

### ШОК ПРИ ОСТРОМ НЕКРОТИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Среди различных осложнений острого панкреатита, особенно тяжело отражающихся на исходе заболевания, следует назвать шок. Частота его развития бывает различной – от 9,4% до 22% и более [1, 2]. Наиболее часто шок возникает на фоне острого некротического панкреатита [3].

Шок при остром некротическом панкреатите характеризуется критической нестабильностью гемодинамики, сопровождающейся системной гипоперфузией. По своей природе шок при остром панкреатите является эндотоксиновым. Эндотоксиновый шок является основной причиной летальных исходов от острого панкреатита [4].

Развитием шока обычно сопровождаются тяжелые, деструктивные формы панкреатита, сопровождающиеся в большинстве случаев поражением значительных по протяженности участков некрозом паренхимы поджелудочной железы. Именно объем панкреонекроза является ведущим патоморфологическим критерием, определяющим вероятность развития эндотоксинового шока и ряда других тяжелых осложнений (ферментативный перитонит, флегмона брюшинной клетчатки, сепсис и др.).

Сроки развития шока при остром панкреатите и, в частности при панкреонекрозе, могут быть различными, что позволяет условно выделять *ранний и поздний шок* [1]. Время развития раннего шока обычно совпадает с ферментативной фазой острого деструктивного панкреатита и наблюдается чаще всего в первую неделю заболевания. Ранний шок развивается на фоне тяжелого токсикоза и полиорганной недостаточности. Неудивительно поэтому, что число ранних летальных исходов от панкреатогенного шока достигает 48% [4].

Поздний шок наблюдается при развитии у больных фазы септической секвестрации панкреонекроза («инфицированный панкреонекроз» по классификации «Атланта–1992»). В этой фазе вначале (с 3-й недели острого деструктивного панкреатита) возникают местные гнойные осложнения (гнойно-некротический парапанкреатит, перитонит, инфицированная киста сальниковой сумки и др.), а в дальнейшем (в среднем через месяц от начала заболевания) – генерализованная инфекция (сепсис). Частота гнойных осложнений при деструктивных формах панкреатита весьма переменчива и, по данным различных авторов, колеблется от 25 до 73% [3]. Развитие позднего панкреатогенного шока в большинстве случаев отмечается на фоне тяжелого сепсиса. Наиболее частым возбудителем грамположительного сепсиса являются золотистый стафилококк, грамотрицательного – синегнойная палочка. Как правило, сепсис и шок наблюдаются у больных, перенесших более 2-3 оперативных вмешательств по поводу гнойных осложнений острого деструктивного пан-

креатита, при запоздалой и/или неполноценной санации забрюшинных деструктивных очагов, при наличии множественных осложнений фазы секвестрации острого деструктивного панкреатита (аррозивные и гастродуоденальные кровотечения, кишечные свищи и др.).

Патогенез шока при остром некротическом панкреатите изучен до настоящего времени крайне недостаточно. Ведущим фактором в развитии этого осложнения является эндотоксикоз. Считается, что активированные ферменты поджелудочной железы ответственны как за общий (токсикоз), так и за местный (панкреонекроз) компоненты заболевания. Активированные протеазы и липаза, воздействуя на эндотелий сосудов, приводят к повышению сосудистой проницаемости, регионарной и системной экссудации и плазмопотере, ведущей к сгущению крови.

Важными факторами в развитии шока в период ферментативного эндотоксикоза являются системная гипоперфузия и плазмопотеря, что способствует нестабильности гемодинамических показателей за счет несоответствия емкости и тонуса сосудистого русла объема циркулирующей крови. В реализации патологического эффекта активированных ферментов активное участие принимает группа эндогенных пептидов, объединяемых под названием «вазо-активные кинины» (калликреин, серотонин, брадикинин и др.). Кинины обладают следующими основными свойствами: способствуют экссудации, отеку и вызывают болевой синдром; приводят к вазодилатации, гипотензии, увеличению сосудистой проницаемости, снижению ОЦК.

