

## MARTWICZE ZAPALENIE TRZUSTKI: EPIDEMIOLOGIA, PRZYCZYNY, PATOGENEZA ORAZ LECZENIE

Człowiek i Zdrowie, nr 2 (VI), 2012

Oleksander Oliynyk, Maksym Doroshenko

Państwowy Uniwersytet Medyczny imienia I.Ya Horbaczewskiego w Tarnopolu, Ukraina

**Streszczenie:** Pomimo osiągniętych w ostatnich latach przez dzisiejszą medycynę licznych sukcesów, nadal istnieje wiele poważnych problemów medycznych, z którymi medycyna nie jest w stanie sobie poradzić. Jednym z nich jest martwicze zapalenie trzustki, które diagnozuje się w 20% przypadków ostrego zapalenia trzustki, co w prosty sposób przekłada się na chorobę mającą skomplikowany wpływ na różne układy organizmu człowieka. Ogólna liczba powikłań w przypadku trzustki waha się pomiędzy 60% a 96% a wczesna diagnoza zapalenia trzustki jest bardzo skomplikowana. Dzięki zintegrowanemu wykorzystaniu metod klinicznych oraz laboratoryjnych, ultradźwięków, CT, MRT organów strefy trzustkowo-dwunastniczej możliwe jest skuteczniejsze zweryfikowanie odpowiedniego leczenia oraz poprawniejsza diagnoza. Jest wiele koncepcji leczenia martwiczego zapalenia trzustki, między innymi: wsparcie oddechowe, odpowiednie znieczulenie, odprężenie funkcjonalne trzustki wraz z dalszym wsparciem żywieniowym, terapia antybiotykowa, terapia podstawowa.

**Słowa kluczowe:** martwicze zapalenie trzustki, ostre zapalenie trzustki

### Wstęp

Problem ostrego zapalenia trzustki dotyczy w szczególnym stopniu chirurgii przypadków nagłych. Mimo, że objawy kliniczne oraz zmiany morfologiczne trzustki podczas ostrego zapalenia trzustki zostały opisane około 300 lat temu, na przestrzeni wielu lat pojawiały się nowe koncepcje przyczyn oraz patogenyzy tej choroby, proponowano także i zarazem odrzucano wiele sposobów i technik jej leczenia (Bittinger, Messmann 2011, Alsfasser, Schwandner 2012).

Ostre zapalenie trzustki określane jest jako wyodrębniona choroba od 1889 roku, kiedy to R.Fitz opublikował pierwsze informacje na temat przypadku diagnozy in vivo tejże choroby. Obecnie zajmuje ona mocne trzecie miejsce pośród najczęściej diagnozowanych patologii klinicznych organów jamy brzusznej, będąc zarazem niepokonanym liderem w śmiertelności pośród tychże chorób (Alvi, Sheikh 2011, Guo-Jun, Chun-Fang Gao 2009).

Ponadto, choroba ta uplasowała się na drugim miejscu wystąpień przypadków ostrych zapaleń brzusznych w St. Petersburgu od roku 1994, wyprzedzając występowanie ostrego zapalenia pęcherza żółciowego (Galkin i in., 2008). Śmiertelność ostrego zapalenia trzustki stale rośnie każdego roku i zgodnie z wynikami światowych statystyk, waha się pomiędzy 200 a 800 przypadków na 1 milion ludności rocznie. W Stanach Zjednoczonych zdiagnozowano 183.000 pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki w 2003 roku, oraz 230.000 nowych przypadków w roku 2006 (Bittinger, Messmann 2011). W krajach Europejskich dane dotyczące tej choroby różnią się od siebie w znacznym stopniu. W Niemczech odnotowuje się 17,5 przypadków na 100 tys. ludności, a w Finlandii-73,4 przypadki na 100 tys. ludzi. (Bittinger, Messmann 2011).

Ostre zapalenie trzustki jest bardziej powszechne wśród mężczyzn niż wśród kobiet. Najczęstszą przyczyną jest nadużywanie alkoholu w przypadku mężczyzn, oraz choroby dróg żółciowych w przypadku kobiet (Barreto, Rodrigues 2008). Średni wiek zachorowalności jest uzależniony od przyczyn choroby (w przypadku przyczyn alkoholowych-jest to 39 lat, w przypadku chorób dróg żółciowych-69 lat)

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób (ICD-10) zapalenie trzustki jest oznaczone kodem K-85 (Zaheer i in., 2012).

W strukturze chorób ostrego zapalenia organów jamy brzusznej, destruktywna forma ostrego zapalenia trzustki zajmuje specjalne miejsce ze względu na naturę tej choroby oraz stopień natężenia bólu (Zhang i in., 2011). Zwiększona uwaga skierowana w kierunku epidemiologii martwiczego zapalenia trzustki jest spowodowana znacznym wzrostem występowania choroby oraz stałą i wysoką umieralnością, mającą związek ze znaczącą liczbą form tej choroby oraz następującymi po niej: wstrząsem trzustkowym, syndromem dysfunkcji wieloorganowej oraz poważnymi komplikacjami ropno-neurotycznymi (Lowenfels i in., 2009).

W ostatnich latach wykrywalność martwiczego zapalenia trzustki wzrosła. (Sakoraf i in., 2010). Jest to spowodowane z jednej strony szczególnymi właściwościami tendencji żywieniowych, wzrostem spożycia alkoholu, występowaniem kamicy żółciowej oraz konsekwentnym wzrostem całkowitej liczby pacjentów. Z drugiej strony powodem jest także postęp i rozwój metod zarówno laboratoryjnych jak i instrumentalnych w diagnostyce choroby. (Frossard i in., 2008). Wśród wszystkich pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki, pacjenci z martwiczym zapaleniem trzustki to przeciętnie 15-25% z nich (Spanier i in., 2008). Śmiertelność chorych na martwicze zapa-

lenie trzustki nie spada poniżej 22%, sięgając aż 60-80%, w zależności od kraju występowania. (Lund i in., 2006). Współczynnik śmiertelności martwiczego zapalenia trzustki skutkującego dysfunkcją wieloorganową sięga 70-100% (Lund i in., 2006, De-Madaria i in., 2011).

Trudno jest wyjaśnić i zrozumieć przyczyny tak ogromnej śmiertelności martwiczego zapalenia trzustki nie zrozumiawszy klasyfikacji chorób trzustki. W roku 1991 jeden z najwybitniejszych współczesnych uczonych z dziedziny ostrych zapaleń trzustki, niemiecki chirurg H Beger zaproponował klasyfikację zapaleń trzustki w oparciu o wielośrodkowe badanie prospektywne. Zawierała ona: 1) śródmiąższowe obrzękowe zapalenie trzustki 2) martwicze zapalenie trzustki dodatkowo podzielone na martwicę jałową i martwicę zakażoną 3) ropień trzustki oraz 4) pomartwicze pseudotorbiele trzustki.

Klasyfikacja ta została potwierdzona badaniami klinicznymi oraz psycho-socjologicznymi oraz uznana jednoznacznie przez 40 ekspertów z dziedziny ostrych zapaleń trzustki podczas międzynarodowego sympozjum w Atlancie w 1992 roku (Zaheer i in., 2012, Thoeni 2012).

Charakterystycznym objawem ostrego zapalenia trzustki są ostre ataki bólu w górnej części brzucha, które nasilają się stopniowo. Lokalizacja bólu jest zależna od tego, która część trzustki została zaatakowana najpoważniej: uszkodzona głowa najprawdopodobniej spowoduje występowanie bólu w prawym podżebrzu i nadbrzuszu, uszkodzony trzon lub szyjka spowodują ból nadbrzusza oraz lewego podżebrza promieniujący do pleców oraz ramienia. Jednakże centralnym punktem bólu dla 2/3 pacjentów jest rejon nadbrzusza i rejon przypępkowy, chociaż w wielu przypadkach często trudno go zlokalizować jednoznacznie. W przypadku wystąpienia całkowitego zniszczenia, ból najczęściej jest skoncentrowany na całej długości obwodu środka brzucha. Najczęściej ból nasila się w pozycji leżąc na wznak, co sprawia, że pacjenci często leżą na brzuchu lub w zgięciu przednim (pozycja kolana-klatka piersiowa) aby złagodzić uczucie bólu. Nudności i wymioty są częstymi symptomami towarzyszącymi ostremu zapaleniu trzustki. Wymioty często są bolesne i mogą składać się z zawartości brzusznej oraz żółci. Może je powodować nawet wypicie małej ilości wody. Jednakże nie zawierają one nigdy zawartości jelitowych. Możliwe jest także pojawienie się biegunki oraz nadęcie brzuszne. Temperatura ciała jest najczęściej w normie lub lekko podwyższona (Sakorafas, Sampanis 2012).

