



Здесь должен кто-то бдиль, когда другие спят!

(Б.Мендель)

Сентябрь -
октябрь
2 0 0 0

Неофициальный печатный орган киевского общества анестезиологов
Распространяется бесплатно в рамках программы последипломного обучения врачей

ОСТРЫЙ НЕКРОТИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

Acute necrotizing pancreatitis

T.H. Baron, D.E. Morgan

The New England Journal of Medicine, 1999, v. 340, № 18, pp. 1412-1417

Острый панкреатит может быть клинически легким или тяжелым. Тяжелый острый панкреатит обычно является результатом некроза поджелудочной железы. Дальнейшая заболеваемость и смертность при остром панкреатите значительно повышается при наличии некроза, особенно если зона некроза еще и инфицирована [1]. Важно выявить больных с некрозом поджелудочной железы, чтобы обеспечить возможность проведения соответствующего лечения. В недавние годы основное направление лечения этих больных переместилось от ранней хирургической очистки (некроэктомии) к агрессивной интенсивной терапии, с применением специфических критериев для оперативного и неоперативного лечения [2,3]. Достижения в рентгенологической визуализации и агрессивном медицинском лечении с уделением особого внимания предотвращению инфекции дали возможность быстрого выявления осложнений и улучшения исхода у этих больных [4]. Эта статья представляет собой обзор недавних достижений в диагностике и лечении острого некротического панкреатита.

Проявления и классификация

Острый панкреатит обычно имеет острое начало, проявляющееся болью в верхних отделах живота, рвотой, лихорадкой, тахикардией, лейкоцитозом, повышением активности ферментов поджелудочной железы в сыворотке крови. Причины острого некротического панкреатита представлены в таблице 1. Желчные камни и злоупотребление алкоголем являются наиболее распространенными причинами в США.

Таблица 1. Причины острого некротического панкреатита

Наиболее частые

Холедохолитиаз
Злоупотребление алкоголем
Идиопатический

Менее частые

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
Гиперлипидемия (типы I, IV, V)
Лекарственные средства
Разделенная поджелудочная железа
Травма живота

Наименее частые

Наследственный (семейный)

Для выявления больных, подверженных риску развития осложнений, применяется несколько классификаций тяжести острого панкреатита [6]. Шкала Рэнсона основывается на 11 клинических признаках, имеющих прогностическую важность; 5 измеряются в момент госпитализации, а остальные 6 – в первые 48 часов после госпитализации (табл. 2). Число признаков Рэнсона коррелирует с частотой системных осложнений и наличием некроза поджелудочной железы [5]. Оценка по Шкале APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation – «оценка острой физиологии и хронического здоровья») основывается на 12 физиологических параметрах, возрасте больного и анамнезе тяжелой недостаточности систем органов или состояния скомпрометированности иммунной системы [5] (табл. 2). Она позволяет классифицировать тяжесть заболевания при поступлении, и оценку с ее использованием можно выполнять в последующем ежедневно. Основанием для диагностики тяжелого панкреатита является наличие трех и более критериев Рэнсона, оценка по шкале APACHE II 8 баллов и выше, или наличие одного или более из следующих явлений: шок, почечная недостаточность, легочная недостаточность [5].

Острый панкреатит можно классифицировать гистологически как интерстициальный отечный или некротический – в соответствии с воспалительными изменениями паренхимы поджелудочной железы [6]. Международный симпозиум по острому панкреатиту в 1992 г. определил панкреонекроз как наличие одной и более диффузных или очаговых зон нежизнеспособной паренхимы поджелудочной железы (рис. 1) [6]. Некроз поджелудочной железы обычно сопровождается некрозом окружающей поджелудочную железу жировой ткани [6-8]. По определению, панкреонекроз представляет тяжелую форму острого панкреатита [6]. Некроз имел место в 20-30% из 185'000 вновь выявляемых ежегодно случаев острого панкреатита в США [9,10].

Распознавание панкреонекроза
Панкреонекроз может быть выявлен морфологически при операции или при вскрытии. Некроз поджелудочной железы

Заседание киевского общества анестезиологов

от 11.10.2000

Аудитория
хирургического корпуса
Центральной городской
клинической больницы
(ул.Шелковичная, 39/1), 17⁰⁰

Повестка дня

1. Анестезиологические особенности лечения острого панкреатита
Коллектив авторов
2. Обоснование целесообразности использования сандостатина и рациональной антибактериальной профилактики в интенсивной терапии некротического панкреатита
доц. М.В.Бондарь
(Главный анестезиолог ГУОЗ Киева)
3. Эволюция взглядов на хирургическое лечение больных с острым некротическим панкреатитом
Коллектив авторов
4. Сандостатин в лечении острых желудочно-кишечных кровотечений
профессор П.Д.Фомин
5. Отчет и выборы Правления

Этот выпуск бюллетеня «НЕ СПИ!» напечатан благодаря спонсорской помощи представительств в Украине фирм «Мерк Шарп и Доум», «Д-р Редди's Лабораториз», «Новаartis». Убедительно просим всех желающих активно участвовать в издании бюллетеня «НЕ СПИ!»

✉ Киев, 02222, а/я 152,
Д.В.Гуляеву
☎ (044) 530 54 89
✉ gulyayev@mail.kar.net

Электронную версию отдельного выпуска бюллетеня или конкретной статьи можно заказать по электронной почте:

✉ ne_spi@yahoo.com

Таблица 2. Важнейшие концепции в лечении острого панкреатита *

Распознавание клинически тяжелого острого панкреатита
Оценка по шкале Рэнсона ≥ 3 (критерии тяжести по Рэнсону: при поступлении – возраст старше 55 лет, лейкоцитоз $>16 \cdot 10^9$ /мл, глюкоза крови >200 мг% (11,1 ммоль/л), активность ЛДГ в сыворотке >350 МЕ/л, активность АсАТ в сыворотке >250 МЕ/л, в первые 48 часов – абсолютное снижение гематокрита $>10\%$, повышение азота мочевины крови >5 мг% (1,8 ммоль/л), кальций сыворотки <8 мг% (2 ммоль/л), артериальное $pO_2 <60$ мм рт.ст., дефицит оснований >4 ммоль/л, секвестрация жидкости >6 л)
Оценка по шкале APACHE II ≥ 8

Недостаточность органов

Обширный некроз поджелудочной железы (некроз более 30% ткани железы, выявленный при компьютерной томографии с контрастным усилением)

Лечение клинически тяжелого острого панкреатита в отделении интенсивной терапии

Поддерживающее лечение

Антибиотики при рентгенологически подтвержденном некрозе поджелудочной железы

Возможная целесообразность эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии при желчнокаменном панкреатите при наличии желтухи или холангита

Питательная поддержка (энтеральное кормление через назоэнтеральный зонд, заведенный за связку Трейца, при условии отсутствия выраженной кишечной непроходимости)

Выявление инфицированного некроза

Тонкоигольчатая аспирационная биопсия под контролем

компьютерной томографии или ультразвукографии

Санация при инфицированном некрозе

Оперативное лечение

Альтернативные методы санации (чрезкожные или эндоскопические) в отдельных лечебных учреждениях при наличии соответствующей квалификации

* ЛДГ – лактатдегидрогеназа; pO_2 – парциальное давление кислорода; АсАТ – аспартат-аминотрансфераза. Критерии Рэнсона и шкала APACHE II описаны Banks [5].

диагностируется рентгенологически на основании динамической компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием [7]. Поскольку при остром некротическом панкреатите нарушается микроциркуляция в поджелудочной железе, в пораженных участках железы не обнаруживается контрастного усиления (рис. 1) [11]. Отсутствие отмечаемого в норме контрастного усиления может быть выявлено лучше через несколько дней после первоначальных клинических проявлений. Компьютерная томография органов брюшной полости с контрастным усилением является золотым стандартом неинвазивной диагностики некроза поджелудочной железы, и ее точность превышает 90% при некрозе более 30% железы [7]. Наличие рентгенологически выявляемого некроза поджелудочной железы значительно повышает дальнейшую заболеваемость и смертность в связи с острым панкреатитом. В проспективном исследовании у 88 больных с острым панкреатитом была выполнена компьютерная томография брюшной полости с контрастным усилением [12]. У тех больных, у которых был выявлен панкреонекроз, дальнейшая заболеваемость (частота осложнений) составила 82%, а смертность 23%, тогда как среди больных без некроза заболеваемость составила 6%, а смертность 0%. Заболеваемость возрастала с увеличением доли некротизированной железы.

Общая смертность при тяжелом остром панкреатите составляет около 30% [10]. Отмечаются два пика смертности. Ранние смерти (в течение 1-2 недель после начала панкреатита) обусловлены мультисистемной недостаточностью органов вследствие высвобождения воспалительных медиаторов и цитокинов [1]. Поздние смерти являются результатом местной или системной инфекции. Пока некротический панкреатит остается стерильным, общая смертность составляет около 10%. Инфицирование некроза приводит к повышению смертности по крайней мере втрое [9]. В дополнение к этому, смертность более высока среди больных со стерильным некрозом и высокими оценками по шкалам тяжести

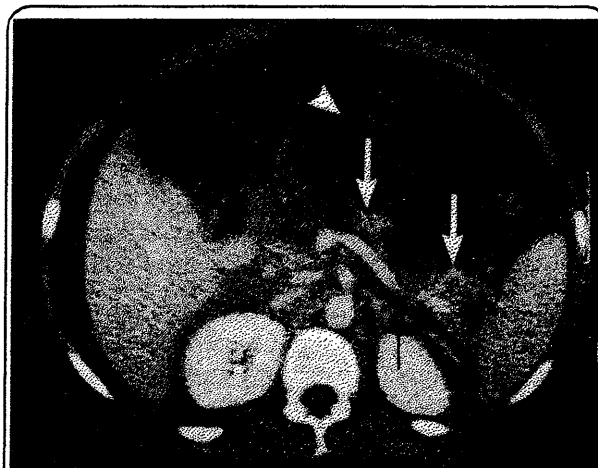


Рисунок 1. Некроз поджелудочной железы

Динамическая спиральная компьютерная томография органов брюшной полости с контрастным усилением в плоскости, проходящей через поджелудочную железу, выявляет очаговые низко-ослабляющие зоны некроза поджелудочной железы у больного с тяжелым острым желчнокаменным панкреатитом. Остаточная контрастно-усиленная ткань поджелудочной железы (белые стрелки) отмечается кпереди от селезеночной вены (черная стрелка). Скопление жидкости, проявляющееся низким ослаблением, простирается от области поджелудочной железы до поперечной кишки (показано стрелкой)

(Рэнсона или APACHE II) при наличии мультисистемной органной недостаточности, шока, почечной недостаточности [13].

Острый некротический панкреатит может привести к многочисленным системным или местным осложнениям. Системные осложнения подробно описаны [14] и включают острый респираторный дистресс синдром, острую почечную недостаточность, шок, коагулопатию, гипергликемию, гипокальциемию. Местные осложнения включают желудочно-кишечные кровотечения, инфицированные некрозы, некроз прилежащих отделов кишечника. К числу поздних осложнений, которые могут потребовать проведения лечения, относятся абсцессы и псевдокисты поджелудочной железы. Раннее лечение острого некротического панкреатита включает сочетание интенсивного медицинского ухода и предотвращения инфекции профилактическим назначением антибиотиков. Позднее лечение включает лечение местных инфекционных осложнений (инфекционные поражения поджелудочной железы) и агрессивное удаление некротических тканей. Инфицированный некроз развивается у 30-70% больных с острым некротическим панкреатитом и является причиной 80% смертельных исходов острого панкреатита [1,3]. Риск инфицированного некроза возрастает с увеличением объема некроза ткани поджелудочной железы и с увеличением времени от начала острого панкреатита, достигая пика через 3 недели [1,3].

Борьба с инфекцией

Ранние исследования применения антибиотиков у больных с острым панкреатитом не смогли показать существенного благоприятного действия, поскольку они включали больных как с интестинальным отечным острым панкреатитом, так и больных с острым некротическим панкреатитом [14]. Поскольку развитие инфицированного некроза значительно повышает смертность среди больных с острым некротическим панкреатитом [3], предотвращение инфекции имеет критическое значение. В экспериментальных моделях острого некротического панкреатита инфицирование поджелудочной железы развивалось главным образом в результате распространения бактерий из толстого кишечника [15]. Несколько исследований у животных показали снижение инфицирования поджелудочной железы и смертности при применении либо пероральных антибиотиков для селективной деконтаминации кишечника, либо внутривенных антибиотиков с высоким проникновением в ткань поджелудочной железы [15-17]. Аналогичным образом, исследования у людей показали благоприятное действие как системного применения антибиотиков, так и селективной деконтаминации кишечника [18-22]. В недавнем

проспективном исследовании частота Грам-отрицательного инфицирования поджелудочной железы и поздняя смертность (смертельные исходы позже чем через 2 недели после начала панкреатита) были существенно ниже у больных с некротическим панкреатитом, которым была выполнена селективная деконтаминация кишечника [19,20].

Поскольку антибиотики для селективной деконтаминации кишечника следует вводить как внутрь, так и ректально, этот режим предполагает существенные затраты времени медицинского персонала. Применение системных антибиотиков для предотвращения инфицирования поджелудочной железы представляется более практичным. Ранние проспективные исследования показали значительное снижение частоты инфицирования поджелудочной железы у больных, получавших внутривенно имипенем-циластатин, хотя снижения смертности показано не было [21]. Недавнее ретроспективное исследование больных с панкреонекрозом и тяжелым острым панкреатитом обнаружило значительное снижение частоты инфицирования поджелудочной железы, с тенденцией к снижению смертности, среди 75 больных, получавших внутривенно имипенем-циластатин, по сравнению с контрольной группой больных [22]. Теоретически, фторхинолоны должны обеспечивать отличную защиту против инфицирования некроза. Однако, в недавнем рандомизированном проспективном исследовании у больных, получавших пefлоксацин, частота инфицированного некроза была значительно выше, чем среди получавших имипенем (соответственно 34% и 10%) [23]. В настоящее время рекомендуется применение имипенема-циластатина внутривенно. Лечение должно быть начато сразу, как только поставлен диагноз острого некротического панкреатита, и продолжительность лечения должна быть не меньше 2-4 недель. Дифференцировать стерильный и инфицированный острый некротический панкреатит на основании клинических проявлений может быть трудно, поскольку в обоих случаях проявления включают лихорадку, лейкоцитоз, сильную боль в животе. И все же, важно различать эти состояния, поскольку среди больных с инфицированным острым некротическим панкреатитом при отсутствии лечения смертность достигает 100% [9]. Для определения бактериологического статуса поджелудочной железы может быть применена тонкоигльчатая аспирация поджелудочной железы и окружающих ее тканей под контролем компьютерной томографии (рис. 2) [24]. Этот метод аспирации безопасен и точен, его чувствительность составляет 96%, а специфичность 99%, и его применение рекомендовано у больных с острым некротическим панкреатитом при ухудшении клинического состояния или отсутствии улучшения, несмотря на агрессивную поддерживающую терапию [2]. Аспирационная биопсия под контролем ультразвукографии может иметь меньшую чувствительность и специфичность [25], но может быть выполнена «у постели больного». Контрольную аспирационную биопсию можно выполнять ежедневно, по клиническим показаниям.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
Первоначальные исследования применения неотложной ретроградной холангиопанкреатографии (выполненной в первые 72 часа после госпитализации) и билиарной сфинктеротомии у больных с острым желчнокаменным панкреатитом показали улучшение исхода только в группе больных с клинически тяжелым острым панкреатитом [26]. Улучшение связывали с устранением обструкции протока поджелудочной железы, вызванной камнем в общем желчно-панкреатическом канале Фатеровой ампулы. Более недавние исследования свидетельствуют, что улучшение исхода после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии и сфинктеротомии при желчнокаменном панкреатите скорее является результатом уменьшения тяжести билиарного сепсиса, а не отражает истинное улучшение в течении панкреатита [27,28].

