

С.И. Ситкин¹, В.Н. Силаев², Е.Ю. Бозова², С.И. Токарева²

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА
(ОБЗОР МЕЖДУНАРОДНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ)**

¹ ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России,

² ГБУЗ «Областная клиническая больница», Тверь

Статья представляет обзор новых разработок в области этиологии острого панкреатита, его диагностики и лечения на ранних и поздних этапах. В 2012 году международная ассоциация панкреатологии (IAP) и американская панкреатическая ассоциация (APA) представили рекомендации, касающиеся ключевых аспектов лечения острого панкреатита, основанные на имеющихся в настоящее время доказательствах. Эти рекомендации призваны служить стандартом лечения острого панкреатита в настоящее время и давать направление клиническим исследованиям данного заболевания.

Ключевые слова: острый панкреатит, этиология, патогенез, классификация, диагностика, лечение, прогноз.

**CURRENT APPROACHES TO TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS
(REVIEW OF INTERNATIONAL RECOMMENDATIONS)**

S.I. Sitkin¹, V.N. Silaev², E.Yu. Bozova², S.I. Tokareva²

¹Tver State Medical Academy

²Regional State Clinical Hospital Tver

The article presents a review of new developments in the etiology of acute pancreatitis, its diagnosis, early and late management. The 2012 IAP/APA guidelines provide recommendations concerning key aspects of acute pancreatitis management based on the currently available evidence. These recommendations should serve as a reference standard for current management of acute pancreatitis and guide clinical research on the disease.

Key words: acute pancreatitis, etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, management, prognosis.

Острый панкреатит (ОП) – это острый воспалительный процесс в поджелудочной железе, захватывающий окружающие ткани, сопровождающийся синдромом системного воспалительного ответа с высоким риском полиорганной недостаточности.

Это потенциально опасное для жизни заболевание. Больные ОП представляют собой группу наиболее тяжелых пациентов отделений интенсивной терапии и реанимации, требующую больших финансовых затрат.

Распространенность острого панкреатита. Исследования последних десятилетий показывают, что заболеваемость ОП колеблется в пределах от 14 до 75 случаев на 100.000 населения по всему миру, причем в последние годы отмечается рост заболеваемости. Так, в США с диагнозом «острый панкреатит» ежегодно госпитализируются в среднем около 300.000 пациентов. В 2009 году в США ОП явился наиболее частым диагнозом у

гастроэнтерологических пациентов при выписке, общая стоимость лечения составила 2,6 млрд. долларов.

Общая летальность от ОП в мире составляет от 5% до 10% и достигает 20-30% у больных с тяжелой формой, включая инфицированный панкреонекроз. В Тверской области ОП в последние пять лет занимает первое место среди причин летальности у больных хирургического профиля. Средняя заболеваемость в регионе в последние годы находится на уровне 70 случаев на 100.000 населения.

Этиология. В 90% случаев причиной ОП являются желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и злоупотребление алкоголем. Как причинный фактор ОП ЖКБ превалирует у женщин, в то время как злоупотребление алкоголем является главной причиной заболевания у мужчин. На долю остальных 10% приходятся аутоиммунные, вирусные, интоксикационные, травматические и идиопатические причины развития ОП.

По данным многочисленных исследований в разных странах Европы, алкогольный фактор и ЖКБ, ассоциированные с ОП, количественно варьируют в широких пределах. Если в Греции и Италии, соотношение алкоголь/ЖКБ составляют соответственно 6% к 71,4%; и 13,2% к 60,3%, то в Германии – 34,9 к 37,9%, в Финляндии – 79% к 6,3%. В одном из исследований, изучающих летальность от панкреатита и уровень потребления алкоголя в разных странах, показана положительная корреляция между потреблением алкоголя на душу населения и смертностью от панкреатита в 11 из 14 стран, включенных в анализ.

Патогенетические факторы развития острого панкреатита. Главным звеном патогенеза ОП является выход пищеварительных ферментов как в интерстиций самой поджелудочной железы, так и в системный кровоток. Под действием трипсина активизируются все ферменты поджелудочной железы (эластазы, карбоксипептидазы, фосфолипазы, колипазы, химотрипсин), калликреин-кининовая система, изменяется фибринолиз и свертываемость крови. Ферментативный аутолиз поджелудочной железы запускает реакцию системного воспалительного ответа с участием клеток иммунной системы. Все это может привести к развитию полиорганной недостаточности.

