



## Экстракорпоральная детоксикация у больных деструктивным панкреатитом

Профессора Н.А. КУЗНЕЦОВ и Г.В. РОДОМАН, доктор мед. наук Л.А. ЛАБЕРКО, кандидаты мед. наук А.Т. БРОНТВЕЙН, А.А. КОРОТАЕВ и Т.И. ШАЛАЕВА, М.В. ШАПОШНИКОВ

### Extracorporeal detoxication in patients with destructive pancreatitis

N.A. KUZNETSOV, G.V. RODOMAN, L.A. LABERKO, A.T. BRONTVEIN, A.L. KOROTAEV, T.I. SHALAEVA, M.V. SHAPOSHNIKOV

Кафедра общей хирургии (зав. — проф. Н.А. Кузнецов) лечебного факультета Российского государственного медицинского университета, ГКБ №13, Москва

Рассматривается возможность использования показателей уровня молекул средней массы и интегрального показателя поражения поджелудочной железы, брюшной полости и забрюшинного пространства в качестве критериев тяжести эндогенной интоксикации у больных деструктивным панкреатитом в фазе ферментной токсемии. Эти показатели объективно отражают степень эндогенной интоксикации и могут использоваться для определения показаний к проведению экстракорпоральных методов детоксикации, их необходимой кратности и оценки эффективности лечения. Использование методов экстракорпоральной детоксикации в соответствии с полученными критериями в ранние сроки заболевания до развития полиорганной недостаточности способствует более быстрому устранению эндотоксемии, профилактике септических осложнений, снижению летальности и длительности лечения.

Criteria of severity of endogenous intoxication in patients with destructive pancreatitis in enzymatic toxemia are discussed. It is demonstrated that the level of middle mass molecules and integral index of affection of the pancreas, abdominal cavity and retroperitoneal space are objective criteria of endogenous intoxication and can be used for determination of indications for extracorporeal detoxication and for assessment of treatment efficacy. Prescription of extracorporeal detoxication according to these criteria in an early period of the disease before multiple organ failure development promotes faster management of endotoxemia, prophylaxis of septic complications, decreases lethality and period of treatment of patients with destructive pancreatitis.

Khirurgiia (Mosk) 2005; 11: 32—36

Острый деструктивный панкреатит (ДП) в настоящее время продолжает оставаться одной из наиболее важных проблем абдоминальной хирургии. Заболеваемость ДП за последнее десятилетие неуклонно растет и не имеет тенденции к снижению [1, 9]. Вместе с тем, несмотря на широкий выбор медикаментозных, инструментальных и оперативных методов лечения, летальность при деструктивных формах остается очень высокой, составляя от 30 до 80% [12, 13]. Столь высокая частота неблагоприятных исходов ДП во многом обусловлена развитием тяжелой эндогенной интоксикации (ЭИ), неадекватная и несвоевременная коррекция которой лежит в основе развития панкреатогенного шока, полиорганной недостаточности и септических осложнений [3, 6].

В связи с этим за последние 20 лет в практике интенсивной терапии острого ДП широкое распространение получили методы экстракорпоральной детоксикации (ЭКД) [2, 5]. При этом существуют два подхода. Одни авторы [7, 10], исходя из фазности заболевания, рекомендуют превентивное назначение ЭКД для упреждающего лечения ДП. По мнению других, показанием к использованию ЭКД является неэффективность традиционной терапии с прогрессированием эндотоксикоза [8]. Оба эти подхода имеют ряд недостатков. В первом случае назначение ЭКД всем пациентам без учета эндотоксемии нецелесообразно как по медицинским, так и по экономическим соображениям. Во втором случае назначение ЭКД при неэффективности традиционной терапии может оказаться запоздалым, и тяжесть состояния пациента будет столь значительной, что эфферентная терапия не приведет к желаемому результату.