Мы полагаем, что одной из главных причин возникновения шока у больных острым панкреатитом является уменьшение объема циркулирующей крови [2, 3, 4]. При остром панкреатите объем циркулирующей крови (ОЦК) может уменьшаться за счет следующих факторов: 1) образования отека в интерстициальном пространстве поджелудочной железы; 2) пропитывания геморрагической жидкостью забрюшинного пространства; 3) скопления геморрагической жидкости (панкреатический «асцит») в брюшной полости (от 2-3 л и более); 4) скопления жидкости в петлях кишечника, находящихся в состоянии пареза или паралича; 5) депонирования крови в портальной системе и других сосудистых секторах.

При исследовании ОЦК при остром панкреатите удастся выявить тяжелую гиповолемию – от 1000 до 2500. Считается, что первичная потеря плазмы из сосудистого русла сопровождается отеком поджелудочной железы и других внутренних органов. В дальнейшем, вероятно, вследствие разрушения эритроцитов трипсином снижается глобулярный объем.

Большая потеря внеклеточной жидкости при остром панкреатите приводит к гемоконцентрации, расстройству гемодинамики за счет гиповолемии и шока. В развитии гемодинамических расстройств и шока важная роль принадлежит кининам [5]. Активизация кининовой системы с поступлением в кровь калликреина, брадикинина, каллидина, гистамина и протеолитических ферментов ведет к повышению проницаемости сосудов, выходу плазмы из сосу-

дистого русла в межклеточное пространство и развитию гиповолемии. Развитию шока может способствовать и ряд других факторов: нервных, эндокринных, кардиальных и др.

Шок, возникающий на фоне острого панкреатита, сопровождается, как правило, развитием метаболического ацидоза. Однако развитие ацидоза при этом заболевании нельзя полностью объяснить за счет снижения скорости кровотока и шока. Следует учитывать и другие факторы. Установлено, что некоторые вещества, освобождающиеся при распаде поджелудочной железы, могут подавлять в органах и тканях, например в печени, потребление кислорода и, следовательно, из-за селективной блокады метаболизма способствовать накоплению кислых метаболитов [6].

К агрессивным факторам в период ферментативной фазы при остром некротическом панкреатите и шоке следует причислить цитокины-пептиды, участвующие в иммунных реакциях, прежде всего в реакции острого воспаления. К ним относятся интерлейкины, интерфероны, факторы некроза опухолей и др. Типичным для ферментативной фазы тяжелого некротического панкреатита и шока является увеличение концентрации провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-18 и др.). По уровню цитокинов в крови при остром панкреонекрозе и панкреатогенном шоке можно судить о тяжести патологии, т.е. цитокинемия может служить маркером тяжести заболевания.

Значительная дезорганизация структуры, функций и метаболизма ткани поджелудочной железы при остром панкреатите неминуемо приводит к активизации и освобождению большого количества цитокинов. Их системный эффект заключается, с одной стороны, в индукции синдрома системной воспалительной реакции и, с другой стороны, – во множественном поражении органов (прежде всего легких, печени, почек и миокарда). Развивающаяся при этом полиорганная недостаточность является одной из главных причин развития раннего шока, который усугубляет, в свою очередь, тяжесть нарушений функции жизненно важных органов и систем. Поздний же шок, который наблюдается при гнойных осложнениях острого некротического панкреатита и сепсиса, обусловлен развитием цитокинемии, инициированной бактериальными липосахаридами на фоне характерных для сепсиса цитокинового дисбаланса и окислительного стресса [1].

С первых суток развития острого деструктивного панкреатита, осложненного шоком, наблюдается несколько параллельно протекающих и взаимозависимых процессов: блокада иммунного ответа (ранний иммунодефицит), дисбаланс цитокинов в сторону резкого преобладания провоспалительного пула, вызывающего ряд симптомов эндотоксикоза, полиорганную недостаточность, ограниченный или диффузный перитонит и др.

