

Применение заместительной почечной терапии в комплексном лечении тяжелого острого панкреатита

О.Л. Подкорытова, Н.А. Томилина, Б.Т. Бикбов, В.И. Вторенко, В.Г. Ширинский, В.В. Локтев, Н.Д. Федорова, И.С. Чура, С.Е. Родников
Московский городской нефрологический центр,
Городская клиническая больница № 52,
кафедра нефрологии ФПДО МГМСУ, г. Москва

The use of renal replacement therapy in complex treatment of acute pancreatitis

O.L. Podkorytova, N.A. Tomilina, B.T. Bikbov, V.I. Vtorenko, V.G. Shirinsky, V.V. Loktev, N.D. Fedorova, I.S. Chura, S.E. Rodnikov

Ключевые слова: острый панкреатит, тяжелое течение, синдром системного воспаления, полиорганная недостаточность, применение почечно-заместительной терапии.

Целью данного исследования явилось проведение ретроспективного анализа эффективности заместительной почечной терапии (ЗПТ) в комплексном лечении тяжелого острого панкреатита (ТОП), протекающего с синдромами системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности/дисфункции.

Мы анализировали результаты лечения 55 больных (14 женщин и 41 мужчина) в возрасте от 22 до 72 лет (в среднем $43,5 \pm 16,4$), лечившихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии Московской городской клинической больницы № 52 за период с 01.01.2000 по 31.12. 2006 гг. Все больные имели мультиорганную дисфункцию с числом пораженных органов от 2 до 5 (медиана 4 (3; 4)) и находились на заместительной почечной терапии.

Заместительная почечная терапия может быть с успехом применена в комплексном лечении тяжелого острого панкреатита при условии обеспечения дозы диализа не менее 35 мл/кг/ч. Независимыми факторами риска смерти больных с ТОП являются тяжесть состояния, оцениваемая по шкалам APACHE II, SAPS II, и доза диализа менее 35 мл/кг/ч.

The aim of the study to analyze retrospectively the efficiency of renal replacement therapy in treatment of severe acute pancreatitis complicated with systemic inflammation and multiorgan dysfunction.

The results of treatment of 55 patients (14 F, 41 M) 22 to 72 years old (average $43,5 \pm 16,4$) treated in intensive care department of Moscow City Hospital No. 52 from 01.01.2000 to 31.12.2006 were analyzed. All patients had multiorgan dysfunction, with 2 to 5 organs (median 4 (3; 4)) involved and receiving renal replacement therapy.

Renal replacement therapy can be successfully used in complex treatment of severe acute pancreatitis provided the dialysis dose of at least 35 ml/kg/h. Independent risk factors of lethality in these patients are – severity estimated according to APACHE II, SAPS II scales, and dialysis dose of at least 35 ml/kg/h.

Острый панкреатит (ОП) представляет собой асептическое воспаление поджелудочной железы. В 10–20% случаев он отличается особенно тяжелым течением и классифицируется как тяжелый острый панкреатит (ТОП), для которого характерен синдром системного воспалительного ответа (ССВО) с полиорганной недостаточностью (СПОН) [13]. Лечение ТОП до настоящего времени представляет значительные трудности. Летальность при этом заболевании, по данным разных авторов, находится в диапазоне от 15 до 80%, но наиболее часто составляет 30–40% [2, 7].

Считается, что ОП возникает как результат преждевременной активации протеолитических фермен-

тов вследствие колокализации – взаимодействия проэнзимов (зимогенов) с лизосомальными гидролазами либо интрацеллюлярной активации ферментов с последующим развитием локального и системного воспаления. В большинстве случаев воспалительный процесс в поджелудочной железе самоконтролируется и ограничивается локальным воспалением. Однако у ряда больных воспаление не ограничивается локальным поражением поджелудочной железы. В таких случаях выход медиаторов воспаления в системную циркуляцию ведет к развитию ССВО с дисфункцией эндотелия, секвестрацией внутрисосудистой жидкости в легких и в брюшной полости, что приводит к

развитию панкреатогенного шока, панкреатогенного легкого с формированием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Гиповолемия и гипоксемия влекут за собой снижение оксигенации жизненно важных органов, в том числе почек с развитием острого почечного повреждения (ОПП). Возникающая одновременно интестинальная ишемия приводит к нарушению барьерной функции кишечника и транслокации бактерий и эндотоксинов в кровь, что, в свою очередь, ведет к развитию гнойных осложнений. Таким образом, панкреатит-ассоциированный ССВО приводит к мультиорганной дисфункции и сопряжен с высокой летальностью [10, 16].

Важная роль в патогенезе ТОП воспалительных медиаторов стимулировала попытки использовать для лечения этого заболевания гемофильтрационные методы – продленной вено-венозной гемофильтрации/гемодиализации (ПВВГФ/ПВВГДФ) [6, 14]. В литературе имеются сообщения об их положительном влиянии на течение ТОП. Однако эти сообщения ограничиваются лишь экспериментальными и единичными клиническими исследованиями [5, 6, 8, 9, 11, 14, 17–20].

Цель работы

Целью настоящей работы явилось: на основании ретроспективного анализа оценить эффект заместительной почечной терапии (ЗПТ) в комплексном лечении ТОП, протекающего с синдромами системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности/дисфункции.

Материалы и методы

Проанализированы материалы наблюдения 55 больных (14 женщин и 41 мужчина) в возрасте от 22 до 72 лет (в среднем $43,5 \pm 16,4$), лечившихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии Московской городской клинической больницы № 52 за период с 01.01.2000 по 31.12.2006 гг.

