

*С. С. Мосоян, А. И. Шугаев, И. Н. Гера,
В. П. Земляной, А. Я. Алиев*

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ФЕРМЕНТАТИВНОЙ ФАЗЕ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА

Считается, что I фаза острого деструктивного панкреатита (ОДП) — ферментативная — обусловлена формированием асептического панкреонекроза [1]. В это время тяжесть состояния больных определяется выраженной панкреатогенной токсемией с развитием синдрома системного ответа на воспаление [2]. Если интоксикацию купировать не удастся, то у части больных уже в течение первых трех суток от начала заболевания развивается эндотоксиновый шок с полиорганной недостаточностью (ПОН), которая и является основной причиной летального исхода в этом периоде у 30–40% больных [3, 4]. ПОН развивается вследствие системных гемодинамических нарушений и специфического поражения жизненно важных органов группой провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6 и др.), кининов, ферментов, продуктов перекисного окисления липидов [5, 6]. Эти эндотоксины выбрасываются в сосудистое русло, а затем депонируются в различных органах и тканях, вызывая ПОН.

Несмотря на асептическое течение ОП в ферментативной фазе ряд авторов придает большое значение антибактериальной терапии с целью профилактики гнойных осложнений. Для достижения асептического течения деструктивного панкреатита рекомендуются карбапинемы [7–9]. Некоторые отдают предпочтение при панкреонекрозе цефалоспорином IV поколения, фторхинолонам в сочетании с метранидазолом [10].

Однако многие авторы указывают на неэффективность антибиотикопрофилактики в ферментативной фазе распространенных форм панкреонекроза [1, 4, 11–13].

Таким образом, единого мнения о целесообразности антибактериальной терапии в ферментативной фазе не прослеживается [14, 15].

Цель исследования: определить условия для инфицирования поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки в ферментативной фазе острого панкреатита и разработать показания к антибактериальной терапии в этом периоде.

Мосоян Саркис Семенович — кандидат медицинских наук, доцент, ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»

Шугаев Анатолий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»; e-mail: shyugan@mail.ru

Гера Игорь Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент, ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»

Земляной В. П. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии им. И. И. Грекова, ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»

Алиев Анар Ашасын оглы — кандидат медицинских наук, врач-хирург, Городская больница, г. Баку; соискатель, ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»

© С. С. Мосоян, А. И. Шугаев, И. Н. Гера, В. П. Земляной, А. Я. Алиев, 2013

Материалы и методы исследования. Основу работы составляют результаты клинических исследований, проведенных у 260 больных острым деструктивным панкреатитом (ОДП). Мужчин было 162 (62,3%), женщин 98 (37,8%). Пациентов в возрасте до 60 лет было 158 (60,8%), старше 60 лет — 102 (39,2%). Диагноз ОДП подтвержден данными УЗИ, КТ, ЛС, результатами обследования во время операции, лабораторными данными.

Из 260 больных ОДП оперативному лечению в ферментативной фазе (первые пять суток от начала заболевания) подвергнуто 168 пациентов, в реактивной фазе (6–14 сутки) — 16, на стадии секвестрации (свыше 14 суток от начала заболевания) — 44 больных. Показаниями к оперативному лечению на ранней стадии ОДП служили: разлитой перитонит, нарастающая эндогенная интоксикация при наличии выпота в брюшной полости и (или) сальниковой сумке, прогрессирующая желтуха, деструктивные изменения со стороны желчного пузыря. На поздних стадиях показаниями к операции были: тяжелая эндогенная интоксикация, не поддающаяся консервативной терапии, и гнойные осложнения.

Оценка тяжести ОП проводилась по системе прогнозирования тяжести ОП по А. Д. Толстому [10]. С легким течением панкреатита было 20, средней тяжести — 165, тяжелым — 75 больных.

Степень выраженности пареза желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) оценивалась по суточному объему застойного желудочного содержимого.