Martwe tkanki ulegają infekcji między 1-3 tygodniem choroby w około 25-70% przypadków zachorowań, a w okresie powyżej 3 miesięcy zwiększa się ryzyko rozwoju ropieni trzustki (Fagenholz, Fernández-del Castillo 2012).

### Przyczyny zapalenia trzustki

Ostre zapalenie trzustki jest chorobą polietologiczną. Poszczególne właściwości anatomiczne struktury trzustki oraz system żółciowo-wydalniczy są głównymi problematycznymi czynnikami (Balthazar i in., 2010). Wrodzone wady rozwojowe, zwężenie kanałów trzustki, złe unerwienie oraz ucisk przyległych tkanek to kolejne ważne elementy. Duży nacisk kładziony jest na nawyk żywieniowy obfity w częste spożywanie tłustych mięsnych, mocno przyprawianych potraw oraz konsumpcję alkoholu. Wpływ alkoholu na trzustkę jest bardzo skomplikowany i w jego skład wchodzi kilka czynników: zwiększona sekrecja trzustki, zaburzenia przepływu wydzieliny przez kanał trzustki spowodowane obrzękiem membrany śluzowej dwunastnicy oraz brodawki dwunastniczej, który prowadzi do zwiększenia ciśnienia wewnątrz kanału (Apte i in., 2009).

Niedobór krwi w krwiobiegu w gruczole, a także w krążeniu żylnym, miażdżycy tętnic, zator, zakrzep to także przyczyny zapalenia trzustki. W ogólnym ujęciu dysfunkcja krwioobiegu na poziomie systemu, organów czy tkanki jest dominującą przyczyną patogenezy ostrego zapalenia trzustki.

Wrzód dwunastnicy odgrywa także dużą rolę w rozwoju choroby (Huang, Song 2011). Nasilony stanem zapalnym prowadzi to wzrostu ciśnienia w dwunastnicy i niedoboru zwieracza bańki powodując dogodne warunki dla rozwoju refluku bogatego w enteropeptydazę soku jelitowego w kanale trzustki, po którym następuje przemiana trypsinogenu w trypsin.

Najczęstszą przyczyną ostrego zapalenia trzustki jest kamica pęcherzyka żółciowego. Złogi w kanale żółciowym oraz pęcherzyku rozpoznaje się aż u 41-80% pacjentów. A jednak zostało to wytłumaczone już w 1901 roku przez Opie. Stworzył on teorię „wspólnego kanału” tłumacząc początek zapalenia trzustki w postaci refluku żółci do kanału trzustki w rezultacie obturacyjnych złogów uszkadzających bańkę przewodową, często występujących w trzustce i kanale żółciowym (Akramov i in., 2008).

### Powszechna patogeneza

Powszechnie znany jest fakt, że uzależnienie alkoholowe oraz choroba kamienia żółciowego to główne przyczyny zapalenia trzustki w 77% przypadków zachorowań (Yadav i in., 2009). Obecnie większość ekspertów zgadza się z teorią enzymów w ostrym zapaleniu trzustki. Aktywacja enzymów w trzustce (trypsyna, kalikreina, lipaza, fosfolipaza i in.) rozpoczyna się wydzielaniem cytokin przez zniszczone komórki (Yan i in., 2011). Cytokiny przemieniają trypsinogen w trypsinę. Pod jego wpływem pozostałe komórki uwalniają histaminę oraz serotoninę.

Wzbudzona przez trypsynę kalikreina początkuje kininogen i wspomaga jego syntezę z wysoce aktywnymi peptydami, które są w stanie szybko zamienić się w bradykininę. Alternatywnie bradykinina może być tworzona bezpośrednio z kininogenu. Podsumowując wszystkie te procesy – tworzy się grupa biologicznie aktywnych substancji (trypsyna, kalikreina, kininy, histamina, serotonina, itd.). Bardzo istotną rolę w opisanym zapaleniu trzustki odgrywają cztery powiązane ze sobą patobiochemiczne procesy: lipoliza, proteoliza, zapalenie graniczne z poważnym uszkodzeniem mikrokrążenia krwi i limfy, toksemia trzustki (Galkin i in., 2008). Ogólne zmiany w funkcjonowaniu organizmu mają miejsce z powodu zatrucia enzymowego a następnie martwych tkanek (Protsenko i in., 2011). Efekty substancji wazoaktywnych prowadzą do zaburzeń krwioobiegu na różnych poziomach: tkanek, organów oraz systemowych, które ostatecznie stają się źródłem zmian dystroficznych, nekrobiotycznych i nekrotycznych.

Wysięk do tkanek oraz jam powoduje zaburzenia kwasowe i elektrolitowe, węglowodanów, metabolizmu białka oraz tłuszczu (Stasenko, Chornyi 2009). Z tego powodu pierwsza obserwowalna patologiczna sytuacja to uszkodzenie naczyń mikrocyrkulacji, w rezultacie działania substancji wazoaktywnych. Charakteryzuje się zmianą przepuszczalności naczyń oraz zmiennością średnicy światła naczyń, a następnie zmianami w krwioobiegu w naczyniach włosowatych. Pod mikroskopem elektronowym widoczne jest oddziaływanie na śródbłonkową powłokę. Następnie atakowane są pozostałe warstwy ścian naczynek, co prowadzi do szybkiego wzrostu przenikalności naczynek oraz paraliżu naczyniowego. Silne zaburzenia mikrohemu krwioobiegu pojawiają się także w innych organach (wątroba, nerki itd.) (Laukkarinen i in., 2008, Samuel i in., 2008).

Wymienione powyżej uszkodzenia naczynek prowadzą do defektów w dostarczaniu tlenu oraz niedotlenienia tkanek trzustki. Zmiany w wewnątrzkomórkowych organellach sprzyjają dalszym uszkodzeniom związanym z niedotlenieniem, gdyż tkanki trzustki w stanie zapalnym szybko tracą umiejętność asymilacji tlenu. Pozostałe organy i układy także często wykazują objawy niedotlenienia, predysponowane przez szkody mikrokrwioobiegu oraz brak tlenu do normalnej czy nawet zwiększonej możliwości przyswojenia go (Torpy i in., 2012). Rezultatem tego jest także wzrost procesów peroksydacji lipidów, które niszczą struktury membrany i prowadzą do dalszego pogorszenia działania mikroobiegu z uwolnieniem aktywnych biologicznie substancji. Tworzy się w ten sposób patologiczne błędne koło. Im więcej komórek umiera, tym więcej uwalnia się aktywnych enzymów, niszcząc otaczającą je tkankę zrazikową gruczołu oraz stwarzając większe szkody dla krwioobiegu (Ma i in., 2012).

Niedotlenienie, zniszczenia śródbłonkowe, silne zwolnienie tempa krwioobiegu, często powodują zastoje oraz rosnącą koagulację krwi prowadzącą do tworzenia się skrzepów, głównie w małych żyłach. Badania histologiczne dowodzą, że odnotowano zakrzep mniejszych naczynek trzustki u 50,7% pacjentów, którzy zmarli podczas pierwszego tygodnia choroby. Nieodpowiedni krwioobieg miejscowy oraz zmiany niedotlenienia metabolizmu tkanki, kończą się utworzeniem się nowych martwicowych uszkodzeń tkanki organu trzustki.

Jelitowa hipoperfuzja, w wyniku hipowolemii oraz zmniejszonego sygnału sercowego prowadzi do niedokrwienia powłoki śluzowej, cytolizy enterocytów, zatrzymania metabolicznego, aktywizacji leukocytów, ich przylegania i migracji, zwiększonej produkcji cytokin zapalnych. Kiedy użycie tlenu (VO<sub>2</sub>) organów trzewnych staje się zależne od jego dostarczania (DO<sub>2</sub>), mają miejsce szkody nerwowe oraz bariera jelitowa. Wewnętrzna flora oraz endotoksyny zaczynają przemieszczać się do systemowego krwioobiegu. Funkcje barier odżywczych oraz transportowe kanału gastrojelitowego są zahamowane. Wkrótce jelita stają się owrzodzone i odpowiedzialne za dalszy rozwój dysfunkcji organu (Huang, Song i in., 2011).

Niedotlenienie trzustki które pojawia się w przeciągu pierwszych 24 godzin choroby powoduje ostre uszkodzenie krążenia oraz syndrom słabego impulsu serca (Nathens i in., 2004, Ershov 2009). Toksyny niedokrwienia trzustki (czynnik depresji mięśnia sercowego, proteaza itd.) pogarszają akcję serca, nawet jeśli unormowano ilość krwi i tlenu.