При наличии повреждения протока поджелудочной железы, часто отмечаемого при остром некротическом панкреатите [29], теоретически возможно внедрение инфекции вследствие случайной панкреатографии при выполнении эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, что приводит к превращению острого некротического панкреатита из стерильного в инфицированный. Поэтому к выполнению эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии следует относиться рассудительно у больных с тяжелым острым желчнокаменным панкреатитом, и его следует оставить в резерве для больных, у которых на основании гипербилирубинемии и клиники холангита подозреваются

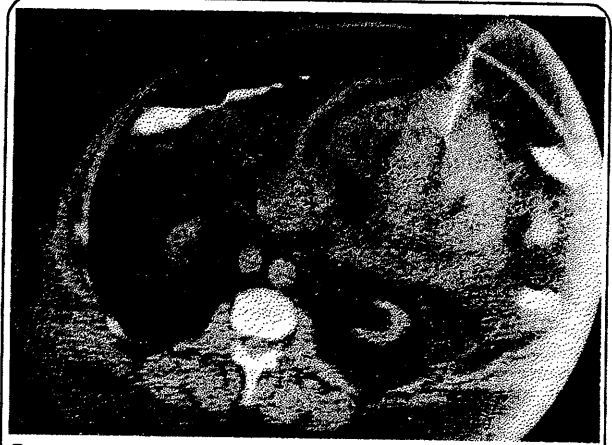


Рисунок 2. Обнаружение инфекции при панкреонекрозе
На компьютерной томограмме органов брюшной полости, выполненной без контрастирования, представлена тонкоигльчатая аспирационная биопсия некроза поджелудочной железы. У больного с тяжелым острым некротическим панкреатитом и с подозрением на инфицирование игла введена через низко-ослабляющее некротическое панкреатическое скопление. Аспират будет направлен на исследование мазка, окрашенного по Граму, посев и определение чувствительности выявленной флоры к антибиотикам.

обструкция желчевыводящих путей [30]. У этих больных может быть целесообразным скрининг на предмет выявления камней в общем желчном протоке магниторезонансной холангиографией или эндоскопической ультрасонографией.

Питательная поддержка

Для удовлетворения повышенных метаболических потребностей и обеспечения «покоя» поджелудочной железе у больных с острым некротическим панкреатитом часто применяют полное парентеральное питание через катетер в центральной вене. Однако, это не ускоряет разрешение острого панкреатита [31]. В двух недавних рандомизированных проспективных исследованиях больные с тяжелым острым панкреатитом получали либо полное парентеральное питание, либо энтеральное питание (через зонд, введенный через нос в тонкий кишечник за связку Трейтца под рентгенологическим контролем), начиная уже в первые 48 часов после начала заболевания [32,33]. Энтеральное питание было хорошо переносимо, не сопровождалось клиническими побочными эффектами, и значительно реже сопровождалось общими и инфекционными осложнениями. Стоимость полного парентерального питания значительно выше, чем стоимость энтерального питания [31]. За один день оно может быть дороже в 15 раз [33]. После энтерального питания значительно улучшались оценки по шкалам острой фазы и тяжести заболевания [33]. Представляется, что у больных острым некротическим панкреатитом при отсутствии кишечной непроходимости предпочтительно полное энтеральное питание, выполняемое через естественный зонд [31].

Вмешательства по поводу панкреонекроза

Мнения относительно оптимального времени и характера вмешательства у больных с острым некротическим панкреатитом противоречивы. Поскольку смертность при стерильном остром некротическом панкреатите составляет около 10%, и хирургические вмешательства не улучшают этот показатель, большинство авторов рекомендует применение у больных этой группы поддерживающего медицинского лечения [9]. В противоположность этому, инфицированный острый панкреатит при отсутствии вмешательства практически фатален [9]. Агрессивное хирургическое удаление некротический тканей поджелудочной железы (некрэктомиа) остается стандартом оказания помощи, если предпринято дренирование, и может потребоваться многократное обследование брюшной полости. Некрэктомиа должна быть выполнена вскоре после подтверждения инфицированного некроза.

Благоприятное действие оперативного вмешательства у больных с мультисистемной недостаточностью органов и стерильным некрозом остается недоказанным, эту ситуацию часто называют в качестве показания к хирургическому удалению некротических

тканей [34]. В дополнение к этому, выживание тем лучше, чем на более продолжительное время может быть отложено хирургическое вмешательство [35], возможно – благодаря более четкой демаркации между жизнеспособной и некротической тканью во время операции. Роль отсроченной некрэктомии (после разрешения мультисистемной органной недостаточности) у больных со стерильным острым некротическим панкреатитом также остается спорной. Некоторые исследователи считают целесообразным удаление некротических тканей у больных, у которых системное заболевание сохраняется на протяжении 4-6 недель после начала острого панкреатита и проявляется лихорадкой, потерей массы тела, непрекращающейся болью в животе, неспособностью есть, отсутствием положительной динамики [2,36,37]. Другие полагают, что если некроз остается стерильным, необходимости в отсроченной некрэктомии нет [38].

Хирургическая санация

Хирургические методы лечения некроза довольно разнообразны. Три основных вида хирургической санации: обычное дренирование, открытые или полукрытые методы, закрытые методы. Обычное дренирование включает некрэктомию с постановкой обычных хирургических дренажей и повторными операциями по мере необходимости (при наличии лихорадки, лейкоцитоза, или отсутствии улучшения по данным визуализационных исследований). Открытое или полукрытое лечение включает некрэктомию и либо плановые повторные лапаротомии, либо открытое тампонирование, оставляющее рану в брюшной полости открытой для частой смены повязок. Закрытое лечение включает некрэктомию с обильным интраоперационным промыванием ложа поджелудочной железы. Рана в брюшной полости зашивается с дренажами крупного калибра для проведения постоянного послеоперационного лаважа сальниковой сумки большими объемами. Большинство хирургов отказались от лечебного подхода с обычным дренированием, поскольку при неадекватном удалении некротических тканей они остаются или становятся инфицированными, в результате чего смертность составляет около 40% [3].

При всех вмешательствах кроме закрытых обычно необходимы многократные операции для удаления некротических тканей поджелудочной железы и окружающих ее тканей [3]. Оставление брюшной полости открытой устраняет необходимость в повторных лапаромиях; тампоны могут быть заменены в отделении интенсивной терапии. Повторная санация и манипуляции с органами брюшной полости при открытых и полукрытых методиках обуславливают высокую частоту послеоперационных местных осложнений, таких как свищи поджелудочной железы, осложнения со стороны тонкого и толстого кишечника, кровотечения их ложа поджелудочной железы. Свищи поджелудочной железы или желудочно-кишечного тракта развиваются после хирургической некрэктомии с частотой до 41%, и часто вынуждают к повторным оперативным вмешательствам с целью их закрытия [37,39]. Смертность при открытых или закрытых методах санации составляет около 20% [3].

Альтернативные методы санации

Недавно были описаны альтернативные методы удаления некротических тканей поджелудочной железы, но их применение требует определенной квалификации. Точная роль этих методов в лечении больных с некротическим панкреатитом будет установлена лучше по мере появления новых данных.

Чрезкожное лечение (инвазивная рентгенология)

В одном исследовании было описано успешное лечение инфицированного некротического панкреатита при интенсивном орошении и дренировании через поставленные чрезкожно катетеры крупного калибра диаметром до 28 Fr [40]. Эти катетеры были установлены в панкреатические скопления 34 больных с некротическим панкреатитом и не поддающимся медикаментозному лечению сепсисом в среднем на 9 день после госпитализации. Каждому больному катетеры были установлены в среднем в трех местах, и потребовалось в среднем 4 смены катетеров для удаления некротического материала [40]. Оперативных вмешательств на поджелудочной железе удалось полностью избежать у 16 больных (47%). У 9 больных достигнут контроль над течением сепсиса, и позже были выполнены плановые операции для устранения внешних свищей поджелудочной железы, появление которых было связано с постановкой катетеров. Девять больных нуждались в

немедленной операции при безуспешности чрезкожного лечения. Четыре из 34 больных (12%) умерли. У многих из 34 больных имела место мультисистемная органная недостаточность.

Более недавно отобранным гемодинамически стабильным больным с инфицированным некрозом были выполнены вмешательства агрессивной чрезкожной катетерной санации [41]. При использовании катетеров большого калибра, орошения большими объемами, и «корзинчатых» устройств для удаления камней плотные продукты распада некротизированной поджелудочной железы были успешно удалены (в среднем каждому больному проведено по 17 санаций) у 20 больных, и в последующем у них наступило полное разрешение некроза без необходимости в операции [41]. Эти больные подверглись вмешательству в среднем через 3,5 недели после начала панкреатита (пределы 1-13 недель) [Echenique AM – в личном общении].

Эндоскопическое лечение

Недавно сообщалось об успешном эндоскопическом дренировании стерильного или инфицированного материала некроза поджелудочной железы в среднем через 6,9 недели после начала тяжелого острого некротического панкреатита [42]. Несколько чрезжелудочных или чрездуоденальных дренирующих катетеров внутренним диаметром 10 Fr и назопанкреатических ирригационных трубок диаметром 7 Fr были установлены эндоскопическим способом в забрюшинное пространство через каналы, расширенные до 15 мм. При таком методе плотные продукты распада протекают вокруг катетеров в трансэнтерический тракт. Полное разрешение некроза без необходимости в операции было достигнуто у 25 из 31 больного (81%) с этой формой позднего или «организованного» панкреонекроза, определенного как инкапсулирование некротической ткани поджелудочной железы, жидкости и перипанкреатической ткани [43]. В этой группе больных потребность в операции возникла чаще по поводу острых осложнений эндоскопического вмешательства (перфорация или кровотечение), чем в связи с неэффективностью дренирования. Один больной умер вследствие кровотечения, не связанного с эндоскопическим вмешательством. В небольшом числе случаев потребовались дополнительные чрезкожные дренажи для дренирования периферических некрозов (снаружи тела поджелудочной железы).

В заключение, подходы к дренированию у больных с панкреонекрозом расширяются. Опыт применения новых нехирургических методов дренирования ограничен, и междисциплинарных сравнительных данных нет. Для принятия решения относительно времени вмешательства и типа вмешательства в этих сложных случаях следует принять во внимание степень опытности хирурга, хирурга-эндоскописта и хирурга-рентгенолога. Нехирургическое дренирование панкреонекроза – выполняется ли оно в первые недели или через месяц и позже, должно проводиться только опытным хирургом-эндоскопистом или хирургом-рентгенологом, знакомым с возможными осложнениями и временем, необходимым для успешного дренирования поджелудочной железы. Неправильно дренированный стерильный некроз может привести к развитию жизнеугрожающего инфицированного некроза. Полезно применение командного подхода к планированию вмешательства на поджелудочной железе, поскольку у некоторых больных возможно достижение благоприятного эффекта при применении сочетания методов. Решение о вмешательстве должно основываться на наличии инфицированного некроза или, в случаях стерильного некроза – на наличии тяжелых клинических симптомов, таких как обструкция выхода из желудка, некупируемая боль в животе, или отсутствие положительной динамики в состоянии [2,36].

Долгосрочные последствия

Несмотря на высокую стоимость оказания помощи больными с острым некротическим панкреатитом, средний уровень исходов качества жизни в течение двух лет после лечения аналогичен таковому после аортокоронарного шунтирования [44]. Долгосрочные клинические эндокринные и экзокринные последствия острого некротического панкреатита зависят от нескольких факторов, в частности от тяжести некроза, причины (алкогольный или неалкогольный), продолжает ли больной принимать алкоголь, и от степени хирургической очистки поджелудочной железы [45,46]. Сложные исследования экзокринной функции показали наличие функциональной недостаточности у большинства больных на протяжении до двух лет после тяжелого

острого панкреатита [47]. Применение ферментов поджелудочной железы должно ограничиваться больными с симптомами стеатореи и потери массы вследствие мальабсорбции жира. Хотя легкая непереносимость глюкозы отмечается часто, явный сахарный диабет встречается редко [48]. Выполнение панкреатографии в отсроченном периоде часто обнаруживает обструктивные аномалии протока поджелудочной железы, которые могут быть ответственны за сохраняющиеся симптомы боли в животе или острого рецидивирующего панкреатита [49].

Перспективные направления лечения

Фактор активации тромбоцитов – провоспалительный цитокин – принимает участие в патофизиологии системной органной недостаточности при тяжелом остром панкреатите. Антагонисты фактора активации тромбоцитов существенно уменьшают воспалительные явления и улучшают выживание животных в эксперименте [50]. В недавнем исследовании у больных с тяжелым острым панкреатитом, получавших антагонист фактора активации тромбоцитов, отмечено значительное снижение частоты развития недостаточности органов в течение 72 часов [51]. Последующее сообщение о результатах более крупного исследования тех же авторов показало значительное снижение смертности среди больных, получавших антагонист фактора активации тромбоцитов в течение 48 часов после появления симптомов [52]. Продолжаются исследования с целью установления роли препаратов этого типа в клинической практике.

Заключения

Некроз поджелудочной железы становится все более распознаваемым благодаря настороженности врачей и улучшению методов рентгенологической визуализации. Важно выявление некроза поджелудочной железы, поскольку обусловленные панкреатитом заболеваемость и смертность значительно возрастают при наличии некроза. Агрессивная терапевтическое лечение с применением антибиотиков является основой лечения, тогда как применение оперативного лечения и других подходов к санации поджелудочной железы ограничивается больными с инфицированным некрозом.

Список литературы

- Beger HG, Rau B, Mayer J, Pralle U. Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg* 1997; 21: 130-5.
- Tenner S, Banks PA. Acute pancreatitis: nonsurgical management. *World J Surg* 1997; 21: 143-8.
- Rau B, Uhl W, Buchler MW, Beger HG. Surgical treatment of infected necrosis. *World J Surg* 1997; 21: 155-61.
- Foitzik T, Klar E, Buhr HJ, Herfarth C. Improved survival in acute necrotizing pancreatitis despite limiting the indications for surgical debridement. *Eur J Surg* 1995; 161: 187-92.
- Banks PA. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 377-86.
- Bradley EL III. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993; 128: 586-90.
- Balthazar EJ, Freeny PC, vanSonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology* 1994; 193: 297-306.
- Banks PA. Acute pancreatitis: medical and surgical management. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: Suppl: S78-S85.
- Idem. Infected necrosis: morbidity and therapeutic consequences. *Hepatogastroenterology* 1991; 38: 116-9.
- Imrie CW. Underdiagnosis of acute pancreatitis. *Adv Acute Pancreatitis* 1997; 1: 3-5.
- Nuutinen P, Kivisaari L, Schroder T. Contrast-enhanced computed tomography and microangiography of the pancreas in acute human hemorrhagic/necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 1988; 3: 53-60.
- Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174: 331-6.
- Karimani I, Porter KA, Langevin RE, Banks PA. Prognostic factors in sterile pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1636-40.
- Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1198-210.
- Marotta F, Geng TC, Wu CC, Barbi G. Bacterial translocation in the course of acute pancreatitis: beneficial role of nonabsorbable antibiotics and lactitol enemas. *Digestion* 1996; 57: 446-52.
- Foitzik T, Fernandez-del Castillo C, Ferraro MJ, Mithofer K, Ratner DW, Warsaw AL. Pathogenesis and prevention of early pancreatic infection in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 1995; 222: 179-85.
- Mithofer K, Fernandez-del Castillo C, Ferraro MJ, Lewandowski K, Ratner DW, Warsaw AL. Antibiotic treatment improves survival in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 232-40.
- Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P, et al. Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. *Lancet* 1995; 346: 663-7.
- Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995; 222: 57-65.
- Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA. Differential prognosis of gram-negative versus gram-positive infected and sterile pancreatic necrosis: results of a randomized trial in patients with severe acute pancreatitis treated with adjuvant selective decontamination. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 811-6.
- Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A randomized multi-center clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 480-3.
- Ho HS, Frey CF. The role of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Arch Surg* 1997; 132: 487-93.
- Bassi C, Falconi M, Talamini G, et al. Controlled clinical trial of pefloxacin versus imipenem in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1998; 115: 1513-7.
- Gerzof SG, Banks PA, Robbins AH, et al. Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration. *Gastroenterology* 1987; 93: 1315-20.
- Rau B, Pralle U, Mayer JM, Beger HG. Role of ultrasonographically guided fine-needle aspiration cytology in diagnosis of infected pancreatic necrosis. *Br J Surg* 1998; 85: 179-84.
- Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988; 2: 979-83.
- Fan S-T, Lai ECS, Mok FFT, Lo C-M, Zheng S-S, Wong J. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993; 328: 228-32.
- Folsch UR, Nitsche R, Ludtke R, Hilgers RA, Creutzfeldt W, German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 237-42.
- Neoptolemos JP, London NJ, Carr-Locke DL. Assessment of main pancreatic duct integrity by endoscopic retrograde pancreatography in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993; 80: 94-9.
- Baillie J. Treatment of acute biliary pancreatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 286-7.
- McClave SA, Snider H, Owens N, Sexton LK. Clinical nutrition in pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2035-44.
- Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1997; 84: 1665-9.
- Windsor AC, Kanwar S, Li AG, et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and impresses disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42: 431-5.
- Rau B, Pralle U, Uhl W, Schoenberg MH, Beger HG. Management of sterile necrosis in instances of severe acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 219-88.
- Mier J, Leon EL, Castillo A, Robledo F, Blanco R. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1997; 173: 71-5.
- Rattner DW, Legemate DA, Lee MJ, Mueller PR, Warsaw AL. Early surgical debridement of symptomatic pancreatic necrosis is beneficial irrespective of infection. *Am J Surg* 1992; 163: 105-10.
- Ho HS, Frey CF. Gastrointestinal and pancreatic complications associated with severe pancreatitis. *Arch Surg* 1995; 130: 817-23.
- Bradley EL III. Surgical indications and techniques in necrotizing pancreatitis. In: Bradley EL III, ed. *Acute pancreatitis: diagnosis and therapy*. New York: Raven Press, 1994: 105-17.
- Tsiotos GG, Smith CD, Sarr MG. Incidence and management of pancreatic and enteric fistulas after surgical management of severe necrotizing pancreatitis. *Arch Surg* 1995; 130: 48-52.
- Freeny PC, Hauptmann B, Althaus SJ, Traverso LW, Sinanan M. Percutaneous CT-guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis: techniques and results. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 969-75.
- Echenique AM, Sleeman D, Yrizarry J, et al. Percutaneous catheter-directed debridement of infected pancreatic necrosis: results in 20 patients. *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9: 565-71.
- Baron TH, Thaggard WG, Morgan DE, Stanley RJ. Endoscopic therapy for organized pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 1996; 111: 755-64.
- Baron TH, Morgan DE. Organized pancreatic necrosis: definition, diagnosis, and management. *Gastroenterol Int* 1997; 10: 167-78.
- Fenton-Lee D, Imrie CW. Pancreatic necrosis: assessment of outcome related to quality of life and cost of management. *Br J Surg* 1993; 80: 1579-82.
- Fernandez-Cruz L, Navarro S, Castells A, Saenz A. Late outcome after acute pancreatitis: functional impairment and gastrointestinal tract complications. *World J Surg* 1997; 21: 169-72.
- Nordback IH, Auvinen OA. Long-term results after pancreas resection for acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 1985; 72: 687-9.
- Bozkurt T, Maroske D, Adler G. Exocrine pancreatic function after recovery from necrotizing pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1995; 42: 55-8.
- Angelini G, Pederzoli P, Caliri S, et al. Long-term outcome of acute necrohemorrhagic pancreatitis: a 4-year follow-up. *Digestion* 1984; 30: 131-7.
- Angelini G, Cavallini G, Pederzoli P, et al. Long-term outcome of acute pancreatitis: a prospective study with 118 patients. *Digestion* 1993; 54: 143-7.
- Dabrowski A, Gabrylewicz A, Chyczewski L. The effect of platelet activating factor antagonist (BN 52021) on acute experimental pancreatitis with reference to multiorgan oxidative stress. *Int J Pancreatol* 1995; 17: 173-80.
- Kingsnorth AN, Galloway SW, Formela LJ. Randomized, double-blind phase II trial of Lexipafant, a platelet-activating factor antagonist, in human acute pancreatitis. *Br J Surg* 1995; 82: 1414-20.
- Kingsnorth AN. Early treatment with Lexipafant, a platelet-activating factor antagonist, reduces mortality in acute pancreatitis: a double blind, randomized, placebo controlled study. *Gastroenterology* 1997; 112: Suppl: A453. abstract.