В оценке функционального состояния печени использовалась четырехстепенная классификация печени, по которой 1 — компенсированная. На этой стадии функциональная недостаточность печени не влечет за собой определенных нарушений в состоянии больных. Отличительным ее признаком является повышение билирубина до 50 ммоль/л. 2 стадия — субкомпенсированная. Она характеризуется повышением билирубина до 100 ммоль/л, а в клинической картине появляется эйфория, неадекватная оценка объективной реальности. 3 стадия — декомпенсированная. Она характеризуется выраженной эйфорией, которая быстро сменяется заторможенностью, бессонницей или выраженной сонливостью. Печень на этой стадии увеличена в размерах, билирубин на цифрах — до 200 ммоль/л. 4 стадия — терминальная. Она характеризуется выраженным угнетением сознания, вплоть до полной его утраты, интенсивной желтушностью склер и кожи, снижением диуреза. Содержание билирубина в крови превышает 200 ммоль/л.

Всем больным были выполнены инструментальные методы исследования для определения жидкостных коллекторов в серозных полостях, забрюшинной клетчатке и в поджелудочной железе. УЗИ проводились на аппарате «AlokaSSD-260» в режиме реального времени с помощью секторального датчика с частотой излучения 3,5 МГц. Компьютерная томография (КТ) выполнялась на аппарате ToshibaAguilion 16, магнитно-резонансная томография (МРТ) на аппарате GeneralElectric 1 Tesla.

Статистическая обработка выполнена программными средствами Excel 5.0 и Statistika for Windows IBM-совместимого компьютера. Сравнение совокупностей проводилось на уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. *Факторы, определяющие инфицирование поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки в ферментативной фазе.* В данном разделе рассматривается роль пареза ЖКТ, печеночной недостаточности и открытых оперативных вмешательств в ферментативной фазе ОДП в развитии гнойных ос-

ложнений со стороны поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки на поздних стадиях.

Роль пареза желудочно-кишечного тракта в развитии гнойных осложнений. Парез желудочно-кишечного тракта является характерным атрибутом ферментативной фазы ОДП. Основными причинами его развития являются: кининовый отек, сдавление нервных сплетений, иннервирующих кишечник, и токсическое воздействие экссудата на стенку указанных органов. Под действием токсического их влияния наблюдается повышение тканевой проницаемости, что способствует проникновению бактерий и токсинов из просвета желудочно-кишечного тракта.

Длительность пареза кишечника регистрировалась во всех группах с момента поступления. Достоверными признаками его разрешения считались: появление перистальтики, отхождение газов или наличие стула. Для оценки выраженности пареза желудочно-кишечного тракта, наряду с длительностью пареза, определяли и средние значения объемов застойного желудочного содержимого за сутки. Сведения, отражающие степень выраженности пареза ЖКТ и частоту развития гнойных осложнений при ОП различной степени тяжести, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Частота развития гнойных осложнений в зависимости от выраженности пареза ЖКТ и степени тяжести ОП

Степень тяжести ОП (число наблюдений)	Длительность пареза ЖКТ (сутки)	Суточный объем желудочного содержимого (мл)	Частота гнойных осложнений <i>n</i> (%)
Легкий (20)	1,1±0,3	264±56,3	—
Средней тяжести (165)	2,1±0,5	402±100,6	16 (11%)
Тяжелый (75)	4,8±0,9	963±256,5 *	29 (38,3%)

Примечание: * — достоверность отличий по отношению к предыдущей группе ($P < 0,05$).

Установлено (табл. 1), что у больных с тяжелым панкреатитом продолжительность пареза ЖКТ в среднем составляла 4,8±0,9 суток, что практически в 4 раза превышало эти значения у больных с легким течением ОП и в 2 раза — с ОП средней тяжести ($P < 0,05$).