Развитие раннего шока при остром некротическом панкреатите чаще приходится на 3-и сутки заболевания. Шок развивается на фоне ферментемии и провоспалительной цитокинемии (гиперемия лица, беспокойство, одышка, олигурия, перитонит) и проявляется тремя группами признаков:

- тахикардией (ЧСС > 120) или брадикардией (ЧСС < 70), нередко с появлением экстрасистолии и пароксизмов мерцания предсердий;
- прогрессирующей гипотонией, рефрактерной к общепринятой инфузионной терапии (введение коллоидных и кристаллоидных средств, сердечных средств и др.);
- признаками централизации кровообращения (холодные конечности, олигурия, цианоз кожных покровов) с последующей децентрализацией, резко снижающей обратимость шока.

Фоном для развития позднего шока служит фаза септической секвестрации очагов некроза в поджелудочной железе (инфицированный панкреонекроз) и особенно в забрюшинной клетчатке (гнойно-некротический парапанкреатит). Примерно у трети пациентов в фазе септической секвестрации имеются проявления генерализованной инфекции – сепсиса. Поздний шок при остром некротическом панкреатите с полным основанием можно считать септическим [1].

Вероятность развития позднего шока зависит от ряда факторов, главным из которых являются следующие:

- наличие или отсутствие генерализованной инфекции (сепсиса);
- распространенность гнойного процесса;
- объем, характер и число санирующих хирургических вмешательств.

Согласно современной классификации сепсиса (Чикаго, 1991) принято выделять три клинические формы этого заболевания: «сепсис», «тяжелый сепсис» и «септический шок». Центральным звеном в определении сепсиса служит SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome):

- температура тела более 38° или менее 36° С;
- ЧСС > 90;
- частота дыхания > 20 в мин или рСО<sub>2</sub> < 32 мм рт. ст.;
- лейкоцитоз более 12·10<sup>9</sup>/л, или менее 4·10<sup>9</sup>/л, или число незрелых форм > 10%.

Два или более признаков SIRS плюс наличие доказанного инфекционного очага позволяют, согласно критериям Чикагского протокола, ставить пациенту диагноз «сепсис». Сепсис с наличием полиорганной недостаточности (при недостаточности двух и более органов и систем) носит название «тяжелый сепсис», а тяжелый сепсис с нестабильной гемодинамикой – «септический шок».

Основой профилактики раннего шока является использование комплекса интенсивной терапии, обычно применяемой при остром некротическом панкреатите. В этих случаях акцент должен делаться не на антисекреторную, а на антицитокиновую терапию. Наиболее эффективными методами экстракорпоральной элиминации цитокинов при угрозе развития панкреатогенного шока являются гемосорбция, пролонгированная гемофильтрация и лечебный плазмаферез. При уже развившемся шоке наиболее предпочтительной и наименее травматичной для пациента, находящегося в критическом состоянии, является

высокообъемная гемофильтрация – чисто эфферентная методика, в отличие от плазмафереза, особенно выполняемого во фракционном (центрифужном) режиме [1]. Следует учитывать, что метод плазмафереза способствует не только простому освобождению организма от токсичной плазмы. Кроме эфферентного эффекта метод плазмафереза обладает свойством воздействия на источник токсикоза, прежде всего на поджелудочную железу и вторичные депо токсинов (экссудаты). В связи с этим плазмаферез, особенно фракционный, следует считать одним из немногих эффективных методов для устранения эндотоксикоза у больных с острым деструктивным панкреатитом и шоком.

Если шок развился у нелеченного пациента (например, при поступлении в поздние сроки после начала развития острого панкреонекроза), то основным методом лечения должна являться инфузионно-трансфузионная терапия с использованием коллоидных и кристаллоидных препаратов, направленная на устранение системной гипоперфузии, возмещение белково-электролитных потерь и улучшение реологических показателей. Такую инфузионную программу целесообразно дополнить при развившемся шоке внутривенным введением гидрокортизона в дозе 250-500 мг в сутки, что позволяет нормализовать вызванные шоком гемодинамические нарушения. Для устранения прогрессирующего эндотоксикоза у больных с панкреонекрозом необходимо использовать форсированный диурез.

