

Оценка волемического статуса на фоне применения комбинированной экстракорпоральной детоксикации у пациентов с тяжелым острым панкреатитом: ретроспективное наблюдательное исследование

С.В. Масолитин¹, Д.Н. Проценко^{2,3,*}, И.Н. Тюрин²,
О.А. Мамонтова³, М.А. Магомедов^{1,3}, Т.Г. Ким¹,
Л.А. Гришина¹, А.В. Яралян¹, А.Ю. Попов⁴,
Е.Ю. Калинин¹

- 1 ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия
- 2 ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия
- 3 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
- 4 ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)», Москва, Россия

Реферат

АКТУАЛЬНОСТЬ: Заболеваемость и летальность тяжелого острого панкреатита (ТОП) остается высокой. Интенсивная терапия, направленная на купирование гиповолемии, системного эндотоксикоза, является дискуссионной проблемой. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Улучшить результаты лечения пациентов с ТОП путем оценки динамики волюметрических критериев и степени достаточности инфузионной терапии (ИТ). **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** В исследование были включены 25 пациентов, которых распределили на две группы: в группе 1 ($n = 9$) применяли стандартную терапию совместно с селективной гемоперфузией и непрерывной вено-венозной гемофильтрацией. В группе 2 ($n = 16$) проводилась стандартная интенсивная терапия. ИТ в группах составила 2,5–3,5 мл/кг/ч. Волемические параметры измеряли методом транспульмональной термодилуции. Оценивали центральное венозное давление, диаметр нижней полой вены. Выполняли сравнительный анализ между группами. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** ИТ в объеме 58,7 (52,4–59,4) мл/

Evaluation of volemic status during combined extracorporeal detoxification in patients with severe acute pancreatitis: a retrospective observational study

S.V. Masolitin¹, D.N. Protsenko^{2,3,*}, I.N. Tyurin²,
O.A. Mamontova³, M.A. Magomedov^{1,3}, T.G. Kim¹,
L.A. Grishina¹, A.V. Yaralyan¹, A.Y. Popov⁴, E.Y. Kalinin¹

- 1 Pirogov City Clinical Hospital No 1, Moscow, Russia
- 2 Moscow's Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia
- 3 Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia
- 4 A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Abstract

INTRODUCTION: The morbidity and mortality of severe acute pancreatitis (SAP) remains high. Intensive therapy aimed at stopping hypovolemia, systemic endotoxemia is a debatable problem. **OBJECTIVE:** Improving treatment results in patients with SAP by assessing the dynamics of volumetric criteria and the degree of fluid therapy (FT). **MATERIALS AND METHODS:** The study included 25 patients. First, study group of 9 patient, used standard therapy in conjunction with selective hemoperfusion and continuous veno-venous hemofiltration. Second, control group of 16 patients, who received standard intensive care. FT in the groups was 2.5–3.5 ml/kg/h. Volemic parameters were measured by transpulmonary thermodilution. The central venous pressure and the diameter of the vena cava inferior were assessed. Comparative analysis was performed between two groups. **RESULTS:** FT in the amount of 58.7 (52.4–59.4) ml/kg/day in group 1, and 58.3 (54.2–61.4) ml/kg/day in group 2 in the first day, up to 83.9 (72.4–86.1) and 79.3 (72.4–84.1) ml/kg/day, was observed by day 3 ($p < 0.05$),

кг/сут в группе 1 и 58,3 (54,2–61,4) мл/кг/сут в группе 2 в первые сутки, до 83,9 (72,4–86,1) и 79,3 (72,4–84,1) мл/кг/сут, наблюдалось к 3-м суткам ($p < 0,05$) по результатам транспульмональной термодилуции. С 1-х по 3-и сутки индекс глобального конечного диастолического объема увеличился с 345 (328–412) до 648 (590–690) мл/м² в группе 1 и с 375 (348–413) до 654 (599–701) мл/м² в группе 2 ($p < 0,05$). Индекс внутригрудного объема крови увеличился с 440 (420–510) до 780 (750–840) мл/м² в группе 1 и с 430 (417,5–465) до 750 (665–780) мл/м² в группе 2 ($p < 0,05$). Индекс внесосудистой воды в легких и индекс проницаемости легочных капилляров к 5-м суткам в группе 2 увеличились в 1,8 — 11 (10,5–11,8) и 2,2 раза — 6,5 (5,75–7) соответственно ($p < 0,05$). **Выводы:** ИТ 3,5 мл/кг/ч, достигает изоволемии к 3-м суткам терапии. Применение в комплексной терапии методов экстракорпоральной детоксикации сопровождается улучшением клинико-лабораторных показателей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: панкреатит, гемоперфузия, гемофильтрация, непрерывная заместительная почечная терапия, инфузионная терапия, транспульмональная термодилуция, центральное венозное давление, нижняя полая вена

* *Для корреспонденции:* Проценко Денис Николаевич — д-р мед. наук, главный врач Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка», заведующий кафедрой ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: drprotsenko@me.com

☑ *Для цитирования:* Масолитин С.В., Проценко Д.Н., Тюрин И.Н., Мамонтова О.А., Магомедов М.А., Ким Т.Г., Гришина Л.А., Яралян А.В., Попов А.Ю., Калинин Е.Ю. Оценка волемического статуса на фоне применения комбинированной экстракорпоральной детоксикации у пациентов с тяжелым острым панкреатитом: ретроспективное наблюдательное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2022;4:111–124. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-4-111-124>

✉ *Поступила:* 18.04.2022

📄 *Принята к печати:* 05.09.2022

📅 *Дата онлайн-публикации:* 28.10.2022

according to the results of transpulmonary thermodilution. From the 1st to the 3rd day, Global end-diastolic volume index increased from 345 (328–412) to 648 (590–690) ml/m² in group 1, and from 375 (348–413) to 654 (599–701) ml/m² in group 2 ($p < 0.05$). Intrathoracic blood volume index increased from 440 (420–510) to 780 (750–840) ml/m² in group 1 and 430 (417.5–465) to 750 (665–780) ml/m² in group 2 ($p < 0.05$). Extravascular lung water index and pulmonary vascular permeability index by 5 days in group 2 increased by 1.8 — 11 (10.5–11.8) and 2.2 times — 6.5 (5.75–7), respectively ($p < 0.05$). **CONCLUSIONS:** FT 3.5 ml/kg/h, reaches isovolemia by the 3rd day of therapy. The use of extracorporeal detoxification methods in complex therapy is accompanied by an improvement in clinical and laboratory parameters.

