

УДК 616.37 – 002 – 089+615.33 (477)

АНТИБІОТИКИ В ПАНКРЕАТОЛОГІЇ: УКРАЇНІ ПОТРІБНІ СВІТОВІ СТАНДАРТИ

В.І. Русин, О.О. Болдіжар, К.Є. Румянцев

Ужгородський національний університет

Реферат. Робота стосується дискусії, запропонованої на сторінках журналу, щодо реалій застосування антибактеріальної терапії при гострому панкреатиті. Авторами зауважено деякі аспекти, які можуть вплинути на ефективність застосування антибіотиків при гострому панкреатиті. Зауважено про необхідність якнайширшої імплементації міжнародних стандартів у хірургічну практику клінік України.

Ключові слова: гострий панкреатит, антибіотикотерапія.

Частота гнійних ускладнень (ГУ) і пов'язана з нею "пізня" летальність від гострого некротичного панкреатиту (ГНП) багато в чому визначається початковою важкістю захворювання, яка напряму залежить від об'єму панкреонекрозу [2, 4]. Саме тому об'єм панкреонекрозу і некрозу парапанкреатичних тканин, який є власне характеристикою патоморфологічною, найбільш сильно впливає на такі основні клінічні показники, як частота ГУ, хірургічна активність, загальна і післяопераційна летальність від ГНП, тривалість перебування пацієнта у відділенні і вартість лікування [2, 4].

Загальноновизнаною є наведена О.Є. Бобровим тенденція, що на початку розвитку панкреатології пацієнти з важким панкреонекрозом вмирили у ранні строки від поліорганної недостатності і шоку. В подальшому, в епоху розвитку інтенсивної терапії і фармакології, такі пацієнти стали переживати ферментативну стадію захворювання, але у більшості з них розвивалися гнійні ускладнення і сепсис з летальністю, більшою за 60%, отже показник загальної летальності від ГНП не зменшився, а видозмінилася його структура. При фазовому перебігу ГНП на початку захворювання є переважно патологією реаніматологічного профілю, при розвитку гнійних ускладнень – переважно хірургічного. Зростання частоти гнійних ускладнень і сепсису, на які припадає більшість летальних наслідків ГНП, зумовлює актуальність вивчення такого аспекту проблеми, як їх попередження.

Багато авторів проводять дослідження щодо вивчення факторів, які б не прямо, а опосередковано могли вплинути на частоту ГУ ГНП. На нашу думку, цікавими є дослідження А.А. Курігіна та Р.В. Вашетко із Санкт-Петербурга, які

аналізували вплив етіології гострого панкреатиту, адекватності стартової інтенсивної терапії та імунологічних показників на частоту ГУ.

Автори стверджують, що у переважній більшості пацієнтів з ГНП етіологія його може бути визначена за допомогою рутинних діагностичних методик (анамнез, клінічне дослідження, УЗД, ФЕГДС, дослідження шлункової секреції). При аналізі клінічного матеріалу виявилось, що ГНП різної етіології характеризується різною питомою вагою важких форм, частотою ГУ і летальністю [3].

Аналіз етіології ГНП за критерієм "частота" дозволив виділити:

- високу (> 20%) частоту (алкогольний і біліарний панкреатити);
- середню (5-20%) частоту (аліментарний і гастрогенний панкреатити);
- панкреатити, що рідко (< 5%) зустрічаються (ішемічний, травматичний, післяопераційний), а також належать до розділу "інші" (післяродовий, токсичний і т.д.).

За критерієм "питома вага важкого панкреонекрозу" виділили такі підгрупи:

- висока (> 40%) – ішемічний, аліментарний, післяопераційний панкреатити;
- середня (31-40%) – алкогольний, травматичний панкреатити;
- низька (< 30%) – біліарний гастрогенний панкреатити.

За частотою ГУ виділили такі підгрупи:

- висока (> 40%) – післяопераційний і ішемічний панкреатити;
- середня (30-40%) – біліарний, аліментарний, травматичний;
- низька (< 30%) – алкогольний і гастрогенний панкреатити.

За критерієм "летальність" виділили:

- високу (> 35%) – ішемічний і післяопераційний ГДП;
- середню (20-35%) – алкогольний і біліарний ГДП;
- низьку (< 20%) – травматичний, біліарний, гастрогенний ГДП.

