

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

К.Р. Рустемова^{1,2}, Ж.Г. Жалгасбаев¹, С.К. Кожакметов², А.А. Гадылбеков²

¹ГКП на ПХВ ГМБ №2 г. Астана

²НАО «Медицинский университет Астана»

Кафедра хирургических болезней имени Цой Г.В.

г. Астана, Республика Казахстан

Резюме. Острый деструктивный панкреатит – грозное хирургическое заболевание, представляющее серьезную проблему из-за своей географической распространенности, тяжелая форма которого связана с высокой заболеваемостью и смертностью. При этом летальность в зависимости от объема воспалительного процесса поджелудочной железы и тяжести течения самой патологии сохраняется на уровне 20% и выше. Целью исследования было изучение и обобщение литературных данных опыта исследователей за последние 10 лет, посвященных поиску наиболее эффективных методов хирургического лечения в комплексе с медикаментозной терапией острого деструктивного панкреатита. Для поиска информации были использованы следующие базы данных: Pubmed, MEDLINE, Embase, Springer, ScienceDirect, Cochrane Library, а также публикации из журналов стран СНГ и РК. После комплексной и стандартизированной оценки учитывались только исследования в которых был представлен опыт комплексного лечения острого деструктивного панкреатита, включавшего непрерывное регионарное артериальное введение лекарственных средств.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит (ОДП), панкреонекроз, непрерывная регионарная артериальная инфузия (НРАИ), ингибитор протеаз, улиностагин.

COMPLEX TREATMENT OF ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS (LITERATURE REVIEW)

K.R. Rustemova^{1,2}, Zh.G. Zhalgasbaev¹, S.K. Kozhakhmetov², A.A. Gadylbekov²

¹GKP on PVC CMH No. 2 in Astana

²NAO Medical University Astana

Department of Surgical Diseases named after Tsoi G.V.

Astana, Republic of Kazakhstan

Summary. Acute destructive pancreatitis is a formidable surgical disease that poses a serious problem due to its geographical distribution; the severe form of which is associated with high morbidity and mortality. At the same time, mortality, depending on the volume of the inflammatory process of the pancreas and the severity of the pathology itself, remains at a level of 20% and above. The purpose of the study was to summarize the literature data on the experience of researchers over the past 10 years devoted to the search for the most effective methods of surgical treatment in combination with drug therapy for acute destructive pancreatitis. Pub med, Medline, publications from journals of the CIS countries and the Republic of Kazakhstan were used. After a comprehensive and standardized assessment, only studies that presented experience in complex treatment of acute destructive pancreatitis, including continuous regional arterial administration of drugs, were taken into account.

Key words: acute destructive pancreatitis (ADP), pancreatic necrosis, continuous regional arterial infusion (CRAI), protease inhibitor, ulinostatin.

Введение. Принимая во внимание прогрессивное развитие современной медицины, актуальность лечения пациентов с острым панкреатитом сохраняется, так как летальность с данной патологией неуклонно растет. Сегодня это достаточно серьезная проблема и требует особого внимания. Заболеваемость острым панкреатитом как за рубежом, так и в Казахстане имеет тенденцию к росту. Доля пациентов с деструктивным панкреатитом составляет 15-20% от общего числа хирургических заболеваний. В ургентной хирургии ОДП занимает одно из лидирующих мест среди прочих хирургических патологий. При этом летальность в зависимости от объема воспалительного процесса поджелудочной железы и тяжести течения самой патологии сохраняется на уровне 20% и выше. Острый панкреатит является распространенным заболеванием, и тяжелая форма заболевания связана с высокой частотой осложнений и смертностью. В США ежегодно госпитализируются более 220 000 пациентов с острым панкреатитом. Из них от 15% до 25% относятся к тяжелому острому панкреатиту с уровнем смертности, достигающим 30%. В Японии смертность пациентов с ОДП, включая острый некротический панкреатит (панкреонекроз), составляет примерно от 17,1% до 28,1% по данным ряда исследований авторов [Horibe M, Sasaki M, Sanui M, Sugiyama D, Iwasaki E, Yamagishi Y. et al ретроспективное мультицентровое исследование [1].

Заболеваемость острым панкреатитом с 2000 года в Российской Федерации вышла на первое место, составляя 35-45% в структуре острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. По данным ряда авторов РФ проблема острого деструктивного панкреатита остается весьма актуальной в связи с высокой заболеваемостью и летальностью, которая колеблется от 21% до 85 %. В 15-20% наблюдений развитие острого панкреатита носит деструктивный характер [2,3,4]. Среди больных острым панкреатитом мужчины в среднем составляют 55-75%, а женщины – 25-45%. Большинство случаев приходится на лиц трудоспособного возраста от 21 до 60 лет (65%). Среди больных до 45 лет (76%)

составляют мужчины, что в основном связано с злоупотреблением алкоголя. Высокий уровень заболеваемости (до 80%) среди женщин старше 60 лет, связан, в первую очередь, с наличием в анамнезе часто обостряющегося холецистита, как проявления желчнокаменной болезни. Увеличение количества больных острым панкреатитом привело к росту частоты его деструктивных форм и их осложнений. Так формирование инфицированного панкреонекроза составляет почти 60% случаев, парапанкреатита – более 45%, оментобурсита – почти 30% [5]. Многочисленные научные исследования малоинвазивных хирургических методов лечения острого панкреатита в сочетании с медикаментозным лечением, свидетельствуют о постоянном поиске хирургов оптимального комплексного подхода лечения этого тяжелого хирургического заболевания. Внедрение новых лекарственных препаратов и технологий необходимы для совершенствования лечения этого грозного хирургического заболевания.

Цель исследования: изучить и обобщить результаты и опыт исследователей за последние 10 лет, посвященных поиску наиболее эффективных методов хирургического лечения в комплексе с медикаментозной терапией острого деструктивного панкреатита.