Если же ранний шок развивается у «леченного» пациента, то следует признать данный вариант острого деструктивного панкреатита весьма тяжелым, развитие заболевания – быстро прогрессирующим, а уже примененное лечение – неадекватным. В этих случаях необходима респираторная и кортикостероидная поддержка в сочетании с инфузией плазмы, реополиглобулина, рефортана и др. После стабилизации гемодинамики у пациентов, перенесших ранний панкреатогенный шок, необходимо ставить вопрос об экстракорпоральной детоксикации. Методом выбора здесь служит плазмаферез. Лишь при выраженном респираторном дистресс-синдроме в сочетании с почечной недостаточностью и недостаточностью кровообращения предпочтительнее метод гемофильтрации. По мнению А.Д.Толстого с соавт. [1], требования к режиму плазмафереза при угрозе развития шока должны быть весьма строгими:

- мембранный вариант процедуры;
- небольшие дозы (8-10 мл/кг массы тела) эксфузируемой за сеанс плазмы;
- «мягкий» темп эксфузии (200-300 мл/ч);
- восполнение плазмпотери «капля за каплю»;
- параллельная инфузия антиферментных препаратов нового класса, обладающих антиоксидантным действием и другими полезными лечебными эффектами (габексат мезилат, нафамостат и др.).

Для лечения септического шока, возникшего на фоне панкреонекроза и его осложнений, предлагается экстренная веноартериальная гемосорбция в сочетании с перфузионной ультрафиолетовой фотомодификацией [7]. Так как применяемые при эндотоксиновом шоке фармакологические инотропные препараты хорошо сорбируются большинством углеродных сорбентов, ско-

рость их введения в начале перфузии необходимо увеличивать с постепенным уменьшением ее к концу детоксицирующей процедуры и переходом на инфузию поддерживающих («почечных») доз вазопрессоров. Механизм предложенной схемы детоксикации является комбинированным (элиминация + окисление токсинов), и поэтому после цикла гемокоррекции необходимо усиление транспортной функции крови с помощью инфузии альбумина.

За рубежом при лечении септического шока пользуются комбинацией продленной высокообъемной гемофильтрации и плазмафереза. Применение подобной схемы у пациентов с хирургическим сепсисом снизило летальность от септического шока на 28% [8].

В последнее десятилетие своеобразной альтернативой описанных классических схем лечения септического шока является детоксикация с помощью внутривенного введения иммуноглобулинов. Препараты иммуноглобулинов для внутреннего введения содержат широкий спектр антител против бактерий и вирусов. Иммуноглобулины, преимущественно содержащие IgG, вызывают активацию образования комплексов «антиген/антитело» с последующим их связыванием с Fc-фрагментами Ig-рецепторов на мембране фагоцитов, что значительно повышает эффективность вне- и внутриклеточного киллинга антигенов. Иммуноглобулины, содержащие IgM, инактивируют бактериальные эндотоксины, а также усиливают опсонизирующую активность комплемента, фагоцитоз и лизис бактерий. Кроме того, иммуноглобулины модулируют экспрессию и активность цитокиновых рецепторов, ограничивая провоспалительный цитокиновый каскад, и тем самым проявляют противовоспалительное действие. Наконец, иммуноглобулины потенцируют бактерицидное действие антибиотиков [1, 9]. Максимальный и наиболее достоверный эффект иммуноглобулинов отмечен именно при септическом шоке, что позволяет их считать, наряду с антицитокинами (интерлейкин-2, ронколейкин), urgentными иммуноориентированными препаратами.

К наиболее известным иммуноглобулинам относятся такие препараты, как интраглобин (содержащий в основном IgG), пентаглобин (IgM), вьенглобулин (Франция) и сандоглобулин (Швейцария). Отечественные иммуноглобулины, выпускаемые рядом фирм (ИмБИО и др.), содержат IgG в концентрации 5%, очищены от активатора прекалликреина и антикомплементарных молекул. Доза иммуноглобулина составляет 25 мл. Препарат инфузируется в разведении 1:1 – 1:4 с 5%-ным раствором глюкозы или физиологическим раствором поваренной соли со скоростью не более 8 мл/мин. Дозировка иммуноглобулинов у гнойно-септических больных зависит от тяжести заболевания и обычно колеблется от 25 мл до 100 мл препарата *pro dosi*. При септическом шоке суточная доза иммуноглобулинов достигает 2 мл/кг массы тела.

