для лечения ОП больше не рекомендуется.

### **2. Подавление секреции поджелудочной железы.**

При ОП описано такое явление, как «аутопереваривание» - процесс протеолитического разрушения железы ее собственными ферментами. Поскольку одним из пусковых механизмов этого процесса может быть повышенная экзокринная функция поджелудочной железы, то одним из направлений в терапии ОП стало подавление панкреатической секреции. Исследования показали, что при ОП экзокринная секреция уже заблокирована, а попытки заблокировать эту функцию искусственно не выявили положитель-

ного терапевтического эффекта. Тогда может показаться логичным сохранение секреторной активности ПЖ. Но в этой области исследовался только секретин, который у людей стимулирует секрецию бикарбонатов, воды и ионов, но не ферментов. Положительный эффект также не выявлен.

### **3. Иммуномодуляция как лечение острого панкреатита.**

Фактор активации тромбоцитов является важным звеном в патогенезе различных воспалительных процессов, в т.ч. и при ОП. Внимание исследователей было направлено на изучение и разработку антагонистов ФАТ. В экспериментах у животных отмечалось уменьшение воспалительной реакции при применении антагонистов ФАТ. Учитывая положительный результат у животных, было проведено крупное РКИ, в котором изучался эффект применения Lexipafant при ОП у людей. Данные этого исследования не выявили влияния Lexipafant на частоту развития полиорганной недостаточности, а подавление ФАТ не явилось терапевтическим шагом, предупреждающим развития синдрома системного воспаления. Ретроспективно авторы исследования связывают отсутствие эффекта с тем, что на момент исследования большая часть пациентов уже имела полиорганную недостаточность. Возможно, для достижения положительного эффекта иммуномодуляторы должны назначаться в ранней стадии заболевания, но такой подход возможен лишь у небольшой части пациентов.

Согласно рекомендациям Международной согласительной конференции (2004г), не рекомендуется использование иной иммуномодулирующей терапии, направленной на воспалительные медиаторы, накапливающиеся при тяжелом ОП, например, анти-TNF-а и Lexipafant (уровень доказуемости 1b, степень рекомендации А).