Слід відмітити, що деякі види панкреатитів за етіологією, а саме ішемічний і післяопераційний, стабільно займають перші місця за високими значеннями показників "питома вага важ-

кого панкреонекрозу”, “частота ГУ”, і “летальність”. Їх слід вважати найбільш небезпечними для життя: висока частота великого за об’ємом панкреонекрозу обґрунтовує ГУ, а висока частота ГУ супроводжується і високою летальністю.

Цей факт пов’язаний із особливостями патогенезу таких форм ГНП (порушення мікроциркуляції при ішемічному панкреатиті, виражений імунodefіцит при післяопераційному).

В патогенезі післяопераційного панкреатиту задіяні відразу декілька патологічних синдромів – травма ПЗ, протокова гіпертензія, посттравматичний і постнаркозний імунodefіцит, нерідко – вимушене застосування вазопресорів (ішемія ПЗ) і холіноактивних речовин (панкреатична гіперсекреція) [1].

Протилежним за характеристиками є гастрогенний панкреатит – він стабільно знаходиться в рядках найменших значень показників об’єму панкреонекрозу, ГУ і летальності. Його можна вважати найменш небезпечним. Ймовірно, це пов’язано із наявністю менш агресивного синдрому панкреатичної гіперсекреції, який є провідним в його патогенезі. Панкреатична секреція стимулюється вторинно, через секретинний механізм, який є фізіологічним, без ознак “чужорідності” для організму, як, наприклад, ішемія або пошкодження. Інші етіологічні модифікації за частотою ГУ займають проміжне положення.

Якість лікування в ранній, ферментативній стадії ГНП має провідне значення. Саме в асептичній фазі захворювання закладаються передумови подальшого його перебігу. Якість лікування ГНП складається із наступних характеристик:

- вид лікування (консервативне або хірургічне);
- об’єм інтенсивної терапії;
- строки початку лікування.

Вже близько 20 років світовою тенденцією є надання переваги інтенсивному консервативному лікуванню, яке має перевагу перед раннім хірургічним, навіть за найбільш важких форм ГНП. Аналіз клінічного матеріалу хірургічної клініки Обласної клінічної лікарні м. Ужгорода за 15 років підтверджує цю позицію (таб. 1).

Частота розвитку гнійних ускладнень у групі рано оперованих (52% серед всіх пацієнтів і 67% у пацієнтів із важким панкреонекрозом) також виявилася значно більшою, ніж у групі пацієнтів, які лікувалися консервативно (відповідно 23% і 29%).

Пріоритет інтенсивної консервативної терапії не виключає застосування при ГНП малоінвазивних хірургічних методик, найбільш

актуальними із яких у ферментативній стадії захворювання є лапароскопічне дренирування черевної порожнини і лапароскопічна декомпресія заочеревинної клітковини, а у частини хворих – накладання мікрохолецистостоми ендовідеохірургічним методом.

Іншим важливим критерієм якості лікування є необхідний об’єм терапії, який представлений наступними основними компонентами:

1. Базисний компонент:

- голод;
- місцева гіпотермія;
- назогастральна аспірація;
- новокаїнова блокада;
- спазмо- і холінолітики;
- інфузія кристалоїдів.

2. Аферентний компонент:

- антисекреторна терапія (соматостатин, укреотид, цистостатики та ін.);
- антикоагулянти, препарати, які покращують реологічні властивості крові і гемоциркуляцію (гепарини, декстрини, сулодексид та ін.);
- гістопротектори (антигіпоксанти, антиоксиданти);
- препарати, які компенсують втрату електrolітів, метаболітів і білків;
- регіонарне ендovasкулярне введення медичних осередків у черевний стовбур.

3. Еферентний компонент:

- форсований діурез;
- плазмаферез;
- перитонеальний лаваж;
- лапароскопічна декомпресія парапанкреатичної клітковини;
- лапароскопічне дренирування асцит-панкреатиту.