АЛГОРИТМЫ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ И ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

А.В. Охлобыстин, к.м.н.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней 1-го лечебного факультета ММА им. И.М.Сеченова (зав. - акад. РАМН, проф. В.Т.Ивашкин)

Русский медицинский журнал, т. 7, №6

Острый панкреатит

Острый панкреатит - острое воспаление поджелудочной железы, проявляющееся болями в верхней половине живота и повышением уровня панкреатических ферментов в крови и моче, при котором клинические и гистологические изменения полностью разрешаются после прекращения действия этиологического фактора.

Главными целями терапии при остром панкреатите являются предотвращение системных осложнений заболевания, некроза поджелудочной железы и предупреждение инфицирования при развитии некроза.

Основными системными осложнениями острого панкреатита являются дыхательная и почечная недостаточности, гипотензия. Лечение системных осложнений в значительной степени основано на элиминации медиаторов воспаления, в частности активированных панкреатических ферментов:

- Подавление панкреатической секреции ферментов (H₂- блокаторы, ингибиторы протонной помпы, холиноблокаторы, глюкагон, кальцитонин, 5-фторурацил, соматостатин и его аналог октреотид).
- Удаление медиаторов воспаления из кровообращения. Ингибиторы протеаз, (например, аprotинин и габексат) не оказывают эффекта. Ожидается действенность новых препаратов, способных оказывать влияние на цитокины, лизосомальные гидролазы, активные соединения кислорода.
- Перитонеальный лаваж.

Удаление камней общего желчного протока также позволяет сократить риск системных осложнений. Показано выполнение ЭРХПГ в первые 2-3 дня после госпитализации больного с билиарным панкреатитом и признаками билиарного сепсиса или органной недостаточности.

Предотвратить возникновение некроза поджелудочной железы позволяет активная инфузионная терапия.

Инфицирование участков некроза связано с перемещением бактерий из толстой кишки. В 75% случаев возникает инфекция *Escherichia coli*, *Klebsiella* и других грамотрицательных бактерий, в 20% - *Staphylococcus* и *Streptococcus sp.* Эффективность антибиотиков для профилактики инфекции в настоящее время окончательно не установлена. Тем не менее рекомендуется использовать антибиотики у больных с некрозом поджелудочной железы с развившейся органной недостаточностью, у которых высок риск развития инфекции. В наибольшей степени проникают в ткань поджелудочной железы имипенем, офлоксацин и ципрофлоксацин.

Лечение больных острым панкреатитом должно быть дифференцировано в зависимости от тяжести течения заболевания (Схема 1). Наибольшее значение для оценки тяжести острого панкреатита имеют критерии Рэнсона (Таблица 1) и APACHE-II (Схема 2).

Лечение острого панкреатита легкого течения

Течение острого панкреатита считается легким, если определяются благоприятные прогностические признаки и отсутствуют системные осложнения. Лечение заключается в проведении поддерживающей терапии. Необходимо осуществлять адекватную компенсацию потерь циркулирующей жидкости в результате рвоты и диареи. Возникновение гиповолемии может привести к трансформации заболевания в некротизирующий панкреатит. Для купирования боли можно использовать наркотические анальгетики (меперидин 50 - 100 мг внутримышечно каждые 3 - 4 ч или гидроморфон), включая морфин. При развитии инфекции дыхательной системы, желчевыводящих или мочевых путей проводится соответствующая антибактериальная

терапия. Прием пищи возобновляют на 3-7-й день пребывания в больнице после исчезновения резистентности живота, значительного стихания болей, при восстановлении перистальтических шумов и появлении у больного чувства голода. Желательно начинать с дробного приема пищи, состоящей прежде всего из углеводов, которые в меньшей степени, чем жиры и белки, стимулируют секрецию поджелудочной железы.

Таблица 1. Критерии тяжести острого панкреатита по Рэнсону

Показатель	Панкреатит	
	Алкогольный	Билиарный
При поступлении:		
- возраст больного, лет	> 55	> 70
- лейкоцитоз, /мм ³	> 16,000	> 18,000
- глюкоза сыворотки, мг %	> 200	> 220
- ЛДГ сыворотки, МЕ	> 700	> 400
- АСТ сыворотки, МЕ	> 250	> 250
В течение первых 48 ч:		
- снижение гематокрита, %	> 10	> 10
- повышение азота сыворотки, мг %	> 5	> 2
- уровень кальция, мг %	< 8	< 8
- рО ₂ артериальной крови, мм рт.ст.	< 60	-
- дефицит оснований, мэкв/л	> 4	> 5
- расчетная потеря (секвестрация) жидкости, л	> 6	> 4

Таблица 2. Шкала комы Глазго (GCS)

Учитывается одно значение в каждой категории

Словесная реакция	ориентирован	5
	заторможен	4
	ответ не попад	3
	невнятные звуки	2
	ответа нет	1
Двигательная реакция	выполняет команды	5
	указывает локализацию боли	4
	стигательная реакция на боль	3
	подкорковые движения	2
	разгибательная реакция на боль	1
Реакция глаз	спонтанная	4
	на голос	3
	на боль	2
	нет	1
Суммарный показатель GCS:		

Схема 1. Признаки тяжелого течения острого панкреатита

Органная недостаточность и/или

Местные осложнения

- некроз
- абсцесс
- псевдокиста

Неблагоприятные ранние прогностические критерии

- ≥3 показателей шкалы Рэнсона
- ≥8 показателей шкалы APACHE-II

Признаки органной недостаточности:

Шок: систолическое АД < 90 мм рт.ст.

Легочная недостаточность: РаО₂ < 60 мм рт.ст.

Почечная недостаточность: креатинин > 2 мг%

Кровотечение из желудочно-кишечного тракта > 500 мл/сут

Схема 2. Критерии тяжести острого панкреатита APACHE-II

А. Показатель острых физиологических нарушений

	выше нормы					ниже нормы			
Физиологические показатели	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
1. Ректальная температура, °C	>41	39 - 40,9		38,5 - 38,9	36 - 38,4	34 - 35,9	32 - 33,9	30 - 31,9	< 29,9
2. Среднее АД, мм рт.ст.	>160	130-159	110-129		70-109		50-69		<49
3. ЧСС	>180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39
4. Частота дыхания (независимо от вентиляции)	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
5. Оксигенация A-aDO ₂ или PaO ₂ (мм рт.ст.)									
а) FIO ₂ < 0,5 значение A-aDO ₂	>500	350-499	200-349		<200				
б) FIO ₂ < 0,5 только PaO ₂					PO ₂ >70	PO ₂ 61-70		PO ₂ 55-60	PO ₂ <55
6. pH артериальной крови	>7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
7. Na ⁺ сыворотки, ммоль/л	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
8. K ⁺ сыворотки, ммоль/л	>7	6-69		55-59	35-54	3-34	25-29		<25
9. Креатинин сыворотки, мг% (Удвоить значение для острой почечной недостаточности)	>3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
10. Гематокрит, %	>60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
11. Лейкоциты, в мм ³	>40		20-39,9	15-199	3-149		1-29		<1
12. Показатель шкалы комы Глазго (GCS) Показатель = 15 минус значение GCS (см. табл. 2)									
A. Суммарный показатель острых физиологических изменений (APS). Сумма значений 12 показателей больного									
HCO ₃ сыворотки (в венозной крови, ммоль/л) (Не рекомендуется; используется только при отсутствии газов артериальной крови)	>52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	<15

Примечание: FIO₂ - содержание кислорода во вдыхаемом воздухе; A-aDO₂ - альвеолярно-артериальное различие парциального напряжения кислорода.

В. Возрастной показатель

Возраст, лет	баллы
< 44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
> 75	6

С. Показатель хронических заболеваний

Если в анамнезе у больного имеются данные о тяжелых нарушениях функций внутренних органов или нарушениях иммунитета, его состояние оценивают следующим образом:

а) пациент, которому оперативное вмешательство не было выполнено или после экстренной операции, - 5 баллов;

б) пациент после проведения плановой операции - 2 балла.

Необходимы доказательства наличия нарушений функций внутренних органов или иммунодефицита до поступления в клинику согласно следующим критериям:

Печень: морфологически доказанный цирроз печени; верифицированная печеночная гипертензия, эпизоды кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, связанные с портальной гипертензией; предшествующие эпизоды печеночной недостаточности; энцефалопатии; комы.

Сердечно-сосудистая система: Стенокардия IV функционального класса согласно Нью-Йоркской классификации.

Дыхательная система: Хронические рестриктивные, обструктивные или сосудистые заболевания легких, приводящие к значительному ограничению физической нагрузки (например, невозможность подниматься по лестнице или обслуживать себя); доказанная хроническая гипоксия, гиперкапния, вторичная полицитемия, тяжелая легочная гипертензия (> 40 мм рт.ст.), зависимость от искусственной вентиляции легких.

Почки: Повторные процедуры гемодиализа в течение длительного времени.

Иммунодефицит: больному проводят терапию, снижающую сопротивляемость организма инфекциям (иммуносупрессивные препараты, химиотерапия, облучение, длительная терапия стероидами или высокие дозы), или у пациента имеется тяжелое заболевание, снижающее сопротивляемость организма инфекциям (например, лейкопения, лимфома, СПИД).

Показатель APACHE-II: сумма баллов А + В + С

А. Суммарный показатель острых физиологических изменений (APS)

В. Возрастной показатель

С. Показатель хронических заболеваний

Итоговый показатель APACHE-II

Медикаментозное лечение тяжелого панкреатита

У больных с тяжелым панкреатитом гораздо выше риск развития некротизирующего панкреатита, что можно установить посредством проведения КТ с введением контрастного вещества. При неблагоприятном прогнозе и появлении признаков органной недостаточности больного необходимо перевести в блок интенсивной терапии для совместного наблюдения бригадой гастроэнтерологов, пульмонологов, хирургов и рентгенологов.

Для поддержания нормального объема циркулирующей жидкости в первые несколько дней необходимо переливать 5-6 л жидкости, иногда - до 10 л. При тяжелом состоянии больного использование катетера Сван-Ганза позволяет оценить адекватность инфузионной терапии и избежать развития застойной сердечной недостаточности. Снижение уровня альбумина сыворотки крови ниже 2 г/л делает необходимым переливание коллоидных растворов. Оптимальное кровообращение в поджелудочной железе поддерживается при гемокрите 30%, снижение этого показателя ниже 25% требует переливания эритроцитарной массы. Если, несмотря на проведение инфузионной терапии, сохраняется низкое АД, показано введение допамина. При остром панкреатите следует избегать применения сосудосуживающих препаратов.

Нарушение функции почек, связанное с гиповолемией, устраняют интенсивной инфузионной терапией. Развитие острого тубулярного некроза требует проведения перитонеального диализа или гемодиализа.

Необходим мониторинг за уровнем насыщения крови кислородом, при снижении его (менее 90%) требуется определение артериальных газов. Если ингаляция кислорода не устраняет гипоксемию, выполняют интубацию трахеи и переводят больного на вспомогательную вентиляцию легких. Тяжелая одышка и прогрессирующая гипоксемия, возникшие у больного на 2-7-й день заболевания, могут свидетельствовать о развитии наиболее тяжелого осложнения острого панкреатита со стороны дыхательной системы - дыхательного дистресс-синдрома взрослых. В этом случае при

рентгенологическом исследовании наблюдается появление инфильтратов в нескольких долях легких. Больному необходимо провести интубацию трахеи и начать вентиляцию легких с созданием положительного давления в конце выдоха.

Для купирования боли внутривенно вводят наркотические анальгетики (морфин и гидроморфин) каждые 2-3 ч.

Системные осложнения можно сократить проведением перитонеального лаважа в первые 2-3 дня после начала заболевания.

Инфицированный некроз развивается в первые 2 нед заболевания у 50% больных. Подтвердить это осложнение можно с помощью чрескожной аспирации содержимого некротического очага под контролем КТ или УЗИ с последующей окраской по Граму и бактериологическим исследованием. При обнаружении инфекции необходимо начать антибактериальную терапию и провести хирургическую санацию очага.

Больные с тяжелым панкреатитом могут быть не в состоянии принимать пищу до 3-6 нед. Это требует проведения полного парентерального питания. Не следует исключать из инфузионной терапии жировые эмульсии, если только уровень липидов сыворотки не превышает 500 мг%.

Хронический панкреатит

Хроническим считается панкреатит, при котором морфологические изменения поджелудочной железы сохраняются после прекращения воздействия этиологического агента. Основными проявлениями хронического панкреатита являются постоянная боль в животе и постоянное снижение функции поджелудочной железы.

Терапия проводится по нескольким направлениям: отказ от употребления алкоголя; соблюдение диеты с низким содержанием жира (до 50 - 75 г/сут) и частым приемом небольших количеств пищи; купирование боли; ферментная заместительная терапия, борьба с витаминной недостаточностью; лечение эндокринных нарушений.