Материалы и методы исследования: Мы провели литературный обзор научных трудов исследователей за последние 10 лет, используя поисковые ресурсы Pubmed, MEDLINE, Embase, Springer, ScienceDirect, Cochraine Library, а также публикации из журналов стран СНГ и РК. Для данного анализа мы использовали публикации, содержащие доказательную, экспериментальную и клиническую базу по комплексному лечению острого деструктивного панкреатита, включавшего непрерывное регионарное артериальное введение лекарственных средств: рандомизированные клинические исследования (далее РКИ), систематические обзоры (далее СО), мета-анализ РКИ, мультицентровое рандомизированное открытое исследование в 2 фазы, результаты ретроспективного многоцентрового когортного исследования.

Результаты исследования

Современные подходы и тактика ведения пациентов с ОДП.

Неудовлетворительные результаты хирургического лечения ОДП, как правило, связаны с распространением патологического процесса на забрюшинную клетчатку, отсутствием отграничения, с развитием некроза паренхимы поджелудочной железы. Механизмы ферментативно-геморрагического имбибирования клетчатки и механизмы дальнейшего ее инфицирования исследованы недостаточно.

Прежде всего, не до конца ясны закономерности формирования, распространения, регрессирования ферментативного выпота и процессов отграничения гнойно-некротического очага в поджелудочной железе и забрюшинной клетчатке [6-9].

В последнем обновлении клинических рекомендации Американской ассоциации гастроэнтерологов [10] предложены несколько ключевых советов по ведению пациентов с деструктивным панкреатитом. Во-первых, в менеджменте пациента с тяжелым деструктивным панкреатитом следует вести междисциплинарный подход включающую хирурга, гастроэнтеролога, интервенционного радиолога, врача интенсивной терапии, инфекциониста и специалиста в области питания. Антимикробная терапия показана при подтвержденной посевом инфекции при панкреонекрозе или при подозрении на инфекцию (например, проявление анаэробной инфекции, бактериемия, сепсис или клиническое ухудшение). Рутинное профилактическое использование антибиотиков стерильного некроза не рекомендуется. При подозрении на инфицированный некроз следует отдавать предпочтение внутривенным антибиотикам широкого спектра действия, способным проникать в очаг воспаления (например, карбапенемы, хинолоны и метронидазол). Рутинное использование противогрибковых средств не рекомендуется. В настоящее время хирурги больше отдают предпочтение введению лекарственных препаратов непосредственно в орган-«мишень» поджелудочную железу, т.е. непрерывному

региональному внутриартериальному введению ингибиторов протеаз, противовоспалительных препаратов, препаратов улучшающие микроциркуляцию и т.д.

В течение последних 10-15 лет появилось много публикаций авторов, которые занимались вопросами поиска наиболее эффективных методов комбинированного лечения ОДП: использования лекарственных препаратов путем непрерывной регионарной артериальной инфузии в сочетании с эндоскопическими методами.

Авторами Yong FJ, Mao XY, Deng LH, Zhang MM, Xia Q [11] был проведен мета анализ всех опубликованных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) для оценки эффективности и безопасности непрерывной регионарной артериальной инфузии (далее НРАИ) для лечения острого деструктивного панкреатита (далее ОДП). Полученные ими результаты соответствовали следующему: в окончательный анализ были включены шесть РКИ с 390 пациентами, отвечающими критериям включения. По сравнению с внутривенной инфузией, НРАИ значительно сокращал продолжительность повышенного уровня амилазы в моче ($MD=-2,40$, 95% ДИ= $-3,20$, $-1,60$; $P<0,00001$) и продолжительность боли в животе ($MD=-1,46$, 95% ДИ= $-1,94$, $-0,98$; $P<0,00001$), снизилась частота осложнений ($OR=0,35$, 95% ДИ= $0,15$, $0,81$; $P=0,01$) и общая смертность ($OR=0,25$, 95% ДИ= $0,08$, $0,78$; $P=0,02$), сократило продолжительность пребывания в больнице ($MD=-10,36$, 95% ДИ= $-17,05$, $-3,68$; $P=0,002$) и увеличило показатель излечения ($RR=1,66$, 95% ДИ= $1,13$, $2,46$; $P=0,01$). В этих исследованиях не сообщалось о смертности и катетер-ассоциированных инфекциях, вызванных введением препаратов в артерию при НРАИ.

Авторы пришли к следующему заключению: НРАИ ингибитора протеазы и антибиотиков эффективна для лечения ОДП, а комбинированное внутривенное и внутриартериальное введение препаратов не оказало существенного влияния на улучшение результатов.

Результаты рандомизированных клинических исследований лечения тяжелого острого панкреатита с проведением НРАИ ингибитора протеазы и антибиотика

следующих авторов [12,13] свидетельствовали о том, что НРАИ ингибитора протеазы и антибиотика эффективна для предотвращения осложнений и снижения смертности при ОДП.

Мультицентровое рандомизированное открытое исследование в 2 фазы авторов *Hirota M, Shimosegawa T, Kitamura K, et al.* и исследование *Hamada T, Yasunaga H et al.* [14,15] пришли к заключению: использование ингибитора протеаз нафомостата метамзилата (НМ) при НРАИ не ингибировало прогрессирование панкреонекроза, хотя ранний анальгезирующий эффект при НРАИ его превосходил, как таковой, при его в/в введении. Авторы считают менее инвазивная внутривенная терапия может считаться альтернативной и жизнеспособной терапией ОДП. В данном случае исследователи подошли к вопросу с точки зрения экономической рентабельности. Однако, исследования *Takeda K.* [16], свидетельствуют о положительном влиянии раннего использования ингибитора протеаз НМ при НРАИ. Данная методика позволяет защитить переход ишемии в некроз путем ингибирования повышения внутрисосудистой свертываемости крови. Непрерывная регионарная артериальная инфузия (НРАИ) ингибитора протеазы и антибиотика была признана в качестве начального лечения тяжелого острого панкреатита в Японии. НРАИ-терапия снизила уровень смертности и частоту инфицированного панкреонекроза. В настоящее время признано, что вазоспазм участвует в развитии ишемии или гипоперфузии поджелудочной железы на ранней стадии заболевания.

