

И.П. Шлапак,
А.И. Дацюк, Л.В. Дацюк

Винницкий национальный
медицинский университет
им. Н.И. Пирогова

ВЛИЯНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ НА КОНЕЧНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ ЛЕЧЕНИЯ РАННЕЙ ФАЗЫ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Резюме

Проанализированы результаты лечения 156 больных острым панкреатитом с целью определения эффективности различных параметров внутриартериальной инфузионной терапии. Выявлены основные показатели, оказывающие влияние на летальность ранней фазы данной патологии.

Ключевые слова

Острый панкреатит, внутриартериальная инфузионная терапия.

Острый панкреатит (ОП) остается актуальной проблемой хирургии, анестезиологии и интенсивной терапии. Несмотря на внедрения современных технологий интенсивной терапии, летальность этой категории больных колеблется от 30 до 50-70%. Около 30% всех летальных исходов ОП приходится на первую неделю заболевания [1, 5]. В течение этого периода одной из основных детерминант смерти больных является органная дисфункция с нарушениями системного и органного кровотока [6, 12]. Таким образом, важную роль в патогенезе на ранних этапах развития ОП играют гиповолемия с ишемией спланхнитической зоны, и, как следствие, обменные, резорбционные и перфузионные нарушения, которые составляют основу еще более сложной проблемы – снижения биодоступности лекарственных средств в зоне поражения.

В указанном контексте особого внимания заслуживают методы регионарного подведения к пораженному органу лекарственных средств, и как следствие, увеличение их локальной концентрации в тканях поджелудочной железы (ПЗ). Стремление создать высокую концентрацию медикаментозных препаратов в очаге воспаления привело к использованию внутриартериального пути введения лекарственных веществ. Принципиально важным является возможность увеличить в несколько раз концентрацию препаратов в органах и тканях брюшной полости, по сравнению с внутримышечным и внутривенным путями введения [10, 13].

Цель исследования – на основании системного анализа эффективности определить параметры

внутриартериальной инфузионной терапии, которые наиболее значимо влияют на снижение летальности на ранних стадиях острого панкреатита.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением в ОАИТ Винницкой областной клинической больницы им. Н.И. Пирогова в период с 2004 по 2012 гг. находилось 156 (118 мужчин, 38 женщин) больных ОП в возрасте от 18 до 78 лет (в среднем – $43,85 \pm 14,04$ лет; $M \pm StD$), которым проводили внутриартериальную инфузионную терапию на ранних этапах заболевания. Оценка тяжести состояния больных при поступлении по шкале APACHE-II была в среднем $9,83 \pm 5,53$ баллов, по шкале SOFA – $3,37 \pm 2,3$ балла. Прогнозируемая летальность составила $13,6 \pm 10,3\%$.

В соответствии с тяжестью состояния пациентов использовались патогенетически обоснованные инфузионные программы, сбалансированные по количественному и качественному составу с использованием внутриартериального доступа (в чревной ствол) [4].

Основными компонентами внутриартериальной инфузионной терапии являлись солевые растворы (0,9% раствор натрия хлорида, раствор Рингера с лактатом), полифункциональные сбалансированные растворы, растворы гидроксиэтилированного крахмала (ГЭК) 130/0,6. Большое значение в проводимой терапии уделялось антисекреторной терапии (производные соматотропного гормона, блокаторы протонной помпы, антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов), применению антиферментных препаратов (апротинины) и анти-

бактериальных препаратов группы карбапенемов, фторхинолонов второго поколения (табл. 1).

Статистическую обработку данных производили с помощью статистических пакетов «STATISTICA 8.0». Использовали стандартные методы статистического анализа (тест Колмогорова-Смирнова, описательные статистики, непараметрический метод Вилкоксона, U-тест Манна-Уитни, метод определения χ -квадрат). Для определения влияния отдельных анализируемых параметров внутриартериальной инфузионной терапии на результаты лечения ранней фазы ОП (выжил/умер) использовали логистический регрессионный анализ. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Благодаря внедрению в практику внутриартериальной инфузионной терапии, в первой фазе (панкреатогенной токсемии) у больных с ОП удалось решить ряд терапевтических задач, в частности, более быстро стабилизировать показатели системной гемодинамики у больных с кардиальной и/или респираторной дисфункцией, восстановить диурез, снизить выраженность синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) – см. табл. 2, степень тяжести общего состояния (APACHE-II) и тяжести органной дисфункции (SOFA) – см. рис.