Схема 3. Тактика ведения больного острым панкреатитом [10]

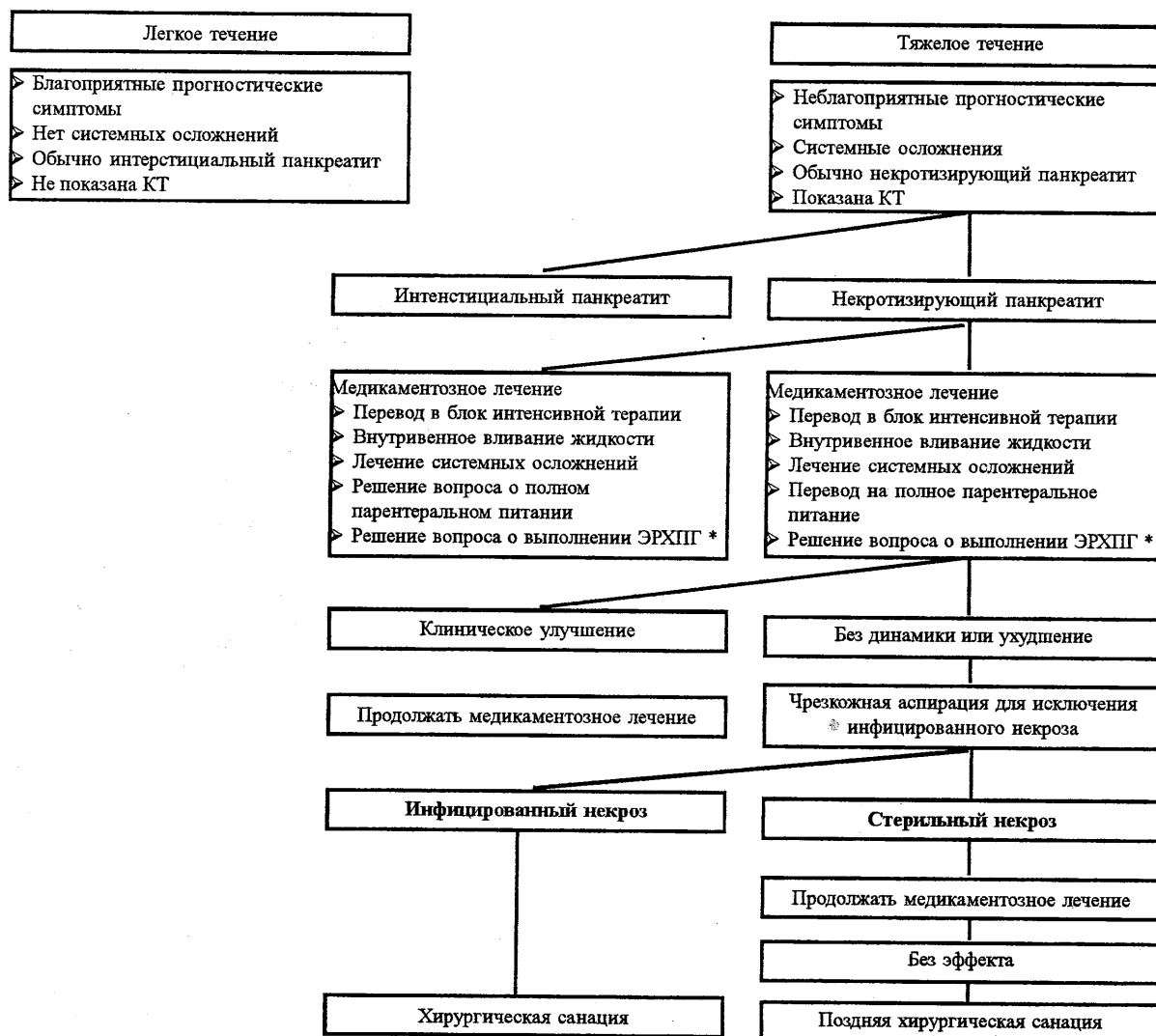
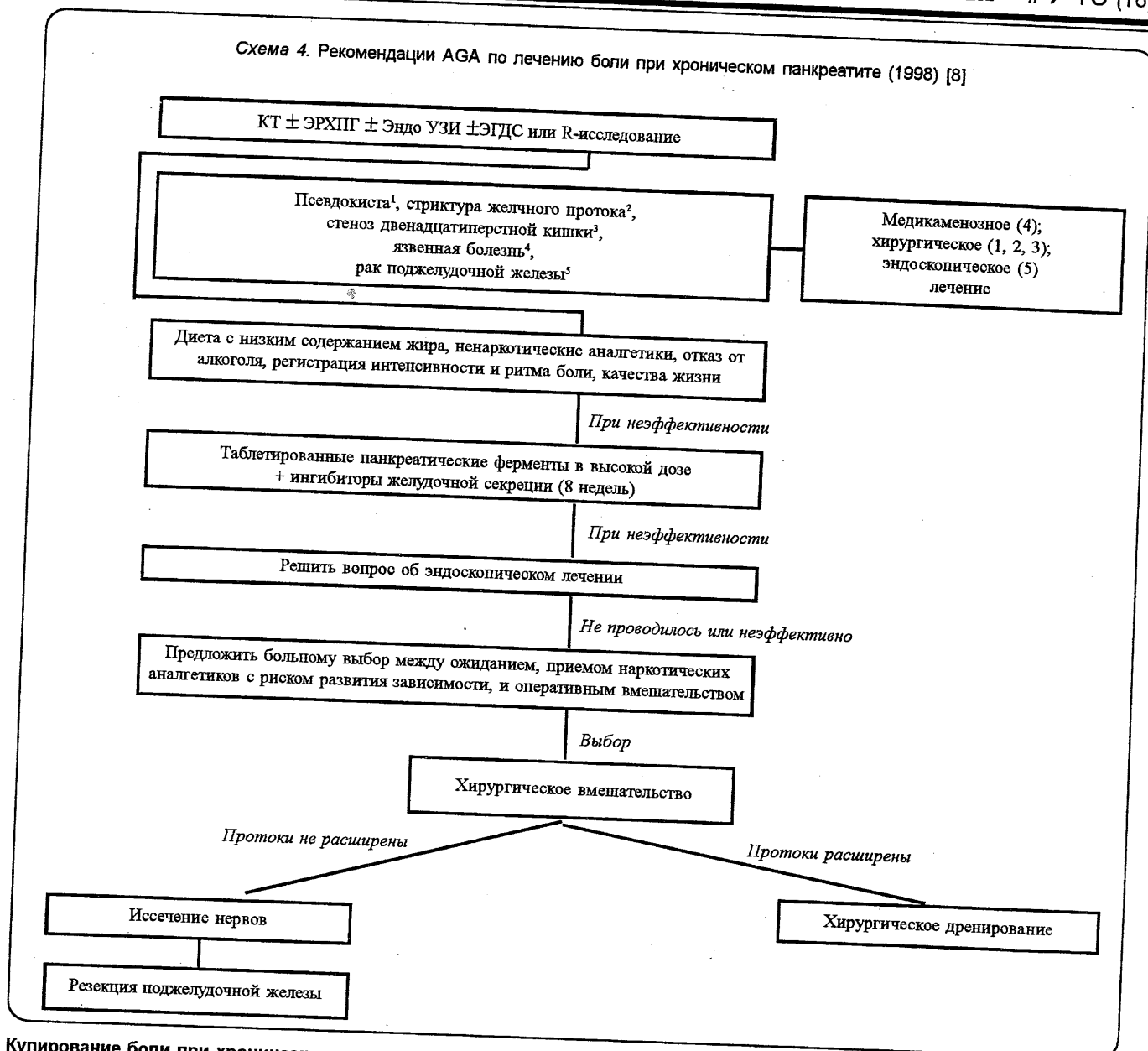


Схема 4. Рекомендации AGA по лечению боли при хроническом панкреатите (1998) [8]

**Купирование боли при хроническом панкреатите**

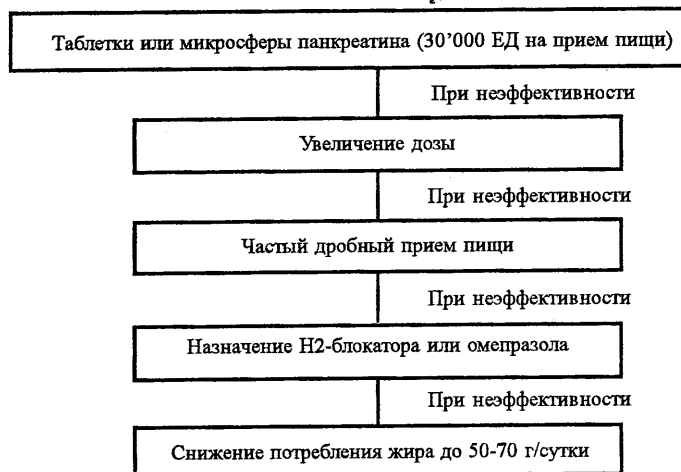
Из всех симптомов хронического панкреатита сложнее всего устранить боль. Выраженность болей в животе у разных больных варьирует в значительной степени: от полного отсутствия до постоянной нестерпимой боли, которая приводит к частым госпитализациям и инвалидизации пациента.

Основные методы купирования боли при хроническом панкреатите:

- *Анальгетики
 - *Подавление воспаления ткани поджелудочной железы
 - *Прекращение приема алкоголя
 - *Воздействие на иннервацию
- медикаментозное (амитриптилин, доксепин)
- чрескожная электрическая стимуляция нервов
- оперативное (двустороннее пересечение внутренностных нервов, интраплевральная анальгезия, блокада чревного сплетения введением алкоголя, стероидов)
- *Антиоксиданты, аллопуринол
- *Снижение интрапанкреатического давления
- подавление секреции
 - омепразол, H₂-блокаторы
 - панкреатические ферменты
 - соматостатин
- устранение обструкций
 - стенты
 - удаление камней
 - хирургическое лечение

Боль при хроническом панкреатите имеет разнообразное происхождение: она может быть связана с нарушением оттока панкреатического сока, увеличением объема секреции поджелудочной железы, ишемией органа, воспалением перипанкреатической клетчатки, изменением нервных окончаний, сдавлением окружающих органов (желчных протоков, двенадцатиперстной кишки). В связи с этим первым шагом при ведении такого пациента является тщательное обследование (ЭГДС, рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки, компьютерная томография, эндоскопическое ультразвуковое исследование), которое может выявить некоторые осложнения панкреатита, например, псевдокисты, стриктуры желчных протоков или заболевания, часто сочетающиеся с хроническим панкреатитом (Схема 4). После предварительного обследования следует назначить высокую дозу панкреатических ферментов в таблетированной форме в сочетании с H₂-блокатором или ингибитором протонной помпы. Следующим этапом является выбор между продолжительным приемом наркотических анальгетиков или инвазивным лечением. Большие перспективы имеет эндоскопическое лечение: сфинктеротомия, литотрипсия, установление стентов (при стриктуре главного панкреатического протока). Хирургическое лечение (латеральная панкреатикоеюностомия, резекция головки поджелудочной железы) у некоторых больных приносит стойкое облегчение боли, однако не менее чем у 20 - 40% пациентов не удается достичь положительного эффекта. Альтернативой резекции поджелудочной железы у больных с нормальным диаметром протоков является пересечение нервных стволов при торакокопии.

Схема 5. Терапевтический алгоритм при лечении внешнесекреторной панкреатической недостаточности



Лечение внешнесекреторной панкреатической недостаточности

Выбор препарата для проведения заместительной терапии у больных с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы должен быть основан на следующих принципах:

- Высокое содержание липазы в препарате - до 30 000 ЕД на 1 прием пищи (поскольку при экзокринной панкреатической недостаточности переваривание жиров нарушается в первую очередь).
- Наличие оболочки, защищающей ферменты от переваривания желудочным соком (основные составляющие ферментных препаратов - липаза и трипсин быстро теряют активность в кислой среде: липаза при pH менее 4 ед., трипсин при pH менее 3 ед.; до попадания препарата в двенадцатиперстную кишку может разрушаться до 92% липазы).
- Маленький размер гранул или микротаблеток, наполняющих капсулы (одновременно с пищей эвакуация препарата из желудка происходит лишь в том случае, если размер его частиц не превышает 2 мм).
- Быстрое освобождение ферментов в верхних отделах тонкой кишки.
- Отсутствие желчных кислот в составе препарата (желчные кислоты вызывают усиление секреции поджелудочной железы, что обычно нежелательно при обострении панкреатита; кроме того высокое содержание желчных кислот в кишечнике, которое создается при интенсивной ферментной терапии, вызывает хологенную диарею).

Способность препарата активироваться только в щелочной среде - очень важное свойство, которое резко повышает эффективность ферментов. Так, при использовании препарата, имеющего энтеросолюбильную оболочку, всасывание жиров повышается в среднем на 20% по сравнению с такой же дозой обычного средства. Однако при хроническом панкреатите происходит значительное снижение продукции бикарбонатов, что приводит к нарушению защелачивания в двенадцатиперстной кишке. Эффективность ферментной терапии может быть повышена одновременным назначением антацидных или антисекреторных препаратов, но необходимо помнить, что антациды, содержащие кальций или магний, ослабляют действие ферментных препаратов. Протеолитические ферменты растительного происхождения (например, из ананаса) сохраняют активность при гораздо более широком диапазоне pH, чем животные ферменты. Перспективным является использование кислотоустойчивых видов липаз, которые образуются в слизистой оболочке языка и желудка у человека и некоторых животных, а также грибами *Aspergillus niger* и *Rhizopus arrhizus*.

Суточная доза ферментов, которая рекомендуется для лечения внешнесекреторной панкреатической недостаточности, должна содержать не менее 20000 - 40000 ЕД липазы. Обычно это соответствует

приему 2 - 4 капсул препарата при основных приемах пищи и по 1 - 2 капсулы при приемах небольшого количества пищи. При клинически выраженной панкреатической недостаточности обычно не удается полностью устранить стеаторею даже с помощью высоких доз препаратов, поэтому критериями адекватности подобранной дозы пищеварительных ферментов являются: прибавка массы тела, нормализация стула (менее 3 раз в день), снижение вздутия живота.

При тяжелой стеаторее дополнительно назначают жирорастворимые витамины (А, D, Е, К), а также группы В.

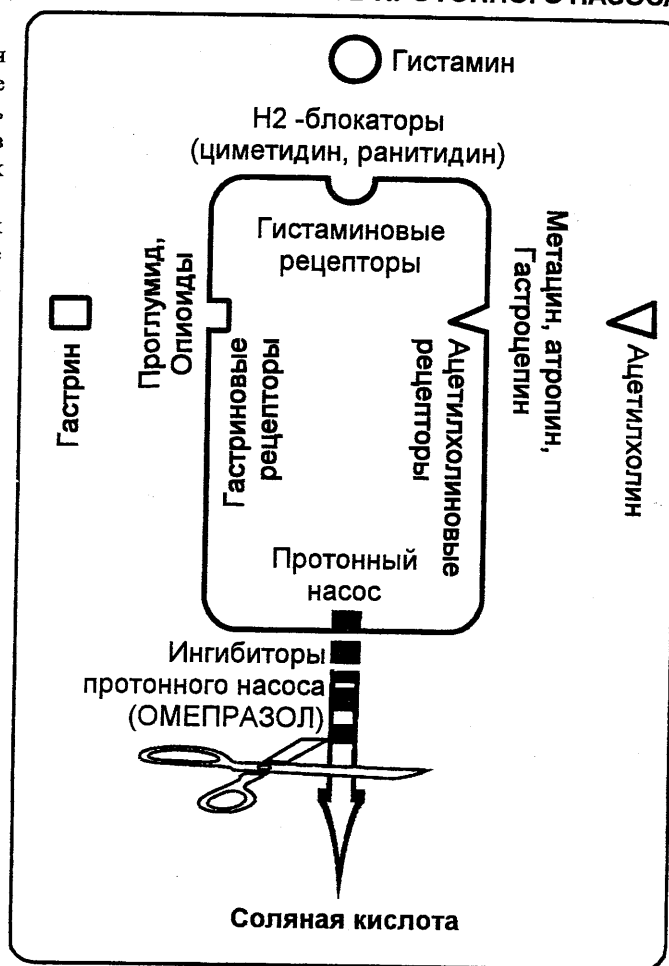
Лечение эндокринных нарушений при хроническом панкреатите аналогично лечению сахарного диабета другого происхождения, однако, учитывая склонность к гипогликемии и калорийную недостаточность этих больных, ограничение углеводов в пище нежелательно. Более того, следует соблюдать осторожность при назначении инсулина, поскольку сопутствующее поражение печени и продолжающееся употребление алкоголя повышают риск развития гипогликемии.