Диагноз ТОП устанавливался по совокупности клинических данных, УЗИ и результатов лапароскопии брюшной полости. У всех больных к началу ЗПТ, окончанию ее первой процедуры и к концу лечения в ОРИТ оценивались уровень среднего АД (САД), тяжесть состояния по шкалам APACHE II, SAPS II, Глазго, а также уровни в крови креатинина, билирубина, аминотрансфераз, амилазы, альбумина, С-реактивного белка (СРБ) и ферритина. При этом положительной динамикой считалось: снижение балла по APACHE II минимум на 3 балла, повышение САД за одну процедуру на 20 мм рт. ст., снижение креатинина плазмы на 100 мкмоль/л, повышение уровня альбумина на 5,0 г/л, снижение СРБ на 10 мг/л и ферритина на 100 нг/мл.

Результаты лечения оценивались по выживаемости/летальности суммарно во всей группе больных, а также отдельно в подгруппах, различавшихся по наличию/отсутствию гнойно-септических осложнений или характеру и режиму ЗПТ. При этом для оценки эффективности терапии показатели летальности соответственно баллу по шкале SAPS II сопоставляли с ожидаемой при этом балле летальностью [1, 3].

Клинико-лабораторная характеристика больных

Из 55 больных у 37 (67%) ТОП находился в фазе токсемии, у 18 (33%) – в фазе гнойно-септических осложнений. Все пациенты поступали в ОРИТ после оперативного лечения. При этом 39 больным (71%) до поступления была выполнена лапароскопическая санация с дренированием брюшной полости, а 18 (33%) – лапаротомия по поводу гнойно-септических осложнений (флегмона и/или абсцесс забрюшинной клетчатки, абсцесс сальниковой сумки). 27,3% больным во время лечения в ОРИТ была выполнена релапаротомия.

Длительность болезни к началу ЗПТ находилась в диапазоне от 1 до 17 суток (медиана 4 (2; 6)). Все больные имели мультиорганную дисфункцию с числом пораженных органов от 2 до 5 (медиана 4 (3; 4)). У 2/3 пациентов имел место РДС, и 42% больных нуждались в респираторной поддержке. У 33% имел место панкреатогенный шок. Общая тяжесть состояния больных, оцененная по шкалам APACHE II, SAPS II, Глазго, составила соответственно 24 (20; 29), 40 (28; 60), 12 (8; 13) баллов. Для всех больных были характерны гипоальбуминемия и повышение уровней СРБ и ферритина (исследованы у 18 из 55 больных). Основные клинико-лабораторные параметры в подгруппах больных с ТОП в стадиях эндотоксемии и гнойно-септических осложнений значительно не различались, что позволило в целях дальнейшего анализа объединить эти подгруппы (табл. 1).

Из всех 55 больных лишь у 15 пациентов дисфункция почек отсутствовала, у 40 больных (73%) имело место острое почечное повреждение (ОПП), причем преобладали пациенты в стадии почечной недостаточности по классификации RIFLE-F [9, 20] (рис. 1). Медиана креатинина плазмы крови составила 200 (130; 500) мкмоль/л.

Заместительная почечная терапия у 45 больных (82%) применялась в виде низкпоточной вено-венозной гемофильтрации/гемодиализации (ПВВГФ/ПВВГДФ), у 9 больных (16%) – в виде интермиттирующей гемодиализации (иГДФ), у 1 больного использовались обе методики. Выбор того или иного варианта ЗПТ был в основном случайным, хотя следует отметить, что при назначении иЗПТ принималась во

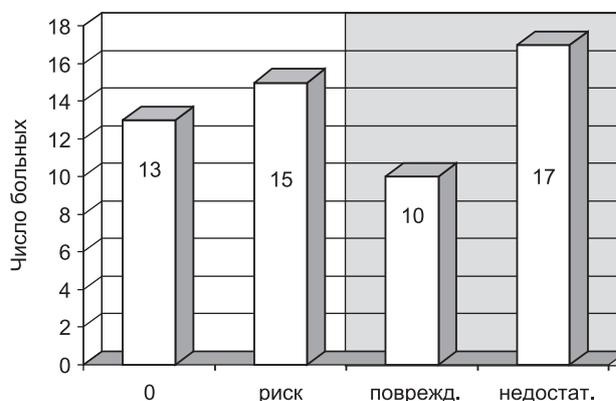


Рис. 1. Распределение больных по тяжести острой почечной дисфункции (классификация RIFLE)

Таблица 1

Важнейшие клинико-лабораторные параметры у больных с тяжелым острым панкреатитом к началу заместительной почечной терапии (55 больных)

Параметры	В группе в целом (n = 55)	ТОП в фазе токсемии, группа 1 (n = 37)	ТОП с гн. септич. осложн., группа 2 (n = 18)	Достоверность различий (p)
Возраст, годы	43 (31; 58)	43 (31; 59)	36,5 (28; 58,5)	НЗ
Длит. болезни до нач. ЗПТ, сут	4 (2; 6)	3 (2; 6)	4,5 (2; 8,6)	НЗ
Креатинин, мкмоль/л	200 (130; 500)	240 (144; 505)	158 (121; 362)	p < 0,05
APACHE II, баллы	24 (20; 29)	24 (19; 29,5)	25 (21,5; 30)	p < 0,05
SAPS II, баллы	40 (28; 60)	40 (26; 60)	47 (35; 62)	p < 0,05
Глазго, баллы	12 (8; 13)	12 (10; 13)	10 (5,8; 12)	НЗ
Число поражен. орг.	4 (3; 4)	3 (3; 4)	4 (3; 5)	НЗ
Инотропная поддержка, % больных	33%	32,4%	33%	НЗ
Число больных с РАС (из них на ИВЛ)	78% (ИВЛ – 42%)	76% (ИВЛ – 40,5%)	83% (ИВЛ – 44,4%)	НЗ
Билирубин, мкмоль/л	27 (16; 50)	22,5 (13,5; 43,5)	40 (25; 65,5)	НЗ
АСТ, Ед/л	17,5 (10; 28)	98 (45; 189)	77,5 (61; 165)	НЗ
АЛТ, Ед/л	56 (30; 90)	58 (23,5; 127)	54,5 (34,7; 86,5)	НЗ
Амилаза, Ед/л	409 (129; 1292)	603 (139; 1180)	275 (108; 1511)	НЗ
Альбумин, г/л (n = 39)	25 (20; 30)	25 (21; 31,5)	24,5 (19; 28)	НЗ
СРБ, мг/л	99,6 (80; 112) n = 18	101 (75; 115) n = 9	98 (85; 109) n = 9	НЗ
Ферритин, нг/мл	1093 (791; 1870) n = 15	1198 (986; 1870) n = 7	1198 (791; 1870) n = 15	НЗ

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: НЗ – незначимо.

