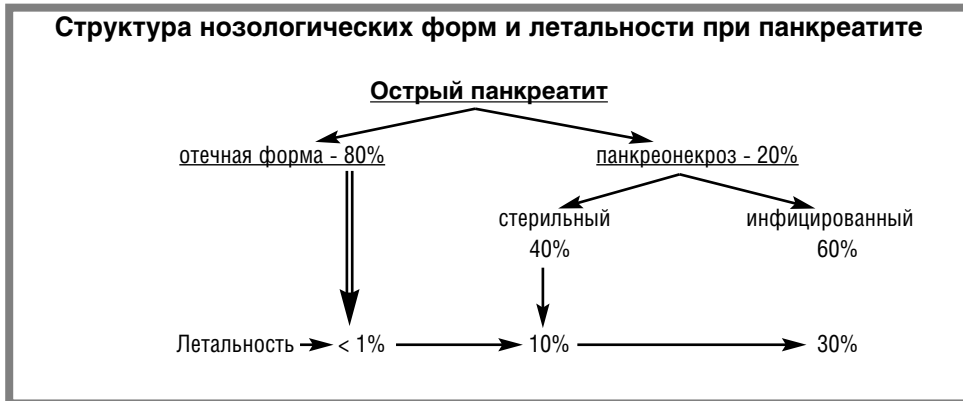


ДЕСТРУКТИВНЫЙ ПАНКРЕАТИТ.

Доказательные методы **ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**



Главные цели терапии острого панкреатита:

- профилактика и лечение системных осложнений (ССВР, сепсис, ПОН, ИТШ, ПГШ)
- профилактика инфицирования при развитии некроза

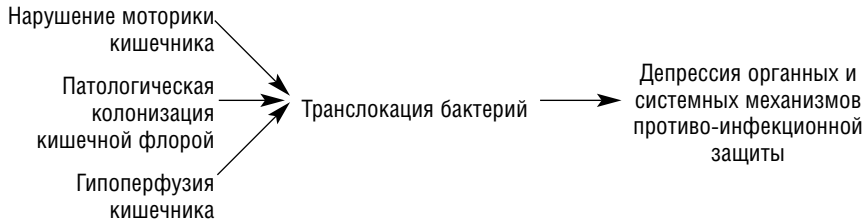
Стратегические направления ведения больных

- Динамическая объективная оценка тяжести состояния больных с помощью интегральных шкал (Ranson, APACHE, SOFA)
- Визуализация масштаба и характера поражения ПЖ и забрюшинной клетчатки (УЗИ, КТ, лапароскопия)
- Идентификация инфицирования (микробиологические исследования, определение концентрации ПКТ)
- Интенсивная терапия (поддержание оптимального уровня доставки O_2 , нутритивная поддержка, экстракорпоральная детоксикация.)
- Антибактериальная профилактика и терапия (АБПТ)
- Адекватное обезболивание
- Блокада секреторной функции поджелудочной железы, профилактика стресс-язв
- Своевременная хирургическая санация

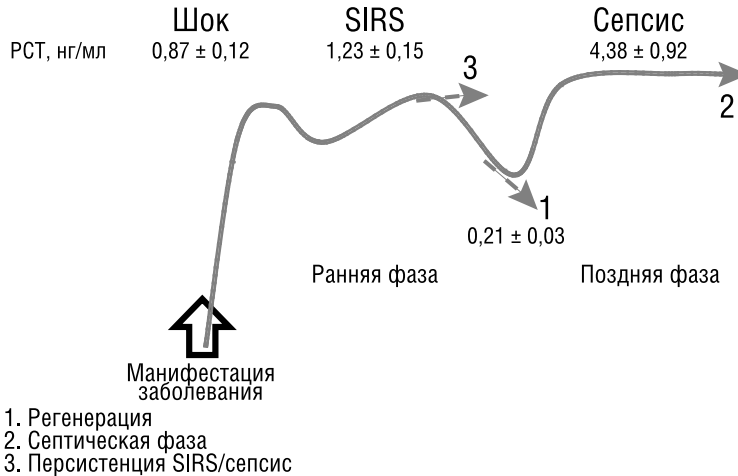
Возможные пути инфицирования поджелудочной железы при панкреонекрозе

- Транслокация микроорганизмов из толстой кишки
- Гематогенное инфицирование из других источников (пневмония, ангиогенная инфекция)
- Трансперитонеальное инфицирование (инфицированный экссудат, нозокомиальное инфицирование)
- Трансбилиарный путь (через желчные пути)
- Из двенадцатиперстной кишки (через ductus pancreaticus)

Механизмы инфицирования поджелудочной железы при панкреатите



Клиническая эволюция деструктивного панкреатита



Клиника факультетской хирургии РГМУ, 2002 г.