Вплив потужності ранньої терапії на частоту ГУ і летальність може бути оцінена таким чином. У пацієнтів, які не отримали ранню терапію взагалі (хворі, які запізно госпіталізовані), частота ГУ (64%), частота сепсису (29%) і летальність (63%) були найвищими. При призначенні тільки базисної терапії результати лікування пацієнтів покращилися (частота ГУ – 37%, сепсису – 12%, летальність – 27%). Найкращі результати отримані у тих пацієнтів, які лікувалися із застосуванням максимуму доцільних лікарських препаратів і методик.

Якщо при легкому і середньоважкому панкреатиті застосування усіх компонентів лікувального комплексу є достатнім для „переривання” патологічного процесу, то при важкому ГНП (великовогніщевий і субтотальний панкреонекроз) провідним і пріоритетним фактором, який визначає частоту ГУ і вислід захворювання, є строк початку інтенсивної те-

Таблиця 1

Результати лікування пацієнтів із гострим деструктивним панкреатитом

Важкість панкреатиту		Число хворих	Померло	Летальність, %
Консервативне лікування	Середньоважкий ГНП	198	7	3,5
	Важкий ГНП	89	16	17,9
	Усього	287	23	8,01
Хірургічне лікування	Середньоважкий ГНП	16	6	37,5
	Важкий ГНП	59	26	44,1
	Усього	75	32	42,6

рапії. Тільки ранній (перші 12-24 год.) початок інтенсивного лікування здатний “перервати” процес деструкції ПЗ або різко його обмежити (таб. 2). Відповідно в підгрупах “раннього” і “пізнього” початку інтенсивного лікування є різочі відмінності в частоті ГУ і летальності.

Реактивна фаза починається з 5-6 доби ГНП і продовжується протягом всього другого тижня захворювання та проявляється резорбтивною лихоманкою, пальпаторно визначається перипанкреатичний інфільтрат. Пацієнти у цій фазі на нашу думку обов’язково потребують парентерального призначення панкреотропних антибіотиків.

Одним із механізмів, що впливає на вислід захворювання в цій фазі є панкреатогенний імунодефіцит.

Розвиток ГНП тісно пов’язаний із наявністю панкреатогенного імунодефіциту, який характерний тільки для важких форм ГНП. Якщо при легкому (набряковому) ГП імунодефіцит зустрічається тільки як фоновий стан у соматично обтяжених пацієнтів (із цукровим діабетом, хронічним гепатитом, гормонозалежними захворюваннями), то при деструктивних формах він відмічається з перших днів захворювання, і його вираженість пропорційна важкості ГНП, тобто об’єму панкреонекрозу. Ранній розвиток певного симптомокомплексу порушень імунореактивності – різке зниження абсолютного числа лімфоцитів, а також лімфої-

дних фракцій CD3 (Т-лімфоцити), CD4 (Т-хелпери 1 типу) і CD8 (цитотоксичні лімфоцити) – є настільки вираженим і постійним, що тепер вважається маркером поширеного панкреонекрозу і прогностично несприятливим фактором. Ступінь раннього імунодефіциту корелює із підвищеним рівнем протизапальних цитокинів (IL-1в, TNFб, IL-6), які відповідають за процеси системної альтерації органів і тканин, і є одними із субстратів ферментативного ендотоксикозу [2, 4, 5]. Такий ранній розвиток імунодефіциту саме при важкому ГНП пов’язаний із утворенням великого, надмежового надлишку антигенів при формуванні масивного панкреонекрозу, що веде до парадоксальної реакції імунної системи – імунопаралічу. При цьому цитокиновий пул, необхідний для міжклітинних взаємодій в ході нормальної імунної відповіді, переключається на ефекторні клітини і приводить до феномену “медіаторної бурі”, яка має клінічне вираження як добре відома, “класична” рання симптоматика ГНП (шкірні симптоми, нестабільність гемодинаміки, секвестрація рідини, полісерозит і т.д.) [2].

