

НОВОЕ И СТАРОЕ В ЛЕЧЕНИИ И ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА. ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

А.А. Ананко

Нюрнберг, Германия

Резюме. В обзоре литературы рассмотрены современные подходы к диагностике и лечению острого панкреатита и, в частности, наиболее тяжелой его формы — некротизирующего панкреатита с точки зрения доказательной медицины. На основе анализа результатов наиболее авторитетных клинических исследований сделаны выводы относительно эффективности и перспективности самых разных диагностических и интервенционных методик.

Ключевые слова: острый панкреатит, некротизирующий панкреатит, диагностика, лечение, доказательная медицина.

Возвращаясь к своим немецким впечатлениям, я хотел бы остановиться на таком знакомом нашим хирургам и гастроэнтерологам заболевании, как острый панкреатит. Станным образом неумолимо обостряясь в первые послепраздничные дни, это следствие «погрешности в диете», как корректно об этом отзывался мой первый хирургический учитель Василий Дмитриевич Братусь, стоило многим моим коллегам не одной бессонной ночи, а экономике страны — миллионы гривен. Тяжелые, подчас инвалидизирующие вмешательства, дающие так мало надежд «секонд-луки», почти неизбежный после панкреонекроза инсулинозависимый диабет, по-прежнему невероятно высокая летальность и результирующая отсюда неопределенность с тем, кому вообще заниматься этой неблагодарной патологией — хирургам, гастроэнтерологам или анестезиологам, и породили полную туманность в отношении тактики ведения этих пациентов. Наверняка не последнюю роль в этом сыграло и местоположение железы с ее забрюшинной и вместе с тем центральной локализацией и обусловленной этим до поры до времени весьма диффузной клинической картиной с зачастую драматическим финалом.

Вот почему меня, еще помнившего ночные лапаростомии и написавшего в свое время не один эпикриз до невыносимости молодым пациентам, так поразил и даже в некоторой мере возмутил нигилизм моих немецких коллег в тех случаях, когда речь заходила о лечении острого панкреатита. Минимум хирургической активности, максимально быстрый переход к нормальной диете, никаких антиферментных препаратов — одним словом, наглядное воплощение фразеологизма «время лечит». Хотя здесь бы надо отдать должное и контингенту больных, отличающемуся как по форме, так и по содержанию от наших пациентов. Алкоголь как причина панкреатита выступает здесь лишь в каждом третьем случае, тогда как безусловным лидером является холецисто- и холедохолитиаз (примерно 60–70% по данным M. Rünzi и соавторов (2000) и P.A. Banks и соавторов (2006)). Неуклонно растет и количество ятрогенных, в первую очередь связанных с эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией (ЭРХПГ) панкреатитов. Нельзя не упомянуть при этом и специфику употребляемых в Германии алкогольных напитков. Действительно проверенное их качество, а также абсолютное безразличие к «высокоградусным» горячительным наверняка положительным образом сказываются на состоянии поджелудочной железы среднестатистического гражданина Германии (хотя здесь я бы лучше сказал — коренного немца, потому как среди граждан насчитыва-

ется пару миллионов русскоязычных с их уже упомянутыми мной традициями). Ну а теперь я бы хотел перейти от затянувшегося лирического вступления к данным доказательной медицины, которыми на сегодня и руководствуются мои немецкие коллеги в лечении этой коварной патологии.

А начну я, собственно говоря, с самого понятия — благо здесь особых вопросов не возникает. Итак, острый панкреатит — это развивающееся на фоне ферментативного самопереваривания и обусловленного им медиаторного каскада асептическое (вначале) воспаление ткани поджелудочной железы.

