

# Патофизиологическое и клиническое обоснование применения раннего энтерального питания и селективной деконтаминации кишечника при остром деструктивном панкреатите (обзор литературы)

А.Г.Мыльников<sup>1</sup>, С.В.Королев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Научно-образовательный центр абдоминальной хирургии и эндоскопии, Москва (руководитель центра – проф. С.Г.Шаповальянц);

<sup>2</sup>Институт хирургии им. А.В.Вишневского, Москва (директор – чл.-кор. РАМН, проф. В.А.Кубышкин)

Изложены современные обоснования применения методик раннего энтерального питания и селективной деконтаминации кишечника в лечении острого деструктивного панкреатита. Проведена оценка цели и основных преимуществ вышеуказанных компонентов лечения. Продемонстрирована необходимость применения энтеральных способов для обеспечения нутритивной поддержки и профилактики развития инфекционных осложнений в комплексной терапии данного тяжелого заболевания.

*Ключевые слова:* острый деструктивный панкреатит, энтеральное питание, селективная деконтаминация кишечника, инфекционные осложнения

## Pathophysiological and clinical justification of early enteral nutrition and selective gut decontamination in acute destructive pancreatitis (literature review)

A.G.Mylnikov<sup>1</sup>, S.V.Korolev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Research and Educational Center of Abdominal Surgery and Endoscopy, Moscow (Head of the Department – Prof. S.G.Shapovalyants);

<sup>2</sup>A.V.Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow (Director – Corr. Member of RAMS, Prof. V.A.Kubyshekin)

There is evaluated the modern study of early enteral nutrition and selective gut decontamination in the treatment of acute destructive pancreatitis. An assessment of the main purposes and advantages of these components was done. It was demonstrated the need for providing enteral nutrition support and prevention of infectious complications in the treatment of this serious disease.

*Key words:* acute destructive pancreatitis, enteral nutrition, selective gut decontamination, infectious complications

**П**роблему лечения острого панкреатита (ОП) традиционно считают одной из самых сложных в хирургической практике. И если интерстициально-отечный (легкий) ОП про-

текает практически всегда благоприятно, то тяжелый – острый деструктивный панкреатит (ОДП) – часто сопровождается осложнениями, в ряде случаев он требует выполнения хирургических операций и может иметь летальный исход [1–3].

В настоящее время вследствие развития интенсивной терапии отмечено значительное улучшение результатов лечения ОДП в фазе системного воспалительного ответа. Пик летальности теперь приходится на период инфекционных осложнений и вызванных ими сепсиса и полиорганной недостаточности (ПОН) [1, 2, 4–7].

### Для корреспонденции:

Королев Сергей Владимирович, младший научный сотрудник Института хирургии им. А.В.Вишневского

Адрес: 115998, Москва, ул. Б.Серпуховская, 27

Телефон: (499) 236-3546

E-mail: korolev\_doc@mail.ru

Статья поступила 16.10.2011 г., принята к печати 21.02.2012 г.

До конца 70-х годов прошлого века голодание в течение 7–10 сут было одним из постулатов при лечении ОП. Оно обеспечивало так называемый «панкреатический покой», т.е. предотвращение стимуляции экзокринной функции поджелудочной железы [8–11]. С этой же целью в разное время использовали назогастральное дренирование, антациды, гормоны (сандостатин и его аналоги), а для ингибирования их активности – различные антипротеазы [10–13]. Однако реального эффекта на течение заболевания они не оказали. Таким образом, в основе лечебных мероприятий при ОП в настоящее время лежит поддерживающая терапия, профилактика и коррекция возникающих осложнений [5, 14–16].

С другой стороны, одно из важных проявлений системного воспалительного ответа, возникающее на ранних сроках течения ОДП, – это гиперметаболизм. Для него характерно использование в качестве основного источника энергии не поступающих извне питательных веществ, а аминокислот или белков организма, что способствует быстрому истощению азотистого пула и развитию белково-энергетической недостаточности [1, 17]. В свою очередь, одним из пусковых механизмов развития ПОН служит именно уменьшение запасов азота [17, 18]. Активация катаболических процессов также приводит к увеличению потребления клетками кислорода, что при определенных обстоятельствах, например, таких как дыхательная недостаточность или спазм капилляров, может вести к развитию и прогрессированию гипоксии органов и тканей [18, 19].