внимание тяжесть поражения почек и фактическая потребность в гемодиализе.

Интермиттирующая гемодиализация проводилась ежедневно на аппарате Fresenius 4008S в режиме on-line по 4–6 часов при скорости кровотока 150–250 мл/мин и потока диализата 300–500 мл/мин с объемами замещения за процедуру 10–26 л. Скорость замещения составляла 20–70 мл/кг/ч. Процедуры продленной низкопоточной ЗПТ (ПЗПТ) проводились на аппаратах Prisma или «Аквариус».

При использовании аппарата Prisma процедуры проводились с применением pre-set M-100 при скорости кровотока 100–150 мл/мин и скорости потока диализата 30–25 мл/ч. Длительность процедур составляла от 12 до 145 часов, в среднем 27,4 часа. Скорость замещения составляла 20–45 мл/кг/ч, суммарные объемы замещения находились в диапазоне от 30 до 250 л за процедуру, в среднем 75,8 л.

На аппарате «Аквариус» скорость кровотока составляла от 180 до 250 мл/мин. Процедуры продолжались от 19 до 60 часов. Объемы замещения были равны от 60 до 250 л за процедуру, скорость замещения составляла 60–100 мл/кг/ч.

Статистический анализ

Данные представлены как среднее и стандартное отклонение для нормального распределения и как медиана и интерквартильный размах (25-й и 75-й перцентили) для распределения, отличного от нормального. Значимость различий для количественных переменных между группами оценивалась по критерию Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса, для категориальных – по критерию χ^2 или точному двустороннему критерию Фишера. Выживаемость оценивалась методом Каплана–Майера с оценкой достоверности раз-

личий по log-rank тесту. Для выявления независимых факторов, определяющих исход лечения больных, был использован логистический регрессионный анализ с пошаговым включением переменных на основании статистически значимого изменения логарифма правдоподобия модели. Общая оценка согласия между влиянием выявленных в модели факторов риска и реально зафиксированным наступлением неблагоприятного исхода производилась с использованием теста согласия Хосмера–Лемешова, в котором значение p тем выше, чем меньше различия между частотой наблюдаемых и предсказанных на основании данных регрессионной модели исходов лечения. В результате логистического регрессионного анализа для каждого из значимо влияющих на прогноз лечения показателей было получено значение отношения шансов (ОШ), которое следует рассматривать как шанс наступления неблагоприятного исхода в группе пациентов с данным значением показателя.

Значимыми считались различия при p < 0,05. Статистическая обработка выполнена с использованием пакета SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago).

Результаты

В табл. 2 представлены показатели важнейших исходных клинико-лабораторных параметров к началу ЗПТ в подгруппах больных, разделенных в зависимости от ее вида. Больные, которым проводилась иГДФ, имели более тяжелую почечную недостаточность (RIFLE-F) и более высокий балл по шкалам APACHE II и SAPS II. Кроме того, у них имелась тенденция к более тяжелому нарушению сознания, оцененному по шкале Глазго, как и к потребности в инотропной поддержке и ИВЛ, хотя различия и не достигали статистической значимости. Остальные параметры в этих под-

Основные характеристики больных к началу заместительной почечной терапии в подгруппах, разделенных в зависимости от ее варианта

Параметры	ПЗПТ (n = 45)	иГДФ (n = 9)	Достоверность различий (p)
Возраст, годы	42 (31; 58,5)	49 (29; 63)	НЗ
Длит. болезни до нач. ЗПТ, сут	3 (2; 6)	4 (2; 6)	НЗ
Креатинин, мкмоль/л	175 (120; 285)	700 (520; 958)	p = 0,0001
APACHE II, баллы	23 (19; 28)	32 (26,5; 35)	p = 0,002
SAPS II, баллы	39 (26,5; 52,5)	47 (35; 62)	p = 0,04
Глазго, баллы	12 (9; 13)	10 (6,5; 12)	p = 0,09
Число поражен. органов	4 (3; 4)	3 (2,5; 4)	НЗ
Инотропная поддержка, % больных	29%	44,4%	НЗ
Число больных с РДС (из них на ИВЛ)	77% (ИВЛ – 40%)	77% (ИВЛ – 55%)	НЗ
Билирубин, мкмоль/л	27 (16,5; 52)	21 (12,5; 30,5)	НЗ
АСТ, Ед/л	80 (52; 166)	81 (33; 222,5)	НЗ
АЛТ, Ед/л	56 (33; 87)	67 (22; 127)	НЗ
Амилаза, Ед/л	420 (135; 1331)	332 (40; 1773)	НЗ
Альбумин, г/л (n = 39)	25 (21; 30)	23 (20; 33,2)	НЗ
СРБ, мг/л	99,6 (80; 112,5) n = 18		НЗ
Ферритин, нг/мл	1093 (791; 1870) n = 15		НЗ

5 баллов) у 2/3 больных (65%) и этот эффект наблюдался статически значимо чаще, чем его отсутствие (p < 0,001). Точно так же значимо снижался уровень креатинина плазмы крови. В то же время значимых отличий в частоте положительного эффекта и его отсутствия по другим прослеженным параметрам выявить не удалось. Тем не менее следует отметить, что улучшение показателей гемодинамики наблюдалось у 9 из 14 больных, находившихся в состоянии панкреатогенного шока. При этом САД у них повысилось с 57,5 (46; 67) до 100 (60; 120) мм рт. ст. Уровень сознания улучшился примерно у 2/3 больных, имевших исходно низкий (≤12) балл по шкале Глазго. Последний повысился в этих случаях в среднем на 3 балла. Этим сдвигом сопутствовала положительная динамика маркеров острой фазы воспаления – повышение уровня альбумина плазмы крови примерно у половины больных, снижение С-реактивного белка на 14 (7,0; 79) мг/л и ферритина крови на 124 (78; 314) нг/мл примерно у 1/3 из тех, у кого эти параметры были прослежены. В то же время потребность в ИВЛ к концу процедуры ЗПТ сохранялась у большинства больных (табл. 3).