Генетические факторы. Исследования последних лет показали, что важную роль в развитии тяжелого панкреатита играют генетические факторы. Степень активации трипсина и других ферментов, а также ответная реакция со стороны иммунной системы с неконтролируемой активацией воспалительного каскада является генетически детерминированной. Нарушение механизмов регуляции острой воспалительной реакции и ответных реакций со стороны органов и систем могут быть ключевыми факторами

развития осложнений заболевания, характера его клинического течения, в том числе тяжелого с формированием полиорганной недостаточности и летальным исходом.

Классификация острого панкреатита. С 1993 года во всем мире использовалась классификация ОП по степени тяжести (классификация Атланта). Она предусматривала выделение легкого и тяжелого ОП. В последние годы эта классификация была пересмотрена, и в 2012 году международным консенсусом мультидисциплинарных специалистов была принята новая классификация. Согласно ей выделяют три степени тяжести ОП (табл.1).

Легкий ОП является наиболее распространенной формой заболевания, в этом случае отсутствуют явления органной недостаточности, а местные и системные осложнения обычно разрешаются в течение одной недели.

Умеренно тяжелый ОП характеризуется наличием преходящей органной недостаточности и местных осложнений.

Тяжелый ОП, в первую очередь, характеризуется стойкой органной недостаточностью (более 48 часов), а также развитием местных осложнений с перипанкреатическим некрозом (стерильным или инфицированным).

Таблица 1

Классификация тяжести острого панкреатита

Классификация Атланта (1993)	Современный консенсус (2012)
<p>Легкий острый панкреатит Отсутствие органной недостаточности. Отсутствие местных осложнений</p>	<p>Легкий острый панкреатит Отсутствие органной недостаточности. Отсутствие местных осложнений</p>
<p>Тяжелый острый панкреатит 1. Местные осложнения 2. Органная недостаточность ЖКТ – кровотечения; Шок (АДс ≤ 90 мм. рт. ст.); РаО₂ ≤ 60 мм рт. ст.; Креатинин ≥ 194,5 мкмоль/л</p>	<p>Умеренно тяжелый панкреатит 1. Местные осложнения 2. Временная органная недостаточность < 48 часов Тяжелый острый панкреатит Постоянная органная недостаточность > 48 часов (не менее 6-8 баллов по шкале Маршалла)</p>

Течение тяжелого панкреатита имеет две фазы. Ранняя фаза, которая обычно длится в течение примерно одной недели (максимум 10 дней) и характеризуется сложной воспалительной реакцией, интоксикацией, гемодинамическими нарушениями. Вторая фаза – это период гнойно-септических осложнений, сепсиса, полиорганной недостаточности и, возможно, смерти.

Диагностика острого панкреатита. Диагноз ОП выставляется на основании, как минимум, двух из следующих трех критериев:

1. Болевого синдрома, характерного для ОП (интенсивная боль в эпигастрии с иррадиацией в спину, часто сопровождаемая тошнотой и рвотой и требующая назначения наркотических анальгетиков);

2. Более чем 3-кратное повышение в плазме крови амилазы или липазы (повышение липазы имеет более важное значение);

3. Характерные признаки ОП по данным ультразвукового исследования или компьютерной томографии.

Важным моментом для постановки диагноза ОП играет также анамнез (наличие ЖКБ или злоупотребления алкоголем). В современных протоколах компьютерная томография не рекомендуется как рутинное использование при очевидной клинике ОП. Достаточно проведения ультразвукового сканирования поджелудочной железы.

Оценочные шкалы развития тяжелого острого панкреатита. Одна из старейших шкал, позволяющая предсказать тяжелое течение ОП и до сих пор широко используемая в мире, была разработана Джоном Рансоном и коллегами в начале 70-х годов. Шкала Рансона базируется на регистрации наличия или отсутствия простых параметров, причем 5 из них анализируются при поступлении больного и 6 параметров – через 48 часов (табл. 2).