В условиях длительного голодания, которое обеспечивает «функциональный покой поджелудочной железы», но в то же время проходит на фоне гиперметаболизма, необходимо проведение питательной поддержки [1, 14, 20, 21]. Активное внедрение в клиническую практику полного парентерального питания (ППП) начали в 60-е годы прошлого века, когда были разработаны его концепция и методики проведения [10, 13]. Создание первых поколений растворов для ППП позволило значительно улучшить результаты лечения больных, находящихся в критическом состоянии [10]. Однако в ходе многолетнего применения данного метода было выявлено большое число его недостатков. Среди них отмечают инфекционные осложнения, возможность жировой эмболии, нарушения системы гемостаза, анафилактической реакции, а также высокую стоимость препаратов. И самое главное, что ЖКТ полностью исключают из процесса доставки и усвоения питательных веществ [1, 8, 10, 13, 14, 16, 22].

По мере накопления клинического опыта было установлено, что голод в сочетании с ППП не оказывает существенного влияния на течение ОДП [10, 16, 20, 22]. Более того, длительное голодание приводит к уменьшению секреции всех пищеварительных соков – важных трофических факторов как для сохранения и нормальной работы желудочно-кишечного тракта, так и для целостности кишечной стенки, то есть естественных механизмов антимикробной защиты [8, 9, 14, 19, 21, 23, 24].

С другой стороны, результаты экспериментальных, а затем и клинических исследований, проведенных в начале 80-х годов прошлого столетия, показали, что введение питательных смесей в тощую кишку исключает все фазы стимуляции экзокринной секреции поджелудочной железы [13, 25, 26]. Полученные данные поставили под сомнение

целесообразность голодания больных с ОП. Было установлено также, что энтеральное питание (ЭП) само по себе стимулирует висцеральный и печеночный кровоток, усиливая этим перфузию слизистой оболочки тонкой кишки, предотвращает увеличение ее проницаемости, сохраняет выработку IgA, стимулирует энтерогепатическую циркуляцию желчи и сохраняет печеночную функцию. Более того, энтероциты дистальной части подвздошной кишки при их стимуляции карбогидратами и жирами вырабатывают ряд энтеропептидов, которые тормозят внешнюю панкреатическую секрецию и сохраняют целостность колоноцитов, уменьшая тем самым бактериальную транслокацию через стенку толстой кишки [19, 27].

Все вышеперечисленное привело к тому, что в последние десятилетия при необходимости нутритивной поддержки стали широко использовать энтеральный путь введения питательных веществ. Появились работы, в которых указаны такие его преимущества, как физиологичность, простота проведения, незначительный риск возникновения инфекционных и аллергических осложнений, а также небольшая стоимость зондовых питательных смесей [9, 14, 16].

Касательно проблемы инфекционных осложнений ОДП необходимо отметить, что существует множество предположений о путях колонизации бактериями зон некроза поджелудочной железы, включая гематогенный и лимфогенный, проникновение через главный панкреатический или общий желчный протоки. Но наибольшее значение придают так называемой транслокации микроорганизмов через стенку органов ЖКТ непосредственно в брюшную полость и далее в зоны деструкции [1, 4, 6, 28, 29]. Впервые подобное явление описал F.Sweinberg в 1950 г., продемонстрировав в эксперименте трансмуральную миграцию *E. coli* из кишечника после длительного химического повреждения его слизистой оболочки [30].

По выражению некоторых авторов, «в критических условиях кишечник – это двигатель инфицирования» [31]. Таким образом, одним из способов профилактики инфекционных осложнений у пациентов с ОДП является влияние на ЖКТ, который рассматривают, как наиболее вероятный источник микроорганизмов [3–5, 22, 29].

Установлен и тот факт, что в нормальных условиях естественный барьер препятствует проникновению микроорганизмов из кишечника в системный кровоток и развитию эндогенного сепсиса. Естественный барьер состоит из энтероцитов слизистой оболочки кишки и продуктов их жизнедеятельности, например, таких как слизь [23, 29]. Помимо этого, регулярный прием пищи и, как следствие, нормальная моторная активность ЖКТ служат одним из факторов, обеспечивающих поддержку данного барьера у человека [23].

Экспериментально было показано, что ЖКТ не только отвечает за усвоение питательных веществ, но и является частью иммунной системы организма [22, 23, 29, 31]. Фактически ЖКТ – первый антимикробный барьер, обеспечивающий взаимодействие перистальтики и секреции IgA [32]. Клетки слизистой оболочки кишечника при длительном отсутствии поступления питательных веществ находятся в состоянии гипоксии. Уже на 4–5-е сутки происходят их дегенеративные изменения. Это способствует преодолению микроорганизмами стенки кишки и поступлению их в системный

кровоток или брюшную полость, т.е. наблюдается феномен транслокации [29, 32].