Кроме этого, в предыдущих наших работах показано, что проведение адекватной реанимации на протяжении первых 3-х суток ОП с использованием внутриартериального (в чревный ствол) доступа для введения инфузионных средств способствует стабилизации патологического процесса с

уменьшением частоты трансформации течения заболевания в тяжелые формы на 21,5% ($p = 0,048$), что позволяет избежать операции у этих пациентов и, вероятно, является определяющим для их выживания в более поздних терминах ОП [3].

В раннем периоде ОП органные нарушения задокументированы у 126 (80,8%) пациентов. Они включали респираторную дисфункцию/недостаточность у 48 (30,8%) больных, кардиальную дисфункцию/недостаточность у 56 (35,9%), почечную недостаточность у 48 (30,8%), печеночную дисфункцию/недостаточность у 74 (47,4%), энцефалопатию у 18 (23,1%), гастроинтестинальную недостаточность у 12 (7,7%) и коагулопатию у 10 (6,4%). На протяжении первой недели заболевания было зарегистрировано 16 летальных исходов, что составило 10,3%. Причинами смерти у 13 пациентов, по данным аутопсии, была полиорганная недостаточность на фоне острого эндотоксикоза в отсутствие инфицирования. Три других летальных исхода наступили из-за предполагаемого инфицирования панкреонекроза. Отдельно обращает внимание тренд снижения фактической летальности в исследуемой группе больных (10,3%) по сравнению с прогнозированной летальностью (13,6%).

Для определения различий групп выживших ($n=16$) и умерших ($n=140$) больных с ОП по тяжести состояния в ранней фазе заболевания, нами были оценены и сравнивались 30 демографических и клинико-лабораторных параметров. Исследуемые группы по демографическим данным достоверно не отличались. Возраст выживших пациентов составил $43,46 \pm 14,54$ лет, умерших – $47,25 \pm 9,08$ лет ($p = 0,31$). Соотношение мужчин и женщин было 87,5% против 12,5% среди умерших и 74,3% против 25,7% среди выживших ($p = 0,22$). Срок от начала заболевания при поступлении в стационар составил $2,3 \pm 1,8$ суток у выживших пациентов и $3,3 \pm 1,5$ суток у умерших ($p = 0,034$).

Группы больных с ОП были в целом гомогенными по большинству из 24 исследуемых клинико-лабораторных показателей, за исключением трех. У умерших в ранней фазе ОП в сравнении с выжившими пациентами выявлена более высокая ($14,1 \pm 7,5\%$ против $10,9 \pm 4,9\%$, $p = 0,021$) концентрация лимфоцитов крови. Концентрация общего белка крови у умерших больных была достоверно ниже, чем у выживших ($61,2 \pm 3,21$ г/л про-

Таблица 1. Основные группы инфузионных растворов, используемых при проведении внутриартериальной инфузионной терапии

Группы растворов	Количество больных	
	Абс.	%
Солевые растворы	156	100
Полифункциональные сбалансированные растворы	109	69,9
Растворы ГЭК 130/0,6	72	46,2
Антисекреторные препараты	104	66,7
Антиферментные препараты	156	100
Антибактериальные препараты	156	100

Таблица 2. Динамика изменений показателей синдрома системного воспалительного ответа, $M \pm StD$ ($n=156$)

Показатели	Этапы наблюдения				
	Исходное значение	1 сутки	2-3 сутки	4-5 сутки	6-7 сутки
Температура тела, °C	$37,45 \pm 0,62$	$37,28 \pm 0,4^*$	$37,08 \pm 0,59^*$	$36,88 \pm 0,51^*$	$36,91 \pm 0,43$
Частота сердечных сокращений/мин.	$99,16 \pm 15,28$	$84,56 \pm 7,8^e$	$81,28 \pm 6,65^{**}$	$80,28 \pm 6,44$	$80,58 \pm 8,74$
Частота дыхания/мин.	$19,52 \pm 4,18$	$19,04 \pm 3,66^e$	$18,04 \pm 3,17^e$	$16,6 \pm 3,95^e$	$15,5 \pm 1,38^e$
Количество лейкоцитов, Г/л	$13,06 \pm 6,01$	$11,84 \pm 5,64^e$	$11,15 \pm 4,96^{**}$	$9,19 \pm 2,71^{**}$	$8,05 \pm 2,24^{**}$
Незрелые формы лейкоцитов, %	$19,0 \pm 10,27$	$19,44 \pm 7,35$	$12,24 \pm 3,32^e$	$8,92 \pm 3,37^e$	$6,63 \pm 1,71^e$