Известны результаты авторов, опубликовавших результаты систематического обзора и мета анализа: *Horibe M, Egi M, Sasaki M, Sanui M.* [17]. Их анализ включал 8 наблюдательных исследований и 2 РКИ из 376 потенциально релевантных статей. Что касается наблюдательных исследований, то НРАИ достоверно ассоциировался со снижением как смертности (отношение шансов 0,40; 95% доверительный интервал [ДИ], 0,25-0,64; $P = 0,0001$), так и необходимости срочного хирургического

вмешательства (отношение шансов 0,22; 95% ДИ, 0,12-0,3; $P < 0,0001$). В РКИ применение НРАИ имеет тенденцию к снижению смертности, но не достигает значимости (снижение риска -0,12; 95% ДИ -0,36-0,12; $P = 0,33$).

Выводы: НРАИ может снизить смертность или необходимость срочного хирургического вмешательства в случаях ОДП или панкреонекроза. Кроме того, необходимы крупные многоцентровые исследования, чтобы опровергнуть или подтвердить наши выводы.

Исследования авторов *Ino Y, Arita Y, Akashi T. Et al.* [18] показало, что НРАИ с использованием мезилата габексата эффективна при ОДП с точки зрения клинических преимуществ для пациентов с ОДП и, таким образом, может обеспечить новую стратегию лечения острого деструктивного панкреатита.

Результаты исследования авторов *Takeda K, Matsuno S, Ogawa M, Watanabe S, Atomi Y.* [19] показали аналогичные результаты. Результаты свидетельствуют о том, что НРАИ как ингибиторов протеазы, так и антибиотиков эффективно снижают смертность и предотвращают развитие инфекции поджелудочной железы при ОДП, если его начать в течение 48 часов после начала заболевания. Более раннее проведение НРАИ с ингибиторами протеаз и антибиотиков дают положительный эффект регрессии воспалительной реакции в поджелудочной железе.

Впоследствии рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), проведенное *Piascik et al.* [13] показало, что НРАИ ингибиторов протеазы НМ и имипенемом внутривенным и внутриартериальным путем значительно снижает уровень смертности и частоту хирургических вмешательств при ОДП. Уровень смертности при НРАИ составил 5,1%, тогда как при внутривенном введении этих препаратов составил 23,1%. Срочная хирургическое вмешательство при НРАИ потребовалось у пациентов в 10,3% случаев, при внутривенном введении – 33,3%. Однако в многоцентровом ретроспективном исследовании *Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, et al.* с использованием национальной административной базы данных по легким и

тяжелым острым панкреатитам результаты НРАИ не коррелировали с госпитальной смертностью. Авторы дали заключение с точки экономической рентабельности: связан с более длительным пребыванием в больнице (НРАИ – 29,0 к/дней, при внутривенном введении препаратов – 18,0 к/дней) и более высокими затратами (\$ 21800-\$ 12600) [20]. Систематический обзор, проведенный Noribe M, Egi M, Sasaki M, et al, показал, что влияние НРАИ ингибиторов протеазы на пациентов с ОДП или панкреонекрозом показало: НРАИ может снизить смертность или необходимость срочного хирургического вмешательства в случаях ОДП и острого некротизирующего панкреатита/стерильного панкреонекроза [21]. Исследования Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, Kakugawa Y. [22] было проведено с целью определить: снизит ли смертность непрерывная регионарная артериальная инфузия (НРАИ) ингибитора протеазы нафамостата мезилата при остром некротическом панкреатите. Кроме того, была исследована эффективность НРАИ антибиотика имипенема в сочетании с нафамостатом на предмет его влияния на предотвращение вторичного инфицирования некротической ткани поджелудочной железы.

Материалы и методы исследования – 53 пациента с острым некротизирующим панкреатитом были разделены на три группы: I группа – 16 пациентов, госпитализированные позже 8 дней от начала заболевания, получавших внутривенно нафамостат и антибиотики; Группа II – 22 пациента, госпитализированные в течение 7 дней, получали нафамостат через НРАИ и антибиотики внутривенно; Группа III – 15 пациентов, госпитализированные в течение 7 дней, получали как нафамостат, так и имипенем через НРАИ.

Результаты: показатели смертности во II группе (13,6%) и III группе (6,7%) были достоверно снижены по сравнению с таковой в I группе (43,8%); частота инфицирования панкреонекроза в III группе (0%) была достоверно ниже, чем в I группе (50%) и II группе (22,8%).

Заключение: НРАИ нафамостата и имипенема при остром некротическом панкреатите оказался эффективным в снижении смертности и предотвращении развития инфекции поджелудочной железы.

Все последующие многочисленные исследования, применения НРАИ ингибитора протеаз и антибиотиков свидетельствуют о разноречивых результатах лечения ОДП и панкреонекроза [23-28].

Экспериментальные исследования следующих авторов: подтверждают положительные результаты применения НРАИ ингибиторов протеаз и антибиотика в сравнении с их внутривенным путем введения [29,30].