Направленность изменений важнейших клинико-лабораторных параметров за первую процедуру заместительной почечной терапии

Параметры	Динамика параметра к концу процедуры по сравнению с исходным состоянием		Достоверность различий (p)
	Положительная динамика	Отсутствие положительной динамики	
Панкреатогенный шок, % (n = 14)	(9 из 14) 64,3%	(5 из 14) 35,7%	НЗ
APACHE II (n = 40)	(26 из 40) 65%	(14 из 40) 35%	p < 0,001
Глазго ≤ 12 б., % (n = 20)	(12 из 20) 60%	(8 из 20) 40%	НЗ
ИВЛ, % (n = 18)	(ИВЛ прекращена у 4 из 18) 22%	(14 из 18) 77%	НЗ
Креатинин крови, мкмоль/л (n = 40)	(32 из 40) 80%	(8 из 40) 20%	p < 0,0001
Альбумин, г/л (n = 38)	(18 из 38) 47,4%	(20 из 38) 52,6%	НЗ
С-реактивный белок, мг/л (n = 6)	(2 из 6) 33%	(3 из 6) 50%	НЗ
Ферритин, нг/мл (n = 6)	(3 из 6) 50%	(3 из 6) 50%	НЗ
Амилаза, Ед/л	(21 из 38) 52,3%	(17 из 38) 44,7%	НЗ

группах были сопоставимы. Летальность в подгруппе иГДФ была несколько выше (44,4%), чем среди лечившихся ПЗПТ (35,5%), но и эти различия были статистически незначимы. Отсутствие значимых различий по большинству исследованных параметров, как и по показателям летальности, позволило нам для дальнейшего анализа объединить обе подгруппы.

С целью выяснения эффекта одной процедуры ЗПТ мы проанализировали сдвиги основных стартовых клинико-биохимических параметров к ее окончанию (табл. 3). Как показано в табл. 3, общая тяжесть состояния по шкале APACHE II снижалась (в среднем на

Значимых различий в потребности в респираторной и инотропной поддержке между этими подгруппами выявить не удалось, хотя и имелась определенная тенденция к более высокой частоте панкреатогенного шока в подгруппе умерших. По другим оцененным параметрам различий между этими подгруппами не было.

В результате однофакторного анализа выяснилось, что основными факторами риска смерти больных была исходная тяжесть состояния, оцененная по шкалам APACHE II и SAPS II, а также потребность в инотропной поддержке (табл. 5).

Таблица 4
Основные стартовые характеристики больных (к началу заместительной почечной терапии) в подгруппах, разделенных в зависимости от исхода болезни

Параметры	Выжившие (n = 35)	Умершие (n = 20)	Достоверность различий (p)
Возраст, годы	43 ± 15	49 ± 18,5	НЗ
Длит. болезни, сут	4,0 (2; 6)	3,0 (2; 5,7)	НЗ
Креатинин крови, мкмоль/л	170 (113; 340)	285 (180; 660)	p ≤ 0,05
Билирубин, ммоль/л	26 (14; 54)	27 (20; 41,5)	НЗ
АСТ, Ед/л	83 (64; 170)	77,5 (35; 167)	НЗ
АЛТ, Ед/л	56 (35; 90)	61 (19; 148)	НЗ
Амилаза, Ед/л	350 (131; 1207)	700 (123; 1823)	НЗ
Альбумин, г/л	26,5 (21; 30)	20,3 (18; 33)	НЗ
АРАСНЕ II, баллы	23 (19; 26)	29 (23; 32)	p ≤ 0,05
Глазго, баллы	12 (10; 13)	11 (8; 12)	НЗ
SAPS II, баллы	36 (25; 52)	53 (41; 62)	p ≤ 0,05
Число пораж. органов	4 (3; 4)	4,0 (3; 4)	НЗ
Инотропная поддержка, % больных	23%	50%	p > 0,05
СРБ, мг/л	101 (84; 113) n = 17	81 n = 1	НЗ
Ферритин, нг/мл	1040 (758; 1406) n = 14	2447 n = 1	НЗ
Число больных с РАС (из них на ИВА)	25 (12)	18 (11)	НЗ
Скорость замещения, мл/кг/ч	40 (31; 50)	24 (18; 35)	p < 0,05

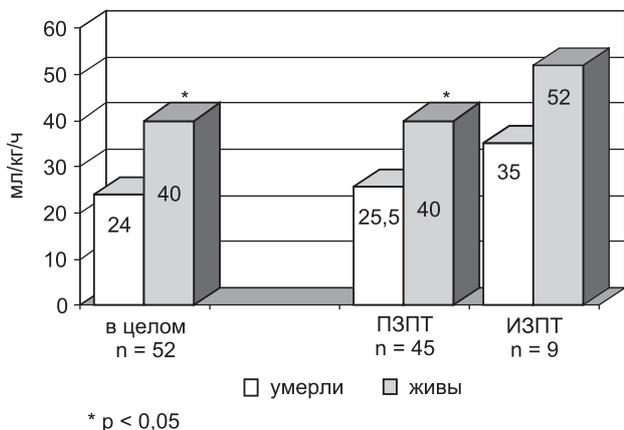


Рис. 2. Связь между исходом ТОП и скоростью замещения (n = 52)