В принципе и симптоматика острого панкреатита не вызывает особых вопросов у опытного хирурга и гастроэнтеролога — наличие таких симптомов, как опоясывающая боль в эпигастриальной области (отмечают у более чем 90% пациентов), рвота (80% больных), паралитическая кишечная непроходимость (около 70% случаев) и лихорадка вкупе с характерным алкогольным или «билиарным» анамнезом позволяет безошибочно установить диагноз, который и подтверждается у этих пациентов повышением липазы сыворотки крови. Именно этот лабораторный параметр и принято считать «золотым стандартом» в диагностике острого панкреатита (Keim V. et al., 1998). Анализируя немецкоязычную литературу, я наткнулся на один интересный термин — «Gummibauch», в точном переводе на русский звучащий как «резиновый живот». Этот симптом, заключающийся в характерном только для панкреатита «резиновом» напряжении мышц передней брюшной стенки, немецкие коллеги тоже относят к одному из наиболее специфичных при остром панкреатите.

Следующим шагом в алгоритме лечебно-диагностических мероприятий должен быть прицельный поиск причины воспаления поджелудочной железы — ведь только воздействуя на нее, врач имеет шансы помочь пациенту, кроме этого, выяснение этиологии заболевания позволяет лучше прогнозировать его протекание (как известно, алкогольный панкреатит имеет намного худший прогноз) и вовремя прибегнуть к инструментальным методикам. Именно поэтому очень важно уже в первые часы дифференцировать билиарный панкреатит от других его форм. Наряду с характерным анамнезом (большинство пациентов, как правило, сами вспоминают о желчных камнях и указывают на типичную коликообразную боль, предшествующую развитию панкреатита) весьма чувствительны в таких случаях и параметры холестаза вкупе с трансаминазами. Так, повышение аланинаминотрансферазы (АлАТ) в 3 раза и более позволяет с вероятностью в 95% говорить о билиарном генезе заболевания.

Абсолютно незаменимым в комплексе мер по дифференциальной диагностике причин острого панкреатита является самое обычное ультразвуковое исследование, позволяющее уже в приемном отделении определиться с точным диагнозом. Лишь в тех редких случаях, когда показатели крови и обычный ультразвук не дают целостной картины относительно причины заболевания, рекомендуется прибегать к инвазивным методикам, среди которых в последнее время все больше и больше фаворизируется эндоскопическая

панкреатография, по своей чувствительности превосходящая даже ЭРХПГ, особенно когда речь идет о препапиллярных конкрементах (Ney M.V. et al., 2005).

Определившись с причиной заболевания, врач, лечащий пациента с панкреатитом, сразу же после этого должен ответить и на другой, возможно, еще более важный в плане прогноза вопрос — какая форма панкреатита имеет место в данном конкретном случае. Кстати, западные коллеги не забывают себе голову сложными классификациями с подразделением панкреатита на несколько форм — по здешним понятиям, пациент может иметь или отечный (синоним — легкий), или некротизирующий (то есть, тяжелый) панкреатит. Именно этому вопросу и были посвящены десятки клинических исследований, к сожалению, не давших на него четких и однозначных ответов.

Наиболее чувствительными были признаны следующие параметры, свидетельствующие о высокой вероятности некротизирующего панкреатита:

- С-реактивный белок >15 мг/л (Ranson J.H. et al., 1974);
- интервал между началом боли и обращением пациента за помощью менее 24 ч свидетельствовал о высокой вероятности развития панкреонекроза (Brown A. et al., 2002);
- гипергликемия ≥ 125 мг/дл (Lankisch P.G. et al., 2001);
- увеличение гематокрита $>44\%$ (Brown A. et al., 2000);
- лейкоцитоз $\geq 16\,000$;
- гипокальциемия <2 ммоль/л.

На основании этих критериев, а также соответствующей клиники и принимается решение о необходимости госпитализации пациента в отделение интенсивной терапии. В принципе каждый больной с высокой вероятностью некротизирующего панкреатита подлежит лечению в условиях этого отделения.

Интересны и данные, касающиеся эффективности и необходимости такой, казалось бы, незыблемой методики, как компьютерная томография (КТ). Как оказалось, исследования, проведенные в первые дни, абсолютно неэффективны как в плане диагностики, так и в плане прогноза заболевания, а более-менее ясную картину с помощью КТ получить можно лишь к 7–10-му дню заболевания. Вот почему отношение к этой недешевой, чреватой осложнениями, связанными с введением контрастного вещества, и сопровождающейся довольно высокой лучевой нагрузкой методике в последнее время стало весьма критичным (Munoz-Bongrand N. et al., 2001). Большинство авторов выступают против рутинной компьютерной томографии у пациентов с панкреатитом и единственным оправданным показанием для них считают лишь запланированные под контролем КТ вмешательства (пункция, наружное дренирование абсцессов).