Достоверные диагностические методики

- Уровень амилазы, ЛДГ* в крови
- С-реактивный белок (маркер панкреонекроза)
- Уровень прокальцитонина - маркер инфицирования
- УЗИ, КТ с в/в контрастированием
- Тонкоигольная аспирация под контролем КТ или УЗИ + микробиологическое исследование

* для деструктивного панкреатита характерна дисферментемия. Вероятным признаком некроза может быть снижение активности амилазы крови.

Стартовая оценка тяжести - критерии по шкалам APACHE II, Ranson
Динамическая оценка тяжести по APACHE II и SOFA

Системные осложнения панкреонекроза

- Панкреатогенный шок
- Полиорганная недостаточность
- Тяжёлый сепсис (инфицированный панкреонекроз, панкреатогенный абсцесс, нозокомиальная пневмония, ангиогенная инфекция)
- Септический шок

Прогностические факторы и системы при остром панкреатите (прогностикаторы)

- Клинические прогностикаторы
 - Индекс массы тела
 - Уровень глюкозы и мочевины
 - Шкала тяжести панкреатита по Ranson
 - Шкала тяжести панкреатита по Glasgow-Imrie
 - Мультифакторные предикторы
 - APACHE II, APACHE III, SAPS
 - Шкалы полиорганной дисфункции MOF, MODS, LOD, SOFA
 - КТ критерии
 - КТ степень поражения по Balthazar
 - КТ-индекс тяжести
- Данные тонкоигольной аспирации под контролем КТ
- Биохимические и лабораторные маркеры
 - С-реактивный белок (CRP)
 - Трипсиноген-активирующий пептид (TAP)
 - Эластаза полиморфноядерных клеток
 - Прокальцитонин (PCT)

Прогностические критерии тяжести острого панкреатита по Ranson

При поступлении		В течение первых 48 часов	
Возраст больного	> 55 лет	Снижение гематокрита	> 10 %
Лейкоцитоз	> 16 x 10 ⁹ /л	Повышение азота мочевины	> 1,8 ммоль/л
Глюкоза сыворотки	> 11 ммоль/л	Уровень кальция	< 2 ммоль/л
ЛДГ сыворотки	> 300 МЕ	PO ₂ артериальной крови	< 60 мм рт.ст
АСТ сыворотки	> 250 МЕ	Дефицит оснований	> 4 мэкв/л
Расчетная потеря (секвестрация) жидкости >6 л			

Вероятная летальность (%) в зависимости от количества признаков (баллов) по Ranson

0-2 балла <5% 3-4 балла ~20% 5-6 баллов ~40% 7-8 баллов ~100%

Шкала оценки полиорганной дисфункции (SOFA)

Показатель \ Баллы	0	1	2	3	4
Дыхание PaO ₂ /FiO ₂	>400	<400	<300	<200 с респираторной поддержкой	<100 с респираторной поддержкой
Коагуляция • тромбоциты x 10 ⁹	>150	<150	<100	<50	<20
Печень • билирубин, мкмол/л	<20	20-32	33-101	102-204	>204
Сердечно-сосудистая система • артериальная гипотензия, мм рт ст	нет	среднее АД <70	допамин <5 или добутамин (любая доза)*	допамин >5 или адреналин <0,1 или норадреналин <0,1*	допамин >15 или адреналин >0,1 или норадреналин >0,1*
ЦНС • Шкала комы Глазго	15	13-14	10-12	6-9	<6
Почки • креатинин, мкмол/л • или объем мочеотделения, мл/день	<110	110-170	171-299 <500 мл/день	300-440 или <200 мл/день	>440 или

* - введение не менее чем в течение 1 часа (дозы в мкг/кг/мин)