Примечания:

*Уровень значимости отличий показателей при сравнении с предыдущим этапом исследования $p < 0,05$;

**Уровень значимости отличий показателей при сравнении с предыдущим этапом исследования $p < 0,01$;

^eУровень значимости отличий показателей при сравнении с предыдущим этапом исследования $p < 0,001$

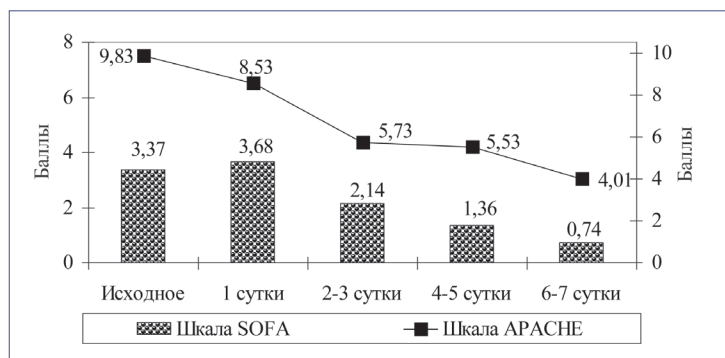


Рисунок. Динамика тяжести больных (система APACHE-II) и тяжести органных дисфункций (шкала SOFA), n=156

тив $66,03 \pm 9,53$ г/л, $p=0,046$). Концентрация креатинина крови была достоверно выше у умерших больных, чем у выживших ($2,6 \pm 2,1$ против $1,3 \pm 1,5$ мг/дл, $p=0,002$). Наконец, по частоте встречаемости из 6 учитываемых сопутствующих соматических заболеваний ни по одному не было выявлено статистически значимых различий между этими группами ($p>0,05$). Таким образом, исходя из отсутствия различий между группами умерших и выживших пациентов по подавляющему большинству проанализированных параметров, можно предположить, что полученные различия результатов их лечения обусловлены различиями их лечебных комплексов.

Для определения наличия отличий между группами выживших и умерших больных в ранней фазе ОП, проведено их сравнительный анализ по 8 основным лечебным направлениям: обезболивание, инфузионная заместительная терапия, антисекреторная и антиферментная терапия, модуляция системной воспалительной реакции, антибиотикопрофилактика, ранняя нутриционная поддержка, экстракорпоральная детоксикация. Лечебный комплекс умерших в ранней фазе ОП больных отличался от такового у выживших пациентов в целом только по параметрам внутриартериальной инфузионной терапии. Тогда как достоверных отличий по другим методам консервативного лечения выявлено не было, за исключением

применения тактики «агрессивной» инфузионной терапии в первые сутки госпитализации по поводу ОП (43,8% среди умерших, 21,4% среди выживших, $p=0,041$).

Таким образом, значимыми оказались различия в сроках начала внутриартериальной инфузионной терапии от начала заболевания, а именно: $2,3 \pm 1,8$ суток у выживших пациентов и $3,3 \pm 1,5$ суток у умерших ($p=0,034$). Группы отличались в подходах к выбору внутриартериальной антибактериальной терапии. Основу антибактериальной профилактики у выживших больных составляли панкреотропные антибиотики (карбапенемы, фторхинолоны) (77,9% против 43,8% умерших больных,

$p=0,004$). Отличия анализированных групп по антисекреторной терапии зафиксированы в частоте использования данного метода и срокам его внутриартериального применения от поступления больного в стационар. Так, метод применялся чаще – у 70,7% выживших в ранней фазе ОП больных, в сравнении с 37,5% умершими пациентами ($p=0,008$). Назначалась антисекреторная терапия раньше также у выживших больных ($1,2 \pm 0,8$ суток против $2,2 \pm 2,1$ суток, $p<0,001$).