KEYWORDS: pancreatitis, hemoperfusion, hemofiltration, continuous renal replacement therapy, fluid therapy, transpulmonary thermodilution, central venous pressure, vena cava inferior

* *For correspondence:* Denis N. Protsenko — Dr. Med. Sci., docent, Chief Physician of the Moscow's Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia; e-mail: drprotsenko@me.com

☑ *For citation:* Masolitin S.V., Protsenko D.N., Tyurin I.N., Mamontova O.A., Magomedov M.A., Kim T.G., Grishina L.A., Yarlyan A.V., Popov A.Y., Kalinin E.Y. Evaluation of volemic status during combined extracorporeal detoxification in patients with severe acute pancreatitis: a retrospective observational study. Annals of Critical Care. 2022;4:111–124. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-4-111-124>

✉ *Received:* 18.04.2022

📄 *Accepted:* 05.09.2022

📅 *Published online:* 28.10.2022

DOI: 10.21320/1818-474X-2022-4-111-124

Введение

Острый панкреатит (ОП) представляет собой заболевание, характеризующееся острым воспалением поджелудочной железы, и гистологически проявляется кле-

точной (ацинарной) деструкцией. Несмотря на достижения современной медицины, общая заболеваемость острым панкреатитом сохраняется на уровне 15–85 человек на 100 000 населения и не имеет тенденции к снижению. Тяжелый острый панкреатит связан со стойкой

органной недостаточностью (сердечно-сосудистой, дыхательной и/или почечной), поражающей около 20–30 % больных, и сопряжен с высокой госпитальной летальностью более 35,2 % [1, 2].

В ранней фазе ОП комплексная интенсивная терапия имеет ряд особенностей, обусловленных патогенетическими механизмами развития заболевания. Повышенная сосудистая проницаемость, секвестрация жидкости в интерстициальное пространство, забрюшинную клетчатку, брюшную и плевральные полости являются причинами возникновения тяжелой гиповолемии, которая совместно с системным эндотоксикозом является краеугольным камнем синдрома полиорганной недостаточности [3].

По данным экспериментальных исследований, эффективность интенсивной терапии зависит от сроков ее начала (так называемое открытое терапевтическое окно, ограниченное первыми 72 ч от начала заболевания) [4]. Одной из наиболее значимых задач интенсивной терапии является выбор объема инфузионной терапии (ИТ). Наиболее конкретной следует считать стратегию, в которой продемонстрировано, что объем 5,8 мл/кг/ч (массивная инфузионная терапия) приводит к повышению летальности, в отличие от ИТ в объеме 3,8 мл/кг/ч (умеренная инфузионная терапия) [5]. Однако сами авторы упоминают о недостаточности доказательной базы по рекомендации этих объемных нагрузок. В литературе встречается лишь одно рандомизированное исследование по лечению ОП легкого течения, где продемонстрировано преимущество ИТ в объеме 3,8 мл/кг/ч перед 1,8 мл/кг/ч [6]. Метаанализ 2021 г. показывает, что ИТ большими объемами сопряжена с повышенным риском органной дисфункции и неблагоприятным исходом, в отличие от стандартной ИТ средними объемами [7]. Следует отметить, что бесконтрольная массивная ИТ ассоциирована с неблагоприятным исходом на фоне развития легочной гипергидратации, отека мозга и повышения внутрибрюшного давления [8, 9].

Уже длительное время во всем мировом сообществе принято считать, что достаточность ИТ имеет следующие классические критерии: достижение объема мочеотделения > 0,5–1 мл/кг/ч, среднее артериальное давление > 65 мм рт. ст., центральное венозное давление (ЦВД) 8–12 мм рт. ст., сатурация смешанной венозной крови > 70 %. Дополнительными критериями можно считать нормализацию уровня лактата, мочевины и уменьшение лабораторных критериев гемоконцентрации [10].

Одним из простых и доступных прикроватных методов определения волемического статуса длительное время считалось определение ЦВД. Однако существует множество доказательств, что ЦВД обладает низкой чувствительностью и специфичностью в оценке волемического статуса. Тем не менее мировые данные показывают, что определение ЦВД продолжают использовать вследствие простоты метода, доступности первичной оценки гидратации [11, 12].

В последнее десятилетие в качестве актуального метода оценки волемического статуса стоит отметить определение диаметра нижней полой вены (ДНПВ). Среди многочисленных методов мониторинга ультразвукографическая оценка ДНПВ является одним из лучших предикторов волемии [13]. Однако противоречивые результаты нескольких исследований указывают на необходимость осторожного использования ультразвука вследствие значительной вариабельности данных [14].

Метод транспульмональной термодилуции (ТПТД) является в настоящее время «золотым стандартом» определения волемического статуса. Среди многих параметров одним из важнейших показателей волемии (преднагрузки) служит индекс глобального конечного диастолического объема (ИГКДО) [15]. Данный критерий рекомендуется использовать не только для оптимизации проводимой инфузионной терапии, но и в качестве ориентира целенаправленной дегидратации [16, 17].

Таким образом, оценка волемического статуса с ответом на вопрос о достаточности инфузионной нагрузки является сложной и пока нерешенной проблемой медицины в целом. При выборе стратегии инфузионной терапии и методов ее коррекции всегда возникает необходимость балансировать на грани между гипо-/гипергидратацией. И только пылкий ум специалиста вкупе с современными достижениями медицины и многочисленные научные работы, возможно, позволят нам ответить на поставленные вопросы.

Цель исследования — улучшить результаты лечения пациентов с ТОП путем оценки динамики волюметрических критериев и степени достаточности ИТ.