КТ индекс	КТ, баллы	КТ ИНДЕКС ТЯЖЕСТИ ПО BALTHZAR
A	0	Нормальная ПЖ
B	1	Локальное/диффузное увеличение ПЖ + гиподенсивные включения с нечеткими контурами, расширение панкреатического протока
C	2	Значительные изменения ткани ПЖ (B) + воспалительные изменения в перипанкреатической клетчатке
D	3	Вышеуказанные изменения (C) + единичные жидкостные образования вне ПЖ
E	4	D + два или более жидкостных образований или газ в панкреатической/перипанкреатической области
Площадь некроза ПЖ, %		
Нет	0	Однородное увеличение ПЖ
<30%	2	Некроз не превышает размеров головки ПЖ
30-50%	4	Некроз более 30% но меньше 50%
>50%	6	Площадь некротического поражения превышает 50% ПЖ
Индекс тяжести = сумма баллов (A-E) + площадь некроза		

Биохимические прогностические признаки инфицирования некроза, инфицирования некроза+MODS и летального исхода

		Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %
Прогностический маркер инфицирования некроза				
PCT	≥ 1,4 нг/мл	75	68	69
CRP	≥ 400 мг/л	29	92	76
Прогностический маркер инфицирования некроза+MODS				
PCT	≥ 3,8 нг/мл	80	93	92
CRP	≥ 410 мг/л	35	93	87
Прогностические маркеры летального исхода				
PCT	≥ 3,8 нг/мл	82	88	88
Прогностический маркер инфицирования некроза+MODS или летального исхода				
PCT	≥ 3,8 нг/мл	76	94	92
CRP	≥ 400 мг/л	35	92	84

Hans G. Beger, B.M. Rau World J Gastroenterol, 13:5043-5051, 2007

Критерии распространённости панкреонекроза

Критерий	ПН	Распротр. ПН	Инфиц. ПН
APACHE II баллы	> 8	> 13	> 15
Ranson	> 2	> 4	> 5
СРБ, мг/л	> 120	> 150	> 200
РСТ, нг/мл	> 0,5	> 1	> 2

Отечный панкреатит/очаговый панкреонекроз средней тяжести (летальность < 10%)

- Голод (3-7 сут)
- Инфузионная терапия
- Подавление секреции ПЖ (октреотид)
- Профилактика стресс-язв (в/в омепразол)
- НГ зонд при рвоте и/или парезе кишечника
- Адекватное обезболивание. При панкреонекрозе предпочтительна продленная аналгезия 0,2% ропивакаином.
- АБПТ с учетом тяжести состояния пациента (при очаговом панкреонекрозе)

Без улучшения в течение 48-72 часов

- изменение стратегии ведения (см. тяжелый острый панкреатит)

Тяжелый острый панкреатит (Ranson >3, APACHE II >9)

Все мероприятия, перечисленные в разделе «Отечный панкреатит средней тяжести» +

- повторное УЗИ и КТ, СрБ, ПКТ, ТИА с микробиологическим исследованием,
- КТ с контрастированием
- Мониторинг внутрибрюшного давления >25 мм.рт.ст.
- Нутритивная поддержка
- Заместительная почечная терапия (по показаниям)

**Панкреонекроз
средние сроки развития и возможная летальность:**

- 7-10 суток- стерильный, летальность 10-20%
- >12 суток – инфицированный, летальность 20-50%

Все мероприятия, перечисленные в разделе «Отечный панкреатит...» и «Тяжелый острый панкреатит» +

- ранняя адекватная антибактериальная терапия (не позднее 72 часов с момента возникновения ПН)
- Хирургическое лечение при некорректируемой ПОН

Хирургическое лечение

- При распространенных формах панкреонекроза предпочтительна тактика «по программе» (некр- и секвестрэктомия/"открытое" дренирование + АБПТ
- При ограниченном панкреонекрозе – транскутанные методы дренирования + АБПТ

Роль препаратов соматостатина/ октреотида при панкреонекрозе и панкреатогенном сепсисе

- Подавление секреторной функции поджелудочной железы
- Угнетение секреции тканевых гормонов желудочно-кишечного тракта (в т.ч. холецистокинина)
- Подавление секреции желудочной кислоты и пепсина (профилактика стресс-язв)
- Ускорение опорожнения желудка (профилактика гастростаза)
- Снижение повышенного давления в портальной системе
- Стимуляция активности РЭС
- Усиление фагоцитарной активности тромбоцитов
- Блокада цитокиногенеза (TNF)