Наконец, у выживших больных достоверно чаще использовались раствор Рингера с лактатом и препараты ГЭК, чем у умерших пациентов (69,3% против 31,3%, $p=0,003$ и 49,3% против 18,8%, $p=0,024$ соответственно). Произошедшую смену солевых растворов у выживших больных на раствор Рингера с лактатом, по всей видимости, можно оценить как положительную, поскольку в сравнении с традиционным физиологическим раствором натрия хлорида раствор Рингера, способствует более быстрой регрессии ССВО [11]. Относительно препаратов ГЭК, нами показано, что внутриартериальная инфузия этих растворов при ОП выявила выгодный профиль регионарной тканевой перфузии в сочетании с прокинетическим эффектом [2].

Различий исследуемых групп по параметрам, оценивавшим принципы проведения антиферментной терапии, выявлено не было.

Таблица 3. Влияние на конечный результат лечения ранней фазы острого панкреатита параметров внутриартериальной инфузионной терапии

Параметр	Показатели регрессионной модели Кокса					
	Beta	Standard Error	t-value	exponent beta	Wald Statist.	p
Срок начала внутриартериальной инфузионной терапии от начала заболевания	0,669	0,233	2,866	1,952	8,216	0,004
Рестриктивные режимы инфузионной терапии	-0,59	0,213	-2,81	-0,549	7,907	0,005
Наличие антисекреторной терапии	-0,01	0,003	-2,06	0,993	4,259	0,039
Срок назначения антисекреторного препарата от начала заболевания	0,72	0,395	1,814	2,046	3,289	0,069
Наличие панкреотропной антибиотикопрофилактики (карбапенемы, фторхинолоны)	-0,11	0,064	-1,72	0,896	2,966	0,085
Вариант антисекреторного препарата	-0,26	0,248	-1,05	0,771	1,10	0,294
Наличие внутриартериального способа введения препаратов ГЭК 130/0,6	-0,37	0,294	-1,26	1,447	1,579	0,209
Наличие внутриартериального способа введения раствора Рингера с лактатом	-0,07	0,281	-0,26	0,929	0,068	0,795

Для определения влияния выше приведенных параметров на конечный результат лечения ранней фазы ОП (выжил/умер) была использована регрессионная модель Кокса (табл. 3).

В итоге характер влияния оказался следующим: ранняя летальность снижалась при раннем от начала заболевания применении внутриартериальной инфузионной терапии, применении рестриктивных режимов инфузионной терапии по сравнению с ранней агрессивной реанимацией, назначении антисекреторной терапии по сравнению с ее отсутствием.

Данный результат в части анализа эффективности внутриартериальной инфузионной терапии подтверждает мнение ряда исследователей о необходимости ее проведения в максимально ранние сроки заболевания [1, 10, 13], хотя следует заметить, что доказательства 1-2 уровня, показывающих преимущества внутриартериального способа введения перед внутривенным, на сегодняшний день отсутствуют.

Полученный результат при анализе эффективности общего объема инфузионной терапии противоречит общепринятому мнению о необходимости «агрессивной» инфузионной терапии на ранних этапах ОП [14]. Однако, как показали результаты последних исследований, введение пациентам наибольшего объема инфузионной терапии в ранней фазе ОП (свыше 4,1 литра) существенно и в независимости от других факторов связано с устойчивой недостаточностью ПЗ, острыми скоплениями жидкости, нарастанием дыхательной и почечной недостаточности [7]. Это было подтверждено и нашими данными: наличие у больных респираторной и/или кардиальной дисфункции потребовало применения исключительно рестриктивных режимов инфузионной терапии уже в первые сутки госпитализации по поводу ОП. При этом использование внутриар-

териального доступа для проведения инфузионной терапии позволило сохранить общий объем инфузии в гомеостазстабилизирующих границах при максимальном уменьшении внутривенной инфузии в условиях органной и, прежде всего, респираторной дисфункции.