Материалы и методы

В одноцентровое ретроспективное обсервационное исследование включены 25 пациентов, лечившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова» ДЗМ с диагнозом «острый панкреатит тяжелого течения». Диагностика острого панкреатита проводилась в соответствии с пересмотренной классификацией Atlanta 2012 [18]. Наличие сепсиса как синдрома полиорганной недостаточности в связи с инфекцией устанавливали в соответствии с критериями согласительной конференции SCCM/ESICM (2016) как ≥ 2 баллов по шкале SOFA [19].

Этапы и задачи исследования

На первом этапе нашего исследования (часть 1) были поставлены следующие задачи:

1. Выявить и оценить клинико-лабораторные критерии гиповолемии, нарушения кислотно-основного состояния у пациентов с тяжелым острым панкреатитом.

2. Выполнить динамическую оценку волнометрических параметров у пациентов с тяжелым острым панкреатитом.
3. Оценить достаточность инфузионной терапии у пациентов с тяжелым острым панкреатитом в течение 5 сут проведения комплексной интенсивной терапии.

На втором этапе нашего исследования (часть 2) были поставлены следующие задачи:

1. Выявить клинико-лабораторные маркеры системного эндотоксикоза у пациентов с тяжелым острым панкреатитом.
2. Изучить влияние комбинированного метода экстракорпоральной детоксикации на общеклинические параметры, органную дисфункцию и исходы заболевания.

Критерии включения в исследование:

- наличие острого панкреатита тяжелого течения;
- развитие синдрома полиорганной недостаточности (≥ 2 баллов по шкале SOFA) более 48 ч.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- терминальное состояние пациента;
- беременность;
- пациенты моложе 18 лет;
- онкологические процессы или хронические заболевания в стадии декомпенсации.

При поступлении пациентов в отделение реанимации тяжесть состояния и риск неблагоприятного исхода оценивали по шкале APACHE II, выраженность полиорганной дисфункции — по шкале SOFA. Динамику оценивали ежедневно.

Мониторинг функций жизненно важных органов и систем осуществляли круглосуточно: выполняли инвазивное измерение артериального давления (иАД), ЦВД, внутрибрюшного давления (ВВД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), сатурации гемоглобина артериальной (SaO₂) и центральной венозной крови кислородом, показателей газового состава артериальной и венозной крови, кислотно-основного состояния (КОС) и водно-электролитного баланса (ВЭБ). В ежедневном режиме оценивали клинический (гемоглобин, гематокрит, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, лейкоцитарная формула) и биохимический (общий белок, альбумин, общий билирубин, аспартатаминотрансфераза [АсАТ], аланинаминотрансфераза [АлАТ], мочевины, креатинин, щелочная фосфатаза, альфа-амилаза, С-реактивный белок и др.), гематологический (активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, фибриноген) анализ крови. При проведении статистического анализа учитывался худший показатель за истекшие сутки.

Для оценки распространенности процесса в поджелудочной железе и окружающих тканях выполняли спиральную компьютерную томографию брюшной полости с болюсным контрастированием. Для количественной оценки тяжести процесса применялась шкала Balthazar [20].

Оценка волемического статуса пациентов выполнялась ежедневным измерением ЦВД и методом ультразвуковой диагностики (УЗИ), определялись ДНПВ и индекс коллапса нижней полой вены ($[IVC_{max} - IVC_{min}] : IVC_{max} \times 100$). Углубленный анализ гемодинамики и персонифицированной коррекции волемической нагрузки осуществлялся по методике PiCCO plus с использованием дополнительного блока к монитору Philips (Китай). Предварительно пациентам выполнялась катетеризация центральной вены (внутренняя яремная или подключичная), а также бедренной артерии. Перед началом использования монитора проводили его калибровку. Термодиюцию выполняли 0,9% раствором NaCl, охлажденным до температуры +4 °С, в виде 5 болюсов по 20 мл. Измерения проводили 3–4 раза в сутки. Мониторировали следующие параметры: ИГКДО и индекс внутригрудного объема крови (ИВГОК); индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ); индекс проницаемости легочных сосудов (ИПЛС).

Всем пациентам проводили комплексную интенсивную терапию, включавшую вазопрессорную поддержку, инфузионную терапию, парентеральное питание и/или нутритивную поддержку питательными смесями через назогастральный/интестинальный зонд, профилактику образования стресс-язв желудочно-кишечного тракта, респираторную поддержку, обезболивание, профилактику тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Антибактериальная терапия проводилась при инфицированном остром панкреатите (С-реактивный белок > 150 мг/л, прокальцитонин > 3,8 нг/мл) или при наличии альтернативных источников инфекции. Состав базовой инфузионной терапии включал растворы изоосмолярных кристаллоидов (Стерофундин-ИЗО или изотонический раствор натрия хлорида). Достаточность проводимой терапии оценивали классическими критериями по достижении темпа мочеотделения более 0,5–1 мл/кг/ч; среднее артериальное давление > 65 мм рт. ст.; центральное венозное давление 8–12 мм рт. ст.; сатурация центральной венозной крови кислородом > 70%, результатов измерения ДНПВ, результатов ТПТД. Основной целью инфузионной терапии считали коррекцию нарушений КОС и ВЭБ.

В ходе исследования пациенты были распределены в две клинические группы. В состав группы 1 включено 9 пациентов, при лечении которых в составе стандартной комплексной интенсивной терапии включен комбинированный метод экстракорпоральной детоксикации (ЭКД), включавший одновременное или последовательное проведение селективной гемоперфузии (СГ) и продленной вено-венозной гемофильтрации. В состав группы 2 были включены 16 больных, лечение которых проводилось по стандартам комплексной интенсивной терапии. В качестве показаний к началу проведения ЭКД для лечения пациентов группы 1 принимали внепочечные показания: выраженные водно-электролитные нарушения (рН $\leq 7,15$, лактат $\geq 2,0$, ВЕ $\leq -2,0$), сохраняющиеся

или нарастающие дозы вазопрессорной поддержки, ухудшение общего состояния пациентов (нарастание баллов шкалы SOFA), которые не удавалось купировать в течение 48 ч на фоне проводимой стандартной комплексной интенсивной терапии. Операцию СГ проводили посредством сорбционной системы «Эфферон ЦТ» (Россия), продленную вено-венозную гемофильтрацию (ПВВГФ) в режиме постдилюции — с помощью аппарата MultiFiltrate (Fresenius Medical Care).