В настоящее время предложено большое количество различных методик экстракорпорального лече-

© Коллектив авторов, 2005

© Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2005



ния, однако среди специалистов нет единого мнения относительно показаний и противопоказаний к применению того или иного метода ЭКД. Между тем разная направленность механизмов действия отдельных методов детоксикации и многокомпонентность эндотоксикоза у больных ДП вызывают необходимость изыскания четких критериев, позволяющих обосновать показания и сроки проведения экстракорпоральной детоксикации, кратности процедур и контроля эффективности проводимой терапии. Нерешенные тактические вопросы ЭКД у больных ДП определяют актуальность исследования в этой области.

Целью работы явился поиск объективных критериев тяжести эндогенной интоксикации, позволяющих определить показания, кратность и эффективность ЭКД в комплексе интенсивной терапии у больных ДП в фазу ферментной токсемии.

### Материал и методы

Обследовано 96 пациентов в возрасте от 21 года до 78 лет, находившихся на лечении в клинике общей хирургии лечебного факультета РГМУ в 2002—2004 гг. по поводу ДП.

Основным этиологическим фактором развития ДП у 54 (56,3%) больных было употребление алкоголя и нарушение диеты, у 37 (38,5%) — желчнокаменная болезнь и у 5 (5,2%) — посттравматический панкреатит. По форме ацинарной деструкции различались геморрагический панкреатит — 42 (43,8%) наблюдения, жировой — 35 (36,4%) и смешанные формы заболевания — 19 (19,8%) наблюдений.

Клинический диагноз острого деструктивного панкреатита у всех больных был подтвержден инструментальными (УЗИ брюшной полости, лапароскопия) и клиничко-лабораторными методами исследования. Уровень эндотоксемии оценивали по содержанию молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови, являющихся наиболее универсальными маркерами ЭИ в соответствии со стандартизированной методикой, предложенной Н.И. Габриэлян [цит. 4]. Масштабы поражения, во многом определяющие уровень ЭИ у больных с некротическим панкреатитом, определяли с помощью балльной шкалы индекса поражения поджелудочной железы, брюшной полости и забрюшинного пространства (ИПБП) [11].

Всем больным проводили лечение, направленное на купирование болевого синдрома, коррекцию нарушений гемодинамики, водного, электролитного, белкового и энергетического обмена, подавление секреторной активности поджелудочной железы, антибиотикопрофилактику. В первые сутки заболевания выполняли лапароскопию для оценки объема поражения брюшной полости и забрюшинного пространства, для наружного дренирования желчного пузыря, санации и дренирования брюшной полости. Если при выполнении УЗИ диагностировали ограниченные ско-

пления жидкости в брюшной полости и забрюшинном пространстве, производили пункции под ультразвуковым контролем.

Для получения объективных критериев тяжести ЭИ с помощью кластерного анализа были сформированы 3 группы пациентов с различным масштабом поражения поджелудочной железы и забрюшинного пространства. В каждой группе нами произведено исследование уровня МСМ в первые 3 сут заболевания и его сопоставление с продолжительностью лечения и исходом заболевания.

В 1-ю группу (ИПБП до 6 баллов) вошло 26 больных в возрасте от 21 года до 74 лет. В структуре осложнений ДП преобладали острое скопление жидкости и ферментативный перитонит. Пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) не превышало 3 сут.

Во 2-ю группу (ИПБП 7—10 баллов) включено 16 больных в возрасте от 30 до 76 лет. Асептические осложнения (острое скопление жидкости, ферментативный перитонит, парапанкреатический инфильтрат и некроз забрюшинной клетчатки) отмечены у 13 больных. У 3 больных зарегистрированы гнойно-деструктивные осложнения — флегмона забрюшинной клетчатки и гнойный перитонит. Тяжесть состояния больных этой группы, обусловленная эндотоксикозом, требовала проведения интенсивной терапии в условиях ОРИТ от 4 до 7 сут.

