

Содержание

Введение	5
Глава 1. Этиология и патогенез	8
Глава 2. Классификация	16
Глава 3. Диагностика	20
3.1. Клинико-лабораторная диагностика	24
3.2. Инструментальная диагностика	30
Глава 4. Принципы оценки тяжести заболевания	35
Глава 5. Лечение тяжелого острого панкреатита с точки зрения доказательной медицины	42
5.1. Специфическая терапия	44
5.1.1. Ингибиторы протеаз	45
5.1.2. Октреотид	47
5.1.3. Антимедиаторные препараты	48
5.2. Эвакуация желудочного содержимого	49
5.3. Ингибирование секреции желудочного сока	50
5.4. Нутритивная поддержка	51
5.5. Экстракорпоральные методы	53
5.6. Обезболивание	54
5.7. Антибактериальная терапия и профилактика	57
5.8. Принципы хирургического лечения	63
Глава 6. Практический алгоритм лечения тяжелого острого панкреатита	69
6.1. Общая схема лечебно-диагностической тактики	69
6.2. Инфузионная терапия	72

6.3. Респираторная поддержка	79
6.4. Антибактериальная профилактика и терапия	85
6.5. Другая фармакотерапия	87
6.6. Нутритивная поддержка	88
6.7. Экстракорпоральные методы	89
Заключение	91
Приложение	92
Список литературы	98

Глава 5. Лечение тяжелого острого панкреатита с точки зрения доказательной медицины

С позиций доказательной медицины проблема лечения тяжелого острого панкреатита не находится в более выгодном положении по сравнению с другими реанимационными ситуациями. Можно наблюдать ту же тенденцию: в большей степени ясно, что не нужно делать, чем то, что следует.

Все эксперты уверены в том, что лечение должно происходить в отделении реанимации, поскольку требуется участие врачей различных специальностей: хирурга, реаниматолога, рентгенолога, специалистов по ультразвуковой и рентгенологической диагностике. Также никем не оспаривается тот очевидный факт, что важными целями интенсивной терапии являются профилактика и лечение стандартных реанимационных синдромов: гиповолемии, ОРДС, ОПН, септических осложнений и тромбоэмболий.

Учитывая практическую направленность настоящего руководства, мы не будем «погружать» читателя в океан мнений о том, чем и как купировать гиповолемию и гипотонию, какой выбрать режим ИВЛ и когда ее начи-

нить, когда проводить аппаратное лечение азотемии, какую выбрать тактику профилактики тромбоэмболий, чем лучше лечить вентилятор-ассоциированную пневмонию и т. д. Доказательных данных на этот счет нет, а практические рекомендации будут изложены в следующей главе.

В этой главе мы коснемся лишь тех методов лечения, использование которых считается оправданным и даже часто само собой разумеющимся у практикующих врачей. Мы рассмотрим здесь следующие проблемы:

- Специфическая терапия острого панкреатита
- Ингибирование секреции желудочного сока
- Нутритивная поддержка
- Экстракорпоральные методы детоксикации
- Обезболивание
- Лечение и профилактика инфицирования некротических масс в поджелудочной железе

Вкратце мы также затронем современные представления о рациональной хирургической тактике. Естественно, будучи интенсивистами, мы не станем вдаваться в детали оперативной техники, а лишь коснемся стратегических вопросов.

5.1. Специфическая терапия

Специфическая терапия панкреатита традиционно выглядит наиболее многообещающей. Ей обычно придается столько значения, что вопрос: «Чем лечить тяжелый панкреатит?» — большинство начинающих врачей сводит именно к уточнению доз ингибиторов тех или иных звеньев биохимического каскада. Чем же объяснить такую веру в специфическую терапию?

Бесспорно, что блокирование основных механизмов патогенеза может внести решающий вклад в эффективность лечения, не требуя последующих титанических усилий по лечению местных и системных осложнений. Так же очевидно, что чем ближе к началу патологического каскада находится лечебное воздействие, тем выше должна быть его эффективность. С этих позиций теоретически привлекательны следующие подходы: ингибирование протеаз (ферментов поджелудочной железы и калликреин-кининовой системы), подавление секреции панкреатических ферментов и блокада медиаторов воспалительного ответа (факторов активации тромбоцитов и некроза опухоли). Ту же цель преследует классический способ лечения острого панкреатита, включающий «холод, голод и покой». Подчеркнем,

однако, что тезис о необходимости голодания в последнее время значительно изменился.