Статистический анализ

Полученные в результате исследования данные представлены как медиана и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). С целью характеристики нормальности распределения данных использовали метод Шапиро—Уилка. Для проверки статистических гипотез (между группами) применяли непараметрические критерии Манна—Уитни и Краскела—Уоллиса. Для определения достоверности изменений признаков при наблюдении в динамике (внутригрупповой или парный) применяли критерий Уилкоксона. С целью выявления различий ка-

чественных признаков между выборками использовали точный критерий Фишера. В качестве критерия статистической значимости, принимали значение ошибки первого рода с $p < 0,05$.

Результаты исследования

В исследуемых группах проанализированы основные клиничко-лабораторные показатели на момент поступления пациентов в отделение реанимации (табл. 1).

На момент включения в исследование клинические группы полностью сопоставимы и статистически значимо не отличаются между собой ($p > 0,05$ для всех параметров).

Оценка гематологических критериев

В табл. 2 представлена динамика основных гематологических параметров в исследуемых клинических группах с первых по пятые сутки лечения.

Таблица 1. Основные клинические и лабораторные показатели пациентов в исследуемых группах на момент поступления в ОРИТ

Table 1. The main clinical and laboratory parameters of patients in the study groups at the time of admission to the ICU

| Показатель | Группа 1 (n = 9) Me (Q1–Q3) | Группа 2 (n = 16) Me (Q1–Q3) | p |
|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------|
| Мужчин, n | 6 | 9 | 1,0 |
| Женщин, n | 3 | 4 | |
| Возраст, годы | 55 (40–59) | 64 (46–68) | 0,13 |
| Вес, кг | 95 (87–111) | 93 (88–100) | 0,92 |
| РКТ-индекс, баллы | 8 (7–9) | 7 (6–8) | 0,21 |
| SOFA, баллы | 7 (6–8) | 6 (5–8) | 0,39 |
| APACHE II, баллы | 26 (25–26) | 24 (22–25) | 0,053 |
| KDIGO, стадия | 0–I | 0–I | 1,0 |
| САД, мм рт. ст. | 51 (58–72) | 60 (52,3–75,3) | 0,47 |
| ЧСС, в минуту | 115 (112–118) | 114 (107–125) | 0,83 |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ | 5,61 (5,27–5,67) | 5,7 (5,32–5,9) | 0,35 |
| Гемоглобин, г/л | 170 (159–176) | 169 (166–184) | 0,86 |
| Гематокрит, % | 51,5 (51–61,8) | 54,1 (51–56,1) | 0,97 |
| Тромбоциты, $\times 10^9/л$ | 185 (168–194) | 180 (164–185) | 0,81 |
| pH | 7,14 (7,11–7,17) | 7,12 (7,1–7,15) | 0,47 |
| BE | –10,2 (–10,3 ... –9,4) | –8,1 (–12,1 ... –5,8) | 0,51 |
| Лактат, ммоль/л | 8,2 (7,3–8,5) | 5,8 (5,2–6,8) | 0,11 |
| Лейкоциты, $\times 10^9/л$ | 14,9 (14,5–15,5) | 17,6 (14,2–18,1) | 0,23 |

| Показатель | Группа 1 (n = 9) Me (Q1-Q3) | Группа 2 (n = 16) Me (Q1-Q3) | p |
|---|--------------------------------|---------------------------------|-------|
| СРБ, мг/л | 315,6 (290,4–364,4) | 222 (215,6–275,3) | 0,053 |
| РСТ, нг/мл | 4,5 (2,85–7,8) | 3,95 (3,59–4,94) | 0,89 |
| IL-6, пг/мл | 1624,3 (1426,5–1684,3) | 1529,8 (1440,9–1670,9) | 0,96 |
| Мочевина, ммоль/л | 10,2 (9,2–15,2) | 12,5 (9,9–15,9) | 0,61 |
| Креатинин, мкмоль/л | 128 (98,3–181) | 182 (114–294,7) | 0,22 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² | 58 (45–62) | 62 (56–69,5) | 0,18 |
| ИГКДО, мл/м ² | 345 (328–412) | 375 (348–412) | 0,36 |
| ДНПВ, см | 0,8 (0,7–1,1) | 0,7 (0,6–0,8) | 0,11 |
| ЦВД, см водн. ст | 0 (0–1) | 1 (0–1) | 0,56 |
| PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст. | 280 (276–290) | 280 (260–280) | 0,58 |
| ИВСВЛ, мл/кг | 3 (3–4) | 3,5 (3–4,25) | 0,9 |
| ИПЛС | 1 (1–2) | 2 (1–2) | 0,5 |
| Инфузия, мл/кг/сут | 57,5 (52,4–59,4) | 58,3 (54,2–61,4) | 0,64 |

Данные представлены в виде Me (Q1–Q3). Статистические различия между группами (p) оценивались с помощью U-теста Манна–Уитни, для количественных (бинарных) данных — точного теста Фишера.
 IL-6 — интерлейкин-6; PaO₂/FiO₂ — отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемом газе (син. — индекс оксигенации, индекс гипоксемии, индекс Горовица); РСТ — прокальцитонин; ДНПВ — диаметр нижней полой вены; ИВСВЛ — индекс внесосудистой воды в легких; ИГКДО — индекс глобального конечно-диастолического объема; ИПЛС — индекс проницаемости легочных сосудов; РКТ — индекс тяжести заболевания по данным компьютерной томографии с контрастированием по Бальтазару; САД — среднее артериальное давление; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СРБ — С-реактивный белок; ЦВД — центральное венозное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Data are presented as Me (Q1–Q3). Statistical differences between groups (p-value) were assessed using the Mann–Whitney U-test, for quantitative (binary) Fisher's exact test data.
 IL-6 — interleukin-6; PaO₂/FiO₂ — the ratio of the partial pressure of oxygen in arterial blood to the fraction of oxygen in the inhaled gas (syn.: oxygenation index, hypoxemia index, Horowitz index); PCT — procalcitonin; ИГКДО — index of global end-diastolic volume; ДНПВ — diameter of the vena cava inferior; ИВСВЛ — index of extravascular water in the lungs; ИПЛС — pulmonary vascular permeability index; РКТ — disease severity index according to computed tomography with Balthazar contrast; САД — mean arterial pressure; СКФ — glomerular filtration rate; СРБ — C-reactive protein; ЦВД — central venous pressure; ЧСС — heart rate.