Таблица 2

Прогностическая шкала Рансона

При поступлении	Через 48 часов
1. Возраст > 55 лет	1. Снижение Ht > 10%
2. Лейкоцитоз > 16 000/мл	2. Мочевина > 1,8 ммоль/л
3. Уровень глюкозы > 11,1 ммоль/л;	3. Кальций плазмы < 2 ммоль/л
4. Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) > 350 межд. ед/л	4. РаО ₂ < 60 мм рт. ст.
5. Аспаратаминотрансфераза (АСТ) > 250 межд. ед/л	5. Дефицит оснований (BE) >4 ммоль/л
	6. Ориентировочная секвестрация жидкости > 6 л

Примечание: каждый параметр оценивается в 1 балл: 0-2 балла – минимальная летальность; 3-5 баллов – летальность 10-20%; более 5 баллов – летальность свыше 50%.

Более точной прогностической шкалой, разработанной в последнее время на опыте лечения 18 000 пациентов, является шкала BISAP (Bedside Index of Severity in Pancreatitis). Главное ее преимущество – простота. Одним баллом оцениваются следующие показатели:

- уровень мочевины более 8,9 ммоль/л;
- снижение ментального статуса по шкале Глазго менее 15;
- возраст > 60 лет;
- наличие пневмонии (плеврита);

- наличие 2-х и более признаков SIRS.

Оценка в 3 балла соответствует летальности в 5-8%, в 5 баллов и выше – летальности в 25%.

Помимо клинических и лабораторных показателей для прогнозирования тяжести течения ОП широко используются данные компьютерной томографии («Balthazar score» и «Computed Tomography Severity Index (CTSI)»). Так, в 1985 г. Бальтазар с соавторами предложили выделять пять групп (классов) пациентов ОП (табл. 3) в соответствии с изменениями в поджелудочной железе и перипанкреатическом пространстве, диагностируемыми на компьютерной томографии.

Таблица 3

Шкала Бальтазара

Класс А	Нормальная поджелудочная железа
Класс В	Локальное или диффузное увеличение поджелудочной железы
Класс С	Изменения в поджелудочной железе + воспалительные изменения в перипанкреатической клетчатке
Класс D	Предыдущие изменения + единичное жидкостное образование
Класс E	Два и более жидкостных образования или газ в поджелудочной железе/перипанкреатической области

В 1990 году Бальтазар модифицировал свою шкалу, назвав ее «Компьютерно-томографический индекс тяжести» (табл. 4).

Таблица 4

Компьютерно-томографический индекс тяжести (CTSI)

Степень некроза	Баллы
Отсутствие некроза	0
< 30% некроза	2
30-50% некроза	4
> 50% некроза	6
Шкала Бальтазара	
А	0
В	1
С	2
Д	3
Е	4

Примечание: максимальное количество баллов – 10. При сумме, превышающей 4 балла, вероятность положительного результата составляет только 50%.

Лечение острого панкреатита. На сегодняшний день лечение ОП основывается на международных рекомендациях, разработанных Международной ассоциацией панкреатологии (IAP) и Американской панкреатической ассоциацией (APA). Современные рекомендации предусматривают использование в лечении ОП методов, основанных на доказательной медицине.

Несмотря на большое количество исследований, проведенных за последние 30 лет, консенсус экспертов признает, что к настоящему моменту отсутствует медикаментозное лечение ОП с доказанной эффективностью. Вот далеко не полный перечень лекарств, кстати, весьма популярный у российских врачей, которые абсолютно бесполезны при лечении ОП: атропин, ингибиторы протеаз (апротинин, гордокс, контрикал), антисекреторные препараты, октреотид (синтетический аналог соматостатина), противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, антиоксиданты и т.п. Отсутствуют в современных рекомендациях и такие методы лечения ОП как голод, промывание желудка холодной водой, использование плазмафереза. Ключевыми позициями в ведении больных ОП являются ранняя инфузионная терапия, адекватное обезболивание, поддерживающее лечение и управление местными и системными осложнениями. Госпитализация больных ОП умеренной и тяжелой степени должна проводиться в отделения интенсивной терапии, где им будет обеспечен необходимый мониторинг (в первую очередь гемодинамический) и соответствующее лечение.