Satoh H, Harada M, Tashiro S, Shiroya T et al. Экспериментальные исследования проводились на беспородистых собаках. Острый некротический панкреатит вызывали инъекцией 10% Na-таурохолата (1 мл/кг) в главный проток поджелудочной железы беспородным собакам. Животные были разделены на три группы; Группа А – необработанный контроль, Группа В – после индукции панкреатита, инъекция FOY-007 внутривенно (5 мг/кг/час), Группа С – после индукции панкреатита, инъекция FOY-007 через чревную артерию. Проводилось гистологическое исследование и определение уровня концентрации FOY-007 в поджелудочной железе. Было отмечено, в обеих группах В и С уровни амилазы и липазы в сыворотке крови значительно снизились по сравнению с таковыми в группе А. Степень некроза паренхимы поджелудочной железы в каждой группе составила 36,1% (в контрольной группе), 25,3% (в группе с в/в введением) и 19,5% (в группе с НРАИ) соответственно, и значительно улучшилась в группе С (НРАИ). Кроме того, уровни FOY-007 в образцах поджелудочной железы в группе внутриартериальной инфузии превышали таковые в группе внутривенной инфузии в 32 раза.

Результаты исследования показали, что непрерывная артериальная инфузионная терапия FOY-007 полезна в качестве местного лечения тяжелого острого панкреатита.

Mikami, Yukio MD, PhD; Takeda, Kazunori MD. Результаты экспериментального исследования – в данном эксперименте авторы вводили нафамостат во внутреннюю яремную вену или чревную артерию крысы, с последующим определением концентрации

нафамостата в легких и поджелудочной железе. После индукции тяжелого острого панкреатита крысам внутривенно или регионально внутриартериально вводили нафамостат, а затем определяли концентрации трипсиноген-активированного пептида (ТАП) и сывороточного интерлейкина (IL-6), исследовали гистологические срезы поджелудочной железы и определяли 96-часовую выживаемость. была оценена ставка. У крыс НРАИ наблюдались более высокие концентрации нафамостата в поджелудочной железе, чем у крыс, которым вводили внутривенно. Однако у крыс НРАИ наблюдались более низкие концентрации нафамостата в легких, чем у крыс, которым вводили внутривенно. НРАИ значительно снижал уровни ТАП и панкреонекроза. Более того, уровни сывороточного IL-6 и уровень смертности были значительно снижены после НРАИ по сравнению с внутривенным введением нафамостата.

Результаты их исследований четко продемонстрировали эффективность экспериментальной модели НРАИ на крысах при остром панкреатите. Концентрация нафамостата в легких и в поджелудочной железе, а также эффекты нафамостата различаются в зависимости от пути введения (НРАИ и внутривенного).

Результаты проведенного ретроспективного многоцентрового когортного исследования при НРАИ авторами Horibe M, Sasaki M, Sanui M, Sugiyama D, Iwasaki E, Yamagishi Y, Sawano H, Goto T, Ikeura T, Hamada T, Oda T, Yasuda H, Shinomiya W, Miyazaki D, Hirose K, Kitamura K, Chiba N, Ozaki T, Yamashita T, Koinuma T, Oshima T, Yamamoto T, Hirota M, Moriya T, Shirai K, Mayumi T, Kanai T. [31] следующие: на сегодняшний день не проводилось крупных многоцентровых исследований или обсервационных исследований с многовариантным анализом для оценки исходов после НРАИ ингибиторов протеаз для лечения пациентов с ОДП или панкреонекрозом. Существующие исследования либо имеют многочисленные ограничения в дизайне, либо проводятся в виде обзоров литературы, включающих исследования различного качества. Поэтому эффективность НРАИ ингибиторов протеаз по настоящее время

изучена недостаточно. Авторы оценивали связь между НРАИ ингибиторов протеазы и смертностью, частотой инфекций и необходимостью хирургического вмешательства с использованием многомерного логистического регрессионного анализа. Из 1159 госпитализированных пациентов для анализа были включены 1097 пациентов со всеми необходимыми данными. 374 (34,1%) пациента прошли НРАИ ингибиторов протеазы, а 723 (65,9%) – нет. В многофакторном анализе НРАИ ингибиторов протеазы не был связан со снижением смертности, частоты инфекций или необходимости хирургического вмешательства (отношение шансов [ОШ] 0,79, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,47–1,32, $P = 0,36$; ОШ 0,97, 95% ДИ 0,61–1,54, $P = 0,89$; ОШ 0,76, 95% ДИ 0,50–1,15, $P = 0,19$ соответственно).

По результатам обобщения полученных данных авторы сделали заключение, что непрерывная регионарная артериальная инфузия ингибиторов протеазы не эффективна при лечении пациентов с ОДП при катетеризации чревной артерии, общей печеночной артерии или гастродуоденальной артерии.

По этой причине было предложено использовать непрерывную регионарную артериальную инфузию (НРАИ) ингибиторов протеазы с прямой доставкой ингибитора протеазы в панкреатический кровоток в орган-мишень для потенциального снижения уровня смертности и предотвращения развития инфекции поджелудочной железы у пациентов с панкреонекрозом, а не с ОДП.

Как видно из анализа многочисленных исследований, сделать квалифицированный мета-анализ эффективности результатов предлагаемых авторами методов НРАИ (как в отдельности, так и в комбинации с другими методами хирургического лечения) крайне затруднительно. Прежде всего причина здесь в несопоставимости больных по возрасту, полу, срокам поступления в стационар, характеру и объему некроза ПЖ, клиническим диагнозам и тяжести течения заболевания, а также дизайн исследований все еще не стандартизирован. В настоящее время имеются немногочисленные полноценные рандомизированные

контролируемые исследования с достаточной доказательной базой. Целесообразность применения ряда модуляторов течения ОП (ингибиторов протеолиза, соматостатина и его аналогов, антагонистов H_2 -гистаминовых рецепторов и др.) также не подтверждены рандомизированными исследованиями и проведенным мета анализом.