Представленные в таблице данные свидетельствуют, что статистически значимых различий в динамике эритроцитов между группой 1 и группой 2 с 1-х по 5-е сутки не получено (p = 0,34; 0,2; 0,44; 0,11; 0,07). Однако следует отметить, что на фоне проводимой интенсивной терапии в обеих группах отмечается достоверное снижение концентрации показателя к 3-м суткам по сравнению с исходными данными (p < 0,05). Аналогичная картина наблюдается при анализе параметров гемоглобина и гематокрита. Таким образом, четко прослеживается тенденция гемоконцентрации пациентов на момент поступления в отделение реанимации в обеих клинических группах, что согласуется с патогенетической моделью развития ОП, которая подразумевает секвестрацию жидкости в интерстициальное и забрюшинное пространство, брюшную и плевральные полости. Данный патологический процесс сопровождается выраженными явлениями гиповолемии, что, по мнению как отечественных, так и зарубежных ав-

торов, утяжеляет течение и прогнозы заболевания [2, 3]. В нашем случае мы наблюдаем, что достижение нормоволемии в обеих клинических группах по всем клиническим параметрам достигает своих референсных значений к 3-м суткам. По мнению некоторых авторов, к достижению нормоволемии следует стремиться уже к 1–2-м суткам комплексной интенсивной терапии. Однако мнения о сроках достаточности волемической нагрузки разноречивы, сопряжены и с положительными, и с отрицательными моментами как в ближайшей, так и в отдаленной перспективе [21–23].

Инфузионная нагрузка и оценка волемических параметров

Анализ объемной волемической нагрузки с 1-х по 5-е сутки проводимой интенсивной терапии представлен на рис. 1.

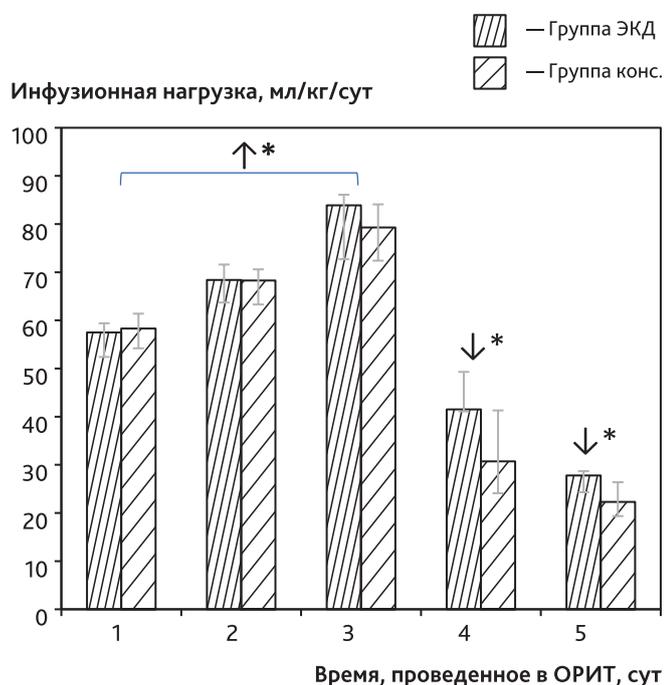


Рис. 1. Результаты анализа волемической нагрузки

Конс. — консервативная терапия (группа 2); ЭКД — экстракорпоральная детоксикация (группа 1).

Примечание. Данные представлены в виде медианы (25–75-й процентиля). Статистические различия между группами оценивались с помощью *U*-теста Манна–Уитни, внутригрупповые различия — критерия Уилкоксона.

* Статистически значимые различия (тест-критерий Уилкоксона, $p < 0,05$) волемической нагрузки обеих групп между 1-ми и 5-ми сутками терапии.

Fig. 1. Results of the volemic load analysis

Конс. — standard therapy (group 2); ЭКД — extracorporeal detoxification (group 1).

Note. Data are presented as median (25–75th percentiles). Statistical differences between groups were assessed using the Mann–Whitney *U*-test, intragroup differences using the Wilcoxon test.

* Statistically significant differences (Wilcoxon test, $p < 0.05$) in the volume load of both groups between the 1st and 5th days of therapy.

Согласно представленному рис. 1, с 1-х суток интенсивной терапии наблюдается достоверное увеличение объема инфузионной нагрузки с 58,7 (52,4–59,4) мл/кг/сут в группе 1 и с 58,3 (54,2–61,4) мл/кг/сут в группе 2

до 83,9 (72,4–86,1) и 79,3 (72,4–84,1) мл/кг/сут к 3-м суткам соответственно ($p = 0,02$ и $p = 0,01$ для каждой группы соответственно). Проведенный межгрупповой анализ не выявил достоверных различий в объемах ИТ

Таблица 2. Основные гематологические критерии в исследуемых группах

Table 2. Main hematological criteria in the study groups

| Параметры | Группы | День 1 | День 2 | День 3 | День 4 | День 5 |
|------------------------------------|-------------------------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Эритроциты, $\times 10^9/\text{л}$ | Группа 1 ($n = 9$) Me (Q1–Q3) | 5,61 (5,27–5,67) | 5,23 (5,1–5,3) | 4,9* (4,83–4,92) | 4,2* (3,89–4,6) | 3,8* (3,7–3,99) |
| | Группа 2 ($n = 16$) Me (Q1–Q3) | 5,7 (5,32–5,9) | 5,38 (5,19–5,73) | 5,3* (4,32–5,36) | 4,9* (4,57–5,0) | 4,23* (4,1–4,79) |
| Гемоглобин, г/л | Группа 1 ($n = 9$) Me (Q1–Q3) | 170 (159–176) | 161 (154–169) | 144* (140–158) | 134* (132–143) | 128* (122–133) |
| | Группа 2 ($n = 16$) Me (Q1–Q3) | 169 (166–184) | 166 (163–167) | 159* (150–162) | 150* (137–157) | 146* (132–153,5) |
| Гематокрит, % | Группа 1 ($n = 9$) Me (Q1–Q3) | 51,5 (51–61,8) | 50,6 (49,2–53,5) | 46,1* (45,5–49,3) | 38,8* (37,2–43,7) | 37,4* (33,4–41) |
| | Группа 2 ($n = 16$) Me (Q1–Q3) | 54,1 (51–56,1) | 51,8 (49,9–54,7) | 48,7* (41,2–49,3) | 44* (42,6–48,2) | 42* (38,15–45,15) |

Данные представлены в виде Me (Q1–Q3). Статистические различия между группами оценивались с помощью *U*-теста Мани–Уитни, внутригрупповые различия — критерия Уилкоксона.