Неоднозначность оценок, приводимых в литературе относительно целесообразности применения ряда модуляторов заболевания (ингибиторов протеолиза, соматостатина и его аналогов, антагонистов H_2 -гистаминовых рецепторов, др.), влияние которых на исходы ОП не подтвердили результаты проведенных рандомизированных исследований и мета-анализов [8, 9], нашла отражение и в представленных материалах исследования. Полученные в ходе проведенного исследования данные об эффективности антисекреторной терапии противоречат преобладающим на сегодняшний день в литературе взглядам на эту проблему [14], однако, в плане возможного улучшения результатов лечения представляется важным проведение качественно спланированных рандомизированных исследований возможностей внутриартериальной антисекреторной терапии в раннем периоде ОП.

Выводы

В результате применения регрессионной модели Кокса выявлено, что достоверное влияние на улучшение исхода ранней фазы острого панкреатита оказывают максимально раннее от начала заболевания назначение внутриартериальной инфузионной терапии ($p=0,004$), использование внутриартериального введения антисекреторных препаратов (соматостатина и блокаторов желудочной секреции) ($p=0,039$), а также ограничение объема инфузионной терапии ($p=0,005$) при тяжелом остром панкреатите.

Список использованной литературы

1. Гострий панкреатит: пріоритети в інтенсивній терапії / І.П. Шлапак [та ін.] // Укр. журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можєва. - 2007. - № 3. - С. 56-60.
2. Дацюк О.І. Клініко-морфологічні аспекти при експериментальному гострому панкреатиті в умовах внутрішньоартеріальної інфузійної терапії з використанням ГЕК 130/0,4 / О.І. Дацюк // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2011. - № 2 (д). - С. 49-51.
3. Дацюк О.І. Оцінка ефективності різних режимів інфузійної терапії в комплексі лікування ранньої стадії гострого панкреатиту / О.І. Дацюк, І.П. Шлапак // Біль, знеболювання й інтенсивна терапія. - 2012. - № 1 (д). - С. 107-109.
4. Пат. 25064 Україна, МПК А 61 М 25/00. Спосіб інфузії кристалічних та колоїдних розчинів / Шлапак І.П., Дацюк О.І., Титаренко Н.В. - № 200702739; заявл. 15.03.2007; опубл. 25.07.07, Бюл. № 11.
5. Интенсивная терапия шока при панкреонекрозе / И.В. Гусак [и др.] // Укр. журнал хирургии. - 2009. - № 2. - С. 49-52.
6. Correlates of organ failure in severe acute pancreatitis / J. D. Wig [et al.] // JOP. - 2009. - Vol. 10, № 3. - P. 271-275.
7. de-Madaria E. The dynamic nature of fluid resuscitation in acute pancreatitis / E. de-Madaria, J. Martínez, M. Pérez-Mateo // Clin. Gastroenterol. Hepatol. - 2012. - Vol. 10, № 1. - P. 95-96.
8. Effects of octreotide on acute necrotizing pancreatitis in rabbits / L. Czako [et al.] // World J. Gastroenterol. - 2004. - Vol. 10, № 14. - P. 2082-2086.
9. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms / S. Heinrich [et al.] // Ann Surg. - 2006. - Vol. 243, № 2. - P. 154-168.
10. Intervention in necrotizing pancreatitis: an evidence-based review of surgical and percutaneous alternatives / E.L. Bradley [et al.] // J. of Gastrointestinal Surgery. - 2007. - Vol. 12, № 4. - P. 634-639. [166,179,201].
11. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis / B.U. Wu [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. - 2011. - Vol. 9, № 8. - P. 710-717.
12. Organ Failure and Infection of Pancreatic Necrosis as Determinants of Mortality in Patients with Acute Pancreatitis / M.S. Petrov [et al.] // Gastroenterology. - 2010. - Vol. 139, № 3. - P. 813-820.
13. Takeda K. Antiproteases in the treatment of acute necrotizing pancreatitis: continuous regional arterial infusion / K. Takeda // J. Pancreas. - 2007. - Vol. 8, № 4. - P. 526-532.
14. UK guidelines for the management of acute pancreatitis / Working Party of the British Society of Gastroenterology; Association of Surgeons of Great Britain and Ireland, Pancreatic Society of Great Britain and Ireland. Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland. - Gut. - 2005. - Vol. 54, № 4. - P. 1-9.