В 3-й группе (ИПБП 11—16 баллов) было 19 пациентов в возрасте от 28 до 78 лет, из которых 11 (57,8%) умерли, причем 5 (45,5%) в фазу ферментной токсемии от панкреатогенного шока и 6 (54,5%) от септических осложнений ДП. У оставшихся 8 (42,2%) больных отмечались септические осложнения, потребовавшие проведения длительного лечения. Клиническая картина заболевания характеризовалась выраженной тяжестью течения, обусловленной панкреатогенным шоком, септическими осложнениями и полиорганной недостаточностью.

У 35 пациентов проводилась экстракорпоральная детоксикация. Использовали непрерывный мембранный плазмаферез на плазмодифильтрах ПМФ-800 с эксфузией от 600 до 900 мл плазмы. Плазмпотерию компенсировали нативной донорской плазмой 1:1 и кристаллоидными растворами 1:2. Гемосорбцию осуществляли на угольных сорбентах ВНИИТУ объемом 200—400 мл. Скорость перфузии крови составляла 90—150 мл в минуту, средний объем перфузии — 1—1,5 объема циркулирующей крови. Плазмосорбцию выполняли в непрерывном режиме на плазмодифильтрах ПМФ-800 и угольных сорбентах ВНИИТУ, объем перфузии плазмы составлял 2—3 объема циркулирующей плазмы. В общей сложности больным основной группы выполнено 65 процедур ЭКМД (в среднем 2 процедуры каждому больному) в том числе мембранных плазмаферезов 46, гемосорбций 13, плазмосорбций 6.



Полученные данные обработаны с помощью статистической программы STATISTICA 6 с расчетом теста Краскела—Уоллиса для множественного сравнения, U-теста Манна—Уитни для сравнения двух независимых групп и критерия Вилкоксона для связанных групп.

## Результаты

При сравнении продолжительности лечения в группах получены следующие результаты (рис. 1). Средний срок лечения в 1-й группе составил  $13,38 \pm 0,84$  койко-дня, во 2-й —  $23,69 \pm 1,68$  койко-дня, в 3-й (без учета умерших больных) —  $52 \pm 5,71$  койко-дня. Анализ продолжительности лечения выявил статистически достоверное различие между группами по тесту Манна—Уитни ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, течение острого панкреатита было наименее тяжелым в 1-й группе, 2-я и 3-я группы представлены наиболее тяжелой категорией больных.

Содержание МСМ у больных 1-й группы было минимальным за все время исследования (рис. 2), составив в среднем  $0,37 \pm 0,01$  ед.опт.пл. при интервале  $0,34—0,4$  ед.опт.пл. и было в 1,2 раза меньше, чем у больных 2-й группы ( $0,44 \pm 0,02$  ед.опт.пл. при диапазоне  $0,41—0,49$  ед.опт.пл.), в 1,6 раза меньше по сравнению с 3-й группой. У больных 3-й группы отмечены наивысшие значения показателей: среднее значение МСМ составило  $0,59 \pm 0,05$  ед.опт.пл. при диапазоне значений  $0,48—0,7$  ед.опт.пл., что в 1,3 раза превышало содержание МСМ во 2-й группе. Полученные результаты показали статистически достоверное различие между группами по тесту Манна—Уитни ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, анализ показал определяющее влияние масштабов поражения поджелудочной железы, брюшной полости и забрюшинного пространства при панкреонекрозе как на уровень МСМ, являющихся маркером эндотоксикоза, так и на тяжесть состояния больных в фазу ферментной токсемии и исход ДП. Это дает возможность использовать этот тест для прогноза тяжести эндотоксемии в первые сутки заболевания у больных панкреонекрозом. Так, при значении ИПБП в день поступления менее 7 баллов прогнозируется эндотоксикоз, выраженность которого не достигает тяжелой степени. У таких больных проведение стандартной общепринятой терапии дает положительный результат.