Показания к применению препаратов соматостатина

- Период активной гиперферментемии
- Период программируемого хирургического лечения

Особое значение антибактериальной профилактики и терапии при панкреонекрозе обусловлено:

- высокой частотой развития инфекционных осложнений панкреонекроза и их ведущей ролью в танатогенезе
- многофакторным характером инфицирования (эндогенная транслокация, нозокомиальная инфекция)
- трудностью своевременной и точной дифференциальной диагностики “стерильных” и инфицированных форм
- высоким риском экстраабдоминальных инфекционных осложнений (особенно нозокомиальной пневмонии)

Антимикробные препараты выбора

- Карбапенемы (меропенем, имипенем, эртапенем)
- Цефалоспорины III–IV поколений + антианаэробные препараты
- Цефоперазон/сульбактам
- Фторхинолоны (пемфлосаксин, левофлосаксин, моксифлосаксин)
 - Достаточная пенетрация в ткани поджелудочной железы
 - Активность в отношении большинства возбудителей панкреатогенной инфекции

Антибактериальная профилактика и терапия при панкреонекрозе

Основой объективного определения тактики антибактериальной профилактики и терапии при панкреонекрозе является оценка тяжести состояния больного по интегральным шкалам:

- APACHE II
 - RANSON
 - GLASGOW

+

PCT

Рациональные подходы к антибактериальной профилактике и терапии (АБПТ) при деструктивном панкреатите

- Раннее адекватное назначение АБ при панкреонекрозе значительно улучшает прогноз и снижает риск летального исхода
- При выборе АБПТ следует учитывать локальные данные о госпитальной флоре

МОНОТЕРАПИЯ

≥ 9 баллов по APACHE II (≥ 3 Ranson)	< 9 баллов по APACHE II (< 3 Ranson)
Меропенем Имипенем/циластатин	Цефоперазон/сульбактам

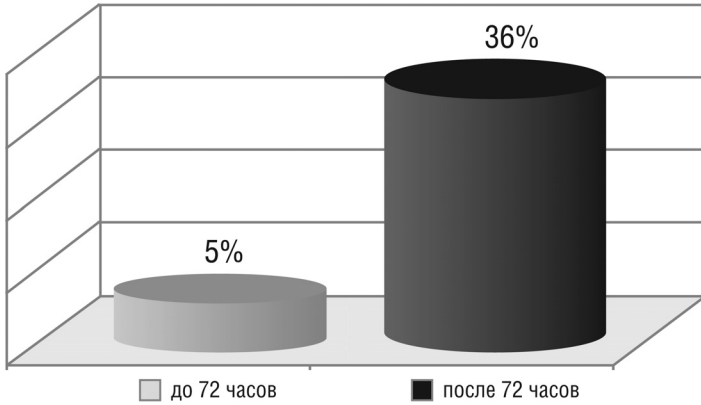
КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Цефепим+метронидазол	ЦС III + метронидазол Пефлоксацин/левофлоксацин+ метронидазол
----------------------	--

Режимы АБПТ при риске инфекции, вызванной «проблемными» микроорганизмами

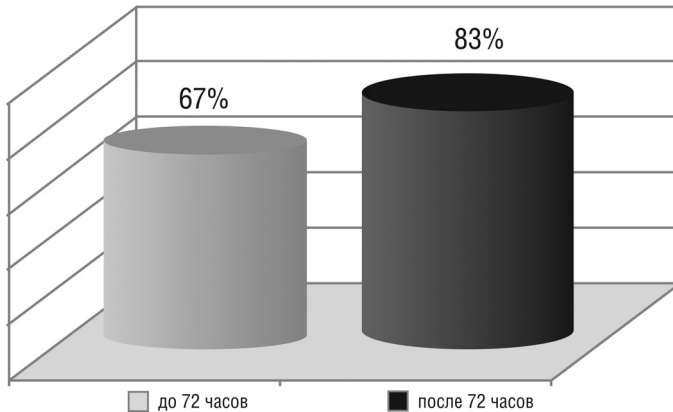
<i>P. aeruginosa</i> (синегнойная палочка)	меропенем > цефтазидим > имипенем/циластатин > ципрофлоксацин
MRSA (мети-/оксациллин-резистентный стафилококк)	+ванкомицин или линезолид
E.coli, Klebsiella spp. (ESBL) косвенный признак продукции БЛРС – промежуточная чувствительность к любому из ЦС III	ЦС I-IV не назначать/отменить Наиболее надежный режим – меропенем, имипенем / циластатин
Candida spp.	+флуконазол, при резистентности – амфотерицин или каспифунгин, или вориконазол