Применение антибиотиков для профилактики осложнений острого панкреатита показано лишь при его некротизирующих формах. Большое количество клинических исследований доказало полное отсутствие эффекта антибиотикотерапии в случаях острого отечного панкреатита, в отличие от его тяжелых, не-

кратических форм. Стандартной в таких случаях является комбинация ципрофлоксацина и метронидазола (Sharma V.K., Howden C.W., 2001) или имипенем, обладающий наиболее широким спектром и тропностью к тканям поджелудочной железы. Длительность антибиотикотерапии составляет в среднем 10–14 дней (Heinrich S. et al., 2006).

Параллельно с началом медикаментозной терапии показано и проведение инвазивных мероприятий, направленных на разгрузку желчевыводящих путей. Меры эти, однако, эффективны лишь в случаях доказанного билиарного генеза заболевания (Sharma V.K., Howden C.W., 1999). В таких случаях показана неотложная эндоскопическая ретроградная холангиография (ЭРХГ) с папиллотомией и экстракцией вколоченного конкремента, другим показанием для экстренной эндоскопической холангиографии являются клиничко-лабораторные критерии острого холангита (наряду с классической триадой Шарко весьма специфичным критерием является и более чем трехкратное повышение АЛАТ). Абсолютно противопоказана при этом панкреатикография, приводящая к излишней ирритации поджелудочной железы.

Говоря о медикаментозной терапии острого панкреатита, необходимо в первую очередь упомянуть адекватную анальгезию, позволяющую своевременно воздействовать на один из пусковых механизмов шока. Чаще всего болевой синдром выражен настолько, что единственным шансом помочь пациенту остаются лишь опиаты, выбор которых, однако, ограничивается присущим большинству из них спастическим воздействием на Фатеров сосочек. Этого побочного эффекта не имеют лишь производные бупренорфина и празозина, рекомендованные для анальгезии у пациентов с острым панкреатитом. Необходимо помнить и об их паралитическом эффекте в отношении кишечника, что только усугубляет характерную для тяжелого панкреатита паралитическую кишечную непроходимость. Вот почему наиболее разумной стратегией в этих случаях является комбинация опиатов в невысоких дозах с другими анальгетиками (кетамин, нестероидные противовоспалительные препараты), торакальной перидуральной анестезией и внутривенным введением местных анестетиков (лидокаин, прокаин) (Kahl S. et al., 2004).

Предметом оживленных клинических дискуссий остается по-прежнему и подход к питанию пациентов с острым панкреатитом. Казалось бы, незыблемый тезис «нулевой диеты» у этих больных не выстоял под натиском массы авторитетных клинических исследований, доказавших обратное — количество осложнений и летальность при остром некротизирующем панкреатите прямо пропорциональны длительности парентерального питания (McClave S.A. et al., 1997; Pupelis G. et al., 2001; Oláh A. et al., 2002). Вот почему золотым стандартом в лечении этих пациентов является раннее энтеральное питание через желудочный или тонкокишечный зонд. Характерно, что питание через обычный желудочный зонд так же эффективно, как и через тонкокишечный (Eatock F.C. et al., 2005). Среди преимуществ энтерального питания перед парентеральным многие авторы называют в первую очередь значительное уменьшение

количества инфекционных осложнений, в числе прочих и связанных с длительным наличием центрального венозного катетера.