При значении ИПБП более 6 баллов прогнозируется тяжелый эндотоксикоз, присоединение септических осложнений, что требует длительного лечения, которое не всегда оказывается эффективным. Поэтому всем больным этой группы показана ЭКМД в ранние сроки заболевания для предупреждения прогрессирования ЭИ и полиорганных нарушений.

Тем не менее использование ИПБП в широкой клинической практике ограничено обязательным

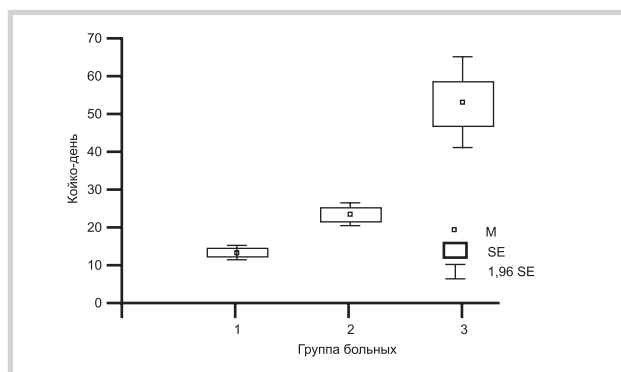


Рис. 1. Средняя продолжительность пребывания больных в стационаре ( $p < 0,05$ ).

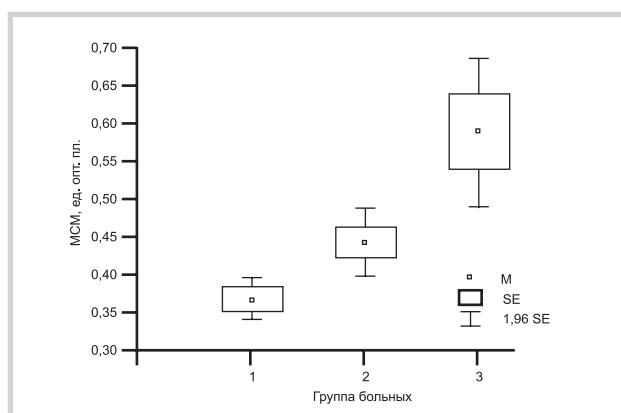


Рис. 2. Среднее значение показателя МСМ в трех группах ( $p < 0,05$ ).

выполнением лапароскопии. Проведенное исследование свидетельствует, что уровень МСМ является таким же хорошим прогностическим показателем дальнейшего прогрессирования эндотоксикоза, как и ИПБП. Полученные результаты позволили найти критическое значение МСМ у больных ДП, определяющее степень тяжести эндотоксемии, продолжительность лечения и исход заболевания, — это  $0,4$  ед.опт.пл. У больных 1-й группы с наименее тяжелым течением ДП значения МСМ никогда не превышали критического. При значении МСМ более  $0,4$  прогнозируется тяжелое течение ДП с выраженной эндотоксемией и вероятными септическими осложнениями. При отсутствии показаний к проведению лапароскопии для оценки тяжести ЭИ может использоваться показатель МСМ. Высокая диагностическая и прогностическая значимость уровня МСМ сопоставима с таковой для ИПБП, но по сравнению с методом определения ИПБП методика определения этого показателя довольно проста в выполнении, объективна и лишена недостатков последнего.

Таким образом, изучение уровня МСМ в первые сутки заболевания позволяет объективно прогнози-



ровать дальнейшую тяжесть эндотоксемии у больных ДП, определить группы риска по тяжелому течению эндотоксикоза и показания к назначению ЭКМД. Учитывая высокий уровень эндотоксемии у больных 2-й и 3-й групп, для предупреждения прогрессирования заболевания и его осложнений как можно в более ранние сроки следует применять экстракорпоральную детоксикацию.