Инфузионная терапия. Активная инфузионная терапия является единственным методом лечения ОП, с которым связано снижение смертности в течение последнего десятилетия. Агрессивная инфузионная терапия, начатая в первые 24 часа заболевания, по мнению экспертов способна предотвратить повреждение поджелудочной железы за счет поддержания в ней минимально-достаточной микроциркуляции. Максимальные преимущества инфузии достигаются в первые 12 часов от начала заболевания и теряются спустя 24 часа. Для инфузии рекомендуется использовать раствор Рингера-лактата в стартовой дозе 5-10 мл/кг/ч в первые 4 часа. Объем инфузии может достигать 4-6 л за первые сутки.

Главными целями инфузионной терапии являются восполнение дефицита жидкости, потерянной с рвотными массами и депонированной в петлях кишечника, поддержание среднего АД на уровне 70-80 мм рт. ст., ЧСС < 120 в минуту, темпа диуреза 0,5-1,0 мл/кг/ч, не допуская при этом снижения уровня Ht < 35%. В то же время в рекомендациях оговаривается, что для пациентов с сердечной, почечной недостаточностью или ОРДС необходимо придерживаться менее активной инфузионной

терапии. Во время проведения инфузии помимо параметров гемодинамики необходимо контролировать SpO₂ и внутрибрюшное давление.

Этиологическое лечение острого панкреатита. Устранение этиологического фактора является еще одним важным подходом в терапии ОП. В случае ЖКБ, как причинного фактора ОП, необходимо выполнение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ). Удаление камней в желчных протоках зависит от степени обструкции общего желчного протока и наличия холангита. При билиарном панкреатите и холангите ретроградная холангиография и удаление камней должны быть выполнены как можно раньше (в течение первых 24 часов). В последствии выполнение холецистэктомии рекомендуется перед выпиской из больницы при легкой форме ОП и спустя 6 недель после тяжелого панкреатита.

Анальгетическая терапия. В протоколах по лечению ОП подчеркивается важность анальгетической терапии. Рекомендуется парентеральное введение наркотических анальгетиков. Однако в настоящее время отсутствуют серьезные рандомизированные исследования, сравнивающие эффективность разных видов анальгетиков при ОП. Удивительно, но на сегодняшний день, отсутствуют исследования по использованию эпидуральной анальгезии в отделениях интенсивной терапии у пациентов с тяжелой формой ОП.

В то же время в экспериментальных работах последних лет убедительно показано позитивное влияние эпидуральной анальгезии на микроциркуляцию поджелудочной железы, печеночный кровоток и на выживаемость при экспериментальной модели ОП.

Использование антибиотиков при остром панкреатите:

- использование антибиотиков для профилактики инфекционных осложнений при ОП не рекомендуется;
- применение антибиотиков у пациентов со стерильным некрозом для предотвращения развития инфицированного некроза не рекомендуется;
- антибиотики следует использовать при явлениях внепанкреатической инфекции (холангит, катетер-инфекции, бактериемия, инфекции мочевыводящих путей, пневмонии);
- антибиотики следует использовать при явлениях инфицированного панкреонекроза, который развивается на 7-10 день госпитализации, с обязательной оценкой картины периферической крови и данных компьютерной томографии;
- для стартовой терапии предпочтение должно быть отдано антибиотикам, хорошо проникающим в ткань поджелудочной железы (карбапенемы, фторхинолоны и метронидазол);

- рутинное назначение с профилактической целью противогрибковых препаратов на фоне антибиотикотерапии не рекомендуется.

Питание при остром панкреатите. На протяжении многих лет девиз «ничего через рот» являлся важной частью терапии ОП. В последние годы это положение полностью пересмотрено. Недавно проведенный мета-анализ показал статистически значимую связь раннего энтерального питания и сокращения системных инфекций, инфекций поджелудочной железы, продолжительности пребывания в стационаре и смертности. При легкой форме ОП питание может быть начато немедленно, как только будут купированы тошнота, рвота и болевой синдром. Причем твердая пища с низким содержанием жира так же безопасна, как и жидкая. Раннее энтеральное питание позволяет предотвратить нарушение функции кишечного барьера с транслокацией бактериальной флоры. Парентерального питания следует избегать, если энтеральное введение пищи хорошо переносится и обеспечивает достаточное количество калорий. Питание через назоеюнальный и назогастральный зонд не имеет принципиальной разницы, но поскольку в последнем случае нутритивную поддержку проще осуществлять, то для кормления назогастральный зонд рекомендуется использовать.