Клинический эффект иммуноглобулинов проявляется в стабилизации гемодинамики, уменьшении потребности в вазопрессорных препаратах, положительной динамике течения полиорганной недостаточности, эрадикации патогенов. Характерными лабораторными сдвигами после введения иммуногло-

булинов служат: завершение фагоцитоза, увеличение гемолитической активности комплемента и плазменной концентрации Ig. Наряду с иммуноглобулинами при септическом панкреатогенном шоке с успехом может использоваться также гипериммунная плазма.

При развившемся эндотоксиновом шоке необходимо отказаться от введения антибиотиков в пользу одного из вариантов гемокоррекции (гемосорбция или иммунотерапия иммуноглобулинами для внутривенного введения, или нативной гипериммунной плазмой). Это связано с опасностью развития синдрома Яриш-Герксгеймера (массовая гибель грамотрицательных микроорганизмов с высвобождением критической массы эндотоксинов). Этиотропный компонент лечебного комплекса при развившемся эндотоксиновом шоке, направленный на эрадикацию патогенов, должен включать:

- ультрафиолетовую фотомодификацию крови;
- непрямое электромеханическое окисление (инфузия 0,05-0,1% раствора натрия гипохлорита);
- внутривенное введение антисептиков (диоксидин, хлорфиллипт и др.).

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что шок при остром панкреатите, определяемый как критическая нестабильность гемодинамики с системной гипоперфузией, представляет, по-существу, итог предельно выраженного эндотоксикоза. Ранний и поздний эндотоксиновый шок соответствуют асептической и септической стадиям острого некротического панкреатита. Эти формы шока различаются как по условиям развития, так и по методам их коррекции. При этом должны сохраняться общие рекомендации, используемые при лечении шока различной этиологии: устранение гипоперфузии (введение коллоидных и кристаллоидных препаратов), респираторная и вазопрессорная поддержка, введение кортикостероидных гормонов, сердечных средств и др. Но при панкреатогенном шоке больные нуждаются в использовании дополнительных патогенетически обоснованных методов противошоковой терапии с учетом конкретной ситуации у данного больного.

## Литература

1. Толстой А.Д., Панов В.П., Захарова Е.В., Бекбаусов С.А. Шок при остром панкреатите. СПб.: Изд-во «Скиф», 2004. 64 с.
2. Волков В.Е. Острый панкреатит. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 1993. 140 с.
3. Нестеренко Ю.А., Шаповальянц С.Г., Лантев В.В. Панкреонекроз (клиника, диагностика, лечение). М., 1994. 264 с.
4. Ермолов А.С., Турко А.П., Ждановский В.А. Анализ летальности у неоперированных больных с острым панкреатитом // Организационные, диагностические, лечебные проблемы неотложных состояний. М.; Омск, 2000. С. 172-176.
5. Савельев В.С., Буянов В.М., Огнев Ю.В. Острый панкреатит. М.: Медицина, 1983. 239 с.
6. Вейль М.Г., Шубин Г. Диагностика и лечение шока. М.: Медицина, 1971. 328 с.
7. Чаленко В.В., Редько А.А. Флуоокоррекция. СПб, 2002. 581 с.
8. Schmidt J., Haus S., Mohr V.D. Plasmapheresis combined with continuous venovenous hemofiltration on surgical patients with sepsis // Care Med., 2000. № 2 (5). P. 532-537.

---

**ВОЛКОВ ВЛАДИМИР ЕГОРОВИЧ** родился в 1935 г. Окончил Казанский медицинский институт. Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Чувашского государственного университета, заслуженный деятель науки ЧР и РФ, член научного совета по хирургии и член проблемной комиссии «Инфекция в хирургии» РАМН. Автор более 600 научных публикаций.

**ВОЛКОВ СЕРГЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ.** См. с. 42

---