Литература:

1. Яковенко Э.П. Ферментные препараты в клинической практике // Клини. фарм. и тер. 1998;1:17-20.
2. Lankisch PG, Buchler V, Mossner J, Muller-Lissner S. A primer of pancreatitis // Springer 1997
3. DiMagno EP. Patterns of human exocrine pancreatic secretion and fate of human pancreatic enzymes during aboral transit. In Lankisch (Ed.) Pancreatic enzymes in health and disease, pp. 1-10, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1991.
4. DiMagno EP. Future aspects of enzyme replacement therapy. In Lankisch (Ed.) Pancreatic enzymes in health and disease, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1991;209-14.
5. Diseases of the gut and pancreas. Misiewicz JJ, Pounder RE, Venables CW eds., Blackwell scientific publication, 1994;1.
6. Paris JC. A Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study of the Effect of a Pancreatic Enzyme Fo (Panzyltrat) 25 000 on Impaired Lipid In Adults with Chronic Pancreatitis //Drug Invest 1993;5 (4):229-37.
7. Roberts IM. Enzyme therapy for malabsorption in exocrine pancreatic insufficiency. Pancreas 1989;4:496-503.
8. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Treatment of Pain in Chronic Pancreatitis. Gastroenterology 1998;115:763-4.
9. AGA Technical Review: Treatment of Pain in Chronic Pancreatitis. Gastroenterology 1998; 115:765-76.
10. Banks PA. Acute and chronic pancreatitis. In: Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management / [edited by] Mark Feldman, Bruce F. Scharschmidt, Marvin H. Sleisenger-6th ed. W.B.Saunders company, 1998

ФАКТОРЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ УСПЕШНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОГО НАСОСА

- Четко установленный механизм действия
- Снижение кислотности посредством блокирования конечного механизма выработки кислоты, тогда как другие препараты, понижающие кислотность, воздействуют лишь на один из нескольких видов рецепторов, участвующих в регуляции кислотности, не влияя на активность остальных рецепторов
- Оптимальная для лечения любых кислотозависимых заболеваний антисекреторная активность (торможение базальной и стимулированной выработки соляной кислоты, вызванной любыми стимулами)
- Длительность подавления секреции соляной кислоты достигает 17 часов
- Уменьшается объем желудочного сока, за счет этого увеличивается концентрация антибиотиков, принимаемых внутрь (в зонд), оптимальная рН = 6 – 7, позволяет сохраняться защитным антителам слизистой оболочки желудка, улучшая оксигенацию слизистой желудка и пищевода
- Не вызывают «синдром рикошета»
- Наиболее высокая из всех антисекреторных препаратов эффективность в лечении рефлюкс-эзофагитов и синдрома Золлингера-Эллисона
- Высокая эффективность в лечении эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов
- Выраженная антихеликобактерная активность
- Быстрое устранение симптомов (болевого, диспептического)
- Простота дозирования (1 раз в день)
- Отсутствие противопоказаний, хорошая переносимость, редкость побочных эффектов
- Большой опыт применения



ОМЕЗ
Омепразол

**Эффективно снижает
кислотность**

Тогда как H2-блокаторы - хороши, омепразол - лучше
 Тогда как H2-блокаторы заживляют язвы 12-перстной кишки в большинстве случаев, омепразол - во всех случаях
 Тогда как H2-блокаторы - наиболее «удобны» при язвенной болезни желудка, омепразол - наиболее эффективен
 Тогда как H2-блокаторы «способствуют» заживлению эзофагита, омепразол - обеспечивает заживление
 Тогда как H2-блокаторы «откладывают кризис», омепразол - «заполняет пустоту»

Тогда как H2-блокаторы «работают» при синдроме Золлингера-Эллисона, омепразол «срабатывает, и срабатывает навсегда»

**МЕЖДУНАРОДНАЯ ВСТРЕЧА
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ.**

Рим, 1988

Председатель профессор Андрэ Блюм
Лозанна, Швейцария



Форма выпуска:
Капсулы, содержащие по 20 мг омепразола в энтеросольвентных гранулах. В упаковке 30 капсул

Dr. Reddy's
LABORATORIES



АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПАНКРЕОНЕКРОЗА

C. Bassi

Симпозиум «Актualityные проблемы в лечении хирургического больного» был проведен 13 марта 2000 года в рамках 8 Конференции по Анти-Инфекционным Препаратам и Химиотерапии (проводимой раз в 2 года) в Мюнхене, Германия

В то время, как около 80% случаев острого панкреатита прогностически относительно благоприятны, так как протекают умеренно тяжело и разрешаются благополучно, оставшиеся 20% протекают очень тяжело и нуждаются в серьезном лечении. Без лечения, панкреонекроз быстро перерастает в инфекционный процесс, развивается суперинфекция, и исход может быть летальным. При этом заболевании существует некая закономерность: смерть пациента наступает либо рано, в течение первой недели заболевания, либо уже достаточно поздно, после 3-4 недель болезни. На ранней стадии заболевания смерть больного наступает от острой полиорганной недостаточности. Напротив, на поздних стадиях заболевания, почти ¾ всех летальных исходов обусловлены полиорганной недостаточностью, вызванной инфекционным процессом. К сожалению, в настоящий момент специфичного лечения тяжелого панкреатита нет.

Лечение осложняется быстрым прогрессированием заболевания. Острый панкреатит развивается стремительно, оставляя, вероятно, 12-часовое «окно» для возможности терапевтического воздействия. Исследования антисекреторных средств, антипротеолитических препаратов и антагонистов факторов активации тромбоцитов не внесли ясности и каких-либо заключений, частично, по причине того, что зачастую невозможно начать лечение этими препаратами достаточно рано. Изучается возможность антибиотикопрофилактики как меры предотвращения развития инфекционного процесса при остром панкреатите.

Рациональное использование антибиотиков предполагает, что препарат выбора при тяжелом остром панкреатите должен иметь спектр активности, соответствующий спектру первичных патогенных возбудителей, ответственных за панкреатическое инфицирование, а также должен эффективно пенетрировать в ткани больной поджелудочной железы. Таким образом, антибиотик должен быть эффективен в отношении таких патогенов, как *E. coli*, *Paeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *S. aureus* и анаэробных бактерий. Пенетрация препарата зависит от таких показателей, как концентрация в сыворотке крови, способность растворяться в жирах и связываться с белками, pH-стабильность, срок полужизни, а также от того, произойдут ли *in vivo* биотрансформация, электрические изменения или инактивация.

Данные двух исследований дают основания считать имипенем/циластатин антибиотиком выбора при панкреонекрозе. За ним следуют пefлоксацин, метронидазол, мезлоциллин и, наконец, комбинации цефалоспоринов-клиндамицинов или мезлоциллин-метронидазол [1,2]. В одном из клинических исследований оценивалась эффективность антибиотикопрофилактики у больных с септическими осложнениями острого панкреатита [3]. Среди больных, получавших имипенем/циластатин, значительно реже развивался панкреатогенный или непанкреатогенный сепсис ($p < 0,01$), по сравнению с группой, получавшей плацебо (Таблица 1). Сепсис не развился ни у одного из больных с панкреонекрозом умеренной или средней тяжести.

Позже нами было выполнено сравнительное исследование с применением имипенема/циластатина и пefлоксацина у больных с тяжелым острым панкреатитом [4]. У больных, получавших имипенем/циластатин, значительно реже развивалась инфекция ($p < 0,05$), по сравнению с группой, получавшей пefлоксацин (Таблица 2). В данном исследовании, в которое были включены только пациенты с тяжелой формой заболевания, чаще всего выделялись MRSA, *Candida glabrata* и *E. coli*.

Влияние антибиотикопрофилактики на смертность изучалось в двух других исследованиях. Sainio et al (1995) обнаружили, что среди больных с панкреонекрозом, которым проводилась антибактериальная терапия, лишь у нескольких развились осложнения, по сравнению с контрольной группой [5]. Умер один больной, получавший антибактериальное лечение, в то время, как в контрольной группе умерли 7 пациентов ($p < 0,03$). У многих из этих больных развивались внепанкреатические осложнения. В небольшом исследовании Delcenserie et al (1996) лечили пациентов с тяжелым острым панкреатитом цефтазидимом, ампициллином и метронидазолом [6]. Ни у кого из группы больных, получавших антибиотики, не развивались инфекции, по сравнению с 58% контрольной группы ($p < 0,03$). В группе лечения летальность была меньше ($n=1$), по сравнению с контрольной группой ($n=3$), хотя следует отметить, что группы были слишком немногочисленны для оценки статистической достоверности.

Golub et al (1998) выполнили метаанализ всех 8 рандомизированных, проспективных исследований проведения антибиотикопрофилактики при остром панкреатите [7]. Там, где применялись антибиотики, было зарегистрировано значительное снижение летальности ($p < 0,016$), а в тех случаях, когда использовались антибиотики широкого спектра действия, результаты были еще лучше ($p < 0,008$) - (График 1).

Литература

1. Bassi C et al. Behaviour of antibiotics during human necrotizing pancreatitis. *Antimicrob Agents Chemother* 38: 830-836, 1994
2. Buchler M et al. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology* 103: 1902-1908, 1992
3. Pederzoli P et al. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 176: 480-483, 1993
4. Bassi C. et al. Controlled clinical trial of pefloxacin vs. imipenem in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 115: 1513-1517, 1998
5. Sainio V et al. Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. *Lancet* 346: 663-668, 1995
6. Delcenserie R et al. Prophylactic antibiotics in the treatment of severe acute pancreatitis. *Pancreas* 13: 198-201, 1996
7. Golub R et al. The role of antibiotics in acute pancreatitis. A meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 1998; 2(6): 496-503
8. Kalfarentzos F et al. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: Results of a randomized prospective trial. *Br J Surgery* 84: 1665-1669, 1997

Таблица 1. Среди больных, получавших имипенем/циластатин, значительно реже развивался сепсис, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$) [3]

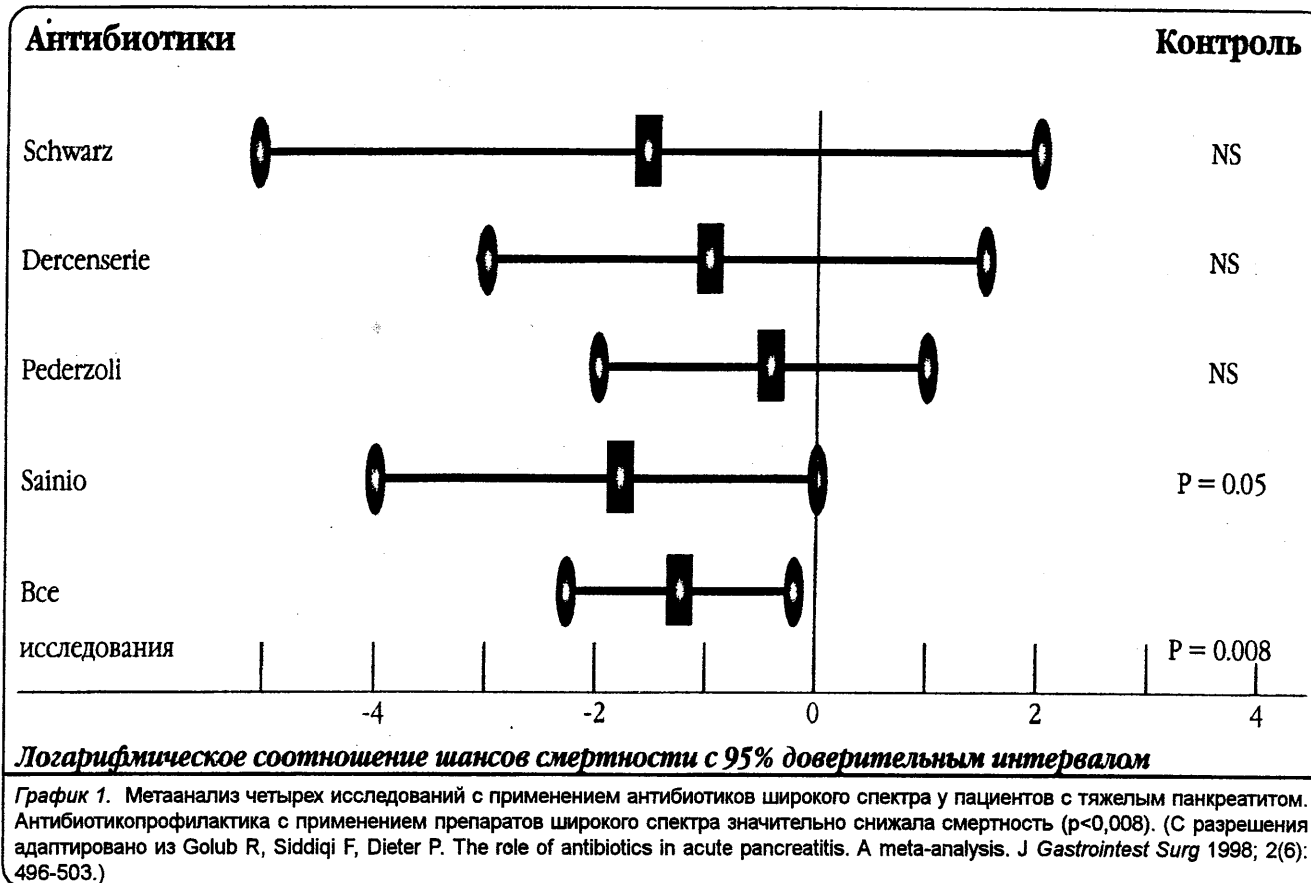
	Панкреатогенный сепсис	Непанкреатогенный сепсис
Группы больных	Число (%)	Число (%)
Имипенем/циластатин	5 (12,2) *	6 (14,6) *
Контроль	10 (30,3)	16 (48,5)

* $p < 0,01$

Таблица 2. Число и процент пациентов, получавших имипенем/циластатин и пefлоксацин, у которых развились инфицированный панкреонекроз или внепанкреатическая инфекция. Инфекция развивалась значительно реже у больных, получавших имипенем/циластатин ($p < 0,05$) [4]

Лечение	Инфицированный некроз	Внепанкреатическая инфекция	Смертность
Имипенем/циластатин ($n=29$)	3 (10%) *	6 (21%) *	3 (10%)
Пefлоксацин ($n=27$)	10 (37%)	13 (48%)	5 (19%)

* $p < 0,05$ имипенем/циластатин превосходит пefлоксацин



Обсуждение

Как много пациентов нуждаются в хирургическом вмешательстве при панкреонекрозе?

Prof. Bassi: 10 лет назад оперировались 60% больных, сейчас в оперативном вмешательстве нуждаются не более 10%, во многом, благодаря антибиотикопрофилактике.

Каковы критерии постановки диагноза панкреонекроза?

Prof. Bassi: компьютерная томография является единственным достоверным способом диагностики, и выполнять ее следует в течение первых 96 часов после госпитализации.

В каком проценте случаев Вы начинаете с имипенема/цикластатина? В какой дозировке?

Prof. Bassi: Все мои пациенты включаются в клинические испытания, где мы применяем 500 мг имипенема/цикластатина через 8 часов. После изучения операционного материала у больных, которым выполнялось хирургическое вмешательство по поводу панкреонекроза, мы оценивали концентрацию антибиотика в тканях поджелудочной железы и выяснили, что эта доза обеспечивает необходимые уровни антибиотика.

Prof. Shah: как специалист по внутренним болезням, я назначаю ту же самую дозу В большом рандомизированном исследовании у больных фебрильной нейтропенией мы получили один и тот же результат, применяя 500 мг имипенема через 8 часов, или 1 г имипенема через 8 часов.

Следует ли использовать для оценки эффективности антибиотика при панкреонекрозе летальность или только контроль за инфекцией, как конечную точку исследования?

Prof. Bassi: Общая смертность от панкреонекроза составляет около 6%, причем от тяжелого панкреонекроза погибает от 10 до 25% пациентов. Для оценки снижения смертности следует включать фиксированное число больных в каждую группу сравнения.

Как часто при остром панкреатите используется деконтаминация?

Prof. Hoffken: Имеющиеся данные не поддерживают применение деконтаминации у большинства больных. Одной из основных проблем является то, что шансы селекции антибиотикорезистентных патогенов в этой ситуации чрезвычайно велики.

Dr. Quinn: Деконтаминация не является рутинной процедурой в госпиталях США. Существует реальный риск селекции резистентных штаммов.

Когда следует возобновлять энтеральное питание пациента? В целом, это новый подход.

Prof. Bassi: Чем раньше, тем лучше, и это хорошо.

Применяется ли противогрибковая профилактика у хирургических больных?

Prof. Bassi: у больных панкреатитом может присутствовать *Candida glabrata*, однако, эти пациенты не являются иммунокомпрометированными, как больные лейкемией. Мы не встречаем *C. albicans* или *Aspergillus*. Поэтому я не вижу значимой роли противогрибковой профилактики у хирургических больных.

ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ САНДОСТАТИНА И РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НЕКРОТИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

М.В.Бондарь (кафедра анестезиологии и интенсивной терапии КМАПО)

По современным представлениям, основу патогенеза острого панкреатита составляют:

- сосудистый компонент (гипоперфузия поджелудочной железы и повышение проницаемости сосудистой стенки)
- нарушение оттока по панкреатическим протокам
- активация панкреатическим ферментам
- системная воспалительная реакция организма
- синдром полиорганной дисфункции при тяжелом течении некротического панкреатита

Ключевым моментом патогенеза острого панкреатита считается активация трипсина, который в свою очередь активизирует целый каскад других ферментов, а именно

- эластазу, которая вызывает деструкцию эластина
- карбоксипептидазу и хипотрипсин, которые разрушают белки
- коллагеназу, которая обуславливает повреждение коллагеновых волокон
- калликреин-кининовую систему
- фосфолипазу А, которая вызывает разрушение фосфолипидов с освобождением арахидоновой кислоты и образованием продуктов ее метаболизма – простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов

Происходит также активация:

- протромбина – с последующей активацией коагуляционного каскада
- плазминогена – с активацией фибринолиза
- комплемента, который активизирует лейкоциты и является донатором адгезивных молекул

Трипсин активизирует ксантиндегидрогеназу, под действием которой синтезируются токсические кислородные радикалы.

Кроме этого, при остром панкреатите желчные кислоты активируют эластазу, что обуславливает кровотечение, фосфолипазу А и липазу, которые вызывают некроз паренхимы поджелудочной железы и перипанкреатической клетчатки.

Одновременно на действие вышеперечисленных факторов повреждения организм отвечает системной воспалительной реакцией с гиперпродукцией цитокинов, а именно интерлейкинов 1, 3, 6, 8, интерферонов, фактора некроза опухолей, фактора активации тромбоцитов; белков острой фазы воспаления – таких как С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, α_2 -макроглобулин, ингибитор цистеиновой протеазы, α_1 -кислый гликопротеин, гаптоглобин, церулоплазмин, фибриноген, гемопоксин, α_1 -антитрипсин, альбумин, трансферрин. Наблюдается также повышенное системное освобождение гистамина, серотонина, эндогенных опиоидных нейропептидов, глюкагона, инсулина, катехоламинов, глюкокортикоидов, гормона роста, тироксина, миокардиального депрессивного фактора, нейротрансмиттеров, лизосомальных ферментов, фибронектина.

Все вместе, это существенно влияет на метаболические окислительные процессы и формирует так называемый синдром гиперметаболизма, который вызывает кислородное голодание тканей и быстрое энергетическое истощение организма с развитием синдрома полиорганной дисфункции и угасанием деятельности жизненно важных органов.

Клинически такие метаболические нарушения проявляются парезом кишечника, что обуславливает высокое стояние диафрагмы, секвестрацию жидкости в третье водное пространство, гипокалиемию, возможность аспирации желудочного содержимого, что, в свою очередь, вызывает ателектазирование легких с развитием пневмонии или базального интерстициального пневмонита.

В 4-17% случаев некротический панкреатит сопровождается геморрагическим перитонитом, асцитом, плевральной экссудацией, что обуславливает существенное уменьшение объема циркулирующей плазмы с развитием гиповолемического шока и острой почечной недостаточности.

Некротические процессы в поджелудочной железе и парапанкреатической жировой клетчатке на фоне массивного освобождения биологически активных аминов и декомпенсированного метаболического ацидоза вызывают формирование сильного болевого синдрома с гиперкатехоламинемией и стимуляцией α - и β -адренореактивных структур, что клинически проявляется тахипноэ и тахикардией.

Активация калликреин-кининовой системы сопровождается освобождением гистамина и антидиуретического гормона, которые вызывают задержку воды в организме, спадение легочных вен, бронхоспазм, повышение проницаемости капилляров, гипоальбуминемию, что клинически может проявляться отеком легких на фоне низкого артериального давления.

Трипсин на фоне активации протеолитических ферментов и комплемента вызывает гемолиз эритроцитов и лейкоцитов с развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и эмболизацией мелких легочных сосудов, что в 5-55% случаев приводит к развитию острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС). Еще одной причиной ОРДС может быть жировая эмболия на фоне гиперлипидемии, связанной с повышением активности липазы и фосфолипазы А.

Острая левожелудочковая недостаточность развивается в результате гипокальциемии и высокой концентрации миокарддепрессивного фактора.

Таким образом, патогенез острого панкреатита представляет собой сумму действия большого количества биологически активных веществ и, что не менее важно, продуктов их метаболизма, которые формируют многообразный клинический симптомокомплекс.

Поэтому в настоящее время среди методов интенсивной терапии предпочтение отдается методам антимедиаторного направления: экстракорпоральной детоксикации, сандостатину и рациональной антибиотикотерапии. Из методов экстракорпоральной детоксикации предпочтение отдают ранней, непрерывной и продолжительной веновенозной гемофильтрации на протяжении десятков суток. Для этого нужны специальные дорогостоящие системы.

В этой связи, наше внимание привлекли сообщения об эффективном применении сандостатина (синтетического аналога соматостатина) в интенсивной терапии тяжелых некротических панкреатитов. По своей сути, сандостатин является универсальным антимедиаторным препаратом. Он угнетает секрецию:

- соматотропного и тиреотропного гормонов
- кальцитонина и паратгормона
- инсулина и глюкагона
- гастрина
- пепсина
- соляной кислоты
- секретина
- холецистокинина
- нейротензина
- энтероглобулина
- иммуноглобулинов
- ренина
- серотонина

В результате такого разнонаправленного тормозного действия сандостатин угнетает экзокринную секрецию поджелудочной железы и предупреждает развитие синдрома гиперметаболизма. Кроме этого, сандостатин обладает вазоконстрикторным действием на сосуды мезентериальной зоны. В результате этого уменьшается отек поджелудочной железы, что улучшает ее перфузию, а умеренное снижение мезентериального кровотока уменьшает скорость транслокации патогенной микрофлоры из просвета кишечника и предупреждает прорыв ею ретикулоэндотелиального барьера печени и генерализацию инфекции за счет уменьшения портального кровотока.

Кроме этого, сандостатин эффективно купирует болевой синдром, примерно в 3 раза снижает уровень липазы плазмы (в норме 0,5-1,6 ед), не изменяет антитриптическую активность и уровень α_2 -макроглобулина, который является самым мощным естественным ингибитором протеаз. Сандостатин также тормозит выработку фактора некроза опухолей, интерлейкинов 1 и 6.

Таким образом, применение сандостатина в комплексной интенсивной терапии тяжелых некротических панкреатитов существенно снижает частоту возникновения панкреатического шока, в значительном числе случаев предупреждает развитие респираторного дистресс синдрома, уменьшает выраженность системной воспалительной реакции и снижает частоту осложнений.

Вышеперечисленные факторы влияния сандостатина способствуют существенному снижению смертности от некротического панкреатита (по данным американских исследователей, с 37% до 11%) и почти в 2 раза сокращает продолжительность госпитализации. Минимальная суточная доза сандостатина составляет 300 мг.

Еще одним методом антимедиаторного направления интенсивной терапии острого панкреатита, особенно билиарного, является ранняя рациональная антибиотикотерапия.

Кроме антимедиаторного действия целесообразность использования антибактериальной профилактики и терапии в комплексном лечении тяжелых некротических панкреатитов обусловлена тем, что частота септических осложнений некротического панкреатита в разные сроки от начала заболевания весьма высока и варьирует от 40 до 70%;

летальность от некротического панкреатита вследствие различных форм панкреатогенного сепсиса достигает 80%, своевременная и точная дифференциальная диагностика стерильной и инфицированной форм некротического панкреатита нередко вызывает серьезные затруднения. Вместе с тем, с хирургических позиций больные с инфицированными формами некротического панкреатита нуждаются, как правило, в проведении неоднократных оперативных вмешательств. Соответственно летальность и сроки госпитализации больных с инфицированными формами некротического панкреатита в 2-3 раза выше по сравнению с абактериальной формой заболевания. В связи с этим профилактика и лечебное применение антибиотиков при некротическом панкреатите играют важную роль в спасении больных.

Учитывая микробный пейзаж некротического панкреатита, на сегодня оптимальным антибиотиком в этих ситуациях представляется тиенам.

С 1990 г. по март 2000 г. в клинике факультетской хирургии РГМУ находилось на лечении 89 больных с различными формами некротического панкреатита. Всем больным с некротическим панкреатитом проводилось комплексное лечение в условиях отделения ИТ. Обязательными компонентами ИТ были

- сандостатин
- ингибиторы протеаз (контрикал, гордокс)
- цитостатики (5-фторурацил), длительность терапии не менее 7 суток
- антибиотикопрофилактика и терапия

Длительность лечения сандостатином варьировала от 3 до 15 суток, а среди оперированных больных составляла 8 ± 4 суток.

Тактика антибактериальной профилактики и терапии у больных с некротическим панкреатитом за анализируемый период изменилась, что было обусловлено как сменой лечебно-диагностической доктрины, так и появлением в клинической практике новых препаратов цефалоспоринов II, III, IV поколений, карбапенемов, фторхинолонов, защищенных антипсевдомонадных пенициллинов, аминогликозидов III и IV поколений. На основании ретроспективного анализа были выделены три качественно различных периода использования антибиотиков при некротическом панкреатите.

Во время первого, наиболее раннего периода (1990-1993 гг.) основу режима антибактериальной терапии составляли аминогликозиды в сочетании с полусинтетическими пенициллинами или линкозамидами и цефалоспорины I поколения (38 больных).

Во время второго периода (1994-1997 гг.) антибактериальная профилактика и терапия проводилась внутривенным введением следующих препаратов в качестве первоочередных: аминогликозиды + полусинтетические пенициллины или линкозамиды; цефалоспорины I-II поколения + аминогликозиды + метронидазол. Препаратами резерва являлись цефалоспорины II, II поколений или фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин), что в совокупности позволяло по показаниям проводить динамическую смену двух или трех режимов антибиотикотерапии.

Селективная деконтаминация кишечника с использованием аминогликозидов в сочетании с полимиксином М или фторхинолонов в сочетании с нистатином или флуконазолом проводилась приблизительно у половины больных (43%)

С 1998 г. антибактериальную терапию при некротическом панкреатите стали проводить обязательным назначением антибиотика резерва тиенама в дозе до 3 г/сутки, а для профилактики инвазивного кандидоза назначали флуконазол в дозе 50-100 мг/сутки. Это было обусловлено целенаправленным применением антибиотиков, которые создают максимальные концентрации в поджелудочной железе, превышающие МПК для большинства возбудителей инфекции при некротическом панкреатите и обладающие «идеальной эффективностью» с точки зрения действия на большинство возбудителей инфекционных осложнений при некротическом панкреатите.

Одновременно с внедрением в клинику новых антибиотиков прогрессивно в программу интенсивной терапии некротического панкреатита внедрялся сандостатин. Он использовался у 17%, 59%, 95% больных соответственно вышеперечисленным анализируемым трем периодам.

Результаты применения различных режимов антибактериальной профилактики и терапии, которые соответствовали трем анализируемым периодам, свидетельствовали о том, что в условиях второго антибактериального режима частота развития инфицированных внутрибрюшных осложнений среди оперированных больных по сравнению с первым режимом существенно не менялась, тогда как на фоне применения тиенама отмечено снижение уровня септических форм заболевания с отчетливой тенденцией к преимущественному формированию локализованных форм панкреатогенной инфекции в виде панкреатогенного абсцесса.

Наиболее значимые различия зафиксированы в снижении летальности. Если за анализируемые первый и второй периоды показатели летальности больных с некротическим панкреатитом составили соответственно 50% и 38%, то на протяжении третьего периода летальность не превысила 10%.

Полученные результаты позволили сделать вывод, что оптимизированная тактика антибактериальной профилактики и терапии с применением в качестве препаратов выбора карбапенемов имеет существенное значение в кардинальном улучшении результатов многоэтапного хирургического и интенсивного лечения больных некротическим панкреатитом. Абсолютным показанием к назначению в первую очередь тиенама является степень тяжести состояния больного некротическим панкреатитом по шкале Рэнсона более 4 баллов, по шкале АРАСНЕ II более 13 баллов, по шкале тяжести физиологического состояния – более 10 баллов, и по индексу поражения поджелудочной железы, забрюшинного пространства и брюшной полости более 13 баллов, независимо от возможности получения данных микробиологического исследования, подтверждающих факт инфицирования поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки. Фактор эффективности является доминирующим в выборе лекарственных средств для комплексного лечения больных некротическим панкреатитом [1].

Литература

1. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Роль антибактериальной профилактики и терапии при панкреонекрозе. Антибиотики и химиотерапия, 2000, т. 45, №5, с. 20-26

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТИЕНАМА В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

С.А. Крейдич, А.В.Карпенко, А.А.Кузьменко (Центральный госпиталь МВД Украины, г. Киев)

Опыт применения Тиенама в интенсивной терапии гнойно-септических осложнений свидетельствует о его явных преимуществах в сравнении с другими бета-лактамами антибиотиками. Широко известны его необычайно широкий спектр действия, быстрое и интенсивное проникновение в бактериальную клетку, низкая вероятность развития эндотоксического шока, выраженный постантибиотический эффект. Все это обуславливает успешное применение Тиенама для эмпирической терапии (когда возбудитель не определен) и монотерапии смешанных и госпитальных инфекций. При этом, монотерапия Тиенамом не менее эффективна, лучше переносима (отсутствует эффект нефро- и ототоксичности) и, в ряде случаев, более экономична, так как значительно сокращает пребывание больных в отделениях интенсивной терапии.

Кроме того, Тиенам полностью индифферентен к присутствию бета-лактамаз, разрушающих другие антибиотики. Поэтому он сохраняет свою активность в отношении мультирезистентных штаммов внутригоспитальной инфекции на протяжении многих лет. По той же причине, Тиенам не способствует отбору (селекции) устойчивых к антибиотикам мутантов из микробной популяции, которые могут распространяться внутри лечебных учреждений, поражать многих пациентов и с трудом поддаваться устранению. Не менее важным является отсутствие перекрестной резистентности с пенициллинами и

цефалоспорины. Это позволяет осуществлять эмпирическую антибиотикотерапию Тиенамом в течение 2-х суток, а затем переходить к применению других антибиотиков в силу экономических причин или по получению результатов антибиотикограммы.

Из 14 больных с различными гнойно-септическими осложнениями при остром панкреатите, острой кишечной непроходимости, перитоните использование Тиенама привело к выздоровлению всех пациентов. При этом, ввиду экономических трудностей, 6 из них получали препарат только в течение 2-3 дней с последующим переходом на ампициллин или цефазолин в сочетании с гентамицином. Считаю очень важным то, что у 4 из 6 пациентов с деструктивными формами острого панкреатита, на фоне вовремя проведенной антибактериальной терапии Тиенамом (1,5-2,0 г в сутки) удалось достичь выздоровления без оперативного вмешательства.

Таким образом, применение Тиенама в интенсивной терапии тяжелых гнойно-септических осложнений имеет важное значение, обусловленное высокой эффективностью препарата, малым количеством побочных эффектов и его экономической рентабельностью вследствие сокращения сроков лечения. Наряду с этим, с помощью Тиенама удается подойти к решению нарастающей проблемы резистентности к антибиотикам путем предотвращения развития мультиустойчивых штаммов патогенных микроорганизмов.

Таблица 1. Характеристика клинических групп (X±s)

Показатель	Группы больных			*
	I (n = 36)	II (n=32)	III (n=21)	
Возраст, годы	47±15 (22-82)	48±14 (23-75)	45±15 (21-71)	нд
Число оперированных больных, n (%)	25 (69%)	24 (75%)	17 (81%)	нд
Этиология панкреонекроза, n (%):				
билиарный	13 (36%)	11 (53%)	6 (28%)	нд
алкогольный	19 (53%)	17(53%)	11 (52%)	нд
		2 (6%)	1 (5%)	нд
послеоперационный	1 (3%)	1 (3%)	2 10%)	нд
идиопатический	3 (8%)	1 (3%)	1 (5%)	нд
Клиническая форма, n (%):				
СН	17 (47%)	12 (38%)	11 (52%)	нд
ИН	14 (39%)	12 (38%)	9 (43%)	нд
ПА	5 (14%)	8 (24%)	1 (5%)	нд

Примечание: * - достоверность различий (p<0,05); НД - недостоверно; СН - стерильный панкреонекроз; ИН - инфицированный панкреонекроз; ПА - панкреатогенный абсцесс.