На втором этапе исследования проведен анализ результатов лечения 35 больных ДП с применением ЭКМД в фазу ферментной токсемии (основная группа). Показанием к проведению ЭКМД в первые 3 сут заболевания являлись значения показателей ИПБП  $\geq 7$ , МСМ  $\geq 0,4$ . Контрольную группу составили больные с такими же значениями ИПБП и МСМ, не получавшие на этапе лечения ЭКМД.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, ИПБП и уровню эндотоксемии (МСМ). В контрольную группу вошло 35 пациентов в возрасте от 28 до 78 лет, средний возраст  $45 \pm 2,16$  года. Средний уровень МСМ  $0,46 \pm 0,03$  ед.опт.пл., ИПБП  $7,72 \pm 0,45$  балла. Основную группу составили 35 пациентов в возрасте от 21 года до 79 лет. Средний их возраст  $44,8 \pm 2,6$  года. Средний уровень МСМ  $0,45 \pm 0,02$  ед.опт.пл., ИПБП  $8,3 \pm 0,34$  балла.

У больных основной группы отмечалось достоверное уменьшение концентрации амилазы, билирубина, АлАТ и АсАТ после процедур ЭКМД. Характерной оказалась динамика МСМ после экстракорпоральных операций. При изначальной сопоставимости их уровня с контрольной группой у 25 человек основной группы отмечено статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение среднего значения МСМ после процедуры на 18% от исходного уровня — с  $0,45 \pm 0,02$  до  $0,37 \pm 0,02$  ед.опт.пл. В последующие сутки у этих больных содержание МСМ продолжало снижаться и к 6-м суткам достигало значения ниже критического —  $0,38 \pm 0,02$  ед.опт.пл. У больных, не получавших ЭКМД, к 6-м суткам отмечался подъем уровня МСМ на 4,3%, среднее значение составило  $0,48 \pm 0,03$  ед.опт.пл.

В то же время у 12 (34,3%) больных основной группы сразу после проведения ЭКМД отмечался статистически достоверный подъем уровня МСМ — в 1,13 раза (11,5%) по сравнению с исходным уровнем — с  $0,46 \pm 0,05$  до  $0,52 \pm 0,05$  ед.опт.пл. В дальнейшем уровень МСМ снижался и к 5—6-м суткам достигал значения  $0,39 \pm 0,02$  ед.опт.пл. Следует отметить, что повышение уровня эндотоксемии у этих больных не сопровождалось ухудшением состояния. Временный подъем уровня МСМ мы не могли объяснить погрешностью в выполнении процедуры ЭКМД, так как всем больным проводились равноценные сеансы по объему плазмоэкстракции при плазмаферезе и объему циркулирующей крови при гемосорбции.

Выявленная закономерность свидетельствует о том, что после процедуры ЭКМД у больных происхо-

дит улучшение реологических свойств крови и микроциркуляции с мобилизацией эндотоксинов в системный кровоток. Интенсивность поступления последних, на наш взгляд, определяется объемом поражения поджелудочной железы и забрюшинного пространства. Повышение уровня эндотоксемии у части больных свидетельствует о резорбционном и реперфузионном механизме эндогенной интоксикации после ЭКМД. Данный факт свидетельствует не об ухудшении состояния больных, а о разблокировке сосудистого русла, благоприятной направленности лечебного процесса и служит основанием для продолжения процедур ЭКМД до нормализации уровня МСМ.

У больных ДП в первые сутки заболевания на фоне высокой ферментемии и угрозы панкреатогенного шока методом выбора детоксикации считаем плазмаферез, позволяющий адекватно уменьшить уровень ферментной токсемии и МСМ. После купирования гиперферментемии при сохраняющемся высоком уровне МСМ ( $\geq 0,4$  ед.опт.пл.) на 4—6-е сутки показана неспецифическая гемосорбция до устранения эндотоксемии. Наиболее тяжело больным при наличии гипопропротеинемии ( $< 45$  г/л), сопутствующей токсической анемии и невозможности замещения филтратом донорской плазмы и белковыми препаратами показана плазмосорбция.