У пациентов с панкреонекрозом энтеральное питание следует начинать рано, чтобы снизить риск инфицированного некроза. Немедленно рекомендуется пробное пероральное питание у пациентов, у которых отсутствуют тошнота и рвота, а также признаки тяжелой кишечной непроходимости или обструкции просвета желудочно-кишечного тракта. Если пероральное питание невозможно, следует как можно скорее начать энтеральное питание через назогастральный/дуоденальный или назоюнональный зонд. Полное парентеральное питание следует рассматривать только в тех случаях, когда пероральное или энтеральное питание невозможно или непереносимо.

Как известно, в основе хирургического лечения осложнений острого панкреатита лежит создание благоприятных условий для оттока панкреатического сока и предотвращение дальнейшего прогрессирования деструктивных процессов в самой железе. Следует избегать хирургической обработки поджелудочной железы в раннем, остром периоде (первые 2 недели), так как она связана с повышенной частотой осложнений и смертностью. Хирургическую обработку лучше всего отложить на 4 недели и выполнять раньше только при наличии веских показаний. Для предотвращения распространения воспалительного процесса предложены несколько вариантов эндовидеохирургического метода лечения, таких как ЭРХПГ при закупорке протоков поджелудочной железы или лапароскопическое дренирование брюшной полости, при тотальном панкреонекрозе с перитонитом и полиорганной недостаточностью.

Открытая хирургическая санация сохраняет свою роль в современном лечении

острого некротизирующего панкреатита в случаях, когда менее инвазивные эндоскопические и/или хирургические процедуры малоэффективны [6,10]. Распространение гнойно-воспалительного процесса при панкреонекрозе на забрюшинную клетчатку кардинально меняет течение болезни, значительно ухудшает возможности лечебных мероприятий. Решающее значение имеет улучшение микроциркуляции и предотвращение дальнейшей резорбции токсинов, отграничение воспалительного процесса и предупреждение его распространения в забрюшинную клетчатку. В сроки от 4-8 недель предпочтительны ранние миниинвазивные вмешательства, такие как эндоскопические, трансабдоминальные, трансгастральные, используемые после отграничения воспалительного процесса [5].

Поиск и внедрение новых лекарственных препаратов в сочетании с эндовидеохирургическими технологиями необходимы для совершенствования тактики ведения и повышения эффективности лечения тяжелых осложнений острого панкреатита [29,30,32]. Исследования ряда авторов были направлены поиску новых подходов хирургического лечения билиарного панкреатита и тяжелых форм панкреонекроза, как одного из частых осложнений желчекаменной болезни [33,34]. Экспериментально и локально проводятся множество различных исследований, например, исследования препарата «TRO40303» [35], который предотвращает потерю мембранного потенциала и некроз при остром панкреатите, связанном с алкоголем. Было обнаружено, что «TRO40303» безопасен и хорошо переносится пациентами при тестировании больных с острым инфарктом миокарда, подвергающихся хирургическому вмешательству. Таким образом, его можно эффективно применить у пациентов с острым панкреатитом. Проводились исследования по снижению уровня эндогенной интоксикации при остром панкреатите с помощью перитонеального лаважа показал сомнительные результаты, тогда как применение гемофильтрации снижает уровень эндогенной интоксикации и предотвращает цитокиновый шторм, что ведет

улучшению выживаемости пациентов [36-39]. Разработке и внедрению в клиническую практику методов регионарной внутриартериальной терапии в последнее десятилетие способствовало широкое развитие рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения различных заболеваний. Благодаря этому появилось наиболее перспективное направление в консервативном лечении ОДП – непрерывная регионарная внутриартериальная инфузионная терапия.

Проводятся активные научные исследования по поиску наиболее эффективного комплексного подхода в лечении больных с острым деструктивным панкреатитом.

Опыт и результаты проводимых исследований авторов по применению НРАИ ингибитора протеаз антибиотиков в большинстве случаев свидетельствуют об эффективности лечения ОДП, предотвращении осложнений и снижения смертности при панкреонекрозах.

Работы ряда авторов, направленного также на улучшение результатов комплексного метода лечения пациентов с острым деструктивным панкреатитом, также свидетельствовали об использовании НРАИ ингибиторами протеаз, в том числе и улиностатином [34,40-45]. Рядом авторов [46-48] были проведены исследования, в котором комплексное лечение острого деструктивного панкреатита включало управляемое программированное селективное введение лекарственных препаратов в орган-мишень. Авторами разработана Программа управляемого НРАИ ряда лекарственных средств, воздействующих на целый ряд звеньев воспалительного процесса поджелудочной железы. Данные работы свидетельствуют об активном поиске новых эффективных методов лечения ОДП и панкреонекроза. Высокая лечебная эффективность медикаментозного воздействия, посредством НРАИ лекарственных средств в очаг воспаления побуждает исследователей к поиску и разработке новых методов комплексного лечения острого деструктивного панкреатита.

Обсуждение. Сложность проблемы отграничения ферментативного и

воспалительного процесса ряд авторов Лубянский В.Г. Жариков А.Н. [6,49], Савельев В.В., Винокуров М., Гоголев Н. М. [50] считают решаемой путем применения ранней реологической лекарственной терапии. Результаты их экспериментальных исследований свидетельствовали о том, что расстройства кровообращения в поджелудочной железе обуславливали возникновение некрозов и ферментативных фистул с последующим распространением воспалительного процесса в забрюшинную клетчатку. Авторы считают целесообразным в ранние сроки проводить регионарную лекарственную терапию, направленную на восстановление кровообращения. Регионарное внутриартериальное введение препаратов, улучшающих кровообращение, позволяет стабилизировать процесс и ограничиться мини инвазивными оперативными вмешательствами. Антибиотики, вводимые внутриартериально, также предотвращают генерализацию некротического процесса в забрюшинную клетчатку. Исследования авторов Арутюнян Г.А., Алиев А.Р., Власов К.Е и др. также были направлены на улучшение микроциркуляторного русла в поджелудочной железе путем регионарного внутриартериального длительного введения препарата алпростадил (вазодилатор), а также дезагрегантов и антибиотиков. Данная тактика позволяет отграничению воспалительного процесса в виде формирования ранних кист поджелудочной железы и уменьшению инфильтрации забрюшинной клетчатки и ее инфицирования [51]. Поиск патогенетического воздействия на сложные звенья развития воспалительного процесса в поджелудочной железе и его осложнений исследованиями научных сотрудников и клиницистов всего хирургического общества и в настоящее время находится в активной фазе.