Розвиток імунодефіциту напевно зумовлює необхідність застосування методів імунокорекції. Встановлено, що сукупне застосування антибіотиків і імунокоректорів здатне значно знизити частоту ГУ і зв’язану з ними летальність. Доступним в Україні і ефективним

Таблиця 2

Строки початку стандартного лікування при важкому гострому панкреатиті і його результати

Показник	Початок >24 год	Початок <24 год
Число пацієнтів	45	39
Із них з гнійними ускладненнями	18 (40,0%)	5 (12,8%)
Розсмоктування	2 (4,4%)	24 (61,5%)
Утворення кіст і норичь	25 (55,6%)	10 (25,7%)
Померло	13 (28,9%)	3 (7,7%)

засобом імуноорієнтованої терапії є препарат „Ронколейкін”. Ефективність його в реактивній стадії ГДП ілюструється даними нашої клініки (таб. 3).

Враховуючи високу енергозалежність імунних реакцій, для ліквідації імунодефіциту і досягнення асептичного протікання захворювання необхідне енергетичне забезпечення імунної відповіді. Воно досягається двома шляхами:

1. Посиленою доставкою метаболічних субстратів (гіперенергетичне, в тому числі штучне ентеральне харчування);

2. Забезпеченням оптимального функціонування клітинного дихального ланцюга який, як правило, страждає при ГНП в результаті так званого “окислювального стресу”.

Підключення до терапевтичного комплексу реактивної фази препаратів з антигіпоксичною і антиоксидантною дією може потенціювати ефект ронколейкіну і ще більше покращує результати лікування.

З огляду на аргументи, наведені в статті, яка пропонується до обговорення, де наведені дані доказової медицини, ми ні в якому разі не пропонуємо жодних категоричних тверджень, оскільки вони були б позбавлені доказового ґрунту (мультицентрові рандомізовані дослідження). Досвід нашої клініки наведений з метою можливого зацікавлення медичної громадськості аспектами проблеми, суміжними із застосуванням антибактеріальної терапії. Можливо, що висліди застосування антибіотиків залежить також і від вищеописаних аспектів: об’єм, строк початку лікування та імунодефіцит.

Щодо запропонованої дискусії слід зауважити, що з цього питання широка дискусія в умовах реалій охорони здоров’я України навряд чи можлива і потрібна.

Методологічний підхід і велика кількість опрацьованого проф. О.Є. Бобровим матеріалу поля для дискусії майже не залишає. В роботі поставлена проблема в загальному вигляді, вдало розподілена на складові частини,

всередині кожної складової проаналізовано сучасний стан справ, в результаті отримано детальну розкладку світового досвіду з усіх аспектів застосування антибактеріальних препаратів при гострому панкреатиті. Вихідними даними (джерелами) є наріжні камені доказової медицини: результати мультицентрових рандомізованих досліджень, дані метааналізів та консенсусів авторитетних хірургічних організацій. Отож, чи варто хірургічній спільноті України, прочитавши таку статтю, винаходити власний велосипед?

Єдиним реально дискусійним питанням залишається необхідність призначення антибіотиків при ГНП у період до мікробіологічного підтвердження наявності гнійних ускладнень.

На наш погляд, при сучасному стані діагностики в хірургічних стаціонарах, тонкогolkова аспірація парапанкреатичних скупчень рідини під контролем ультрасонографії доступна тільки у великих клініках. Отже в Україні важко уявити собі хірурга, який би насмівився лікувати ГНП без застосування антибіотиків. За умови несприятливого висліду захворювання такий підхід в наших реаліях в кінці кінців може потягти за собою адміністративні і навіть кримінальну відповідальність, і посилання лікаря на поодинокі світові думки навряд чи будуть враховані.

В результаті аналізу даних статті отримано відповіді на запитання: чи потрібні антибіотики, які антибіотики потрібні, коли і скільки їх призначати. Причому відповіді отримані доволі однозначні: так, потрібні; панкреатотропні, відразу після початку і протягом всього часу захворювання. Ми вважаємо, що емпіричний досвід більшості хірургів просто отримав наукове підтвердження в результатах доказової медицини.