### **Pozatrzustkowe powikłania martwiczego zapalenia trzustki**

Martwicze zapalenie trzustki rzadko ograniczone jest do uszkodzenia samej tylko trzustki. Częstotliwość występowania pozatrzustkowych komplikacji sięga od 69,8% do 96,5% (Brekhov i in., 2006). Nasilają one miejscowe i ogólne niedotlenienie, które występuje w połączeniu z dysfunkcją układu krążeniowego, wątroby, płuc i nerek, które są niezwykle niebezpieczne i powodują wysoką śmiertelność. Wątroba uważana jest za pierwszy organ który jest atakowany, a zarazem organ, który tworzy główną linię obrony w walce z niedotlenieniem trzustki spowodowanym masowym uwolnieniem aktywnych enzymów lizosomalnych trzustki, biologicznie aktywnych substancji oraz niszczących toksyny z tkanek organu, które w ostateczności dostaną się do żyły wrotnej. (Balnykov, Petrenko 2010). Niewydolność wątroby zdarza się u 1 na 4 pacjentów z martwicznym zapaleniem trzustki, będąc powikłaniem śmiertelnym dla 40% z nich (Nilesh, Vidhyachandra i in., 2011). Hipoproteinemia występuje w wyniku braku syntezy białka wątrobowego, przejawiając się głównie w postaci zmniejszonego poziomu albuminy w osoczu. To właśnie surowicza albumina zazwyczaj łączy toksyny endogeniczne i likwiduje ich toksyczne właściwości. Scyntygrafia wątroby u pacjentów z martwicznym zapaleniem trzustki wskaże dysfunkcję komórek siateczkowo-śródbłonkowych u przeciętnie 77% (p<0,05) a także redystrybucję krwioobiegu.

Jest rzeczą oczywistą, że to niewydolność wątroby zamyka patologiczne błędne koło niedotlenienia i endogenicznego zatrucia w czasie martwiczego zapalenia trzustki. Zainfekowana wątroba nie jest w stanie w pełni zmobilizować do działania funkcji antytoksycznych, co tworzy dogodne warunki dla krążenia dużych ilości substancji toksycznych w organizmie (Vinokurov i in., 2010). Endotoksyczny atak powoduje zmiany: struktury histologicznej hepatocytów, intensywności syntezy DNA oraz zawartości wewnątrzkomórkowego glikogenu w hepatocytach. Blokują także metabolizm komórek wątroby we wczesnych fazach choroby. Dodatkowo, nieodpowiedni rozkład hemu powoduje wzrost bilirubiny serum. To drugie może zahamować wewnątrzkomórkowe procesy dotleniania biologicznego, oparte na zahamowaniu oddychania tkanki oraz fosforylacji oksydacyjnej w mitochondriach. Wzrost bilirubiny powyżej 34 mol/l hamuje oddychanie tkanki o 25-50% (Ma i in., 2012).

### Diagnoza martwiczego zapalenia trzustki

Wczesna diagnoza zmian martwiczych w trzustce jest najtrudniejszym zadaniem. Zintegrowane użycie metod klinicznych i laboratoryjnych, ultradźwięki, CT, MRI oraz prześwietlenie X-RAY w endoskopii organów strefy trzustkowo-dwunastniczej pomaga w ustaleniu bardzo skutecznego leczenia i algorytmu diagnozy (Takács i in., 2008). Metoda wyboru wczesnej odpowiednio zróżnicowanej diagnozy powikłań zakaźnych to ultradźwięki lub przeszczórne wkłucie przy pomocy CT oraz dalsza analiza mikrobiologiczna substratu. Ocena poziomu prokalcytoniny jest dokładna i może być bardzo pomocna w diagnozie infekcji. Powaga stanu jest najlepiej oceniana w skalach APACHE II oraz Ransona, dla dynamicznej oceny stanu-APACHE II lub SOFA (skala oceny syndromu dysfunkcji wielonarządowej). Jeśli wynik przekracza 4 punkty w skali Ranson/Glasgow oraz 9 w skali APACHE II zapalenie przebiega z powikłaniami. Codzienne dynamiczne ocenianie za pomocą skali APACHEII jest podstawą do obiektywnego opiniowania operacji oraz wyboru zróżnicowanego podejścia taktyki leczenia martwiczego zapalenia trzustki (Barreto, Rodrigues 2007).

**Tabela 1.** Kryteria nasilenia martwiczego zapalenia trzustki

| Kryteria                 | Ogniskowe martwicze zapalenie trzustki | Rozsiane martwicze zapalenie trzustki | Zakaźne martwicze zapalenie trzustki |
|--------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| APACHE II, wynik         | >8                                     | >13                                   | >15                                  |
| Ranson, wynik            | >2                                     | >4                                    | >5                                   |
| C-reaktywne białko, mg/l | >120                                   | >150                                  | >200                                 |
| Prokalcytonina, ng/ml    | >0,5                                   | >1                                    | >2                                   |

W celu uzyskania bardziej dokładnej diagnozy zapalenia trzustki oraz powikłań zaleca się dynamiczną ocenę poziomów białka C reaktywnego oraz prokalcytoniny u pacjentów z tą chorobą. Oceniane wspólnie owe wskaźniki pomagają dokładnie ocenić straty w trzustce (Tabela 1).

### Leczenie martwiczego zapalenia trzustki

Problem leczenia martwiczego zapalenia trzustki nie został jeszcze w pełni rozwiązany. Pomimo wielkiego postępu osiągniętego w sposobach i technologiach intensywnej terapii, dysfunkcja wieloorganowa pozostaje główną przyczyną śmierci u pacjentów (Galkin i in., 2008).

Jest wiele koncepcji leczenia martwiczego zapalenia trzustki (UK Working Party 2005). Są to: wsparcie oddechowe, odpowiednie znieczulenie, odprężenie funkcjonalne trzustki wraz z dalszym wsparciem żywieniowym, terapia antybiotykowa, terapia podstawowa. (Thoeni 2012). Większość chirurgów uznaje operacje chirurgiczne za zbyt ryzykowne oraz nic nie gwarantujące, zwłaszcza w dwóch pierwszych etapach choroby. W ich opinii interwencje chirurgiczne takie jak laparatomia, powinny być stosowane jedynie w przypadku wystąpienia powikłań operacyjnych, których nie można wyeliminować endoskopowo (ostre zapalenie woreczka żółciowego, krwawienie żółdkowo-jelitowe, zakażenie trzustki, ropień trzustki, zainfekowana ropowica lub tkanka pozaotrzewnowa, ropne zapalenie otrzewnej, bez względu na stopień dysfunkcji wieloorganowej).

Intensywna terapia zachowawcza pozostaje głównym sposobem leczenia ostrych zapaleń trzustki. W 2002 Międzynarodowe Stowarzyszenie Trzustkowe stworzyło "Wskazówki dla leczenia chirurgicznego ostrego zapalenia trzustki" Zgodnie z drugą zasadą tego opracowania z 11 proponowanych "profilaktyczne wykorzystanie szerokiego spektrum antybiotyków zmniejsza częstotliwość powikłań zapalnych u pacjentów z martwicznym zapaleniem trzustki, potwierdzonym przez CT, lecz nie zwiększa szans na przeżycie" (Zhang i in., 2011, p. 704). W 2004 roku miała miejsce Międzynarodowa Konferencja w której wzięli udział przedstawiciele Amerykańskiego Stowarzyszenia Chorób Klatki Piersiowej (ATS), Europejskiego Stowarzyszenia Chorób Układu Oddechowego (ERS), Europejskiego Stowarzyszenia Intensywnej Opieki Medycznej (ESICM), Stowarzyszenia Medycyny Stanu Krytycznego (SCCM) oraz

Francuskiego Stowarzyszenia Reanimacyjnego (SRLF). Celem konferencji był rozwój zaleceń leczenia pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki, będących w stanie krytycznym na szpitalnym oddziale intensywnej terapii. Powstały nowe rekomendacje oparte są o dowody badawcze. Dziesięciu czołowych ekspertów o specjalizacji chirurgicznej, farmakologicznej oraz medycynie stanów krytycznych przyczyniło się w bardzo dużym stopniu do postępu w rekomendacjach. Zostało powiedziane także że „profilaktyczne podawanie leków antybiotykowych i przeciwgrzybiczych pacjentom z martwiczym zapaleniem trzustki nie jest zalecane” (Huang, Song 2011, p. 682).