Выводы. Разработка наиболее эффективных методов комплексного лечения больных с острым деструктивным панкреатитом остается актуальной проблемой современной хирургии.

Необходимость решения этих вопросов определили цель и задачи наших исследований.

Литература

1. Horibe M, Sasaki M, Sanui M, Sawano H, Goto T, Ikeura N, et al. Sa1386 – Continuous Regional Arterial Infusion of Protease Inhibitors Can Reduce Short-Term Mortality in Patients with Severe Acute Pancreatitis: A Retrospective Multicenter Study. *Gastroenterology*. 2019;156(6, Supp. 1):S-336. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(19\)37672-3](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(19)37672-3)
2. Багненко С.Ф., Вашетко Р.В. Классификация острого панкреатита: современное состояние проблемы. В помощь практическому врачу. 2015;174(5):86-92. [Bagnenko S.F., Vashetko R.V. Klassifikatsiya ostrogo pankreatita: sovremennoe sostoyanie problemy. V pomoshch' prakticheskomu vrachu. 2015;174(5):86-92 (In Russ.).]
3. Гостищев В.К. Варианты хирургического лечения острого деструктивного панкреатита. Вестник СурГУ. Медицина. 2012;13:72-77. [Gostishchev V.K., Varianty hirurgicheskogo lecheniya ostrogo destruktivnogo pankreatita. Vestnik SurGU. Medicina. 2012;13:72-77 (In Russ.).]
4. Кригер А.Г., Владимиров В.Г., Андрейцев И.Л., Серегин Р.В., Макарова Е.Е. Лечение панкреонекроза с поражением забрюшинной клетчатки. Хирургия. 2004;2:18-22. [Kriger A.G., Vladimirov V.G., Andreytsev I.L., Seregin R.V., Makarova E.E. Lechenie pankreonekroza s porazheniem zabryushinnoy kletchatki. Khirurgiya, 2004;2:18-22. (In Russ.).]
5. Прудков М.И., Галимзянов Ф.В. Эволюция инфицированного панкреонекроза, топическая диагностика и лечение осложнений. Анналы хирургической гепатологии. 2012;17(2):42-49. [Prudkov MI, Galimzyanov FV. Evolyutsiya infitsirovannogo pankreonekroza, topicheskaya diagnostika i lechenie oslozhneniy. Annaly khirurgicheskoy gepatologii, 2012;17(2):42-49 (In Russ.).]
6. Любянский В.Г., Жариков А.Н. Ранняя реологическая лекарственная терапия и стимуляция процессов ограничения у больных острым панкреатитом. 2017; 2(6):9-16. [Lubyansky V.G., Zharikov A.N. Rannaya reologicheskaya lekarstvennaya terapiya i stimulyatsiya processov ogranicheniya u bol'nyh ostrym pankreatitom. Acta Biomedica Scientifica. 2017; 2(6):9-16 (In Russ.).]
7. Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J, Badaoui A, Bali MA, Barthet M, et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy*. 2018;50(5):524-546. <https://doi.org/10.1055/a-0588-5365>
8. Maheshwari R, Subramanian RM. Severe Acute Pancreatitis and Necrotizing Pancreatitis. *Crit Care Clin*. 2016;32(2):279-290. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2015.12.006>
9. Tsuji Y, Takahashi N, Isoda H, Koizumi K, Koyasu S, Sekimoto M, et al. Early diagnosis of pancreatic necrosis based on perfusion CT to predict the severity of acute pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2017;52(10):1130-1139. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1330-5>
10. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology*. 2020;158(1):67-75.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.064>
11. Yong FJ, Mao XY, Deng LH, Zhang MM, Xia Q. Continuous regional arterial infusion for the treatment of severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2015;14(1):10-17. [https://doi.org/10.1016/s1499-3872\(14\)60290-3](https://doi.org/10.1016/s1499-3872(14)60290-3)
12. Hiroshi I, Mitsuhiro K, Hiroshi N, Junko O, Yuichi K, Yoshiki K, et al. Efficacy of continuous regional arterial infusion of a protease inhibitor and antibiotic for severe acute pancreatitis in patients admitted to an intensive care unit. *Pancreas*. 2004;28(4):369-373. <https://doi.org/10.1097/00006676-200405000-00003>
13. Piaścik M, Rydzewska G, Milewski J, Olszewski S, Furmanek M, Walecki J, et al. The results of severe acute pancreatitis treatment with continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic: a randomized controlled study. *Pancreas*. 2010;39(6):863-867. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181d37239>
14. Hirota M, Shimosegawa T, Kitamura K, Takeda K, Takeyama Y, Mayumi T, et al. Continuous regional arterial infusion versus intravenous administration of the protease inhibitor nafamostat mesilate for predicted severe acute pancreatitis: a multicenter, randomized, open-label, phase 2 trial. *Journal of Gastroenterology*. 2020;55(3):342-352. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01644-z>
15. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, Isayama H, Horiguchi H, Matsuda S, et al. Continuous regional arterial infusion for acute pancreatitis: a propensity score analysis using a nationwide administrative database. *Crit Care*. 2013;17(5):R214. <https://doi.org/10.1186/cc13029>