* Статистически значимые различия (тест-критерий Уилкоксона, $p < 0,05$) в концентрации эритроцитов, гемоглобина и гематокрита по сравнению с 1-ми сутками.

Data are presented as Me (Q1–Q3). Statistical differences between groups were assessed using the Mann–Whitney *U*-test, intragroup differences using the Wilcoxon test.

* Statistically significant differences (Wilcoxon test, $p < 0.05$) in the concentration of erythrocytes, hemoglobin and hematocrit compared with 1st day.

с 1-х по 5-е сутки терапии ($p = 0,64; 0,95; 0,55; 0,07; 0,19$).

К 5-м суткам происходит снижение объема волемической нагрузки до 27,8 (24–28,7) и 22,3 (19,3–26,4) мл/кг/сут по группам соответственно ($p = 0,009$ и $p = 0,008$). Достоверных различий между группами не получено ($p = 0,19$). Таким образом, можно отметить, что максимальный объем водной нагрузки приходится на 3-и сут-

ки интенсивной терапии с дальнейшим снижением интенсивности. Объемы волемии от 1-2-3-х суток интенсивной терапии соответствуют умеренной инфузионной терапии [5–7].

С целью определения адекватности преднагрузки или волемического статуса пациентов нами были проанализированы ЦВД, ДНПВ, ИГКДО, ИВГОК. Результаты данного анализа представлены в табл. 3.

Таблица 3. Динамика критериев волемической нагрузки в течение 5 суток интенсивной терапии

Table 3. Dynamics of volemic load criteria during five days of intensive care

| Параметры | Группы | День 1 | День 2 | День 3 | День 4 | День 5 |
|--------------------------|-------------------------------------|------------------|----------------|----------------|------------------|----------------|
| ЦВД, см водн. ст. | Группа 1 ($n = 9$) Me (Q1–Q3) | 0 (0–1) | 3 (2–3)* | 4 (4–5)* | 6 (6–7)* | 8 (7–8)* |
| | Группа 2 ($n = 16$) Me (Q1–Q3) | 1 (0–1) | 3 (2–3)* | 5 (4–5)* | 6 (6–5)* | 7 (7–8)* |
| ДНПВ, см | Группа 1 ($n = 9$) Me (Q1–Q3) | 0,8 (0,7–1,1) | 1,1 (1,1–1,4)* | 1,5 (1,3–1,6)* | 1,8 (1,6–1,9)* | 2,0* (1,8–2,2) |
| | Группа 2 ($n = 16$) Me (Q1–Q3) | 0,7 (0,6–0,8) | 0,9 (0,7–0,9)* | 1,1 (0,9–1,2)* | 1,5 (1,2–1,6)* | 1,6 (1,5–1,8)* |
| ИГКДО, мл/м ² | Группа 1 ($n = 9$) Me (Q1–Q3) | 345 (328–412) | 510* (440–540) | 648* (590–690) | 714* (680–760) | 756* (720–780) |
| | Группа 2 ($n = 16$) Me (Q1–Q3) | 375 (348–413) | 512* (473–606) | 654* (599–701) | 726,5* (660–783) | 770* (725–815) |
| ИВГОК, мл/м ² | Группа 1 ($n = 9$) Me (Q1–Q3) | 440* (420–510) | 640* (520–720) | 780* (750–840) | 880* (820–920) | 910* (890–930) |
| | Группа 2 ($n = 16$) Me (Q1–Q3) | 430* (417,5–465) | 580* (550–616) | 750* (665–780) | 845* (785–853) | 890* (860–905) |

Данные представлены в виде Me (Q1–Q3). Статистические различия между группами оценивались с помощью *U*-теста Мани–Уитни, внутригрупповые различия — критерия Уилкоксона.

ДНПВ — диаметр нижней полой вены; ИВГОК — индекс внутригрудного объема крови; ИГКДО — индекс глобального конечного диастолического объема; ЦВД — центральное венозное давление.

* Статистически значимые различия (тест-критерий Уилкоксона, $p < 0,05$) в значениях ЦВД, ДНПВ, индекс глобального конечного диастолического объема, индекс внутригрудного объема крови по сравнению с 1-ми сутками.

Data are presented as Me (Q1–Q3). Statistical differences between groups were assessed using the Mann–Whitney *U*-test, intragroup differences using the Wilcoxon test.

ДНПВ — diameter of the vena cava inferior; ИВГОК — intrathoracic blood volume index; ИГКДО — индекс глобального конечно-диастолического объема; ЦВД — central venous pressure.

* Statistically significant differences (Wilcoxon test, $p < 0.05$) in the values of CVP, DIVC, global diastolic volume (GEDl), intrathoracic blood volume (ITBI) compared with 1st day.

Анализ полученных значений ЦВД от 1-х по 5-е сутки интенсивной терапии в обеих исследуемых группах продемонстрировал медленный рост показателей с достоверным отличием от исходных значений при поступлении для группы 1 ($p = 0,008; 0,007; 0,008; 0,007$) и для группы 2 ($p = 0,003; 0,0003; 0,003; 0,014$) соответственно. Учитывая одинаковые условия включения и проводимую инфузионную терапию, достоверного различия между группами не получено ($p = 0,6; 0,9; 0,9; 0,4; 0,2$).