Таблица 2. Характеристика состояния (в баллах) больных панкреонекрозом (X±s)

Шкала оценки состояния больных	Группы больных			*
	I	II	III	
Ranson	4,8±1,4 (3-9)	4,8±1,8 (3-9)	4,8±1,0 (3-6)	нд
Glasgow	4,1±1,2 (3-7)	4,5±1,5 (2-7)	4,5±1,1 (2-6)	нд
АРАСНЕ II (макс)	16,8±7,5 (6-28)	14,6±6,3 (5-26)	13,8±4,4 (8-23)	нд
ТФС (макс)	12,5±5,4 (4-24)	12,1±5,1 (2-23)	13,3±4,2 (7-25)	нд
ИБП (макс)	12,4±5,7 (3-25)	12,0±4,5 (3-20)	14,0±4,4 (6-23)	нд

Примечание: * - достоверность различий: макс - максимальные значения показателя за время лечения; нд - недостоверно

Таблица 3. Характеристика режимов и продолжительности интенсивной терапии у больных панкреонекрозом (X±s)

Шкала оценки состояния больных	Группы больных			*
	I	II	III	
Тяжесть состояния по ТФС до начала АПТ, баллы	8,3±3,7 (2-17)	8,7±3,0 (3-15)	9,8±3,1 (5-16)	нд
Число больных с тяжестью состояния по ТФС более 10 баллов до начала АПТ, n (%)	16 (44%)	8 (25%)	9 (43%)	нд
Тяжесть состояния по АРАСНЕ II до начала АПТ, баллы	13,0±4,8 (6-21)	12,5±4,6 (5-21)	12,6±3,2 (8-18)	нд
Число больных с тяжестью состояния по АРАСНЕ II более 13 баллов до начала АПТ, n (%)	12 (33%)	14 (43%)	9 (43%)	нд
Длительность заболевания до АПТ, сут	4±3	3±2 *(0,01)	2±1 ** (0,01)	нд
Длительность АПТ выздоровевших, сут	12±3 (7-17)	23±10 (11-45)	20±8 (9-37)	***
Число больных, получавших СДК, n (%)	12 (33%)	15 (47%) *(0,001)	10 (0,004) ** (0,001)	нд
Число больных, получавших ПСА, n (%)	6 (17%)	19 (59%)	20 (95%)	***

Примечание: СДК - селективная деконтаминация кишечника; ПСА - препараты соматостатина; достоверность различий в группах: * - I и II, ** - I и III, * II и III

Результаты и обсуждение

Анализ демографических показателей, основных причин, структуры клинических форм и тяжести состояния больных панкреонекрозом, представленный в табл. 1 и 2, показал, что в выделенных на основании различных режимов АПТ группах больные не отличались по возрасту, этиологии, критериям прогноза (Ranson, Glasgow), тяжести полиорганного нарушения (АРАСНЕ II, ТФС) и индексу поражения поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки.

В двух основных группах важным компонентом интенсивной терапии панкреонекроза явилось применение препаратов соматостатина (ПСА) (табл.

3): сандостатина 300-600 мкг/сут (37 больных) и стилиамина 6000 мкг/сут (8 больных). Так, ПСА использованы в лечении только 6 больных I группы, тогда как у 19 (59%) больных II группы и 20 (95%) больных III группы они составили существенную основу интенсивной терапии панкреонекроза, что достоверно выше (p=0,001) по сравнению с I группой клинического сравнения.

При одинаковой степени тяжести полиорганного нарушения в начале АПТ назначение антибактериального препарата с момента заболевания у больных I и II групп было позже в среднем на 1-2 суток в сравнении с III группой пациентов. Это было обусловлено поздними сроками госпитализации больных в хирургический стационар и трудностями дифференциального диагноза

Таблица 4. Характеристика оперированных больных ($\bar{X} \pm s$)

Шкала оценки состояния больных	Группы больных			*
	I (n=24)	II (n=24)	III (n=17)	
Число больных, оперированных "по программе"	6 (28%)	13 (54%)	** (0,02) 11 (64%)	**
Число операций	2±1 (1-10)	*(0,05) 4±3 (1-12)	** (0,05) 5±3 (1-9)	***
<i>Тяжесть состояния больных по шкалам, баллы</i>				
Ranson	5,3±1,4	5,0±1,5	5,0±0,6	нд
ИБП (макс)	12,6±5,1	13,7±4,2	15,0±4,0	нд
APACHE II (макс) выздоровевших	7,0±1,0 (6-8)	9,4±3,3 (6-15)	# ** (0,05) 13,0±3,4 (8-19)	# **
APACHE II (макс) умерших	^(0,01) 22,8±2,6 (18-26)	^(0,01) 22,3±2,6 (18-26)	^(0,05) 20,0±4,2 (17,23)	^
ТФС(макс) выздоровевших	9,0±3,1 (4-13)	10,5±2,7 (6-14)	# ** (0,01) 12,8±3,0 (7-19)	# **
ТФС(макс) умерших	^(0,01) 18,0±3,1 (11-23)	^(0,01) 17,0±2,7 (11-19)	^(0,01) 22,0±4,2 (19,25)	^

Примечание: достоверность различий: * - I и II; ** - I и III; # - II и III; ^ - среди выживших и умерших в одной группе

Таблица 5. Основные результаты применения различных режимов АПТ при панкреонекрозе ($\bar{X} \pm s$)

Шкала оценки состояния больных	Группы больных			*
	I	II	III	
Длительность стационарного лечения, сут	27±17 (3-72)	38±27 (7-102)	** (0,05) 41±21 (10-84)	**
Длительность стационарного лечения выздоровевших, сут	24±10 (15-48)	*(0,01) 49±31 (15-120)	** (0,01) 39±19 (12-71)	***
Длительность стационарного лечения выздоровевших оперированных, сут	27±10 (16-46)	*(0,01) 63±30 (30-120)	** (0,05) 45±18 (10-84)	***
Длительность пребывания в ОИТ, сут	10±9 (1-38)	14±11 (4-40)	** (0,01) 22±17 (5-80)	**
Длительность пребывания в ОИТ оперированных выздоровевших, сут	6±2 (4-10)	*(0,01) 19±7 (4-30)	** (0,01) 22±11 (5-46)	***

Примечание: достоверность различий в группах: * I и II, ** I и III, # - II и III.

Таблица 6. Результаты применения различных режимов АПТ при панкреонекрозе (А - оперированные и Б - неоперированные больные)

Форма панкреонекроза	Группы больных					
	I		II		III	
	А	Б	А	Б	А	Б
СН	6 (24%)	11	4 (17%)	8	7 (41%)	4
ИН	14 (56%)	-	12 (50%)	-	9 (53%) # (0,06)	-
ПА	5 (20%)	-	8 (33%)	-	1 (6%)	-
ИН + ПА	19 (76%)	-	20 (83%)	-	10 (59%)	-
Итого	25 (100%)	11 (100%)	24 (100%)	8 (100%)	16 (100%)	4 (100%)

Примечание: ИН - больные (число) с инфицированным панкреонекрозом; СН - со стерильным панкреонекрозом, и ПА - с панкреатогенным абсцессом; # - достоверность различий II и III групп

интерстициального и деструктивного характера острого панкреатита в ранние сроки заболевания.

Частота использования режима СДК у больных панкреонекрозом во всех группах существенно не различалась. Вместе с тем в первый период режим СДК был использован только у 33% больных I группы в связи с тем, что метод АПТ еще только разрабатывался. В последние годы показания к его применению обосновано расширены (у 47 и 52% больных II и III групп), в первую очередь у больных с распространенными и инфицированными формами панкреонекроза [13].

Анализ результатов применения хирургической тактики у больных панкреонекрозом представлен в табл. 4. Установлено, что во II и III группах больных активизация хирургической тактики обоснована большей тяжестью и масштабом панкреонекроза, характеризующихся по критерию ИБП. В этих группах достоверно увеличивалось число этапных санационных вмешательств на поджелудочной железе и забрюшинной клетчатке, проводимых по строгим показаниям и преимущественно в программируемом режиме с использованием методов активного «открытого» и комбинированного дренирования забрюшинного пространства.

Отмена антибактериального препарата независимо от используемого режима происходила при регрессе симптомов системной воспалительной

реакции, что соответствовало тяжести состояния больного менее 3 баллов (1-5) по APACHE II. На этом фоне продолжительность антибактериальной терапии составила соответственно во II и III группах 23±10 суток и 20±8 суток, которая была достоверно больше ($p=0,01$) по сравнению с длительностью антибактериальной терапии (12±3 сут) в I группе больных.

Сроки госпитализации наиболее тяжелых больных III группы в 1,5 раза превышали суммарный койко-день больных I группы ($p=0,01$) (табл. 5). Вместе с тем длительность стационарного лечения всех выздоровевших больных и выздоровевших оперированных больных были соответственно на 10 и 18 суток короче в III по сравнению со II группой больных панкреонекрозом, что подтвердило факт адекватности выбранного режима АПТ с применением карбапенемов и флуконазола в условиях одноступенчатой хирургической тактики и многокомпонентной терапии препаратами соматостатина в обеих основных группах. При этом средние сроки пребывания выздоровевших оперированных больных в условиях ОИТ в обеих группах, однородных по характеру хирургической тактики и оперативной деятельности, варьировали от 19 до 22 суток и, что важно, статистически достоверно не различались.

Результаты применения различных режимов АПТ (табл. 6) свидетельствовали о том, что в условиях второго антибактериального режима частота развития инфицированных внутрибрюшных осложнений среди

Таблица 7. Частота легочных (пневмония и трахеобронхит) и раневых инфекционных осложнений при различных режимах АПТ при панкреонекрозе (А - оперированные и Б - неоперированные больные)

Инфекционные осложнения панкреонекроза	Группы больных					
	I		II		III	
	A	B	A	B	A	B
Легочные осложнения	25/17 (68%)	11/2 (18%)	24/18 (75%)	4/5 (63%)	17/10 (58%)	4/2 (50%)
Раневая инфекция	25/13 (52%)	11/0 (0%)	24/15 (63%)	8/0 (0%)	17/6 (35%)	4/0 (0%)

Примечание: в числителе - общее число больных, и знаменателе - число больных с осложнениями, и скобках - % больных с осложнениями

Таблица 8. Летальность при различных режимах АПТ при панкреонекрозе (А - оперированные и Б - неоперированные больные)

Форма панкреонекроза	Группы больных					
	I		II		III	
	A	B	A	B	A	B
СН	6/3 (50%)	11/0	4/2 (50%)	8/1	7/1 (14%) # (0,07)	4/0
ИН	14/12 (86%)	-	12/7 (58%)	-	9/1 (11%)	-
ПА	5/3 (60%)	-	8/2 (25%)	-	1/0	-
			*(0,05)		** (0,005)	
И + ПА	19/15 (79%)	-	20/9 (45%)	-	10/2 (20%)	-
			*(0,09)		# (0,04), ** (0,001)	
Всего:	25/18 (72%)	11/0	24/11 (46%)	8/1 (13%)	17/2 (12%)	4/0
					(0,03), ** (0,003)	
Итого:	36/18 (50%)	32/12 (38%)	21/2 (10%)			

Примечание: в числителе - общее число больных, в знаменателе - число умерших больных, (%); формы панкреонекроза: ИН - инфицированный, СН - стерильный, ПА - панкреатогенный абсцесс. Достоверность различий: * - I и II; ** - I и III; # - II и III

оперированных больных по сравнению с I группой существенно не менялась, тогда как в III группе отмечено снижение уровня септических форм заболевания. На этом фоне в III группе по сравнению со второй выявлена отчетливая тенденция к преимущественному формированию локализованных форм панкреатогенной инфекции в виде панкреатогенного абсцесса.

Казалось бы, что усиление хирургической активности в связи с увеличением частоты оперативных вмешательств должно сопровождаться увеличением числа больных с легочными осложнениями, включающими нозокомиальную пневмонию и трахеобронхит, а также с раневой инфекцией. Однако, как показано в таблице 7, увеличение среднего числа операций в III группе до 5±3, сопровождалось снижением уровня этих легочных осложнений на 22% по сравнению со II группой.

Уровень раневой инфекции в условиях оптимизированной антибактериальной терапии, даже в условиях преимущественно «открытого» метода дренирования забрюшинного пространства, снижен с 63% до 35% в группах с весьма «агрессивным» методом хирургического лечения.

Наиболее значимые различия в снижении летальности выявлены в III группе по сравнению с I и II группами, что нашло отражение в структуре послеоперационной летальности при инфекции поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки (табл. 8). Среди больных II и III групп с инфицированным панкреонекрозом в условиях использования фактически стандартизированной тактики хирургического и интенсивного лечения, рациональная парентеральная монотерапия имипенем/цикластином в сочетании с режимом СДК позволила установить отчетливую тенденцию в улучшении конечных результатов оперативного лечения.

Результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод, что оптимизированная тактика антибактериальной профилактики и терапии с применением в качестве препаратов выбора карбапенемов имеет существенное значение в кардинальном улучшении результатов многоэтапного хирургического и интенсивного лечения больных панкреонекрозом. Абсолютным показанием к назначению в первую очередь препаратов «резерва» является степень тяжести состояния больного панкреонекрозом по шкалам Ranson более 4 баллов, АРАСНЕ II более 13 баллов, ТФС более 10 баллов и ИБП более 13 баллов независимо от возможности получения данных микробиологического исследования, подтверждающих факт инфицирования поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки. Фактор эффективности является доминирующим в выборе лекарственных средств для комплексного лечения больных деструктивным панкреатитом.

Литература

- Barie P.S. A critical review of antibiotics profilaxis in severe acute pancreatitis. Am J Surg 1996; 172: Suppl 6A: 38-43.
- Ho H.S., Frey C.F. The role of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. Arch Surg 1997; 132: 487-493.
- Kramer A.M., Levy H. Prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis: the beginning of an era. Pharmacotherapy 1999; 19: 5: 592-602.
- Beger H.G., Bittner R., Buchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. Gastroenterology 1986; 91: 2: 433-438.
- Bradley E.L. III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symp. on acute Pancreatitis. Atlanta. September 11-13, 1992.
- Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З., Соболев П.А. Хирургическое лечение распространенного панкреонекроза. Анналы хир 1998; 1: 34-39.
- Rattner R.W., Legermate D.A., Lee M.J. et al. Early surgical debridement of symptomatic pancreatic necrosis is beneficial irrespective of infection. Am J Surg. 1992; 163: 1: 105-110.
- Wyncoll D.L. The management of severe acute necrotizing pancreatitis: an evidence-based review of the literature. Intensive Care Med 1999; 25: 2: 146-156.
- Neoptolemos J.P., Raraty M., Finch M., Sutton R. Acute pancreatitis: the substantial human and financial cost. Gut. 1998; 4: 886-891.
- Wilson P.G., Manji M., Neoptolemos J.P. Acute pancreatitis as a model of sepsis. J Antimicrob Chemoter 1996; 33: 6: 25-30.
- Bassi C., Pedersoli P., Vesentini S. et al. Behavior of antibiotics during human necrotizing pancreatitis. Antimicrob Agents Chemoter 1994; 38: 830-836.
- Delcenserie R., Yzet T., Ducroix J.P. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. Pancreas 1996; 13: 2: 198-201.
- Luiten F.J., Hop W.C.J., Lange J.F. et al. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. Ann Surg 1995; 222: 57-65.
- Pedersoli P., Bassi C., Vesentini S., Campedelli A. A randomised multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. Surg Gynecol Obstet 1993; 176: 5: 480-483.
- Sainio V., Kempainen E., Puollakkainen P. et al. Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. Lancet 1995; 346: 9: 663-667.
- Powell J.J., Miles R., Siriwardena A.K. Antibiotic prophylaxis in the initial management of severe acute pancreatitis. Br J Surg 1998; 85: 582-587.
- Bassi C., Falconi M., Talamini G., Uomo G. et al. Controlled clinical trial of pefloxacin versus imipenem in severe acute pancreatitis. Gastroenterology 1998; 115: 6: 1513-1517.

НОВЫЕ АСПЕКТЫ БЕЗОПАСНОСТИ ГЕПАРИНОВ НИЗКОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССЫ (Сопоставительный анализ литературных данных)

Гуляев Д.В.

Многие вещи нам непонятны не потому, что наши понятия слабы,
но потому, что они вещи не входят в круг наших понятий
[Козьма Прутков]

В обилии информации, представляемой фармацевтическими компаниями, практическому врачу бывает трудно «отделить зерна от плевел» и осознать конкретные преимущества и недостатки конкретных препаратов. Это особенно явно проявляется в ситуации с гепаринами низкой молекулярной массы. Каждый из этих препаратов имеет свои достоинства и недостатки, но все они очень различаются между собой по многим факторам, так же как различаются, например, различные представители одного из классов антибиотиков, или антигипертензивных препаратов, и т.п. Здесь на основании данных, опубликованных в материалах проведенного компанией Рон-Пуленк Рорер (ныне Авестис) симпозиума будет показано, что гепарины низкой молекулярной массы различаются по способности вызывать геморрагические осложнения, и это различие может быть объяснено различиями молекулярного состава препаратов.