Результатом выбранной нами тактики явилось снижение летальности в основной группе по сравнению с контрольной с  $31,4 \pm 8\%$  до  $5,7 \pm 4\%$ . Количество септических осложнений ДП в основной группе снизилось с  $22,9 \pm 7,2\%$  до  $8,6 \pm 4,8\%$ . Для санации гнойного очага только у одного больного потребовалась широкая лапаротомия, у остальных пациентов дренирование локальных очагов осуществлено пункционным методом под контролем УЗИ. Средняя продолжительность пребывания в стационаре уменьшилась в 1,5 раза — с  $33,7 \pm 3,6$  койко-дня в контрольной группе до  $20,9 \pm 0,9$  койко-дня в основной ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, проведенное исследование показало высокую эффективность экстракорпоральной терапии в фазу ферментной токсемии, позволяющей значительно улучшить результаты лечения больных ДП. Кроме того, приведенные данные показывают, что уровень МСМ в первые 3 сут у больных ДП отражает тяжесть эндотоксемии и прямо коррелирует с объемом поражения брюшной полости и забрюшинного пространства, он может быть использован для определения показаний к проведению ЭКМД и контроля ее эффективности. Показанием к проведению ЭКМД в первые 3 сут заболевания ДП являются ИПБП  $\geq 7$ , МСМ  $\geq 0,4$ , необходимая кратность процедур зависит от нормализации уровня МСМ. Проведение ЭКМД на ранних этапах способствует более быстрому купированию эндотоксемии, профилактике септических осложнений, снижению летальности и средней продолжительности пребывания больных в стационаре.



## ЛИТЕРАТУРА

1. *Бурневич С.З., Гельфанд Б.Р., Орлов Б.Б., Цыденжапов Е.Ц.* Деструктивный панкреатит: современное состояние проблемы. *Вестн хир* 2000; 159: 2: 116—123.
2. *Воинов В.А.* Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. Ст-Петербург: Эскулап 1997; 144.
3. *Гельфанд Е.Б., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р.* Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции. *Анестезиол и реаниматол* 2000; 3: 29—34.
4. *Карпищенко А.И.* Медицинские лабораторные технологии. Ст-Петербург: Интермедика 1999; 624—625.
5. *Костюченко А.Л.* Деструктивный панкреатит. Стратегия и тактика лечения на современном этапе (Впечатления участника IX съезда хирургов 20—22 сентября 2000 г.). *Вестн хир* 2001; 160: 4: 110—113.
6. *Костюченко А.Л., Филин В.И.* Неотложная панкреатология. Ст-Петербург: Деан 2000; 480.
7. *Красногоров В.Б., Мосягин В.Б., Смелянский А.И. и др.* Упреждающая тактика лечения тяжелых форм острого панкреатита: Метод. рекомендации. Ст-Петербург 1998; 27.
8. *Марочков А.В., Жудро А.А., Рымкевич С.А.* Опыт применения плазмафереза как компонента интенсивной терапии критических состояний. *Анестезиол и реаниматол* 1998; 4: 48—50.
9. *Нестеренко Ю.А., Лантев В.В., Михайлусов С.В. и др.* Лечение панкреонекроза. *Рос мед журн* 2002; 1: 3—10.
10. *Романчишен А.Ф., Чаленко В.В., Дубченко С.Г. и др.* Экстракорпоральная гемокоррекция при остром панкреатите. *Вестн хир* 2000; 159: 4: 70—73.
11. *Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З.* Вопросы классификации и хирургического лечения при панкреонекрозе. *Анналы хир* 1999; 1: 34—39.
12. *Цициашвили М.Ш., Будурова М.Д., Шепилова Ж.И.* Современные подходы к диагностике панкреонекроза. *Рос мед журн* 2002; 1: 15—21.
13. *Jonson C.H., Imrie C.W.* Pancreatic Diseases. Springer 1999; 1—253.

Поступила 21.12.04