Вышесказанное позволяет предположить, что весьма полезной составляющей в профилактике развития инфекционных осложнений у больных с ОДП, наряду с защитой слизистой оболочки кишечника, будет бактерицидное воздействие на его микрофлору.

Необходимо подчеркнуть, что у пациентов с тяжелыми хирургическими заболеваниями, в том числе и с ОДП, возникает крайне неблагоприятная ситуация, когда составные элементы химуса ЖКТ в условиях неминуемого его пареза становятся «мотором» развития ПОН и сепсиса независимо от основной причины заболевания [31, 32]. По образному выражению J.S.Marshall и J.L.Meacins (1993), патологическое содержимое ЖКТ у этих пациентов длительное время фактически является «недренируемым интраабдоминальным абсцессом» [31].

В интенсивной терапии у больных хирургического профиля метод селективной деконтаминации кишечника (СДК) используют в течение последних 28 лет. Впервые режим СДК был применен в 1983 г. при комплексном лечении больных тяжелой политравмой [4, 6, 22, 31]. Первые результаты свидетельствовали о прогрессивном снижении уровня госпитальных инфекционных осложнений с 81 до 16%. Это послужило поводом к расширению областей клинического применения данного способа антибактериальной профилактики [3].

Главное направление режима СДК у хирургических больных состоит в локальном (селективном) удалении условно-патогенных бактерий из просвета кишечной трубки, вследствие чего возникает «разрыв» основных звеньев патогенеза внутрибрюшных и экстраабдоминальных гнойно-септических осложнений [4, 6, 23, 29, 31].

В клинической практике упоминания о раннем энтеральном питании при ОП в различных режимах относятся к началу 1990-х годов. Одним из первых рандомизированное исследование о влиянии раннего ЭП на течение ОП провел коллектив под руководством A.Windsor [16]. Авторами была показана позитивная роль энтеротерапии при различных формах ОП, в том числе и при панкреонекрозе. Было получено снижение частоты развития ПОН, необходимости в оперативном лечении и количества летальных исходов, хотя разница была статистически недостоверна при небольшом количестве наблюдений.

Однако рандомизированное исследование, проведенное J.Powell с коллегами в 2000 г. не продемонстрировало очевидного положительного влияния раннего энтерального питания при ОП в отношении редукции симптомов системного воспалительного ответа и уменьшения проницаемости кишечной стенки [33]. Общее количество наблюдений также было невелико, пациентов с ОДП среди них – 16 человек. С другой стороны, авторы не обнаружили негативного влияния ЭП на течение воспалительного процесса в поджелудочной железе.

В 1995 г. E.Lutein и соавт. изучили влияние СДК на течение тяжелого ОП. Они провели рандомизированный мультицентровой анализ лечения 102 пациентов с диагностированным ОДП. Было доказано, что методика приводит к снижению частоты развития поздних инфекционных осложнений,

вызванных грамотрицательной микрофлорой (18% в основной группе против 38% в контрольной). Соответственно, происходит снижение количества оперативных вмешательств и летальных исходов [6]. Сходные данные получил Y.Takeyama и соавт. в 2000 г. [34]. В.Rau и H.Beger (2008) согласны с их мнением, но указывают, что дизайн проведенных исследований не позволяет однозначно говорить, что СДК – единственный фактор, влияющий на летальность при ОДП [3].

В 2007 г. H.Sawa с коллегами оценили результаты лечения 90 пациентов с панкреонекрозом, которым они применили методики ЭП и СДК. Полученные результаты свидетельствуют о регрессе частоты развития ПОН с 70 до 59%. Использование обоих способов также позволило снизить частоту возникновения инфекционных осложнений с 31 до 24%, а количество выполненных хирургических вмешательств с 28 до 18%. Летальность при этом уменьшилась с 40 до 28%. Авторы подчеркивают необходимость продолжения работ по данной проблеме, отмечая актуальность проведения контролируемых рандомизированных исследований на больших группах больных [22].

Российские исследователи также не обходят стороной проблему энтеротерапии больных с ОДП. Однако целесообразность использования при их лечении СДК даже в крупных работах практически не обсуждают. В отношении раннего ЭП и его целей тоже нет единого мнения. Б.Р.Гельфанд и соавт. (2001), В.С.Савельев и соавт. (2002, 2008), опираясь на зарубежные данные, считают раннее ЭП целесообразным, но лишь с точки зрения восполнения дефицита питательных веществ [4, 5, 28]. В то же время А.В.Пугаев и Е.Е.Ачкасов (2007) на основании собственных исследований настойчиво рекомендуют начинать ЭП при тяжелом течении заболевания не ранее 18 (!) сут, используя до этих сроков ППП [35], что вызывает сомнения. Того же мнения придерживаются Н.А.Яицкий и соавт. (2003), которые полагают, что в случае развития ОДП необходимо отказаться от ЭП, возобновляя его по мере улучшения состояния больного. Однако они используют ЭП более интенсивно при возникновении инфекционных осложнений заболевания [36]. При этом некоторые исследователи вообще не упоминают о подобном пути введения питательных веществ при ОДП [37].