Zachowawcza terapia w martwiczym zapaleniu trzustki składa się z następujących części (Zaheer i in., 2012).

Terapia antywydzielinowa (optymalny czas- pierwsze trzy dni choroby), wybór leków: Sandostatin 100mg 3 razy dziennie podskórnie; rezerwowo- quamatel (40mg dwa razy dziennie i/v), 5-fluorouracil (5% 5 ml i/v). poprawa reologii krwi-heparyna, rheopolyglucin, refortan i inne.

Poprawa równowagi płynów i elektrolitów, odnowa utraty białka i osocza: stosowanie ogólne: min. 40 ml odpowiedniego naparu na 1 kg masy ciała, koloid/ krystaloid w proporcjach 1:4.

Terapia hamująca enzymy (Contrical-nie mniej niż 50 tys jednostek, Gordoxum-nie mniej niż 500 tys jednostek i/v, optymalny czas-pierwsze 5 dni choroby) terapia przeciwutleniająca i antyhipoksyjna.

Detoksykacja: jako metoda w leczeniu lub przeciwdziałaniu niedoboru wątrobowego, terapia detoksykacji była coraz bardziej wykorzystywana w ostatnich kilku latach (Bittinger, Messmann 2011, UK Working Party on Acute pancreatitis 2005). Rozwojowi niewydolności wątroby u pacjentów z martwiczym zapaleniem trzustki zawsze towarzyszy spadek antytoksycznych funkcji wątroby, co sprawia że jest to wyjątkowo ważne. Detoksykacja może być wykonana przy niewystąpieniu szoku endotoksycznego oraz po unormowaniu się poziomu krwi. Najczęściej wykorzystywane metody w leczeniu szpitalnym to hemofiltracja, hemodializa, dializa otrzewnowa, hemo i limfo sorbia, plazmafereza. Po plazmaferezie powinna nastąpić wymiana osocza (1-3 sesje w przeciągu 24-48 godzin, przeciętna ilość otrzymanego osocza-około 1 litr). Każdej sesji detoksykacji musi towarzyszyć nawodnienie oraz odnowa metabolizmu wodno-elektrolitowego.

Sposoby i metody leczenia antybiotykowego wykorzystywane w ostrym zapaleniu trzustki są definiowane przez fazy procesu patologicznego oraz ogólny stan pacjenta. Całe leczenie powinno być wykonane w jednostce intensywnej terapii. Wybór antybiotyku powinien nastąpić na podstawie analizy mikrobiologicznej oraz możliwości poszczególnych leków przeciwbakteryjnych w selektywnej penetracji tkanki trzustki poprzez barierę wątrobowo-trzustkową (Huang, Song 2011, Yan i in., 2011). W zależności od możliwości tych leków penetracji tkanki trzustki można je podzielić na 3 grupy ( Tabela 2).

**Tabela 2.** Stopień penetracji trzustki przez antybiotyki

| Jest poniżej minimalnej koncentracji hamującej większości bakterii | Przewyższa minimalną koncentrację hamującą dla niektórych bakterii | Przewyższa minimalną koncentrację hamującą większości bakterii |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Aminoglikozydy                                                     | Penicyliny działające na <i>Pseudomonas aeruginosa</i>             | Karbapenemy                                                    |
| Aminopenicyliny                                                    | Cefotaxime                                                         | Fluoroquinolones                                               |
| Cefalosforyny pierwszej generacji                                  |                                                                    | Cefepime                                                       |
|                                                                    | Ceftazidime                                                        | Ceftriaxon                                                     |
|                                                                    | Cefuroxime                                                         | Metronidazol<br>Clindamycin                                    |

Monoterapia może być prowadzona meropenem, imipenem, ertapenem (o ile pacjent nie jest objęty ryzykiem infekcji *Pseudomonas*) oraz cefoperazone / sulbactam. Połączona terapia składa się z metronidazolu połączonego z cefepimem oraz ceftriaxonem, lub fluorochinolonami (pefloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin).

Zaleca się korzystanie z poniżej przedstawionych leków w przypadku gdy u pacjenta występuje ryzyko tych infekcji: *P. aeruginosa* – meropenem (1-2g 3 razy dziennie) lub imipenem (0.5g 4 razy dziennie); MRSA- vancomycin (dwa razy dziennie łącznie 15mg/kg/dzień) lub linezolid (600 mg 2 razy dziennie); *E. coli*, *Klebsiella* spp, szczepy bakterii które produkują szerokie spektrum beta-laktamaz-meropenem ( imipenem) ± amikacin (15 mg / kg na dzień); *Candida* spp.- Fluconazole (6 mg / kg dziennie); jeśli jest podejrzenie oporności organizmu- amphotericin / caspofungin / voriconazole. Należy pamiętać, że inwazyjna kandydoza występuje w przypadku 37% pacjentów z martwiczym zapaleniem trzustki, a brak antygrzybiczej terapii dramatycznie zwiększa umieralność (Bittinger, Messmann 2011, Huang, Song 2011, Yan i in., 2011).

Niektóre mikroorganizmy (*K. zapalenia płuc* częściej, także *E. coli*) są w stanie wyprodukować szerokie spektrum beta laktamazy. Powodują one hydrolizę naturalnych i polisyntetycznych penicylin, cefalosforyn pierwszej,

częściowo drugiej trzeciej i czwartej generacji. Aż do 80% tych mikroorganizmów jest odpornych na gentamicynę, 40-60% na ciprofloksacin. Trwanie terapii antybiotykowej w różnych formach klinicznych martwicy trzustki zależy od jej stadium oraz stanu zdrowia pacjenta w czasie wielofazowego leczenia chirurgicznego, regresji symptomów SIRS (wynik APACHE II <3).

## Wnioski

Leczenie martwiczego zapalenia trzustki pozostaje nierozwiązanym problemem. Pomimo sukcesów nowoczesnej medycyny w leczeniu klinicznym, terapii antybiotykowej, metodach detoksykacji pozaustrojowych, śmiertelność spowodowana martwicznym zapaleniem trzustki jest nadal wysoka. Z tego powodu powinna nastąpić intensyfikacja działań ukierunkowanych na badanie martwiczego zapalenia trzustki.

## Literatura:

1. Akramov E, Vasil'eva O, Gabitov V, Omurbaev A. (2008), Anatomic-topographical characteristics of the pancreas as the guidelines for the surgical interventions in destructive forms of pancreatitis. *Morphologia*; 133: 20-23.
2. Alsasser G., Schwandner F., Pertschy A. (2012), *Treatment of necrotizing pancreatitis redefining the role of surgery*. *Surg.*; 36: 1142-1147.
3. Alvi A.R., Sheikh G.M., Kazim S.F. (2011), *Delayed surgical therapy reduces mortality in patients with acute necrotizing pancreatitis*. *Journal of Pakistan Medical Association*; 61: 973-977.
4. Apte M, Pirola R, Wilson J. (2009) *Pancreas: alcoholic pancreatitis—it's the alcohol, stupid*. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*; 6: 321-322.
5. Balnykov S, Petrenko T. (2010), Prediction of the outcome in patients with necrotic pancreatitis. *Khirurgiia*; 3: 37-40.
6. Balthazar E., Frenny P., van Sonnenberg E. (2010), *Imaging and intervention in acute pancreatitis*. *Radiology*; 193: 297-306.
7. Barreto S, Rodrigues J. (2008), Acute pancreatitis in Goa—a hospital-based study. *Journal of Indian Medical Association*; 106: 575-578.
8. Barreto S, Rodrigues J. (2007), Comparison of APACHE II and Imrie Scoring Systems in predicting the severity of Acute Pancreatitis. *World Journal of Emergency Surgery*; 2: 33-39.
9. Bittinger M., Messmann H. (2011), *Acute pancreatitis*. *Med. Klin. Intensivmed. Notfmed.*; 103,106: 221-230.
10. Brekhov E, Reshetnikov E, Mironov A, Denisov A. (2006), *Diagnosis and treatment of sterile necrotizing pancreatitis*. *Khirurgiia*; 9: 31-52.
11. De-Madaria E., Soler-Sala G., Sánchez-Payá J. (2011), *Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study*. *American Journal of Gastroenterology*; 106: 1843-1850.
12. Ershov A. (2009), *Role of myocardial hypoxic lesions in the development of heart failure in the presence of necrotizing pancreatitis*. *Patol Fiziol Eksp*; 4: 17-20.
13. Fagenholz P.J., Fernández-del Castillo C. (2012), *Necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis*. *The Journal of the American Medical Association*; 27: 307-324.
14. Frossard J, Steer M, Pastor C. (2008), *Acute pancreatitis*. *The Lancet*; 371: 143-152.
15. Galkin V, Kuzeev R, Zheveliuk A. (2008), *Clinical picture, diagnostics and treatment of acute pancreatitis*. *Eksp Klin Gastroenterol*; 7: 57-62.
16. Guo-Jun Wang, Chun-Fang Gao, Dong Wei. (2009), *Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis*. *World Journal of Gastroenterology*; 28: 1427-1430.
17. Huang Z.X., Song B. (2011), *Acute pancreatitis advances in classification and assessment of severity*. *Journal of Sichuan University*; 2: 681-685.
18. Laukkanen J, Weiss E, van Acker G, Steer M, Perides G. (2008), *Protease-activated receptor-2 exerts contrasting model-specific effects on acute experimental pancreatitis*. *Journal of Biological Chemistry*; 283: 20703-20712.
19. Lowenfels A, Maisonneuve P, Sullivan T. (2009), *The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis*. *Current Gastroenterology Reports*; 11: 97-103.
20. Lund H, Tonnesen H, Tonnesen M, Olsen O. (2006). *Long-term recurrence and death rates after acute pancreatitis*. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*; 41: 234-238.
21. Ma C., Tian B., Wang J., Yang GJ. (2012), *Metabolic characteristics of acute necrotizing pancreatitis and chronic pancreatitis*. *Molecular Medicine Report*; 1: 57-62.
22. Nathens A, Curtis J, Beale R. (2004), *Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis*. *Critical Care Medicine*; 32: 2524-2536.
23. Nilesh S, Vidhyachandra M. (2011), *Analysis of the delayed approach to the management of infected pancreatic necrosis*. *World Journal of Gastroenterology*; 3: 366-371.