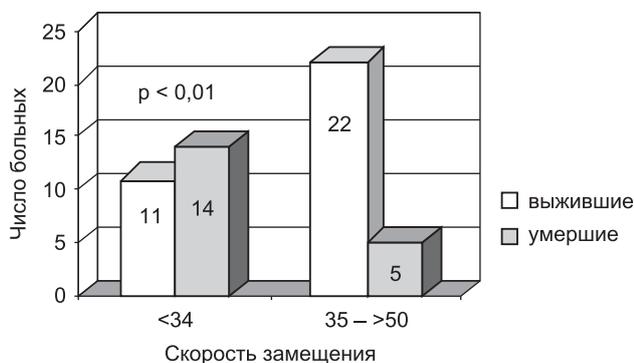


Рис. 3. Значение скорости замещения в целом во всей группе больных (n = 52)

Дальнейший анализ выявил связь между дозой (интенсивностью) ЗПТ, оцененной по скорости замещения, и исходом болезни. Отношение шансов, характеризующее риск смерти, при скорости замещения меньше 35 мл/мин достигало 18,3 по данным однофакторного анализа.

Применение метода логистической регрессии показало, что при совместном рассмотрении прогностического значения тяжести состояния по шкале АРАСНЕ II и скорости замещения относительный риск смерти возрастает на каждый балл по шкале АРАСНЕ II на 25%, начиная с 22 баллов, и снижается на 15% на каждый мл/кг/ч при скорости замещения свыше 33 мл/кг/ч.

Эти данные подтвердились и в многофакторном анализе, который продемонстрировал независимое влияние на прогноз болезни только тяжести состояния по АРАСНЕ II и скорости замещения с пороговым уровнем 35 мл/кг/ч (табл. 6).

Значение скорости замещения для исхода болезни иллюстрируют и данные, приведенные в табл. 4: в подгруппе выживших медиана величины этого показателя составляла 40 (31; 50), а в подгруппе умерших – 24 (18; 35) (p < 0,05).

Как показано на рис. 2 и 3, скорость замещения как в группе в целом, так и в подгруппах больных, получавших ПЗПТ либо иГДФ, у умерших оказалась ниже, чем у больных с благоприятным исходом болезни (рис. 2). В частности, умерло 14 из 25 больных, если доза диализа не превышала 34 мл/кг/ч, и только 5 из 27 больных, леченных со скоростью замещения >35 мл/кг/ч (рис. 3).

В целях дальнейшего уточнения значения дозы ЗПТ, принимая во внимание выявленное нами отрицательное прогностическое значение исходной тяжести состояния больных, с одной стороны, и весьма значительный разброс в наших наблюдениях показателей балла по шкалам АРАСНЕ II и SAPS II, с другой стороны, мы

Таблица 5
Результаты однофакторного анализа факторов риска смерти наблюдавшихся больных

Фактор риска	ОШ	p
SAPS II ≥ 46	8,5	<0,02
АРАСНЕ II ≥ 21	10 ⁷	<0,01
Скорость замещения <35 мл/кг/ч	18,3	<0,02
Потребность в инотропной поддержке	6,0	<0,03

Примечание. Здесь и в табл. 6: ОШ – отношение шансов.

Таблица 6
Результаты многофакторного анализа факторов риска смерти наблюдавшихся больных

Фактор риска	ОШ	p
АРАСНЕ II ≥ 21	2,7 · 10 ⁷	<0,001
Скорость замещения <35 мл/кг/ч	48,0	<0,002



Рис. 4. Эффективность ПЗПТ в зависимости от скорости замещения в подгруппах больных с сопоставимой тяжестью состояния по SAPS II и APACHE II

выделили подгруппу больных с одинаково высокими показателями балла по APACHE II и SAPS II – соответственно не ниже 25 и 50. Больные этой подгруппы были разделены далее на получавших процедуру со скоростью замещения ниже или выше 35 мл/кг/мин (рис. 3). Оказалось, что при сопоставимой тяжести состояния – медиана балла по APACHE II 31 (28; 33) и 26 (25; 33), по SAPS II 61 (57; 68) и 61 (54; 71) – умерло 7 из 8 больных, если процедура ЗПТ проводилась со скоростью замещения с медианой 24 (19; 29) мл/кг/ч. Таким образом, летальность среди этих больных составила 87%, что соответствует ожидаемой летальности 70 (62; 81)%. В то же время при скорости замещения 47 (40; 50) мл/кг/ч умерло только 2 из 11 больных, что соответствовало фактической летальности 18,2% при ожидаемой летальности 71 (58; 82)% ($p = 0,05$).

Приводим результаты собственных клинических наблюдений.

Клинический пример № 1

Больной Е., 63 года, поступил в ГКБ № 52 03.05.2003 г. с жалобами на интенсивные боли в животе, тошноту, изменение цвета мочи, периодически возникающую рвоту в течение последних суток.

Госпитализирован СМП в хирургическое отделение. При осмотре: состояние средней тяжести. $T - 37,0^{\circ}C$. Кожные покровы желтушные, склеры субэтеричны. Дыхание проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. АД 140/90 мм рт. ст., ЧСС 92–95 в мин. Язык влажный, обложен желтоватым налетом. Живот не вздут, при пальпации болезненный в эпигастриальной области и правом подреберье, слабо положительный симптом Мейо–Робсона, перистальтика кишечника вялая. Перитонеальных симптомов нет, шума «плеска» нет.