Следующей важной задачей, направленной на оптимизацию протекания заболевания у пациентов с острым панкреатитом, является адекватное восполнение потерь электролитов и жидкости, неизбежно возникающих у этих больных. Адекватная коррекция внутрисосудистой гиповолемии, направленная на улучшение перфузии поджелудочной, дает шанс на сохранение ее витальных тканей и тем самым снижает риск развития поздних осложнений некротизирующего панкреатита. Однако достижение этой «адекватной коррекции» (большинство авторов рекомендует от 2 до 4 л парентерально вводимой жидкости в сутки) часто упирается в невозможность надежного контроля за реальными потерями жидкости. Перераспределение объема в экстраваскулярный компартмент, секвестрация жидкости в «третьем пространстве» и страх перед отеком легких часто приводят к недостаточной регидратации пациентов. Традиционно используемые для контроля за этим параметры и приспособления (центрального венозного давления, катетер легочной артерии), учитывая их зависимость от внутриторакального давления (зачастую возрастающего на фоне повышенного внутрибрюшного давления, искусственной вентиляции легких, реактивного экссудативного плеврита), не всегда помогают адекватно оценить необходимый объем вводимой жидкости.

Намного более перспективными в этом направлении представляются такие методики, как эхокардиографическая оценка глобального диастолического объема и постоянный контроль за систолическим давлением с помощью артериального катетера.

К сожалению, не прошли проверки клиническими испытаниями и антипротеазные препараты. Эффективность их применения, равно как и других, начинающихся с приставки «анти-» препаратов (антиоксиданты, антисекреторные и противовоспалительные препараты), не доказана вопреки ожиданиям ни в одном серьезном клиническом исследовании.

И, наконец, вопрос вопросов — когда и как оперировать? Меняющийся с периодичностью в 15–20 лет подход к хирургическому лечению некротизирующих форм острого панкреатита сегодня переживает свою очередную и, судя по всему, финальную «консервативную» фазу. Показания к хирургическому вмешательству (ограничивающемуся, как правило, экономными некроектомиями и лаважом) под влиянием нескольких авторитетных клинических исследований были сведены до минимума (Buechler M.W. et al., 2001). Единственным на сегодня обоснованным показанием к хирургическому лечению некротизирующего панкреатита являются инфицированные некрозы поджелудочной в сочетании с нарастающим сепсисом (Lee V.T. et al., 2006). Установить правильный диагноз в таких случаях помогают такие минимально-инвазивные методики, как пункция забрюшинного пространства под контролем КТ, которые можно успешно сочетать и с терапевтическими мероприятиями — например проточно-промывным дренированием некрозов (Chang Y.C. et al., 2006), позволяющими

в ряде случаев избежать сопряженных с высокой летальностью лапаротомий с последующими многократными лапаростомиями. Все больше внимания уделяют менее травматичным лапароскопическим методам — трансабдоминальной или ретродоуденальной (ретроколической) некроэктомии (Parekh D., 2006).

Все вышесказанное позволяет сделать заключение о том, что, несмотря на отсутствие радикально новых подходов к решению проблемы острого некротизирующего панкреатита, имеющиеся на сегодня возможности как консервативной, так и оперативной терапии, базирующиеся на данных доказательной медицины, дают этим пациентам намного больше шансов на выживание.

ЛИТЕРАТУРА

Banks P.A., Freeman M.L.; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology (2006) Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 101(10): 2379–2400.

Brown A., Baillargeon J.D., Hughes M.D., Banks P.A. (2002) Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? *Pancreatol.*, 2(2): 104–107.

Brown A., Orav J., Banks P.A. (2000) Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas*, 20(4): 367–372.

Buechler M.W., Gloor B., Muller C.A. et al. (2000) Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann. Surg.*, 232(5): 619–626.

Chang Y.C., Tsai H.M., Lin X.Z. et al. (2006) No debridement is necessary for symptomatic or infected acute necrotizing pancreatitis: delayed, mini-retroperitoneal drainage for acute necrotizing pancreatitis without debridement and irrigation. *Dig. Dis. Sci.*, 51(8): 1388–1395.

Eatock F.C., Chong P., Menezes N. et al. (2005) A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 100(2): 432–439.

Heinrich S., Schäfer M., Rousson V., Clavien P.A. (2006) Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Ann. Surg.*, 243(2): 154–168.

Kahl S., Zimmermann S., Pross M. et al. (2004) Procaine hydrochloride fails to relieve pain in patients with acute pancreatitis. *Digestion*, 69(1): 5–9.