24. Protsenko S, Nadeev A, Viskunov V, Fedorchenko V. (2011), *Pathomorphological changes in the pancreatic ductal system in fatty and hemorrhagic necrotizing pancreatitis in experiment*. Archives of Pathology; 1: 38-40.
25. Sakorafas G, Lappas C, Mastoraki A, Delis S, Safioleas M. (2010), *Current trends in the management of infected necrotizing pancreatitis*. Infectious Disorders - Drug Targets; 10: 9-14.
26. Sakorafas G.H., Sampanis D. (2012), Necrotizing acute pancreatitis current status - emerging new strategies in surgical management. Infectious Disorders - Drug Targets; 12: 138-143.
27. Samuel I, Tephly L, Williard D., Carter A. (2008), Enteral exclusion increases MAP kinase activation and cytokine production in a model of gallstone pancreatitis. Pancreatology; 8: 6-14.
28. Spanier B, Dijkgraaf M, Bruno M. (2008), *Epidemiology, etiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology; 22: 45-63.
29. Stasenko A, Chornyi V. (2009), Non-specific factors of defense in patients with various forms of acute pancreatitis. Klinicheskaya Khirurgia; 10: 15-17.
30. Takács T, Szabolcs A, Hegyi P. (2008), Changes in diagnostic and therapeutic standards of acute pancreatitis in clinical practice. Epidemiologic analysis of data from a regional center of internal medicine and surgery. Orvosi Hetilap; 14: 645-654.
31. Thoeni R.F. (2012), The revised Atlanta classification of acute pancreatitis its importance for the radiologist and its effect on treatment. Radiology; 262-263: 751-764.
32. Torpy J.M., Lynn C., Golub R.M. (2012), *Pancreatitis*. Journal of American Medical Association; 11: 307-314.
33. UK Working Party on Acute pancreatitis. (2005), *UK guidelines for the management of acute pancreatitis*. Gut; 54: 1-9.
34. Vinokurov M, Savelev V, Khlebnyi E. (2010), *Prognostic value of peroxidase and antioxidant system in patients with sterile pancreonecrosis*. Khirurgia; 12: 38-43.
35. Yadav D, Hawes R, Brand R. (2009), Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. Archives of Internal Medicine; 11: 1035-1045.
36. Yan Q., Ni J., Zhang G.L., Yuan W.B. (2011), Effects of combined enteral nutrition support on hemorrheologic parameters and the level of inflammatory factors in rabbits with severe acute pancreatitis. Chinese Journal of Medical Genetics; 26: 332-341.
37. Zaheer A., Singh VK., Qureshi RO., Fishman EK. (2012), The revised Atlanta classification for acute pancreatitis updates in imaging terminology and guidelines. Abdominal Imaging; 2: 104-112.
38. Zhang W.W., Li Z.Y., Huang Z.X., Zhong H.H. (2011), Correlative analysis between CT pancreatic inflammatory infiltration degree and clinical disease severity of severe acute pancreatitis. Journal of Sichuan University; 699: 703-706.

## NECROTIZING PANCREATITIS: EPIDEMIOLOGY, ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND TREATMENT

Human and Health, Issue 2 (VI), 2012

**Oleksander Oliynyk, Maksym Doroshenko**

Ternopil State Medical University named after Horbachevsky I., Ukraine

**Summary:** Although modern medicine has achieved numerous successes during last few decades of development there are still huge medical problems we can't deal with. One of such problems is necrotizing pancreatitis, which is diagnosed in 20% cases of acute pancreatitis and has the mortality level of nearly 20%, what is easily explained with the complex influence on different body systems in case of this disease. The general number of pancreatic complications is from 60% to 96% and the early diagnosis of pancreatitis is quite complicated. Integrated use of clinical and laboratory methods, ultrasound, CT, MRI of organs of pancreato-duodenal zone helps to create a very effective treatment and diagnostic algorithm. There are various conceptions on treatment of necrotizing pancreatitis, among them: respiratory support, adequate anesthesia, functional relaxation for pancreas with further nutritional support, antibiotic therapy, basic therapy.

**Key words:** necrotizing pancreatitis, acute pancreatitis

### Introduction

The problem of acute pancreatitis takes considerable place in emergency surgery. Even though clinical symptoms and morphological changes in pancreas during acute pancreatitis were described about 300 years ago, new conceptions of etiology and pathogenesis were appearing in the course of past years, different tactics and treatment techniques were proposed and rejected (Bittinger, Messmann 2011, Alsfasser, Schwandner 2012). Acute pancreatitis is known as an individual disease since 1889, when R. Fitz published first data on the case of its in vivo diagnostics. Currently it holds a firm third place among the most frequently diagnosed acute surgical pathologies of abdominal cavity organs, being also an unbeatable leader in the mortality among the mentioned diseases (Alvi, Sheikh 2011, Guo-Jun, Chun-Fang Gao 2009). More than that, it reached the second place in the acute abdominal event incidence in St. Petersburg, since 1994, taking over acute cholecystitis (Galkin i in., 2008). Morbidity of acute pancreatitis grows steadily every year and, according to global statistics, varies from 200 to 800 cases per 1 million population a year. In USA 183,000 patients were diagnosed with acute pancreatitis in 2003, following with 230,000 new cases in 2006 (Bittinger, Messmann 2011). In European countries, data concerning the disease varies greatly. In Germany its 17,5 cases per 100,000 of population, in Finland – 73,4 cases per 100,000 (Bittinger, Messmann 2011).

Acute pancreatitis is more spread among male population, rather than female. The most common cause is alcohol abuse for men and biliary tract diseases for women (Barreto, Rodrigues 2008). The average age at onset depends on the etiology (alcohol-related - 39 years; biliary tract-related - 69 years).

According to International Classification of Diseases (ICD-10), pancreatitis is assigned with K-85 code (Zaheer i in., 2012).

In the structure of acute abdominal diseases, the destructive form of acute pancreatitis takes special place, according to its nature and severity of suffering (Zhang i in., 2011). A boost of attention towards necrotizing pancreatitis epidemiology is caused by a considerable increase in the incidence and stable, yet high, mortality rate, related to an increase of number of pancreonecrotic forms, followed by severe pancreatogenic shock, multiple organ dysfunction syndrome and severe purulent necrotic complications (Lowenfels i in., 2009). In recent years the necrotizing pancreatitis incidence has increased (Sakoraf i in., 2010). This is due, on one hand, to the peculiarities of diet, increasing alcohol abuse, the prevalence of cholelithiasis and the consequent increase in the absolute number of patients, and on the other hand, improvement of laboratory and instrumental methods of disease diagnostics (Frossard i in., 2008). Among all patients with acute pancreatitis patients with pancreatic necrosis make an average of 15-25% (Spanier i in., 2008). Mortality for pancreatic necrosis does not reduce below 22%, reaching as high as 60-80%, depending on a country (Lund i in., 2006). The death rate for pancreatic necrosis followed with multiple organ dysfunction reaches 70 - 100% (Lund i in., 2006, De-Madaria i in., 2011).