Однако следует отметить, что нижняя граница приемлемого референсного значения данного параметра была достигнута лишь к 5-м суткам комплексной интенсивной терапии, что в современных условиях свидетельствует о крайне запоздалом результате и малой информативности. Аналогичное мнение высказывают многие отечественные и зарубежные авторы, указывающие на низкую информативность и значительную погрешность данного метода оценки волемического статуса [11, 12].

При анализе результатов d НПВ также отмечается постепенный рост показателей от первого дня до 5-х суток с достоверной разницей со второго дня для интенсивной терапии для группы 1 ($p = 0,009; 0,009; 0,009; 0,01$) и для клинической группы 2 ($p = 0,02; 0,008; 0,009; 0,022$) соответственно. Межгрупповых отличий по данному критерию не получено ($p = 0,064$). Необходимо отметить, что достижение минимальных референсных значений в обеих группах было достигнуто только к 4-м суткам интенсивной терапии, что, учитывая динамически меняющуюся картину лечебного процесса, крайне медленно, носит запоздалый характер и подвержено вариативности получаемых параметров [14].

Проведенный анализ параметров ИВГОК и ИГКДО показывает аналогичные результаты. Отмечается положительный рост значения ИВГОК с достоверной разницей для группы 1 с 3-х суток интенсивной терапии ($p = 0,01; 0,009; 0,009$) и группы 2 со 2-х суток интенсивной терапии ($p = 0,01; 0,01; 0,01; 0,02$). Анализ динамики ИГКДО продемонстрировал достоверный рост показателей для группы 1 с 3-х суток терапии ($p = 0,01; 0,009; 0,009$) и группы 2 с 3-х суток терапии ($p = 0,014; 0,017; 0,026; 0,001$) соответственно. На фоне проводимой достаточной и целенаправленной инфузионной терапии для параметров ИВГОК и ИГКДО достоверных различий между исследуемыми группами получено не было ($p = 0,56; 0,21; 0,08; 0,06; 0,16$ и $p = 0,36; 0,53; 0,77; 0,69; 0,67$ соответственно).

Следует отметить, что по сравнению с предыдущими критериями (ЦВД и d НПВ) ИГКДО и ИВГОК уже к концу 2-х и началу 3-х суток достигают минимальных значений волемической достаточности, что можно считать относительно приемлемыми временными рамками для оценки проводимой волемической нагрузки. Достижение нормоволемии к концу 2-х и началу 3-х суток, по мнению отечественных и зарубежных авторов, наиболее приемлемо в плане предупреждения краткосрочных и долгосрочных осложнений и исходов заболевания. Бесконтрольная массивная инфузионная терапия в критическом состоянии ассоциируется с неблагоприятным исходом на фоне развития легочной гипергидратации, отека мозга и повышения внутрибрюшного давления. Любая стратегия достижения нормоволемии, как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения, может сопровождаться рисками и влиять на прогнозы и исход заболевания. В то же время единое мнение по этому вопросу в литературе отсутствует [3–10, 21–23]. Тем не менее, присоединяясь к общемировому мнению многих исследователей, хочется сказать, что ТПТД наиболее оптимальна и близка к идеальному методу контроля и в полной мере оправдывает возложенные на нее задачи по оценке волемического статуса [15–17, 34].

Анализ индекса внесосудистой воды в легких представлен на рис. 2.

Проведенный внутригрупповой анализ индекса внесосудистой воды в легких продемонстрировал, что

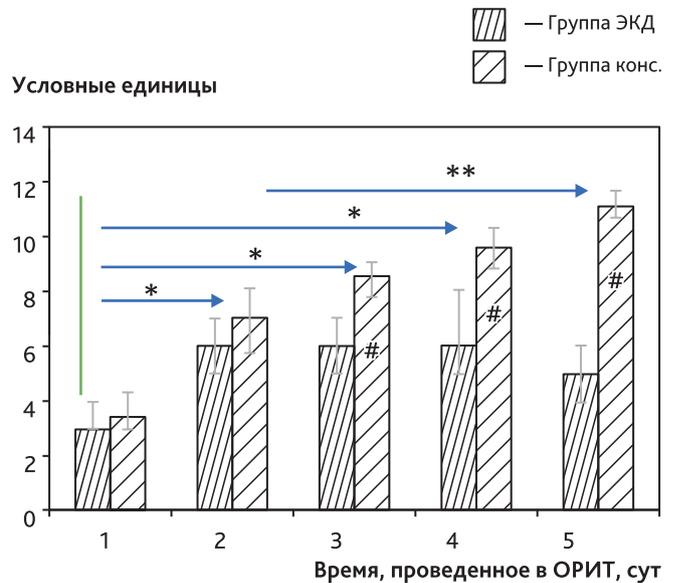


Рис. 2. Результаты анализа динамики индекса внесосудистой воды в легких

Конс. — консервативная терапия (группа 2); ЭКД — экстракорпоральная детоксикация (группа 1).

Примечание. Данные представлены в виде Me (Q1–Q3). Статистические различия между группами оценивались с помощью *U*-теста Манна–Уитни, внутригрупповые различия — критерия Уилкоксона.

* Статистически значимые различия (тест-критерий Уилкоксона, $p < 0,05$) индекса внесосудистой воды в легких в группе 1 и группе 2 между 1-ми и 2-ми, 1-ми и 3-ми, 1-ми и 4-ми сутками терапии.

** Статистически значимые различия (тест-критерий Уилкоксона, $p < 0,001$) индекса внесосудистой воды в легких в группе 1 и группе 2 между 1-ми и 5-ми сутками терапии.

Статистически значимые различия (*U*-тест Манна–Уитни, $p < 0,05$) индекса внесосудистой воды в легких между группами.

Fig. 2. The results of the analysis of the dynamics of the index of extravascular water in the lungs

Конс. — standard therapy (group 2); ЭКД — extracorporeal detoxification (group 1).

Note. Data are presented as Me (Q1–Q3). Statistical differences between groups were assessed using the Mann–Whitney *U*-test, intragroup differences using the Wilcoxon test.

* Statistically significant differences (Wilcoxon test, $p < 0.05$) in the index of extravascular water in the lungs in the group 1 and group 2 between the 1st and 2nd, 1st and 3rd, 1st and 4th days of therapy.