Keim V., Teich N., Fiedler F. et al. (1998) Comparison of lipase and amylase in the diagnosis of acute pancreatitis in patients with abdominal pain. *Pancreas*, 16(1): 45–49.

Lankisch P.G., Blum T., Bruns A. et al. (2001) Has blood glucose level measured on admission to hospital in a patient with acute pancreatitis any prognostic value? *Pancreatol.*, 1(3): 224–229.

Lee V.T., Chung A.Y., Chow P.K. et al. (2006) Infected pancreatic necrosis — an evaluation of the timing and technique of necrosectomy in a Southeast Asian population. *Ann. Acad. Med. Singapore*, 35(8): 523–530.

McClave S.A., Greene L.M., Snider H.L. et al. (1997) Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.*, 21(1): 14–20.

Munoz-Bongrand N., Panis Y., Soyer P. et al. (2001) Serial computed tomography is rarely necessary in patients with acute pancreatitis: a prospective study in 102 patients. *J. Am. Coll. Surg.*, 193(2): 146–152.

Ney M.V., Maluf-Filho F., Sakai P. et al. (2005) Echo-endoscopy versus endoscopic retrograde cholangiography for the diagnosis of choledocholithiasis: the influence of the size of the stone and diameter of the common bile duct. *Arq. Gastroenterol.*, 42(4): 239–243.

Oláh A., Pardavi G., Belágyi T. et al. (2002) Early nasojejunal feeding in acute pancreatitis is associated with a lower complication rate. *Nutrition*, 18(3): 259–262.

Parekh D. (2006) Laparoscopic-assisted pancreatic necrosectomy: A new surgical option for treatment of severe necrotizing pancreatitis. *Arch. Surg.*, 141(9): 895–902.

Pupelis G., Selga G., Austrums E., Kaminski A. (2001) Jejunal feeding, even when instituted late, improves outcomes in patients with severe pancreatitis and peritonitis. *Nutrition*, 17(2): 91–94.

Ranson J.H., Rifkind K.M., Roses D.F. et al. (1974) Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 139: 69–81.

Rünzi M., Lauer P., Büchler M.W. et al. (2000) Therapie der akuten Pankreatitis. Gemeinsame Leitlinien. *Z. Gastroenterol.*, 38: 571–581.

Sharma V.K., Howden C.W. (1999) Metaanalysis of randomized controlled trials of endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic sphincterotomy for the treatment of acute biliary pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 94(11): 3211–3214.

Sharma V.K., Howden C.W. (2001) Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas*, 22(1): 28–31.

НОВЕ І СТАРЕ В ЛІКУВАННІ ТА ДІАГНОСТИЦІ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ. ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ З ТОЧКИ ЗОРУ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

О.А. Ананко

Резюме. В огляді літератури розглянуто сучасні підходи до діагностики та лікування гострого панкреатиту, зокрема, найбільш тяжкої його форми — некротизуючого панкреатиту з точки зору доказової медицини. На основі аналізу результатів найбільш авторитетних клінічних досліджень зроблено висновки щодо ефективності й перспективності різних діагностичних та інтервенційних методик.

Ключові слова: гострий панкреатит, некротизуючий панкреатит, діагностика, лікування, доказова медицина.

THE NEW AND THE OLD IN THE TREATMENT AND DIAGNOSTICS OF ACUTE PANCREATITIS. A VIEW ON THE PROBLEM IN RESPECT TO EVIDENCE-BASED MEDICINE

A.A. Ananko

Summary. This literature analysis reviews modern approaches to the diagnosis and treatment of acute pancreatitis and in particular, its most severe form — necrotizing pancreatitis from the point of view of the evidence-based medicine. Conclusions regarding the effectiveness and usefulness of various diagnostic and interventional methods are being drawn based on the analysis of results of the most sound clinical trials.

Key words: acute pancreatitis, necrotizing pancreatitis, diagnostics, treatment, evidence-based medicine.

Адрес для переписки:

Ananko Alexander
Schloss str., 22
90478 Nuernberg
Deutschland
E-mail: alananko@gmx.de