It is difficult to comprehend the causes of such a high mortality in necrotizing pancreatitis without a clear understanding of the pancreatitis classification. In 1991, one of the most respected modern scholars in the study of acute pancreatitis, German surgeon H. Beger, suggested the classification of acute pancreatitis based on multicenter prospective study. It included: 1) Interstitial edematous pancreatitis, 2) necrotizing pancreatitis, divided into either sterile or infected necrosis, 3) pancreatic abscess and 4) post necrotic pancreatic pseudocysts.

This classification was confirmed by clinical and pathophysiological studies and unanimously adopted by 40 experts on the problem of acute pancreatitis at the international symposium in Atlanta in 1992 (Zaheer i in., 2012, Thoeni 2012).

The hallmark symptom of acute pancreatitis is the acute onset of persistent upper abdominal pain, that may gradually increase. Pain location depends on what anatomical part of the pancreas is most severely affected: a damaged head will most likely radiate pain to right hypochondrium and epigastrium; body and tail - to epigastrium and left hypochondrium with irradiation in the back and shoulder. However, pain is located in the epigastrium and paraumbilical region in two-thirds of the patients, though in many other cases it is often hard to localize. If there is a total destruction, pain is more likely to concentrate in a belt-like manner. It is usually increased in a supine position, that often makes patients lie prone or bend forward (knee-chest position) in an effort to relieve the pain. Nausea and vomiting are also common for acute pancreatitis. Vomiting is often painful, may consist of stomach contents and bile, can be caused by taking even a sip of water. Nevertheless, it never contains intestinal content. Diarrhea and abdominal bloating may develop as well. Body temperature is usually normal or slightly elevated (Sakorafas, Sampanis 2012).

Necrotic tissues get infected on the 1-3rd weeks of illness in about 25-70% of patients, and in terms of more than 3 months, pancreatic abscesses are very likely to develop (Fagenholz, Fernández-del Castillo 2012).

### **Causes of pancreatitis**

Acute pancreatitis is a polietiological disease. Individual anatomical peculiarities of pancreatic structure and the bile-excretory system are considered to be the main problem-causing factors of it (Balthazar i in., 2010). Congenital abnormalities, stenosis of pancreatic ducts, improper innervation and compression by adjacent tissues are another important elements. High emphasis is put on a constant excessive fat, meat and spicy diet followed by alcohol consumption. The effects of alcohol on the pancreas are complex and consist of several components: increased pancreatic secretion, its abnormal flow through pancreatic duct due to swelling of the duodenal mucous membrane and major duodenal papilla, which leads to an increased pressure in the duct (Apte i in., 2009).

Deficiency of blood circulation through the gland, including the venous return, atherosclerosis, embolism and thrombosis can also cause pancreatitis. Generally speaking, dysfunction of blood flow on systemic, organ and tissue levels is one of the dominant factors in the pathogenesis of acute pancreatitis.

Duodenostasis plays a big role in the development of the disease as well (Huang, Song 2011). Potentiated with an inflammatory process, it leads to an increase of pressure in the duodenum and insufficiency of sphincter of ampulla, that creates favorable conditions for a reflux of enteropeptidase-rich intestinal juice into the pancreatic duct, followed by conversion of trypsinogen to trypsin.

The most common cause of acute pancreatitis is cholelithiasis. Concrements in bile ducts and gall-bladder can be found in as much as 41-80% of patients. Yet, it was explained early in 1901 by Opie. He developed a "common duct" theory, explaining initiation of pancreatitis by a reflux of bile into pancreatic duct, as a result of obturative concrement lesion in a ductal ampulla, common for general pancreatic and bile ducts (Akramov i in., 2008).

### **Common pathogenesis**

It is well known that alcohol addiction and gallstone disease are the primary causes of pancreatitis in 77% of patients (Yadav i in., 2009). Currently, most scientists agree to enzyme theory of the pathogenesis of acute pancreatitis. Activation of enzymes in pancreas (trypsin, callikreine, lipase, phospholipase, etc.) begins with the secretion of cytokines by damaged cells (Yan i in., 2011). Citokinas transforms trypsinogen into trypsin. Under its influence, other cells release histamine and serotonin. Activated by pancreatic trypsin, callikreine initiates kininogen and helps it catalise a synthesis of highly active peptin, that can rapidly turn into bradykinin. Alternatively, bradykynin can be created directly from kininogen. Summarising all of these processes, a group of biologically active substances (trypsin, callikreine, kinins, histamine, serotonin, etc.) are formed. A very important part in the described pathogenesis is played by four inter-reletated pathobiochemical processes: lipolysis, proteolysis, demarcational inflammation with severe damage to blood and lymph microcirculation, pancreatic toxemia (Galkin i in., 2008). General changes in the body function occur due to enzymal and then necrotic tissue intoxication (Protsenko i in., 2011). The effects of vasoactive substances lead to circulatory disorders at all levels: tissue, organ and systemic, that eventually become a source of dystrophic, necrobiotic and necrotic changes. Exudations into the tissues and cavities cause severe disorders of acid-base, fluid and electrolyte balance; carbohydrate, protein and fat metabolism (Stasenko, Chornyi 2009). That is why the earliest and most common local pathologic scene observed is a damage to microcirculatory vessels, as a result of action of vasoactive substances. It is characterized by the change of vessel permeability and lumen diameter, followed with changes in capillary blood flow. According to

electron microscopy, endothelial lining is primarily affected. Later on, the other layers of vascular wall suffer, leading to a quick increase in vessel permeability and vascular paralysis. Significant disruptions of microhemocirculation occur in other organs as well (liver, kidneys, etc.) (Laukkanen i in., 2008, Samuel i in., 2008).

The listed above vascular injury leads to defects in oxygen supply and tissue hypoxia of pancreas. Alterations in intracellular organelles promote further hypoxic damage, as the inflamed pancreatic tissues quickly lose the ability to utilize oxygen. Other organs and systems also tend to express hypoxic signs, predisposed by injury to microcirculation and lack of oxygen supply on the background of normal or even increased ability to utilize it (Torpy i in., 2012). It also results in an increase of lipid peroxidation processes that deteriorate membrane structures and lead to further malfunction of microcirculation with release of biologically active substances. Pathologic vicious circle is formed. The more parenchymal cells die, the more active enzymes get released, destroying the surrounding acinar tissue of the gland and potentiating greater blood flow violations (Ma i in., 2012).

Hypoxia, endothelial damage, strong deceleration of blood flow, often causing stasis, and increased coagulation of blood lead to early formation of clots, mostly in small veins. According to histological studies, thrombosis of small pancreatic vessels was observed in 50,7% of patients, who died during first week of disease. Improper local blood flow and hypoxic changes of tissue metabolism result in formation of new necrotic lesions in pancreatic parenchyma.

Intestinal hypoperfusion, as a result of hypovolemia and decreased cardiac output, leads to ischemia of its mucous layer, cytolysis of enterocytes, metabolite retention, activation of leucocytes, their adhesion and migration, increased production of inflammatory cytokines. Whenever an oxygen usage ( $VO_2$ ) of splanchnic organs becomes dependent on its delivery ( $DO_2$ ), the stress-damage of intestinal barrier occurs. Intestinal flora and endotoxins start translocating into systemic blood flow. Barrier, motor and nutritive functions of gastrointestinal tract become inhibited. Soon, the intestines become an "undrained abscess", responsible for further developing poliorgan dysfunction (Huang, Song i in., 2011).

Pancreatogenic toxemia, that occurs in the first 24 hours of disease, causes acute circulatory failure with low cardiac output syndrome (Nathens i in., 2004, Ershov 2009). Ischemic toxins of pancreatic origin (factor of myocardial depression, proteases, etc.) worsen the cardiac output insufficiency, even if the blood volume and oxygen capacity were normalized.

### **Extrapancreatic complications of necrotizing pancreatitis**

Pancreatic necrosis is rarely limited to isolated lesions in the pancreas. The frequency of extrapancreatic complications ranges from 60,8% to 96,5% (Brekhov i in., 2006). They intensify local and general hypoxia, accompanied by dysfunction of the cardiovascular system, liver, lungs and kidneys, which are extremely dangerous and cause high mortality. Liver is considered to be the first target organ, which holds the frontline defense against pancreatic toxemia, caused by massive release of activated pancreatic and lysosomal enzymes, biologically active substances and products of toxic degradation of pancreatic parenchyma into the blood that will eventually enter the portal vein (Balnykov, Petrenko 2010). Hepatic insufficiency occurs in one of four patients with pancreatic necrosis, becoming lethal in 40% of cases (Nilesh, Vidhyachandra i in., 2011). Hypoproteinemia occurs as a result of hepatic protein synthesis deficiency, being mainly expressed as a reduced albumin fraction in plasma. For reference, it's the serum albumin that normally binds endogenous toxins and reduces their toxic properties. Liver scintigraphy of patients with necrotizing pancreatitis shows the functional depression of reticuloendothelial cells, on average by 77% ( $p < 0,05$ ), on the background of portal blood flow redistribution.