5.1.1. Ингибиторы протеаз

В 60-х годах прошлого века в клиническую практику вошел первый ингибитор протеаз — апротинин, ставший известным также под торговыми названиями «Контрикал», «Трасилол» и «Гордокс». Была надежда, что этот препарат позволит эффективно блокировать активацию ферментов и связанный с ней порочный круг, приводящий к токсинемии. Однако экспериментальные работы показали, что апротинин ингибирует только трипсин и калликреин, но не химотрипсин и эластазу. Главным же аргументом против его использования в клинической практике было отсутствие клинического эффекта в трех рандомизированных контролируемых исследованиях [Skyring et al., 1965; Baden et al., 1967; Imrie et al., 1978].

На смену апротинину пришел синтетический ингибитор протеаз 2-го поколения — габексат метилат, или просто габексат (торговое название «Фой»). Его появление также сопровождалось бурным энтузиазмом, который подкреплялся рядом работ. Одной из них

было исследование Cavallini в соавт. (1996), показавшее снижение частоты возникновения панкреатита после РХПГ в 4 раза на фоне 12-часовой инфузии габексата. Однако в дальнейших работах эффективность препарата не подтвердилась. В качестве примера можно привести мультицентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование Andriulli в соавт. (2002), включавшее 570 пациентов. Согласно полученным данным, частота развития панкреатита после РПХГ при инфузии габексата оказалась даже выше, чем в группе плацебо.

Столь же неоднозначными были результаты применения габексата на модели «классического», внебольничного острого панкреатита. Chen в соавт. в 2000 г. провели рандомизированное исследование на 52 больных. Авторы отметили двукратное снижение частоты хирургического лечения и четырехкратное снижение летальности в группе больных, получавших габексат в дозе 100 мг/ч по сравнению с группой плацебо. Однако в двойном слепом рандомизированном исследовании авторитетной немецкой группы под руководством Buchler (1993), включавшем 223 пациента, никакой разницы между группами плацебо и габексата (53 мг/кг/сут) отмечено не было. Метаанализы, проведенные на базе этих

и других работ, не выявили статистически значимой разницы в исходах заболевания у пациентов, леченных габексатом или получавших плацебо [Andriulli et al., 1998; Heinrich et al., 2006].

В настоящее время только в Японии, на родине габексата, приняты рекомендации по назначению инфузии препарата со скоростью 100 мг/ч в течение 7 дней при остром панкреатите [JPN Guidelines, 2006].

5.1.2. Октреотид

Октреотид — синтетический аналог соматостатина, гормона, подавляющего секрецию поджелудочной железы. Исторически сложилось так, что ингибиторы протеаз и аналоги соматостатина проделали практически одинаковый путь: от больших ожиданий к противоречивым результатам.

Fiedler в соавт. (1996) провели исследование на 93 пациентах с тяжелым панкреатитом, осложненным дыхательной недостаточностью. 54 больных из группы контроля подобрали ретроспективно. Авторы показали значительное снижение летальности и септических осложнений при внутривенном введении октреотида в дозе 100 мкг 3 раза в сутки.

Двойное слепое рандомизированное исследование с участием 302 пациентов, проведенное в 1999 г. теми же немецкими авторами, что и в случае с габексатом, не дало положительных результатов [Uhl et al., 1999]. Ни пациенты, получавшие октреотид в дозе 100 мкг 3 раза в сутки, ни больные, которым вводили по 200 мкг препарата 3 раза в сутки, не отличались от группы плацебо по таким показателям, как частота хирургического лечения, удельный вес септических осложнений и летальность. Метаанализ Heinrich в соавт., выполненный в 2006 г. на основе этого и еще 3 исследований, также не выявил преимуществ использования октреотида.

5.1.3. Антимедиаторные препараты

Среди потенциально эффективных лекарственных средств этой группы нужно упомянуть инфликсимаб — препарат моноклональных антител к фактору некроза опухоли α . Это средство теоретически способно подавлять системную воспалительную реакцию. Интересен также ресвератрол, ингибирующий оксидативный стресс, место которого в патогенезе панкреонекроза в настоящее время активно обсуждается.

Еще один препарат из этой когорты — лексипафант. Он представляет собой ингибитор фактора активации тромбоцитов, играющего заметную роль в патогенезе системной воспалительной реакции. Данные отдельных исследований продемонстрировали снижение частоты септических осложнений и полиорганной недостаточности. Несмотря на это, проведенный метаанализ не выявил каких-либо преимуществ терапии лексипафантом по сравнению с плацебо [Heinrich et al., 2006].