При обследовании: Hb – 142 г/л, Ht – 41%, L – 14,2 тыс., п/я – 42, с/я – 47, э. – 0, лимф. – 5, м. – 5, СОЭ – 42 мм/ч. Бил. общ. – 45,2 мкмоль/л, прямой – 39 мкмоль/л, АЛТ – 235 Ед/л, АСТ – 66 Ед/л, креатинин – 538 мкмоль/л, мочевины – 33,7 ммоль/л, амилаза – 250 Ед/л, глюкоза – 5,6 ммоль/л. В общ. ан. мочи: отн. плотность – 1015, белок – 0,033 г/л, Л. – 10–15 в п/зр, Эр. – 1–3 в п/зр. При УЗИ органов брюшной

полости – увеличение печени, конкременты в желчном пузыре, расширение протоков и холедоха до 1,2 см, увеличение и отек поджелудочной железы. На вторые сутки пребывания больного в хирургическом отделении выполнена диагностическая лапароскопия с дренированием брюшной полости – картина геморрагического панкреонекроза. В отделении проводилась консервативная терапия в связи с нарастающей интоксикацией и сохраняющейся ОПН 08.03.03 (на пятые сутки пребывания в стационаре) был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии для нефрологических больных.

При поступлении в ОРИТ состояние больного тяжелое. В сознании, адекватен. Кожные покровы бледные, сухие. Периферических отеков нет. Одышка до 30 в минуту. Дыхание проводится во все отделы, хрипы отчетливо не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, тахикардия до 110 в минуту. АД 160/80 мм рт. ст., центральное венозное давление (ЦВД) – отрицательное. Живот мягкий, болезненный в области верхней половины живота. Перистальтика вялая. Печень выступает на 3,5 см ниже края реберной дуги. По назogaстральному зонду – «застойное» отделяемое. Область почек не изменена. Пальпация области почек безболезненна.

При обследовании: общий белок – 80 г/л, альбумин – 37 г/л, креатинин – 0,55 ммоль/л, мочевины – 42 ммоль/л, К – 3,5 ммоль/л, Na – 143 ммоль/л, глюкоза – 5,2 ммоль/л, билирубин – 19 мкмоль/л, холестерин – 4,1 ммоль/л, АСТ – 70 Ед/л, АЛТ – 106 Ед/л, ГГТ – 109 Ед/л, АЧТВ – 58 с, ПВ – 61 с, ТВ – 60 с, ФБ – 5,5 г/л, РФМК – отрицательный. pH – 7,3, pCO_2 – 27 мм Hg, pO_2 – 60 мм Hg, HCO_3 – 14 ммоль/л, BE – (-10) ммоль/л, SpO_2 – 90%.

Таким образом, на момент поступления тяжесть состояния по шкале APACHE II – 22 балла, по Глазго – 15 баллов, SAPS II – 40 баллов.

В отделении сразу наряду с базовой терапией была начата продленная вено-венозная гемофильтрация (ПВВГ) с объемом замещения 4000 мл/ч (скорость замещения составляла 50 мл/кг/ч). Скорость кровотока – 150 мл/мин. Длительность первой процедуры составила 88 часов. Суммарный объем замещения – 339 л. За время проведения процедуры разрешился парез кишечника, уменьшилась одышка и тахикардия, снизился уровень креатинина до 0,19 ммоль/л, появился диурез до 2–2,5 л/сут.

Однако сохранялся синдром системного воспалительного ответа (лихорадка до $39^{\circ}C$, лейкоцитоз до 26 тыс. с выраженным палочко-ядерным сдвигом влево) при отсутствии четких клинико-инструментальных данных за наличие гнойного очага. Решено было продолжить лечение продленной вено-венозной гемофильтрацией, проведено еще 3 сеанса ПВВГ длительностью от 13 до 40 часов со скоростью замещения 50 мл/кг/ч. 17.05.03 больной был повторно взят в операционную, где произведено вскрытие и дренирование парапанкреатического абсцесса, после чего было возобновлено ПВВГ. На 3-и сутки после релапаротомии больной был переведен в хирургическое отделение ГКБ № 52. При переводе состояние больного средней тяжести. Креатинин плазмы – 0,15 ммоль/л, мочевины – 11 ммоль/л, лейкоц. – 13,5 тыс., палочко-ядерные – 6, снижение СОЭ до 27 мм/ч.

19.06.03 больной был выписан из стационара с нормальной функцией почек (креатинин 0,07 ммоль/л).

Клинический пример № 2

Больной П., 42 года, поступил в ГКБ № 52 11.11.2003 г. с жалобами на интенсивные боли в животе, тошноту, периоди-

чески возникающую рвоту, общую слабость, появившуюся в течение последних суток. Заболел остро 11.11.03 после злоупотребления алкоголем.

Госпитализирован СМП в хирургическое отделение. При осмотре: состояние средней тяжести. Т – 37,0 °С. Кожные покровы обычной окраски. Дыхание проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. АД 110/70 мм рт. ст., ЧСС 92–95 в мин. Язык влажный, обложен желтоватым налетом. Живот вздут, при пальпации резко болезненный в эпигастральной области, слабо положительные симптомы Мейо–Робсона и Орнтера, перистальтика кишечника вялая. Перитонеальных симптомов нет, шума «плеска» нет.

При обследовании: Hb – 211 г/л, Ht – 55%, L – 23,4 тыс. В общ. ан. мочи: отн. плотность – 1015, белок – 2,3 г/л, Л – 5–7 в п/зр, Эр. – 4–5 в п/зр.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости – увеличение и отек поджелудочной железы.

На вторые сутки пребывания больного в хирургическом отделении выполнена диагностическая лапароскопия с дренированием брюшной полости – картина геморрагического панкреонекроза.

В отделении хирургии проводилась консервативная терапия, в связи с нарастающей интоксикацией и развитием олигоанурии, нарастанием респираторного дистресс-синдрома (РДС) 13.11.03 (на третьи сутки пребывания в стационаре) был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии для нефрологических больных.