It is absolutely clear that it is the development of hepatic failure that closes pathological vicious circle of hypoxia and endogenous intoxication during pancreatic necrosis. The affected liver is unable to fully mobilize its antitoxic function, and thus creating favorable conditions for circulation of large amounts of toxic substances in body compartments (Vinokurov i in., 2010). Endotoxic aggression causes changes to histological structure of hepatocytes, intensity of DNA synthesis and content of intracellular glycogen in hepatocytes. It blocks the cellular metabolism in liver on the early stages of disease. In addition, inadequate heme catabolism causes increase of bilirubin in the serum. The latter may inhibit the intracellular processes of biological oxidation, which are based on inhibition of tissue respiration and oxidative phosphorylation in mitochondria. The raise of bilirubin concentration above 34 mol/l inhibits tissue respiration by 25-50% (Ma i in., 2012).

### **Diagnostic of necrotizing pancreatitis**

Early diagnostic of necrotic changes in the pancreas is the most difficult task. Integrated use of clinical and laboratory methods, ultrasound, CT, MRI and X-ray endoscopy of organs of pancreato-duodenal zone helps create a very effective treatment and diagnostic algorithm (Takács i in., 2008). The method of choice for early and accurate differential diagnosis of septic complications is an ultrasound- or CT- guided transcutaneous puncture with

further microbiological analysis of substrate. Evaluation of procalcitonin level is precise and may be very helpful in diagnosing infection. The severity of condition is best evaluated by APACHE II and Ranson scales, for dynamic assessment of severity - APACHE II and SOFA (scale for grading the multiple organ dysfunction syndrome). If the score is more than 4 points on Ranson / Glasgow scale and more than 9 on APACHE II, the destructive pancreatitis runs with complications. Dynamic daily rating of severity using APACHE II scale is basic for making objective indications for surgery and differentiated approach in choosing proper tactics of comprehensive treatment of pancreatic necrosis (Barreto, Rodrigues 2007).

**Table 1.** Criteria of necrotizing pancreatitis severity.

| Criteria                 | Focal necrotizing pancreatitis | Disseminated necrotizing pancreatitis | Infected necrotizing pancreatitis |
|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| APACHE II, score         | >8                             | >13                                   | >15                               |
| Ranson, score            | >2                             | >4                                    | >5                                |
| C-reactive protein, mg/l | >120                           | >150                                  | >200                              |
| Procalcitonin, ng/ml     | >0,5                           | > 1                                   | >2                                |

For more accurate prognosis of pancreatitis and its complications it is recommended to dynamically determine the levels of C-reactive protein and procalcitonin in patients with the disease. Evaluated together, these indicators help to fully assess the damage in pancreas (Table 1).

### Treatment of necrotizing pancreatitis

The problem of treatment of pancreatic necrosis is not yet fully solved. Despite a great progress achieved in tactics and technologies of intensive care, multiple organ dysfunction remain the main cause of mortality in patients (Galkin i in., 2008).

There are various conceptions on treatment of necrotizing pancreatitis (UK Working Party 2005). They include: respiratory support, adequate anesthesia, creating a functional relaxation for pancreas with further nutritional support, antibiotic therapy, basic therapy (Thoeni 2012). Most surgeons consider surgical interventions to be risky and unwarranted, especially in the first two phases of the disease. On their opinion, surgical interventions, like laparotomy, should be indicated only if the surgical complications develop, and they can not be eliminated endoscopically (destructive cholecystitis, gastrointestinal bleeding, infected pancreatitis, pancreatic abscess, septic phlegmon of retroperitoneal tissue, purulent peritonitis, regardless of the degree of multiple organ dysfunction).

Intensive conservative therapy remains the main type of treatment of acute pancreatitis.

In 2002, International Association of Pancreatology has developed "Guidelines for surgical treatment of acute pancreatitis". According to the second principle, out of eleven proposed, "prophylactic use broad-spectrum antibiotics reduces the frequency of infectious complications in patients with necrotizing acute pancreatitis, confirmed by CT, but may not increase survival" (Zhang i in., 2011, p. 704).

In 2004, the International Conciliation Conference was held, which was attended by representatives of the American Thoracic Society (AT), European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care (ESICM), Society of Critical Medicine (SCCM) and French Reanimatologic Society (SRLF). The aim of the conference was to develop recommendations for the treatment of patients with severe acute pancreatitis, which are in critical condition and hospitalized to ITU. New recommendations were created relying on evidence-based data. 10 leading experts - specialists in surgery, pharmacotherapy and critical medicine - contributed greatly to the process. They also mentioned that "the prophylactic use of systemic antibacterial and antifungal drugs in patients with pancreatic necrosis is not recommended" (Huang, Song 2011, p. 682).

Conservative therapy of necrotizing pancreatitis consists of the following components (Zaheer i in., 2012).

Antisecretory therapy (optimal time - the first three days of disease): - the drug of choice - Sandostatin 100mg 3 times a day subcutaneously; reserve medicine - quamatel (40mg twice daily i/v), 5-fluorouracil (5% 5 ml i/v). Correction of blood rheology - heparin, rheopolyglucin, refortan and others.

Correction of fluid and electrolyte balance, protein and plasma loss recovery: in general, at least 40 ml of the appropriate infusive agent per 1 kg of body mass, the colloid/crystalloid ratio- 1:4.

Hystoprotection: - enzyme-suppressive therapy (Contrical-not less than 50 thousand units., Gordoxum-not less than 500 thousand units i/v, optimal time - the first 5 days of disease), antioxidant and antihypoxic therapy

Detoxication: as a method of treatment or prevention of hepatic insufficiency, detoxication therapy had been increasingly used over the last few years (Bittinger, Messmann 2011, UK Working Party on Acute pancreatitis 2005). The development of hepatic failure in patients with necrotizing pancreatitis is always accompanied by a decrease in antitoxic function of liver, that makes it especially important. Detoxication can be performed in the

absence of endotoxic shock and after blood volume was normalised. The most widely used methods in clinical practice are hemofiltration, hemodialysis, peritoneal dialysis, hemo- and lymphosorbition, plasmapheresis. Plasmapheresis should be followed by plasma replacement (1-3 sessions over 24-48 hours, the average volume of derived plasma - about 1 liter). Each session of extracorporeal detoxication must be accompanied by rehydration and water-electrolyte metabolism correction.

Tactics and methods of antibacterial treatment, used in destructive pancreatitis, are defined by the phase of pathological process and the general condition of a patient. All of the treatment should be done in an intensive therapy unit. The antibiotic selection should be based on microbiological analysis and the ability of certain antimicrobial drugs to selectively penetrate into pancreatic tissues through hematopancreatic barrier (Huang, Song 2011, Yan i in., 2011). Depending on the ability of these drugs to penetrate tissues of pancreas, they can be divided into three groups (Table 2).

**Table 2.** The degree of antibiotic permeability into pancreas

| Is below the minimal suppressive concentration for the majority of bacteria | Exceeds the minimal suppressive concentration for some part of pathogens | Exceeds the minimal suppressive concentration for the majority of pathogens |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Aminoglycosides                                                             | Penicillins acting on <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                      | Carbapenems                                                                 |
| Aminopenicillins                                                            | Cefotaxime                                                               | Fluoroquinolones                                                            |
| First-generation cephalosporins                                             |                                                                          | Cefepime                                                                    |
|                                                                             | Ceftazidime                                                              | Ceftriaxone                                                                 |
|                                                                             | Cefuroxime                                                               | Metronidazole Clindamycin                                                   |

Monotherapy may be proceeded with meropenem, imipenem, ertapenem (if patient is not at risk of *Pseudomonas* infection) and cefoperazone / sulbactam. Combined therapy includes metronidazole in combination with cefepime or ceftriaxone, or fluoroquinolones (pefloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin).