16. Takeda K. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic for severe acute pancreatitis. *Nihon Rinsho*. 2004;62(11):2101-7.
17. Horibe M, Egi M, Sasaki M, Sanui M. Continuous Regional Arterial Infusion of Protease Inhibitors for Treatment of Severe Acute Pancreatitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pancreas*. 2015;44(7):1017-1023. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000375>
18. Ino Y, Arita Y, Akashi T, Kimura T, Igarashi H, Oono T, et al. Continuous regional arterial infusion therapy with gabexate mesilate for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2008;14(41):6382-6387. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.6382>
19. Takeda K, Matsuno S, Ogawa M, Watanabe S, Atomi Y. Continuous regional arterial infusion (CRAI) therapy reduces the mortality rate of acute necrotizing pancreatitis: results of a cooperative survey in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2001;8(3):216-220. <https://doi.org/10.1007/s005340170019>
20. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, Isayama H, Horiguchi H, Matsuda S, et al. Continuous regional arterial infusion for acute pancreatitis: a propensity score analysis using a nationwide administrative database. *Crit Care*. 2013;17(5):R214. <https://doi.org/10.1186/cc13029>
21. Horibe M, Egi M, Sasaki M, Sanui M. Continuous Regional Arterial Infusion of Protease Inhibitors for Treatment of Severe Acute Pancreatitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pancreas*. 2015;44(7):1017-1023. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000375>
22. Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, Kakugawa Y. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis. *Am J Surg*. 1996;171(4):394-398. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(97\)89617-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(97)89617-1)
23. Endo A, Shiraishi A, Fushimi K, Murata K, Otomo Y. Impact of continuous regional arterial infusion in the treatment of acute necrotizing pancreatitis: analysis of a national administrative database. *J Gastroenterol*. 2018;53(9):1098-1106. <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1452-4>
24. Yasuda T, Ueda T, Takeyama Y, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, et al. Treatment strategy against infection: clinical outcome of continuous regional arterial infusion, enteral nutrition, and surgery in severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2007;42(8):681-9. <https://doi.org/10.1007/s00535-007-2081-5>
25. Zhou M, Chen B, Sun H, Chen X, Yu Z, Shi H, et al. The efficiency of continuous regional intra-arterial infusion in the treatment of infected pancreatic necrosis [published correction appears in *Pancreatology*. 2013 Nov-Dec;13(6):639]. *Pancreatology*. 2013;13(3):212-215. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.02.004>
26. Hirota M, Shimosegawa T. [Continuous regional arterial infusion of the protease inhibitor for severe acute pancreatitis]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 2020;117(6):494-503. Japanese. <https://doi.org/10.11405/nisshoshi.117.494>
27. Afghani E, Pandol S, Shimosegawa T, Sutton R, Wu BU, Vege S, et al. Acute Pancreatitis – Progress and Challenges: A Report on an International Symposium. *Pancreas*. 2015;44(8):1195-1210. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000500>
28. Takeda K. Antiproteases in the treatment of acute necrotizing pancreatitis: continuous regional arterial infusion. *JOP*. 2007;8(4 Suppl):526-532.
29. Satoh H, Harada M, Tashiro S, Shiroya T, Imawaka H, Machii K. The effect of continuous arterial infusion of gabexate mesilate (FOY-007) on experimental acute pancreatitis. *J Med Invest*. 2004;51(3-4):186-193. <https://doi.org/10.2152/jmi.51.186>
30. Mikami Y, Takeda K, Matsuda K, Qiu-Feng H, Fukuyama S, Egawa S, et al. Rat Experimental Model of Continuous Regional Arterial Infusion of Protease Inhibitor and Its Effects on Severe Acute Pancreatitis. *Pancreas*. 2005;30(3):248-253. <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000153328.54569.28>
31. Horibe M, Sasaki M, Sanui M, Sugiyama D, Iwasaki E, Yamagishi Y, et al. Continuous Regional Arterial Infusion of Protease Inhibitors Has No Efficacy in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Pancreas*. 2017;46(4):510-517. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000775>
32. Czako L, Hegyi P, Takács T, Góg C, Farkas A, Mándy Y, et al. Effects of octreotide on acute necrotizing pancreatitis in rabbits. *World J Gastroenterol*. 2004;10(14):2082-2086. <https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i14.2082>
33. Korolkov A.Yu., Nikitina T.O., Popov D.N., Tantsev A.O. Modern view on methods of surgical treatment of acute biliary pancreatitis with combined cholecystocholedocholithiasis. Materials of the III Congress of Surgeons of Kazakhstan with international participation “Current issues of surgery and transplantology”. *Bulletin of surgery of Kazakhstan*. 2022; S1:58.
34. Rustemova K, Kozhahmetov S, Eseev A, Suleimenov S, Islyamov D. The introduction of new drugs and technologies to improve the treatment of patients with acute biliary pancreatitis. *J.Sug. Endosop*. 2020;34:p.1-166.(87)