При поступлении в ОРИТ состояние больного тяжелое. В сознании, заторможен, несколько неадекватен. Кожные покровы бледные, цианотичные. Периферических отеков нет. Одышка до 40 в минуту. Дыхание проводится во все отделы, хрипы отчетливо не выслушиваются. ЦВД – отрицательное. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, тахикардия до 120 в минуту. АД 115/70 мм рт. ст. Живот мягкий, болезненный в области верхней половины живота. Перистальтика кишечника вялая. Печень выступает на 4 см ниже края реберной дуги. По назогастральному зонду – «застойное» отделяемое. По дренажам из брюшной полости – геморрагическое отделяемое. Область почек не изменена. Пальпация области почек безболезненная.

При обследовании: общий белок – 80,9 г/л, альбумины – 34 г/л, креатинин – 0,5 ммоль/л, мочевины – 27,7 ммоль/л, К – 4 ммоль/л, натрий – 127 ммоль/л, глюкоза – 8,8 ммоль/л, билирубин – 20 мкмоль/л, холестерин – 6,0 ммоль/л, АСТ – 29 ЕД/л, АЛТ – 85 ЕД/л, ГГТ – 65 ЕД/л, амилаза плазмы – 1010 ЕД/л, рН – 7,3, рСО₂ – 38 мм Hg, рО₂ – 33 мм Hg, НСО₃ – 19 ммоль/л, ВЕ – (–10) ммоль/л, SpO₂ – 62%. Hb – 135 г/л, Ht – 38%, L – 12,2 тыс., п/я – 17, с/я – 60, э. – 0, лимф. – 13, м. – 10, СОЭ – 4 мм/ч.

Таким образом, на момент поступления тяжесть состояния больного по шкале APACHE II составляло – 32 балла, по Глазго – 12 баллов, SAPS II – 68 баллов.

В ОРИТ сразу наряду с базовой терапией была начата продленная вено-венозная гемофильтрация (ПВВГ) с объемом замещения 2500 мл/ч (скорость замещения составляла 29 мл/кг/ч). Скорость кровотока – 150 мл/мин. Длительность первой процедуры составила 24 часа. Суммарный объем замещения – 56 л. Перед началом первой и второй процедуры были проведены сеансы плазмаобмена объемом 1,5 и 1,8 л соответственно.

Проведено еще 2 сеанса ПВВГ длительностью 11 и 22 часа со скоростью замещения 17 и 25 мл/кг/ч.

За время проведения первой процедуры состояние больного оставалось тяжелым. Нарастали явления отека головно-

го мозга, прогрессировала дыхательная недостаточность, что потребовало практически сразу после перевода больного в ОРИТ начать ИВЛ. В связи с нестабильной гемодинамикой к терапии подключены катехоламины в дозе 8–10 мкг/кг/мин.

Несмотря на постоянную ЗПТ, состояние больного оставалось крайне тяжелым, сохранялась олигоанурия, высокие показатели креатинина (0,3 ммоль/л), снижение уровня альбуминов плазмы до 18 г/л, нарастание лейкоцитоза до 21 тыс., гипергликемия до 10,4–12,0 ммоль/л, нестабильная гемодинамика.

16.11.03 на фоне прогрессирующей сердечно-легочной недостаточности наступила смерть больного.

На аутопсии – картина субтотального смешанного панкреонекроза с распространением процесса на парапанкреатическую и забрюшинную клетчатку, брыжейку поперечно-ободочной, тонкой кишки и большой сальник. Перитонит.

Обсуждение

К настоящему времени имеются теоретические и клинические предпосылки, позволяющие считать, что ЗПТ может оказывать благоприятное действие в комплексном лечении ТОП. При этом в литературе в основном обсуждается вопрос о целесообразности использования с этой целью ПЗПТ. Полагают, что ее применение может способствовать удалению медиаторов воспаления и провоспалительных цитокинов, массивный выброс которых в системную циркуляцию происходит при ТОП [6, 10, 14].

Хотя клинические исследования эффективности такого подхода весьма немногочисленны, экспериментальные данные дают обнадеживающие результаты [8, 9, 11, 17–21]. Так, J. Schmidt с соавт. в публикации 1998 г. продемонстрировали на модели экспериментального ТОП у свиней значительное удлинение сроков жизни животных в условиях ПЗПТ [17]. В течение 2003–2006 гг. на той же модели экспериментального ТОП у свиней были выполнены исследования, которые показали удаление с помощью ПЗПТ провоспалительных сывороточных цитокинов, что сопровождалось нормализацией гемодинамики и уменьшением поражения легких, почек и печени, но не поджелудочной железы [17, 18, 19].

С экспериментальными данными согласуются и результаты клинических исследований. В 1991 г. L. Blinzler с соавт. сообщили об успешном использовании продленной вено-венозной гемофильтрации на ранней стадии ТОП, позволявшем, по мнению авторов, блокировать дальнейшее развитие СПОН [5]. В 1994 г. C. Gehbart с соавт. сообщили о применении ПЗПТ у 11 больных с ТОП и СПОН, отметив при этом снижение летальности до 7,9% в леченной группе [9]. Более поздние клинические исследования также демонстрируют снижение летальности при ТОП у больных, лечившихся в ОРИТ с применением ПЗПТ. Положительный эффект ПЗПТ ассоциировался как с уменьшением тяжести по APACHE II, так и со снижением уровня СРБ и сокращением сроков госпитализации. Авторы отмечают, что ПЗПТ в таких случаях хорошо переносится больными, редко вызывает гемодинамические нарушения и может быть рекомендована как эффективный метод терапии ТОП [8, 11, 17, 19–20].

Результаты наших исследований полностью согласуются с этими данными, хотя тяжесть состояния на-

блюдавшихся нами больных существенно превышала таковую в цитированных выше исследованиях. ЗПТ (преимущественно как ПЗПТ) могла быть использована с успехом даже в условиях панкреатогенного шока. В большинстве таких случаев мы отмечали улучшение гемодинамики, что может объясняться удалением провоспалительных медиаторов. Ослабление общего токсического воздействия, видимо, приводило также и к уменьшению общей тяжести состояния больных, оцениваемой по АРАСНЕ II.