It is recommended to use the listed below drugs if a patient is at risk of such infections: *P. aeruginosa* - meropenem (1-2 g 3 times a day) or imipenem (0.5 g 4 times daily); MRSA - vancomycin (twice a day with total of 15 mg / kg / day) or linezolid (600 mg 2 times a day); *E. coli*, *Klebsiella* spp., bacterial strains that produce broad spectrum beta-lactamase - meropenem (imipenem) ± amikacin (15 mg / kg per day); *Candida* spp. - Fluconazole (6 mg / kg per day), if suspected to be resistant - amphotericin / caspofungin / voriconazole. Keep in mind that invasive candidiasis occurs in 37% of patients with necrotizing pancreatitis, and the absence of antimycotic therapy dramatically increases the mortality (Bitteringer, Messmann 2011, Huang, Song 2011, Yan i in., 2011).

Some microorganisms (*K. pneumoniae*, more frequent, and *E. coli*) are capable of producing broad spectrum beta-lactamase. They hydrolyze natural and semisynthetic penicillins, cephalosporins of first, partly second generation, cephalosporins of third and fourth generations. Up to 80% of these microorganisms are resistant to gentamicin, 40-60% to ciprofloxacin

Duration of antibiotic therapy in different clinical forms of pancreatic necrosis depends on the severity of patient's general condition, duration of multistage surgical treatment, regression of SIRS symptoms (APACHE II score <3).

## Conclusions

Treatment of necrotizing pancreatitis remains an unresolved problem. Despite the successes of modern medicine in the surgical treatment, antibiotic therapy, extracorporeal methods of detoxification the mortality due to necrotizing pancreatitis remains high enough. That is the direction of knowledge about necrotizing pancreatitis needs to be intensified.

## References:

1. Akramov E, Vasil'eva O, Gabitov V, Omurbaev A. (2008), *Anatomic-topographical characteristics of the pancreas as the guidelines for the surgical interventions in destructive forms of pancreatitis*. Morphologia; 133: 20-23.
2. Alsasser G., Schwandner F., Pertschy A. (2012), *Treatment of necrotizing pancreatitis redefining the role of surgery*. Surg.; 36: 1142-1147.
3. Alvi A.R., Sheikh G.M., Kazim S.F. (2011), *Delayed surgical therapy reduces mortality in patients with acute necrotizing pancreatitis*. Journal of Pakistan Medical Association; 61: 973-977.

4. Apte M, Pirola R, Wilson J. (2009) *Pancreas: alcoholic pancreatitis—it's the alcohol, stupid*. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology; 6: 321–322.
5. Balnykov S, Petrenko T. (2010), *Prediction of the outcome in patients with necrotic pancreatitis*. Khirurgiia; 3: 37–40.
6. Balthazar E., Frenny P., van Sonnenberg E. (2010), *Imaging and intervention in acute pancreatitis*. Radiology; 193: 297–306.
7. Barreto S, Rodrigues J. (2008), *Acute pancreatitis in Goa--a hospital-based study*. Journal of Indian Medical Association; 106: 575–578.
8. Barreto S, Rodrigues J. (2007), *Comparison of APACHE II and Imrie Scoring Systems in predicting the severity of Acute Pancreatitis*. World Journal of Emergency Surgery; 2: 33–39.
9. Bittinger M., Messmann H. (2011), *Acute pancreatitis*. Med. Klin. Intensivmed. Notfmed.; 103,106: 221–230.
10. Brekhov E, Reshetnikov E, Mironov A, Denisov A. (2006), *Diagnosis and treatment of sterile necrotizing pancreatitis*. Khirurgiia; 9: 31–52.
11. De-Madaria E., Soler-Sala G., Sánchez-Payá J. (2011), *Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study*. American Journal of Gastroenterology; 106: 1843–1850.
12. Ershov A. (2009), *Role of myocardial hypoxic lesions in the development of heart failure in the presence of necrotizing pancreatitis*. Patol Fiziol Eksp; 4: 17–20.
13. Fagenholz P.J., Fernández-del Castillo C. (2012), *Necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis*. The Journal of the American Medical Association; 27: 307–324.
14. Frossard J, Steer M, Pastor C. (2008), *Acute pancreatitis*. The Lancet; 371: 143–152.
15. Galkin V, Kuzev R, Zheveliuk A. (2008), *Clinical picture, diagnostics and treatment of acute pancreatitis*. Eksp Klin Gastroenterol; 7: 57–62.
16. Guo-Jun Wang, Chun-Fang Gao, Dong Wei. (2009), *Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis*. World Journal of Gastroenterology; 28: 1427–1430.
17. Huang Z.X., Song B. (2011), *Acute pancreatitis advances in classification and assessment of severity*. Journal of Sichuan University; 2: 681–685.
18. Laukkanen J, Weiss E, van Acker G, Steer M, Perides G. (2008), *Protease-activated receptor-2 exerts contrasting model-specific effects on acute experimental pancreatitis*. Journal of Biological Chemistry; 283: 20703–20712.
19. Lowenfels A, Maisonneuve P, Sullivan T. (2009), *The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis*. Current Gastroenterology Reports; 11: 97–103.
20. Lund H, Tonnesen H, Tonnesen M, Olsen O. (2006). *Long-term recurrence and death rates after acute pancreatitis*. Scandinavian Journal of Gastroenterology; 41: 234–238.
21. Ma C., Tian B., Wang J., Yang GJ. (2012), *Metabolic characteristics of acute necrotizing pancreatitis and chronic pancreatitis*. Molecular Medicine Report; 1: 57–62.
22. Nathens A, Curtis J, Beale R. (2004), *Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis*. Critical Care Medicine; 32: 2524–2536.
23. Nilesh S, Vidhyachandra M. (2011), *Analysis of the delayed approach to the management of infected pancreatic necrosis*. World Journal of Gastroenterology; 3: 366–371.
24. Protsenko S, Nadeev A, Viskunov V, Fedorchenko V. (2011), *Pathomorphological changes in the pancreatic ductal system in fatty and hemorrhagic necrotizing pancreatitis in experiment*. Archives of Pathology; 1: 38–40.
25. Sakorafas G, Lappas C, Mastoraki A, Delis S, Safioleas M. (2010), *Current trends in the management of infected necrotizing pancreatitis*. Infectious Disorders - Drug Targets; 10: 9–14.
26. Sakorafas G.H., Sampanis D. (2012), *Necrotizing acute pancreatitis current status - emerging new strategies in surgical management*. Infectious Disorders - Drug Targets; 12: 138–143.
27. Samuel I, Tephly L, Williard D., Carter A. (2008), *Enteral exclusion increases MAP kinase activation and cytokine production in a model of gallstone pancreatitis*. Pancreatology; 8: 6–14.
28. Spanier B, Dijkgraaf M, Bruno M. (2008), *Epidemiology, etiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology; 22: 45–63.
29. Stasenko A, Chornyi V. (2009), *Non-specific factors of defense in patients with various forms of acute pancreatitis*. Klinicheskaya Khirurgiia; 10: 15–17.
30. Takács T, Szabolcs A, Hegyi P. (2008), *Changes in diagnostic and therapeutic standards of acute pancreatitis in clinical practice. Epidemiologic analysis of data from a regional center of internal medicine and surgery*. Orvosi Hetilap; 14: 645–654.
31. Thoeni R.F. (2012), *The revised Atlanta classification of acute pancreatitis its importance for the radiologist and its effect on treatment*. Radiology; 262–263: 751–764.
32. Torpy J.M., Lynn C., Golub R.M. (2012), *Pancreatitis*. Journal of American Medical Association; 11: 307–314.
33. UK Working Party on Acute pancreatitis. (2005), *UK guidelines for the management of acute pancreatitis*. Gut; 54: 1–9.
34. Vinokurov M, Savelev V, Khlebnii E. (2010), *Prognostic value of peroxidase and antioxidant system in patients with sterile pancreonecrosis*. Khirurgiia; 12: 38–43.

- 
35. 35. Yadav D, Hawes R, Brand R. (2009), *Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis*. Archives of Internal Medicine; 11: 1035–1045.
36. 36. Yan Q., Ni J., Zhang G.L., Yuan W.B. (2011), *Effects of combined enteral nutrition support on hemorrheologic parameters and the level of inflammatory factors in rabbits with severe acute pancreatitis*. Chinese Journal of Medical Genetics; 26: 332-341.
37. 37. Zaheer A., Singh VK., Qureshi RO., Fishman EK. (2012), *The revised Atlanta classification for acute pancreatitis updates in imaging terminology and guidelines*. Abdominal Imaging; 2: 104-112.
38. 38. Zhang W.W., Li Z.Y., Huang Z.X., Zhong H.H. (2011), *Correlative analysis between CT pancreatic inflammatory infiltration degree and clinical disease severity of severe acute pancreatitis*. Journal of Sichuan University; 699: 703-706.