Заперечення наведених тверджень вітчизняними хірургічними клініками навряд чи можливе. На статистичні дані мультицентрових досліджень, представлені в роботі, необхідно,

Ефективність ронколейкіну при гострому деструктивному панкреатиті

Таблиця 3

Клінічні групи		Число хворих	Із них з ГУ	Сепсис	Померло
Всі хворі	Базис	221	100 (45,2%)	29 (13,1%)	65 (29,4%)
	Ронколейкін	47	7 (14,9%)	4 (8,5%)	4 (4,3%)
Тільки важкий панкреатит	Базис	55	48 (87,2%)	27 (49,1%)	32 (58,2%)
	Ронколейкін	19	6(31,6%)	4 (21,1%)	2 (10,5%)
Важкий панкреатит із стандартною ранньою терапією	Базис	27	21 (77,8%)	3 (11,1%)	15 (55,6%)
	Ронколейкін	19	6 (31,6%)	4 (21,1%)	2 (10,5%)

при спробі їх заперечити, відповісти такими ж статистичними даними мультицентрових рандомізованих досліджень. Обмежена в коштах вітчизняна наука провести такі дослідження не в змозі. Усі аргументи за чи проти будуть тільки на рівні власного досвіду.

Проаналізувавши статтю ми можемо задати собі ще одне запитання: чи можлива імплементація положень різних консенсусів в українську охорону здоров'я? Переглянувши ці положення ще раз ми твердо відповімо – так, це можливо. У нас наявні і діагностичні засоби і доступні вітчизняні антибактеріальні препарати, застосування яких не буде суперечити принаймні букві того чи іншого консенсусу. Іншим питанням є порівняння їх ефективності із закордонними аналогами. Напевне, в часи скрути, що настає, в наших реаліях слід максимально широко користуватись закордонними результатами затратомістких наукових досліджень, напевно без намагань їх дублювати – берім собі все, що найкраще.

На нашу думку актуальною була б дискусія щодо системи застосування антибактеріальних препаратів в хірургічній клініці взагалі. Безсистемне і неконтрольоване їх використання призвело до появи в Україні таких полірезистентних штамів бактерій, задля отримання яких у свої бактеріологічні музеї і банки саме в Україну, за неперевіреними усними розповідями, звертаються спеціалісти США, Європи і навіть наші найближчі сусіди. Можливо Україну очікує доля світового „бактеріологічного заповідника”. В такому разі слід пам'ятати, що такий заповідник завжди оточують реальним або віртуальним колючим дротом.

АНТИБИОТИКИ В ПАНКРЕАТОЛОГИИ: УКРАИНЕ НУЖНЫЕ МИРОВЫЕ СТАНДАРТЫ

В.И. Русин, А.А. Болдизхар, К.Е. Румянцев

Реферат. Работа касается дискуссии, предложенной на страницах журнала, относительно реалий применения антибактериальной терапии при остром панкреатите. Авторами замечены некоторые аспекты, которые могут повлиять на эффективность применения антибиотиков при остром панкреатите. Замечено о необходимости широкой имплементации международных стандартов в хирургическую практику клиник Украины.

Ключевые слова: острый панкреатит, антибиотикотерапия.

THE ANTIBIOTICS IN PANCREATOLOGY: UKRAINE NEEDS WORLD STANDARDS

V.I. Rusin, O.O. Boldizhar, K.Ye. Rourmjantsev

Abstract. The present work is up to the discussion, offered on the pages of magazine, concerning to realities of antibiotics therapy application in patients with acute pancreatitis. Authors noticed some aspects which are able to influence the efficiency of antibiotics application in patients with acute pancreatitis. It is noticed about the necessity of the widest implementation of international standards into surgical practice of Ukrainian clinics.

Key words: acute pancreatitis, antibioticotherapy.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бобров О.Е. Острый послеоперационный панкреатит. – К.: Феникс, 2000. – 172 с.
2. Бойко В.В., Криворучко И.А., Шевченко Р.С. и др. Острый панкреатит: Патофизиология и лечение. – Х.: Торнадо, 2002. – 288 с.
3. Вашетко Р.В., Толстой А.Д., Курыгин А.А., Стойко Ю.М. Краснорогов В.П. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы: руководство для врачей. – Спб.: Питер, 2000. – 320 с.
4. Русин В.И., Болдизхар О.О., Русин А.В., Болдизхар П.О., Румянцев К.Е. Гострий панкреатит. Псевдокісти підшлункової залози. – Ужгород: ВЕТА Закарпаття, 2006. – 204 с.
5. Чуклин С.Н., Переяслов А.А. Интерлейкины. – Львов: Лига-Пресс, 2005. – 481 с.