Подводя итог обсуждению специфической терапии тяжелого панкреатита, следует обратить внимание на следующий факт. Эффекты ингибиторов протеаз, октреотида и лексипафанта спорны, но все же дискутируются зарубежными специалистами. В то же время такие часто применяемые в российских клиниках препараты, как 5-фторурацил или рибонуклеаза, вообще не фигурируют в современной литературе.

5.2. Эвакуация желудочного содержимого

Широко распространена точка зрения, что эвакуация желудочного содержимого при тяжелом остром панкреатите способна снижать секрецию ферментов поджелудочной железы.

Однако по сей день не существует доказательств того, что установка назогастрального зонда показана всем пациентам, особенно при отсутствии пареза кишечника или частой рвоты. Кроме того, имеется мнение, что установка зонда в желудок может пролонгировать период абдоминальных болей [Loiudice et al., 1984; Sarr et al., 1986].

5.3. Ингибирование секреции желудочного сока

Ингибиторы секреции желудочного сока широко применяются у больных тяжелым острым панкреатитом. Однако исследований, касающихся эффективности их применения, существует немного, и результаты этих работ неоднозначны. Международные рекомендации не содержат никаких указаний по поводу использования препаратов, снижающих секрецию желудочного сока для терапии острого панкреатита или профилактики стресс-язв при этой патологии. По мнению японских специалистов, применение блокаторов гистаминовых H_2 -рецепторов оправдано только в том случае, если развиваются стресс-язвы или эрозии [JPN Guidelines, 2006].

Следует отметить, что более эффективны-

ми средствами для снижения желудочной секреции являются ингибиторы протонной помпы, например омепразол. Многими исследователями показано, что у пациентов отделений интенсивной терапии после политравмы, ожоговой травмы и других тяжелых повреждений использование омепразола в дозе 40 мг 1–2 раза в сутки достоверно снижало частоту развития стресс-язв. Этот факт убеждает большинство врачей в оправданности назначения омепразола больным тяжелым острым панкреатитом даже в отсутствие результатов рандомизированных контролируемых исследований.

5.4. Нутритивная поддержка

Проблема питания пациента с тяжелым острым панкреатитом неоднозначна. С одной стороны, энтеральное питание может провоцировать повышение секреции поджелудочной железы, а значит, потенциально приводить к усугублению некротических изменений. С этим связана рекомендация обеспечения голода пациента в рамках классической триады лечения острого панкреатита: «холод, голод и покой».

С другой стороны, энтеральное питание препятствует атрофии слизистой оболочки,

способствует нормальному функционированию желудочно-кишечного тракта и предупреждает транслокации бактерий через стенку кишки. Потенциально это должно приводить к снижению частоты инфекционных осложнений при панкреатите. И действительно, в последние годы этот тезис находит все большее подтверждение в рандомизированных исследованиях.

Бесспорно, что пероральное питание у пациентов с острым панкреатитом часто вызывает учащение рвоты. В связи с этим предпочтительно введение питательных смесей через зонд, заведенный за связку Трейтца в тощую кишку эндоскопически или в процессе хирургической операции. Такой подход помогает избежать рвоты, а главное, предотвратить возможность стимуляции пищей секреции поджелудочной железы.

По данным метанализа Heinrich в соавт., использование методики не позволяло статистически достоверно снизить частоту полиорганной недостаточности и летальность по сравнению с группой больных, получавших тотальное парентеральное питание. В то же время этот же метанализ установил достоверное уменьшение частоты инфекционных осложнений при тяжелом панкреатите [Heinrich et al., 2006].

В настоящее время появляются работы, свидетельствующие о том, что назогастральное питание по сравнению с назоеюнальным не связано с большим риском осложнений [Futock et al., 2000]. Однако эти утверждения нуждаются в дальнейшем подтверждении.

Есть предположение, что добавление пробиотиков, таких как лактобактерии, в питание пациентов может дополнительно снизить риск инфекционных осложнений, однако данная позиция подтверждена пока лишь в одном исследовании [Olah et al., 2002].

5.5. Экстракорпоральные методы

Активация провоспалительных цитокинов при тяжелом панкреатите является важным предрасполагающим фактором, ведущим к полиорганной недостаточности. Именно на удаление этих гуморальных агентов ориентированы такие методики очистки крови, применяемые при тяжелом панкреатите, как гемодиализация.

В Японии при лечении больных тяжелым панкреатитом, осложненным полиорганной недостаточностью, широко применяют гемодиализацию через мембрану, основу которой составляет полиметилметакрилат. Доказа-