35. Javed MA, Wen L, Awais M, Latawiec D, Huang W, Chvanov, M, et al. TRO40303 Ameliorates Alcohol-Induced Pancreatitis Through Reduction of Fatty Acid Ethyl Ester-Induced Mitochondrial Injury and Necrotic Cell Death. *Pancreas*. 2018;47(1):18-24.
<https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000953>
36. James TW, Crockett SD. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(5):330-335.
<https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000456>
37. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(8):479-496.
<https://doi.org/10.1038/s41575-019-0158-2>
38. De Waele E, Malbrain MLNG, Spapen HD. How to deal with severe acute pancreatitis in the critically ill. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25(2):150-156.
<https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000596>
39. Garg PK, Singh VP. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156(7):2008-2023.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.041>
40. Susak YaM, Zub OI, Lobanova OM, Senchylo NV, Fedorchuk OG, Skivka LM. The effect of ulinastatin of circulating leukocyte metabolism and serum level of HMGB1 in patients with acute pancreatitis. *Klinicheskaja khirurgija*. 2018;85(10):21-25.
<https://doi.org/10.26779/2522-1396.2018.10.21>
41. Wang G, Liu Y, Zhou SF, Qiu P, Xu L, Wen P, et al. Effect of Somatostatin, Ulinastatin and Gabexate on the Treatment of Severe Acute Pancreatitis. *Am J Med Sci*. 2016;351(5):506-512. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.03.013>
42. Atal SS, Atal S. Ulinastatin - a newer potential therapeutic option for multiple organ dysfunction syndrome. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2016;27(2):91-99. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2015-0003>
43. Pan Y, Fang H, Lu F, Pan M, Chen F, Xiong P, et al. Ulinastatin ameliorates tissue damage of severe acute pancreatitis through modulating regulatory T cells. *J Inflamm (Lond)*. 2017;14:7. <https://doi.org/10.1186/s12950-017-0154-7>
44. Kozhakhmetov SK, Rustemova KR, Iginov NS, Akyshev OK, Ismatov AU, Sagatov IY, et al. Modern principles of treatment of acute destructive pancreatitis. *Bulletin of Surgery of Kazakhstan*. 2022;70:9-13.
45. Rustemova K, Abzhamiev E, Aksarin A, Zhylkaidar S. New in the treatment of complications of acute destructive pancreatitis. *Science and Healthcare*. 2021; S 1:171.
46. Doskaliyev ZhA, Zhalgasbaev ZhG, Rustemova KR, Aitmoldin BA, Suleimenov ER. Comparative evaluation of the results of treatment of patients with acute destructive pancreatitis by selective administration of various drugs that reduce pancreatic secretion. *Medicine of tomorrow: the scientific heritage of academician M.A. Aliyev: материалы межд. науч.-практ. конф. Алматы: КазРосмедуниверситет; 2023. 176 с.*
47. Aitmoldin BA, Doskaliyev ZhA, Rustemova KR, Kozhakhmetov SK, et al. Selective cannulation of the splenic artery for programmatic administration of drugs into the target organ for destructive pancreatitis. *Materials of the VIII Congress of Surgeons of Kazakhstan with international participation "The contribution of Academician M.A. Aliyev to the development of surgery in Kazakhstan", dedicated to the 90th anniversary of Academician M.A. Aliyev. Bulletin of Surgery of Kazakhstan*. 2023; S1:20.
48. Rustemova K., Zhalgasbaev Zh., Ismatov A. Complex treatment of acute destructive pancreatitis. *International Conference «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration». Part 1. August 9, 2023. Beijing, PRC; 2023:144-156.*
49. Любянский В.Г., Жариков А.Н., Арутюнян Г.А., Насонов В.В., Быков В.М., Устинов Д.Н. и др. Современные подходы к хирургическому лечению панкреонекроза. *Бюллетень медицинской науки*. 2017;2(6):43-52. [Lubyansky V.G., Zharikov A.N., Arutyunyan G.A., Nasonov V.V., Bykov V.M., Ustinov D.N. et al. *Sovremennye podhody k hirurgicheskomu lecheniyu pankreonekroza. Byulleten' medicinskoj nauki*. 2017;2(6):43-52. (In Russ.)]
50. Савельев В.В., Винокуров М.М., Гоголев Н.М. Опыт клинического применения регионарной лекарственной терапии в комплексном лечении больных панкреонекрозом. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;4-2(86):114-117. [Savelyev V.V., Vinokurov M.M., Gogolev N.M. *Opyt klinicheskogo primeneniya regionarnoj lekarstvennoj terapii v kompleksnom lechenii bol'nyh pankreonekrozom. Acta Biomedica Scientifica*. 2012;4-2(86):114-117 (In Russ.)]
51. Арутюнян Г.А., Алиев А.Р., Власов К.Е., Арзамасцев Д.Д., Петренко В.Г. Применение артериальной инфузии в лечении больных с острым панкреатитом. *Бюллетень медицинской науки*. 2018;2(10):58-62. [Arutyunyan G.A., Aliev A.R., Vlasov K.E., Arzamastsev D.D., Petrenko V.G. *Primenenie arterial'noj infuzii v lechenii bol'nyh s ostrym pankreatitom. Byulleten' medicinskoj nauki*. 2018;2(10):58-62. (In Russ.)]

Для цитирования

Рустемова К.Р., Жалгасбаев Ж.Г., Кожаметов С.К., Гадылбеков А.А. Комплексное лечение острого деструктивного панкреатита (обзор литературы). Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. 2023;5:64-75. https://doi.org/10.54890/1694-6405_2023_5_64

Сведения об авторах

Рустемова Кульсара Рустембековна - д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней с курсами кардиоторакальной хирургии и ЧЛХ, НАО Медицинский университет Астана; врач-эксперт внутреннего аудита и службы поддержки пациентов ГМБ№2, независимый аккредитованный эксперт МЗ РК. г. Астана, Республика Казахстан. <https://orcid.org/0000-0002-8853-9267>. E-mail: rustemovak@mail.ru

Жалгасбаев Жомарт Галымович - старший ординатор отделения хирургической инфекции и колопроктологии ГКП на ПХВ ГМБ№2 г. Астана, Республика Казахстан. <https://orcid.org/0000-0001-8270-3014>. E-mail: zhomart.zhalgasbaev@mail.ru

Кожаметов Сакен Кайруллинович - к.м.н., ассоциированный профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней с курсами кардиоторакальной хирургии и ЧЛХ, НАО Медицинский университет Астана, г. Астана, Республика Казахстан. <https://orcid.org/0000-0002-0075-0376>. E-mail: uanas_ko@mail.ru

Гадылбеков Алишер Алтынбекович - резидент кафедры хирургических болезней с курсами кардиоторакальной хирургии и ЧЛХ, НАО Медицинский университет Астана, г. Астана, Республика Казахстан. <https://orcid.org/0009-0000-5296-1274>. E-mail: gadylbekov07@mail.ru