Частота инфицирования при ограниченном панкреонекрозе в зависимости от сроков назначения антибиотиков



Данные клиники факультетской хирургии РГМУ, 2005 г.

Частота инфицирования при распространённом панкреонекрозе в зависимости от сроков назначения антибиотиков




Данные клиники факультетской хирургии РГМУ, 2005 г.

Кандидозная инфекция при панкреонекрозе

- Инвазивный кандидоз – 37%
- Развитие кандидоза – в 4 раза увеличивает летальность
- Кандидоз независимый фактор риска летального исхода
- Отсутствие антимикотической терапии резко увеличивает риск летального исхода

Антибиотикопрофилактика при панкреонекрозе

- Мета-анализ 7 RCT исследований
- n=467
- Инфицирование:
 - Контроль - 22,9%
 - Антибиотики – 17,8% (RR – 0,81)
- Летальность
 - Контроль – 15,2%
 - Антибиотики – 9,3% (RR – 0.70)
- Антибиотики  статистически достоверное снижение длительности стационарного лечения

Bai Y. et al., Am. J. Gastroenterol., 2007

Антибиотикопрофилактика при панкреонекрозе

- Мета-анализ 10 RCT
- Значительное снижение частоты инфицирования, сепсиса, необходимости оперативных вмешательств при назначении карбапенемов (но не “старых” фторхинолонов и цефалоспоринов в комбинации с метронидазолом)
- Влияние на летальность не выявлено

Dambrauskas Z. et al., Medicina (Kaunas), 2007; 43 (4)

Антибиотики при деструктивном панкреатите

- Сравнение микробиологической структуры до рутинного использования антибиотиков при панкреонекрозе (1977 – 1992 гг.) и в период рутинного назначения антибиотиков (1993 – 2001 гг.)
- Не отмечено изменений спектра возбудителей, увеличения резистентности к бета-лактамам и частоты грибковой суперинфекции

*Howard TJ et al.
J Am Coll Surg., 2006; 195:759-67*

Антибиотики при деструктивном панкреатите

- ... в настоящее время имеется достаточно экспериментальных и клинических доказательств, подтверждающих эффективность профилактического назначения антибиотиков при деструктивном панкреатите...

*• Ed. J Rello, M Koleff, E. Diaz, A. Rodriguez.
Infection Diseases in Critical care, Springer, 2007, p 555 - 564*

Литература:

1. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. Под редакцией В.С. Савельева. – М., «Триада-Х», 2004, - 640с.
2. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия. Практическое руководство. Под редакцией В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. – М., «Литера»; 2006 г.
3. Solomkin J.S. et al. Ertapenem versus Piperacillin/Tazobactam in the treatment of Complicated intra-abdominal infection. *Annals of Surgery*; vol. 237; № 2: 235-245.
4. Berger Hans G, Rau Bettina M. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J Gastroenterol* 2007, October 14; 13(38): 5043-5051.
5. Dambrauskas Z. et al. Meta-analysis of prophylactic parenteral antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Medicina (Kaunas)* 2007; 43(4).

Сокращения и условные обозначения:

- АБПТ антибактериальная профилактика и терапия
- БЛРС бета-лактамазы расширенного спектра
- ИТШ инфекционно-токсический шок
- КТ компьютерная томография
- ЛДГ лактатдегидрогеназа
- ОП острый панкреатит
- ПГШ панкреатогенный шок
- ПЖ поджелудочная железа
- ПКТ прокальцитонин (PCT)
- ПН панкреонекроз
- ПОН полиорганная недостаточность
- ССВР синдром системной воспалительной реакции (SIRS)
- ТИА тонкоигольная аспирация
- УЗИ ультразвуковое исследование
- С-рБ С-реактивный белок (CRP)
- ЦС III-IV цефалоспорины III-IV поколения