Гепарин, обнаруженный еще в 1916 году, лишь в 1940-х годах нашел применение в клинической практике и с тех пор на протяжении более 40 лет был основным антитромботическим и антикоагулянтным препаратом. И все же, врачи нередко воздерживались от его применения даже в ситуациях, в которых антитромботической или антикоагулянтное лечение было жизненно необходимым. Главная причина этого заключалась в многочисленных осложнениях и нежелательных реакциях, часто развивавшихся при его применении.

Недостатки нефракционированного гепарина

- Непредсказуемость и непостоянство антитромботического эффекта
- Различия эффективности разных препаратов
- Риск геморрагических осложнений
- Риск развития тромбоцитопении и тромбоза
- Необходимость частых инъекций и лабораторного мониторинга
- Необходимость длительного пребывания больного в стационаре

Young et al. Thromb. Haemost. 1992

Поэтому появление в середине 1980-х годов препаратов гепаринов низкой молекулярной массы быстро привлекло внимание врачей, и эти препараты завоевали широкое признание.

Рост применения гепаринов низкой молекулярной массы

- Доказана эффективность при многих показаниях
- Безопасность не ниже, чем при использовании нефракционированного гепарина
- Стойкая эффективность в сравнении с гепарином во многих клинических ситуациях
- Значительное превосходство над нефракционированным гепарином в профилактике при
 - Протезировании тазобедренного сустава
 - Ортопедических операциях
 - Тяжелой травме

Причина этой популярности заключается в том, что гепарины низкой молекулярной массы сочетают в себе эффективность, безопасность, удобство применения как для медицинского персонала, так и для больных, и даже имея гораздо более высокую стоимость по сравнению с нефракционированным гепарином, обеспечивают серьезную экономию благодаря меньшему числу осложнений, простоте применения, отсутствию необходимости в мониторинге антикоагулянтного действия, и т.п. Среди прочих преимуществ гепаринов низкой молекулярной массы немаловажное значение имеет более высокая безопасность в плане развития геморрагических осложнений.

Преимущества гепаринов низкой молекулярной массы перед нефракционированным гепарином

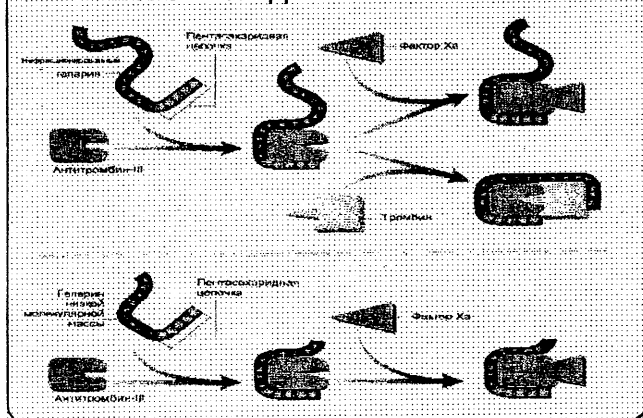
- Ниже частота геморрагических осложнений
- Ниже частота вызванной гепарином тромбоцитопении
- Более высокая биодоступность
- Более продолжительное действие
- Менее выраженное непостоянство эффекта
- Возможность применения в амбулаторных условиях

Гепарины низкой молекулярной массы отличаются от нефракционированного гепарина многими свойствами, к наиболее важным среди которых относится более высокое соотношение между активностью против X и II факторов свертывания, составляющее 1:2-1:4 у гепаринов низкой молекулярной массы, по сравнению с 1:1 у нефракционированного гепарина.

Сравнение характеристик нефракционированного гепарина и гепаринов низкой молекулярной массы

	Нефракционированный гепарин	Гепарины низкой молекулярной массы
Средняя молекулярная масса	12'500-15'000	4'000-6'500
Среднее число сахаридных остатков	40-50	13-21
Соотношение активности против ф. Ха/IIa	1:1	2:1 - 4:1
Инактивация ф. Ха на пов-сти тромбоцита	Слабая	Сильная
Ингибирование обр. тромбина в богатой тромбоцитами плазме	++	++++
Связывание с эндотелием	Да	Нет (Слабое)
Дозо-зависимый клиренс	Да	Нет
Биодоступность в низких дозах	Низкая	Высокая
Ингибирование ф-ций тромбоцитов	++++	++
Усиление сосудистой проницаемости	Да	Нет
Усиление микрососудистой кровоточивости	++++	++

Механизм действия ГНММ



Гепарины низкой молекулярной массы, в отличие от нефракционированного гепарина, в значительной степени лишены способности инактивировать тромбин (фактор II), но сохраняют способность инактивировать X фактор. До недавних пор считалось, это важная причина, определяющая безопасность гепаринов низкой молекулярной массы, которые, оказывая более существенное антитромботическое действие, при этом в меньшей степени угнетают «нужное» защитное свертывание крови.

Гепарины низкой молекулярной массы НЕ взаимозаменяемы!

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ГЕПАРИНОВ

	Средняя молек. масса (Дальтон)	Отношение активностей против факторов Ха/IIa	Полупериод активности против фактора Ха (часы)	Скорость восстановления после подкожного введения: Длительность действия (максимальная активность против ф. Ха (часы))	Динамика активности против фактора Ха с течением времени (площадь под кривой) (ад. вкл. Ха / мл x часы)
Эноксапарин	4800	3,5	4,4	2,35	0,98-1,14
Надропарин	5200	3,23	3,5	3,52	0,77
Дальтепарин	6400	2,46	4	2,82	0,5
Ревипарин	3900	3,23	3		
НеГ	15'000	1	1		

На основании этого предположения бытовало мнение, что среди различных препаратов гепаринов низкой молекулярной массы самым безопасным является тот, у которого наибольшее соотношение активностей против X и II факторов свертывания, и наоборот.

- **Не существует данных, однозначно поддерживающих существование связи между отношением активностей против факторов Ха / IIa и антитромботической активностью**
- **Взаимосвязь между частотой геморрагических осложнений и соотношением активностей против факторов Ха / IIa оказалась мифом**
- **Согласительная конференция American College of Chest Physicians утверждала, что соотношение активностей против факторов Ха / IIa не связано с геморрагическим риском, и его значение неизвестно**

[Hirsh et al., 1998
цит. по: Bick, 1999]

Клиническая практика и многочисленные лабораторные исследования показали ошибочность этого мнения, и в настоящее время твердо установлено, что соотношение активностей против факторов X и II не связано с риском геморрагических осложнений, и клиническое значение этого соотношения пока остается неизвестным.

Вместе с тем, было обнаружено, что помимо потенцирования способности антитромбина III к инаktivации факторов X и II, гепарин и гепарины низкой молекулярной массы влияют на механизм свертывания и посредством большого числа других механизмов.

Механизмы действия ГНММ

- Ингибирование фактора Ха, в меньшей степени – фактора IIa
- Высвобождение эндотелиоцитами ингибитора пути тканевого фактора (ИПТФ) – ингибирование внешнего пути
- Взаимодействие с кофактором-II гепарина
- Высвобождение других эндотелиальных медиаторов
- Модулирование активностей протеина C
- Экспрессия молекул клеточной адгезии, таких как P-селектин
- Влияние на фактор фон Виллебранда

Эти эффекты в разной мере выражены у разных препаратов ГНММ, что может иметь клиническое значение

[Fareed, Haas, Sasahara, 1999]

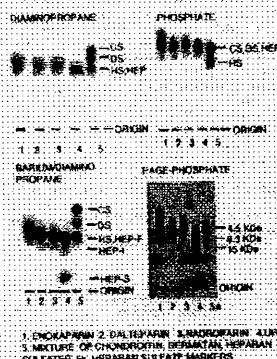
Замечено, что из всех препаратов гепаринов низкой молекулярной массы только действие Фрагмина может быть полностью нейтрализовано протамином, а обусловленная гепаринами низкой молекулярной массы кровоточивость, не устраняемая применением протамин, может быть устранена воздействием АТФ. Последний феномен может быть объяснен способностью молекул гепарина связываться с миозиноподобными молекулами гладкомышечных клеток и таким образом ингибировать сократимость сосудов и способствовать кровотечению при их повреждении. Этот эффект на сосуды оказывают даже самые мелкие фракции гепарина, не оказывающие воздействия на систему коагуляционного гемостаза.

Нейтрализация эффектов ГНММ протамином и АТФ

- Из всех препаратов ГНММ только действие фрагмина полностью устраняется протамином [Bagge et al., 1994, цит. по: Dietrich et al., 1999]
- ГНММ связываются с миозиноподобными молекулами гладкомышечных клеток, ингибируя сократимость сосудов и усиливая кровоточивость [Dietrich et al., 1999]
- Эффект ГНММ на тонус сосудов устраняется воздействием АТФ, причем для инаktivации эффекта фрагмина необходима наименьшая концентрация АТФ [Dietrich et al., 1999]
- Воздействие на тонус сосудов оказывают самые низкомолекулярные (от дисахарида) фракции с сульфатом в положении C6 гексозаминового остатка, содержание которых наименьшее во фрагмине [Dietrich et al., 1991]

Изучение молекулярных спектров различных препаратов гепаринов низкой молекулярной массы показывает неоднородность.

Состав трех основных препаратов ГНММ



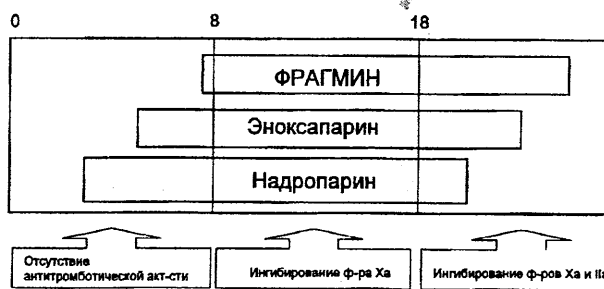
Электрофорез в агарозном и полиакриламидном геле различных препаратов ГНММ в различных буферных системах

[Nader et al., 1990;
Garcia et al., 1994;
цит. по: Dietrich et al., 1999]

Фрагмин, имеющий наибольшую среднюю молекулярную массу, характеризуется и наибольшим содержанием крупномолекулярных фракций, тогда как содержание самых мелких фрагментов во фрагмине – наименьшее среди представленных гепаринов низкой молекулярной массы. Надропарин, наоборот, имеет наибольшее содержание мелких фракций, и наименьшее – крупных.

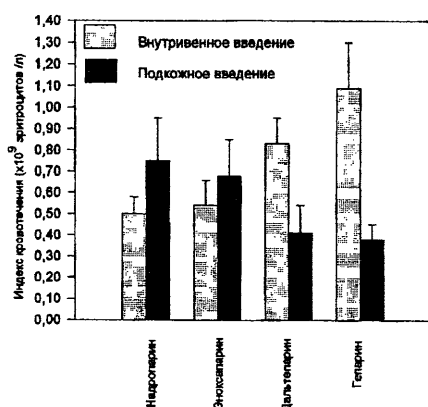
Гепарины низкой молекулярной массы различаются по молекулярному составу и характеру активности

Число углеводных остатков



Этим различием состава легко можно объяснить отмеченное в эксперименте различие в способности гепаринов низкой молекулярной массы вызывать кровоточивость. При внутривенном введении наибольшая кровоточивость отмечается при применении фрагмина, наименьшая – при применении надропарина. Причина этого заключается в высоком содержании во фрагмине крупномолекулярных фракций, способных инактивировать тромбин и провоцировать несвертываемость крови. Однако, гепарины низкой молекулярной массы вводятся, как правило, не внутривенно, а подкожно: благодаря высокой биодоступности большая часть введенного подкожно препарата поступает в кровь, и лишь самые крупные фракции остаются в месте инъекции связанными с белковыми и клеточными структурами. Собственно, отсутствие необходимости во внутривенном введении и высокая эффективность при подкожном введении и являются одним из важнейших их преимуществ по сравнению с нефракционированным гепарином. Так вот, при подкожном введении фрагмин оказывается самым безопасным, а надропарин характеризуется наибольшей способностью вызывать кровоточивость. Причина этого, вероятно, заключается в том, что при подкожном введении крупные фракции не поступают в кровь, и в этом случае сказывается уже содержание самых мелких фракций, не влияющих на коагуляционный гемостаз, но оказывающих неблагоприятное действие на способность сосудов в зоне повреждения сокращаться и препятствовать кровоточивости.

Способность различных ГНММ вызывать кровотечения



Продукция многих шведских компаний славится безопасностью: автомобили «Вольво» и «Сааб» заслуженно пользуются репутацией самых безопасных, водка «Абсолют» небезосновательно считается самой чистой и трудно фальсифицируемой. Среди врачей широко известны замечательные аппараты экстракорпоральной детоксикации, производимые фирмой «Гамбро», аппараты искусственной вентиляции легких «Энгстрем». В Швеции же производятся дыхательные аппараты некоторых других широкоизвестных (в частности немецких) фирм. Складывается впечатление, что выпускаемый шведской фирмой «Фармация» гепарин низкой молекулярной массы – Фрагмин (дальтепарин) – поддерживает эту замечательную традицию и выгодно отличается среди других препаратов гепаринов низкой молекулярной массы высокой безопасностью.

- Различные препараты ГНММ различаются по способности вызывать геморрагические осложнения и возможности фармакологической коррекции этих осложнений, что необходимо учитывать в клинической практике

Сказанное еще раз подчеркивает тот факт, что гепарины низкой молекулярной массы – очень неоднородная группа препаратов, и при их выборе нужно руководствоваться многими соображениями. В том случае, если безопасность лечения немаловажна (а немаловажна она практически всегда) Фрагмин имеет серьезные преимущества перед другими гепаринами низкой молекулярной массы.

Данная публикация отражает личное мнение автора, основанное главным образом на литературных данных, и не является официальной точкой зрения какой-либо фармацевтической компании



Сандостатин при остром панкреатите

1. Сандостатин (синтетический аналог соматостатина) угнетает секрецию панкреозимина и секретина, что уменьшает экзокринную секрецию
2. Сандостатин оказывает цитопротективное действие
3. Сандостатин повышает активность ретикулоэндотелиальной системы, вследствие чего усиливает клиренс ферментов

Эффекты сандостатина при остром панкреатите

У животных

- Заживляет повреждения ткани поджелудочной железы
- Повышает выживание

У человека

- Снижает панкреатическую секрецию – уменьшает выраженность боли – снижает потребность в анальгетиках
- Уменьшает частоту и тяжесть осложнений
- Снижает летальность

Клинические результаты: действие Сандостатина при остром панкреатите (по F.Fielder)

Показатель	Сандостатин n=39	Контроль n=54
Выживание	74%	39%
Шок	53%	87%
ОРДС	18%	40%
Синдром системного воспалительного ответа	87%	93%
Число осложнений:		
0-2	45%	60%
3-5	42%	53%
6-8	13%	27%

Сандостатин при остром кровотечении из варикозных вен пищевода

- Кровотечения из варикозных вен пищевода составляют до 10% кровотечений из верхних отделов ЖКТ
- Летальность при кровотечениях из варикозных вен пищевода достигает 30-50%;
- Кровотечения из варикозных вен пищевода относятся к наиболее серьезным неотложным состояниям в медицине
- Эндоскопическая склеротерапия или лигирование варикозных вен пищевода может быть эффективно у 75-90% больных с острым кровотечением из варикозных вен пищевода
- Целесообразность применения Сандостатина в комбинации с эндоскопическим вмешательством при остром (до 5 дней) кровотечении из варикозных вен пищевода утверждена в 34 странах

Сандостатин в лечении острых кровотечений из варикозных вен пищевода: первые часы

- Неотложное лечение до какого-либо эндоскопического вмешательства
- Цели: - остановить или уменьшить кровотечение - облегчить эндоскопическое вмешательство
- Все пациенты с предполагаемым желудочно-кишечным кровотечением (острое кровотечение из варикозных вен пищевода, язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, синдром Мэллори-Вейсса и др.) должны получить инъекцию Сандостатина подкожно как можно скорее (не дожидаясь госпитализации)

Сандостатин в лечении острых кровотечений из варикозных вен пищевода: 1-5 дни

- Дополнительное лечение к эндоскопическому вмешательству
- Цель: предотвращение или лечение раннего повторного кровотечения
- Всем больным с эндоскопически подтвержденным острым кровотечением из варикозных вен пищевода и циррозом печени необходимо проведение лечения (внутривенные инфузии)
- Эффективность Сандостатина в этот период острого кровотечения из варикозных вен пищевода доказана многими исследователями