Следует, однако, подчеркнуть, что летальность в целом в прослеженной нами группе больных оставалась относительно высокой (36%). В этой связи специального внимания заслуживают данные последних лет о значении дозы диализа, оцениваемой по скорости замещающего раствора в мл/кг массы тела/ч. С. Ронсо и соавт. продемонстрировали тесную связь между дозой диализа и выживаемостью больных как при септическом, так и несептическом ОПП. При этом в случаях сепсиса лучшая выживаемость выявлялась при скорости замещения 45 мл/кг/ч и более [15].

Наши наблюдения полностью согласуются с этими данными. Исход болезни и соответственно эффект терапии тесно коррелировали с дозой диализа, пороговым уровнем которой в наших наблюдениях была скорость замещения 35 мл/кг/ч. Применение именно такого режима ЗПТ позволило добиться снижения летальности при наиболее тяжелом течении ТОП, о чем свидетельствовали высокие показатели по АРАСНЕ II и SAPS II. Оказалось, что при сопоставимых значениях этих показателей летальность среди больных, леченных высокой дозой ЗПТ (более 35 мл/кг/ч), значимо ниже, чем среди получавших ЗПТ в более низкой дозе. Число умерших в этих подгруппах составило 2 из 11 и 7 из 8 соответственно ($p < 0,001$). Более того, летальность среди леченных высокой дозой оказалась существенно (почти в 4 раза) ниже ожидаемой при том же балле по шкале SAPS II ($p < 0,05$).

В отличие от других авторов, в качестве ЗПТ в комплексном лечении ТОП мы использовали как ПЗПТ, так и иГДФ. При этом различий в эффективности обоих вариантов ЗПТ мы не выявили. Правда, следует отметить, что в условиях шока проведение иГДФ оказывалось практически невозможным, в то время как использование ПЗПТ не встречало трудностей.

Выводы

1. Заместительная почечная терапия может быть с успехом применена в комплексном лечении тяжелого острого панкреатита, осложненного синдромом системного воспалительного ответа и полиорганной дисфункции, при условии обеспечения дозы диализа не менее 35 мл/кг/ч.

2. В условиях комбинированной терапии тяжелого острого панкреатита с применением заместительных методов независимыми факторами риска смерти больных являются тяжесть состояния, оцениваемая

по шкалам АРАСНЕ II и SAPS II, а также доза диализа менее 35 мл/кг/ч.

3. Применение диализных технологий в комплексном лечении тяжелого острого панкреатита способствует устранению уремии, интоксикации, а также стабилизации гемодинамики и восстановлению сознания.

Литература

1. *Abosaf N.Y.* et al. The outcome of ARF in the intensive care unit according to RIFLE: model applicability, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1038–1048.
2. *Bassi C., Falconi M., Valerio A.* Identification of pancreatic infection. In: *Buchler M.* (ed.). *Acute Pancreatitis: Novel Concepts in Biology and Therapy.* Blackwell Science, Boston, 1999: 277–282.
3. *Beck D.H.* et al. External validation of the SAPS II, APACHE II, APACHE III prognostic models in South England: a multicenter study. *Intensive Care Med* 2003; 29: 249–256.
4. *Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., Mehta R.L., Palevsky P.* ARF: definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs. The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; R204–12.
5. *Blinzler L., Sieberth H.G., Stummvoll H.K.* Conservative treatment of severe necrotizing pancreatitis using early continuous veno-venous HF. *Contrib Nephrol* 1991; 93: 234–236.
6. *Cole L., Bellomo R., Journois D.* et al. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30: 100–106.
7. *D'Egidio A.* et al. Surgical strategies in treatment of pancreatic necrosis and infection. *Br J Surg* 2002; 78: 133–137.
8. *En-Qiang Mao* et al. Effect of time interval for hemofiltration on the prognosis of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* Feb 2003; 15; 9 (2): 373–376.
9. *Gebhart C.* et al. Changes in therapy of severe acute pancreatitis. *Chirurg* 1994; 65: 33–40.
10. *Guice R.S., Oldham K.T., Johnson K.J.* et al. Pancreatitis-induced acute lung injury. An ARDS model. *Ann Surg* 1988; 208: 71–77.
11. *Hao Wang, Wei-Qin Li, Wei Zhou, Ning Li, Jie-Shou Li.* Clinical effects of continuous high volume hemofiltration on severe acute pancreatitis complicated with multiple organ dysfunction syndrome. *World J Gastroenterology* 2003; 9 (9): 2096–2099.
12. *Le Gall J.R.* et al. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270: 2957–2963.
13. *Mergener R., Baillie J.* Acute pancreatitis. *Br Med J* 1998; 316: 44–48.
14. *Norman J.* The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1998; 175: 76–83.
15. *Ronco C., Bellomo R., Homel P.* et al. Effects of different doses in CVVH on outcomes of ARF: A prospective randomized trial. *Lancet* 2000; 355: 26–30.
16. *Schmid S.W.* et al. The role of infection in acute pancreatitis. *Gut* 1999; 45: 311–316.
17. *Schmidt J., Werner J.* Acute pancreatitis: reliable and prospective conservative therapy. *Langenbecks Arch Chir Suppl Congress* 1998; 115: 434–438.
18. *Wang H.* et al. Amelioration of hemodynamics and oxygen metabolism by continuous venovenous hemofiltration in experimental porcine pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (1): 127–131.
19. *Yang Z.* et al. Effect of early hemofiltration on pro- and anti-inflammatory responses and multiple organ failure in severe acute pancreatitis. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2004; 24 (5): 456–459.
20. *Yang Z.* et al. Protective effect CVVH and organ damage in patients with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterology* 2004; 16 (4): 232–234.