Изучение литературных обзоров и метаанализов последних лет позволяет однозначно говорить о целесообразности применения раннего ЭП и СДК в комплексе интенсивной терапии тяжелого ОДП. С одной стороны, методики не приводят к усилению воспалительного процесса в поджелудочной железе, с другой – позволяют улучшить нутритивный статус, снизить частоту возникновения системных и инфекционных осложнений панкреатита при большей физиологичности ЭП, его дешевизне и отсутствии осложнений, связанных с ППП. Хотя применение методов энтеротерапии дает незначительное снижение общей летальности, в настоящее время зондовое питание становится «золотым стандартом» при лечении пациентов с ОДП [21, 33, 38].

Таким образом, на сегодняшний день ведущим фактором, влияющим на исход ОДП, следует признать инфекционные осложнения, развитие которых обуславливает высокую летальность. Следовательно, основные лечебные мероприятия должны быть направлены на их профилактику. Все вы-

шеизложенное подтверждает несомненно важную роль энтерального питания в лечении ОДП. При проведении данного вида нутритивной поддержки одновременно решают две задачи – восполнение потребности организма в питательных веществах и предотвращение транслокации микроорганизмов из просвета кишки, как пути развития инфекционных осложнений. Следует также отметить положительную роль СДК, посредством которой происходит элиминация грамотрицательных кишечных бактерий, что тоже снижает частоту инфицирования.