Объемы желудочного содержимого в группах больных с различными степенями тяжести ОП существенно отличались и практически коррелировали с тяжестью ОДП. Особенно ярко эта разница прослеживалась в группе больных с тяжелым ОП, где средние значения объема желудочного содержимого практически в 3 раза превышали таковые у больных с легким ОП и в 2 раза по отношению к группе больных с ОП средней тяжести.

Подтверждением факта инфицированности забрюшинной клетчатки из просвета кишечника являлись результаты микробиологического исследования у этих больных. В посевах, взятых во время операции на стадии секвестрации, преобладали представители кишечной флоры: *E. Coli* (64,2%) и *Prot. Vulgaris* (19,8%).

Роль функционального состояния печени в развитии гнойных осложнений. При остром панкреатите в патологический процесс вовлекается ряд органов и систем, которые усиливают проявления эндогенной интоксикации, создавая полиморфизм клинических проявлений. Важное значение роли пече-

ни при ОДП на исходе заболевания доказано во многих исследованиях. В настоящем разделе рассматривается значение функционального состояния печени в развитии гнойных осложнений. Основными элементами защитной функции печени являются купферовские клетки, широко представленные в этом органе, которые составляют 85–90% всех фиксированных макрофагов. Функция купферовских клеток, в частности, состоит в поглощении из крови микроорганизмов и их токсинов, поступающих из кишечника. Распределение больных ОДП по характеру функционального состояния печени и частоте развития гнойных осложнений представлено в таблице 2.

Таблица 2. Распределение больных ОДП по характеру функционального состояния печени и частоте развития гнойных осложнений

Всего 260 больных с ОП	ПН нет	Стадии печеночной недостаточности (ПН)			
		I	II	III	IV
Число больных по группам	137 (52,7%)	84 (32,3%)	26 (10%)	12 (4,6%)	1 (0,4%)
Число гнойных осложнений	13 (9,5%)	17 (20,2%)	9 (34,6%)	6 (50%)	1 (100%)

Из таблицы 2 следует, что, несмотря на наличие деструктивных форм ОП, снижение функционального состояния печени наблюдалось далеко не всегда. Терминальная стадия ПН наблюдалась только в 1 случае у больного с тяжелым панкреатитом на фоне неverifiedированного хронического гепатита с исходом в цирроз. С другой стороны, если у больных без признаков печеночной недостаточности число гнойных осложнений наблюдалось в 9,5% случаев, то уже при ПН I ст. эти осложнения увеличивались в 2 раза, а при печеночной недостаточности III ст. гнойные осложнения наблюдались у каждого второго пациента.

Таким образом, соотношение частоты гнойных осложнений со стороны ПЖ и забрюшинной клетчатки в зависимости от степени выраженности печеночной недостаточности позволяет признать ее важную роль в развитии указанного осложнения ОДП.

Частота развития гнойных осложнений в зависимости от характера оперативного вмешательства в ферментативной фазе. Важное значение в частоте развития гнойных осложнений имел и способ оперативного вмешательства. Исследования проводились в двух группах больных, оперированных в ферментативной фазе. В основную группу вошли 102 больных, у которых применялись лапароскопические вмешательства. Контрольную группу составляли 66 больных, оперированных открытым способом в этом периоде. Характеристика результатов лечения оперированных больных в сравниваемых группах представлена в таблице 3.

Таблица 3. Частота развития гнойных осложнений при различных видах оперативного вмешательства в ферментативной фазе ОДП

Всего оперировано в ферментативной фазе 168 чел.	Лапароскопия		Лапаротомия	
	n	%	n	%
Число больных в группах	102	100%	66	100%
Число гнойных осложнений в поздних периодах	12	11,8%	17	25,8%

При сравнительной оценке частоты развития гнойных осложнений в 2-х группах больных без признаков печеночной недостаточности, с суточным объемом желудочного содержимого до 400 мл, в среднем 320 ± 42 мл, леченных в ферментативной фазе консервативно или только лапароскопически, в одной из которых проводилась антибактериальная терапия, а в другой нет, принципиальной разницы не выявлено (табл. 4).