Роль хирургии в лечении острого панкреатита. В настоящее время междисциплинарный консенсус при панкреонекрозе рекомендует использовать минимально инвазивные (эндоскопические) методы для дренирования и санации. Бессимптомные псевдокисты поджелудочной железы независимо от размера и местоположения и/или некроз экстрапанкреатической клетчатки не требуют обязательного хирургического вмешательства.

Заключение

Острый панкреатит является частым и потенциально опасным для жизни заболеванием. Благодаря многочисленным клиническим исследованиям последних лет были разработаны новые оценочные прогностические шкалы и классификация болезни. В настоящее время терапия в основном носит симптоматический характер с акцентом на активную инфузионную терапию, обезболивание и раннее энтеральное питание. Возможно, что начавшееся в 2014 году во Франции мультицентровое исследование EPIPAN (Epidural Analgesia for Pancreatitis) в ближайшем будущем покажет эффективность использования длительной эпидуральной анальгезии в раннем периоде ОП.

Литература/References

1. Fagenholz P.J. , Castillo C.F., Harris N.S. et al. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003. *Ann Epidemiol* 2007; 17: 49 – 7-4.
2. Yadav D., Lowenfels A.B. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systemic review. *Pancreas* 2006; 33 : 323–30.
3. Fagenholz P.J., Fernandez-del Castillo C., Harris N.S. et al. Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States. *Pancreas* 2007; 35 : 302–7.
4. Peery A.E., Dellon E.S., Lund J. et al. Burden of gastrointestinal diseases in the United States: 2012 Update. *Gastroenterology* 2012; 143 : 1179 – 87.
5. Banks P.A., Freeman M.L. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 2379-2400.
6. Pavlidis P., Crichton S., Lemmich Smith J. et al. Improved outcome of severe acute pancreatitis in the intensive care unit. *Crit Care Res Pract.* 2013; 89 : 710-7.
7. Sitkin S., Silaev V., Bozova E. Nyt results of thoracoscopic sympathectomy in the treatment of pain associated with chronic pancreatitis. *EJA.* 2012; Vol. 29, Suppl. 50. – P. 210.
8. Dufour M.C., Adamson M.D. The epidemiology of alcoholinduced pancreatitis. *Pancreas* 2003; 27: 286–90.
9. Gullo L., Migliori M., Olah A. et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas* 2002; P. 24.
10. Голубев А.А., Доманин А.А., Кулаков П.А., Ситкин С.И., Артемов В.В., Зуева В.А., Шепель Е.В. Газоплазменная коагуляция печени в эксперименте // *Эндоскопическая хирургия.* - 2013. - Т. 19. - № 4. - С. 32-38.
11. Ситкин С.И., Сазонов К.А., Субод В., Поздняков О.Б., Роненсон А.М., Володько С.Н. Экспериментальное исследование потерь жидкости после пункции твердой мозговой оболочки различными типами спинальных игл // *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2013. Т. 7. № 3. С. 21-25.
12. Ситкин С.И., Другова И.К., Мазур Е.С. периоперационные изменения аминотерминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (nt-probnp) у пожилых больных, оперированных в условиях общей и спинальной анестезии // *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* - 2012. - Т. 6. - № 3. - С. 28-33.
13. Ситкин С.И. Интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома, вызванного тяжелой вирусно-бактериальной пневмонией // *Верхневолжский медицинский журнал.* - 2011. - Т. 9. № 3. - С. 37-42.
14. Ситкин С.И., Силаев В.Н., Бозова Е.Ю. Клинический случай успешного использования длительной эпидуральной блокады для лечения острой кишечной

непроходимости механического гонеза // Регионарная анестезия и лечение острой боли. - 2010. - Т. 4. - № 2. - С. 45-46.

15. Поздняков О.Б., Асеев А.В., Ситкин С.И., Соколов А.А., Чирков Р.Н. Использование методов лучевой диагностики и реанимационных мероприятий у пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях на дооперационном этапе // Верхневолжский медицинский журнал. - 2010. - Т. 8. - № 2. - С. 44-46.

Ситкин Сергей Иванович (контактное лицо) – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России. Телефон: 8-903-631-28-43; e-mail: sergei_sitkin@mail.ru