## Литература

1. Beger H.G., Rau B.M. Severe acute pancreatitis: clinical course and management // *World J. Gastroenterol.* 2007. V.13. №38. P.5043–5051.
2. Bradley E.L. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the international symposium on acute pancreatitis, Atlanta, 1992 // *Arch Surg.* 1993. V.128. №5. P.586–590.
3. Rau B.M., Beger H.G. Bacterial and fungal infections in necrotizing pancreatitis: pathogenesis, prevention and treatment // *The Pancreas: Blackwell Publishing Ltd.*, 2008. P.288–298.
4. Гельфанд Б.П., Филимонов М.И., Бурневич С.З. и др. Селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта при панкреонекрозе // *Вестн. интенс. тер.* 2001. №1. С.20–24.
5. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Панкреонекрозы. М.: МИА, 2008. 264 с.
6. Lutein E.J.T., Hop W.C.J., Lange J.F. et al. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis // *Ann. Surg.* 1995. V.222. P.57–65.
7. Mofleh I.A. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors // *World J. Gastroenterol.* 2008. V.14. №5. P.675–684.
8. Beger H.G., Warshaw A.L., Buchler M.W. et al. Pancreatic exocrine secretion: mechanisms and control // *The Pancreas.* V.1. Oxford: Blackwell Science, 1998. P.93–100.
9. Bodoky G., Harsanyi L., Pap A. et al. Effect of enteral nutrition on exocrine pancreatic function // *Am. J. Surg.* 1991. V.161. P.144–148.
10. Goodgame J., Fischer J. Parenteral nutrition in the treatment of acute pancreatitis: effect on complications and mortality // *Ann. Surg.* 1977. V.186. P.651–658.
11. Kelly G.A., Nahnvold D.L. Pancreatic secretion in response to an elemental diet and intravenous hyperalimentation // *Surg Gynecol Obstet.* 1976. V.143. P.87–91.
12. Ragins H., Levenson S., Signer R. et al. Intrajejunal administration of an elemental diet at neutral pH avoids pancreatic stimulation. Studies in dog and man // *Am. J. Surg.* 1973. V.126. P.606–614.
13. Vison N., Hecktsweiler P., Butel J. et al. Effect of continuous jejunal perfusion of elemental and complex nutritional solutions on pancreatic enzyme secretion in human subjects // *Gut.* 1978. V.19. P.194–198.
14. Луфт В.М., Костюченко А.Л., Луфт А.В. Роль энтерального питания в нутритивной поддержке больных в хирургической практике // *Вестн. хир.* 2001. Т.160. №4. С.87–91.
15. Banks P.A., Martin L. Fruman practice guidelanes in acute pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2006. V.101. P.2379–2400.
16. Windsor A.C.J., Kanwar S., Li A.G.K. et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis // *Gut.* 1998. V.42. №3. P.431–435.
17. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis // *Am. J. Surg.* 1998. V.175. №1. P.76–83.
18. Saluja A.K., Steer M. Pathophysiology of pancreatitis. Role of cytokines and other mediators of inflammation // *Digestion.* 1999. V.60. №1. P.27–33.
19. Wang Y-B., Liu J., Yang Z-X. et al. Effects of intestinal mucosal blood flow and motility on intestinal mucosa // *World J. Gastroenterol.* 2011. V.17. №5. P.657–661.
20. Gupta R., Patel K., Calder P. et al. A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II > or = 6) // *Pancreatol.* 2003. V.3. P.406–413.
21. Spanier B.W.M., Bruno M.J., Mathus-Vliegen E.M.H.. Enteral nutrition and acute pancreatitis // *Gastroenterol Res Pract.* 2010. V.2011. P.1153–1155.
22. Sawa H., Ueda T., Takeyama Y. et al. Treatment outcome of selective digestive decontamination and enteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis // *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007. V.14. P.503–508.
23. Flint R.S., Windsor J.A. The role of the intestine in pathophysiology and management of severe acute pancreatitis // *HPB (Oxford).* 2003. V.5. №2. P.69–85.
24. Wang X.D., Wang Q., Andersson R. et al. Alterations in intestinal function in acute pancreatitis in an experimental model // *Br J Surg.* 1996. V.83. №11. P.1537–1543.
25. Dominguez-Munoz J., Pieramico O., Buchler M. et al. Exocrine pancreatic function in the early phase of human acute pancreatitis // *Scand. J. Gastroenterol.* 1995. V.30. P.186–191.
26. Evander A., Hederstrom E., Hultberg B. et al. Exocrine pancreatic secretion in acute experimental pancreatitis // *Digestion.* 1982. V.24. P.159–167.
27. Ryan C.M., Schmidt J., Lewandowski K. et al. Gut macromolecular permeability in pancreatitis correlates with severity of disease in rats // *Gastroenterology.* 1993. V.104. P.890–895.
28. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.П. и др. Эволюция стерильного панкреонекроза при различных режимах антибактериальной профилактики и терапии // *Анн. хир.* 2002. №1. С.31–35.
29. Fritz S., Hackert T., Hartwig W. et al. Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon // *Am. J. Surg.* 2010. V.200. №1. P.111–117.
30. Sweinberg F.B., Seligman A.M., Fine J. Transmural migration of intestinal bacteria // *N. Engl. J. Med.* 1950. V.242. P.747–751.
31. Marshall J., Meacins J.L. The gastrointestinal tract: the undrained abscess of multiple organ failure // *Ann. Surg.* 1993. V.218. P.111–119.
32. Meier R., Ockenga J., Pertkiewicz M. et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: pancreas // *Clin Nutr.* 2006. V.25. P.275–284.
33. Powell J.J., Murchison J.T., Fearon K.C.H. et al. Randomized control trial of the effect of early enteral nutrition on markers of the inflammatory response in predicted severe acute pancreatitis // *Br J Surg.* 2000. V.87. №10. P.1375–1381.
34. Takeyama Y., Ueda T., Hori Y. et al. Evaluation of a new strategy for treatment of severe acute pancreatitis [Electronic resource] // *The Society for Surgery of the Alimentary Tract [Official website]. SSAT Abstract Book.* 2000. Abstract # 2317. URL: <http://www.ssat.com/cgi-bin/abstracts/00ddw/2317.cgi> (accessed: 07.02.2012).
35. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е. Острый панкреатит. М.: Профиль, 2007. 336 с.
36. Яицкий Н.А., Седов В.М., Сопия Р.А. Острый панкреатит. М.: МЕДпресс-информ, 2003. 224 с.
37. Затевахин И.И., Цициашвили М.Ш., Будурова М.Д., Алтунин А.И. Панкреонекроз. М., 2007. 224 с.
38. McClave S.A., Chang W-K., Dhaliwal R. et al. Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010. V.30. №2. P.143–156.

### Информация об авторе:

Мыльников Андрей Геннадиевич, кандидат медицинских наук, доцент НОЦ абдоминальной хирургии и эндоскопии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
 Адрес: 117415, Москва, ул. Лобачевского, 42  
 Телефон: (495) 936-99-59  
 E-mail: dr.mylnikov@yandex.ru