Таблица 4. Частота развития гнойных осложнений в зависимости от антибактериальной терапии в ферментативной фазе ОДП

Вид лечения	Частота гнойных осложнений в группах больных ОП	
	с антибиотиками ($n = 32$)	без антибиотиков ($n = 26$)
Консервативное (n /число гнойных осложнений)	12/1	10/0
Лапароскопически (n /число гнойных осложнений)	20/1	16/1
Всего	32/2	26/1

Результаты проведенных исследований позволяют заключить, что в ферментативной фазе ОДП основными причинами, определяющими в последующем развитие гнойных осложнений, являются: выраженный парез ЖКТ, печеночная недостаточность и открытые оперативные вмешательства. При их отсутствии, а также при отсутствии очага инфекции (острый холецистит, холангит, пневмония и др.), антибактериальная терапия в раннем периоде ОДП нецелесообразна.

Литература

1. Толстой А.Д., Панов В.П., Красногоров В.Б. и др. Паранепанкреатит. СПб.: Ясный свет, 2003. 256 с.
2. Lankisch P.G., Pflichthofer D., Lehnick D. No strict correlation between necrosis and organ failure in acute pancreatitis // *Pancreas*. 2000. Vol. 20. P. 319–322.
3. Толстой А.Д., Панов В.П., Захарова Е.В. Шок при остром панкреатите. СПб.: Скиф, 2004. 64 с.
4. Raraty M.G., Connor S., Criddle D.N. et al. Acute pancreatitis and organ failure: pathophysiology, natural history and management strategies // *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2004. Vol. 6, N 2. P. 99–103.
5. Кон Е.М. Острый панкреатит с полиорганной дисфункцией: оптимизация подходов к диагностике и комплексному лечению: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001.
6. Wereszczynska-Siemiatkowska U., Mroczko B., Siemiatkowski A. et al. The importance of interleukin 18, glutathione peroxidase and selenium concentration changes in acute pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.* 2004. Vol. 49, N 4. P. 642–650.
7. Bassi C., Mangiante G., Falconi M. et al. Prophylaxis for septic complications in acute necrotizing pancreatitis // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2001. Vol. 8. P. 211–215.
8. Olah A., Belagui T., Issekutz A. et al. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis // *Br. J. Surg.* 2002. Vol. 89, N 9. P. 1103–1107.
9. Manes G., Uomo I., Menchise A. et al. Timing of antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis: a controlled randomized study with meropenem // *The American journal of gastroenterology*. 2006. Vol. 101, N 6. P. 1348–1353.
10. Базненко С.Ф., Озеров В.Ф., Харенов К.А. и др. Информационные материалы по неотложной хирургической помощи при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости в Санкт-Петербурге за 2003 год. СПб., 2004. 14 с.

11. Савельев В. С., Филимонов М. И., Бурневич С. З. Хирургическая тактика при панкреонекрозе // *Анналы хирургии*. 2003. № 3. С. 30–36.
12. Dellinger E. P., Tellado J. M., Soto N. E. et al. Early Antibiotic Treatment for Severe Acute Necrotizing Pancreatitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study // *Ann. Surg.* 2007. Vol. 245, N 5. P. 674–683.
13. Jafri N. S., Mahid S. S., Idstein S. R. et al. Antibiotic prophylaxis is not protective in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Surg.* 2009. Vol. 197, N 6. P. 806–813.
14. Pezzilli R. Antibiotic Prophylaxis in Severe Acute Pancreatitis: Do We Need More Meta-Analytic Studies? // *J. O. P.* 2009. Vol. 10, N 2. P. 223–224.
15. Радзиховский А. П., Мендель Н. А. Антибиотики при остром панкреатите: смена парадигмы? // *Клинич. хирургия*. 2009. № 7–8. С. 106–108.

Статья поступила в редакцию 21 мая 2013 г.