** Statistically significant differences (Wilcoxon test, $p < 0.001$) of extravascular water in the lungs in the group 1 and group 2 between the 1st and 5th days of therapy.

Statistically significant differences (Mann–Whitney *U*-test, $p < 0.05$) of extravascular water in the lungs between groups.

в группе 1 (ЭКД) отмечается достоверный рост данного показателя по отношению к 1-м суткам терапии ($p = 0,02; 0,01; 0,01; 0,03$), сохраняясь в рамках референсного значения, и группы 2 (консервативная терапия) соответственно ($p = 0,01; 0,01; 0,01; 0,02$), но значительно превышая допустимые границы. Следует отметить, что увеличение индекса в группе 2 носит к 5-м суткам очень высокую степень достоверности ($p < 0,001$). Увеличение внесосудистой воды в легких в одной группе и уменьшение в другой четко прослеживаются в межгрупповом сравнении испытуемых групп с 3-х суток к 5-м суткам интенсивной терапии ($p = 0,01; 0,001; 0,001$).

Аналогичная картина наблюдается и с динамикой индекса проницаемости легочных капилляров, которая представлена на рис. 3.

Данные, представленные на рисунке, показывают достоверное внутригрупповое увеличение индекса проницаемости легочных капилляров в обеих группах от 1-х суток к 5-м суткам интенсивной терапии: для группы 1 ($p = 0,02; 0,008; 0,02; 0,036$), но не выходя за референсные значения к 5-суткам, и группы 2 соответственно ($p = 0,01; 0,01; 0,016; 0,031$), что к 5-м суткам более чем в 2 раза превышает допустимые границы. При анализе межгрупповых отличий индекса проницаемости легочных капилляров было продемонстрировано, что достоверно лучшие показатели в группе 1, получавшей комбинированную экстракорпоральную детоксикацию, по сравнению с консервативной терапией группы 2, и с 4-х суток интенсивной терапии данные различия имеют очень высокую степень достоверности ($p = 0,0007; 0,0008$).

Таким образом, можно сказать, что применение комбинированной экстракорпоральной детоксикации в группе 1, вероятно, позволяет контролировать волемическую нагрузку пациента, способствует снижению риска повреждения легочной ткани за счет уменьшения проницаемости легочных капилляров и внесосудистой воды в легких, что, по всей видимости, по мнению некоторых авторов, сопряжено с лучшими исходами заболевания [24, 25].

Оценка функции респираторной функции

Основным показателем, оценивающим легочную дисфункцию, рассматривался респираторный индекс (PaO_2/FiO_2), динамика которого представлена на рис. 4.

Представленные данные продемонстрировали, что в группе, которая совместно с консервативной терапией получала ЭКД, отмечается достоверный постепенный рост респираторного индекса с 4-х суток к 5-м суткам терапии ($p = 0,003; 0,006$), в отличие от группы, получавшей только консервативную терапию, где отмечается достоверное снижение респираторного индекса с 3-х суток терапии (к 5-м суткам соответственно $p = 0,042; 0,03; 0,01$). Данная тенденция с высокой достоверной разницей нашла свое отражение в динамике с 3-х суток к 5-м суткам комплексной интенсивной терапии ($p = 0,01; 0,007; 0,001$).

▨ — Группа ЭКД
▧ — Группа конс.

Условные единицы

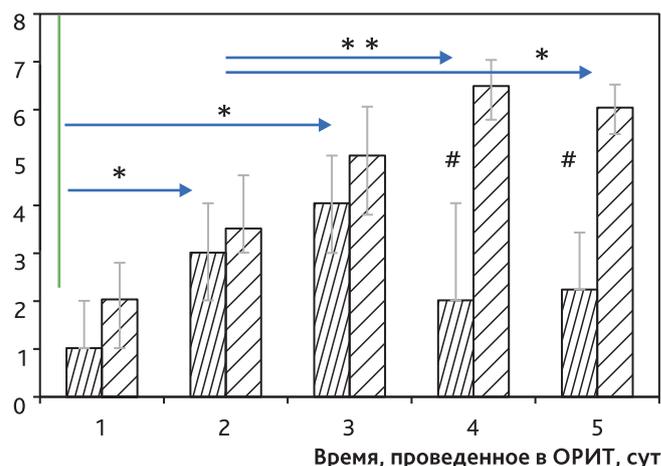


Рис. 3. Результаты анализа индекса проницаемости легочных капилляров

Конс. — консервативная терапия (группа 2); ЭКД — экстракорпоральная детоксикация (группа 1).

Примечание. Данные представлены в виде Ме (Q1;Q3). Статистические различия между группами оценивались с помощью U-теста Манна—Уитни, внутригрупповые различия — критерия Уилкоксона.

* Статистически значимые различия (тест критерий Уилкоксона, $p < 0,05$) индекса проницаемости легочных капилляров в 1-й и 2-й группе между 1-ми и 2-ми, 1-ми и 3-ми, 1-ми и 5-ми сутками терапии.

** Статистически значимые различия (тест-критерий Уилкоксона, $p < 0,001$) индекса проницаемости легочных капилляров в 1-й и 2-й группе между 1-ми и 4-ми сутками терапии.

Статистически значимые различия (U-теста Манна—Уитни, $p < 0,05$) индекса проницаемости легочных капилляров между группами.

Fig. 3. Results of analysis of the pulmonary capillary permeability index

Конс. — standard therapy (group 2); ЭКД — extracorporeal detoxification (group 1).

Note. Data are presented as Me (Q1;Q3). Statistical differences between groups were assessed using the Mann—Whitney U-test, intragroup differences using the Wilcoxon test.

* Statistically significant differences (Wilcoxon test, $p < 0.05$) in the index of pulmonary capillary permeability in the 1st and 2nd groups between 1st and 2nd, 1st and 3rd, 1st and 5th days of therapy.

** Statistically significant differences (Wilcoxon test, $p < 0.001$) in the pulmonary capillary permeability index in the 1st and 2nd groups between the 1st and 4th days of therapy.

Statistically significant differences (Mann—Whitney U-test, $p < 0.05$) index of pulmonary capillary permeability between groups.

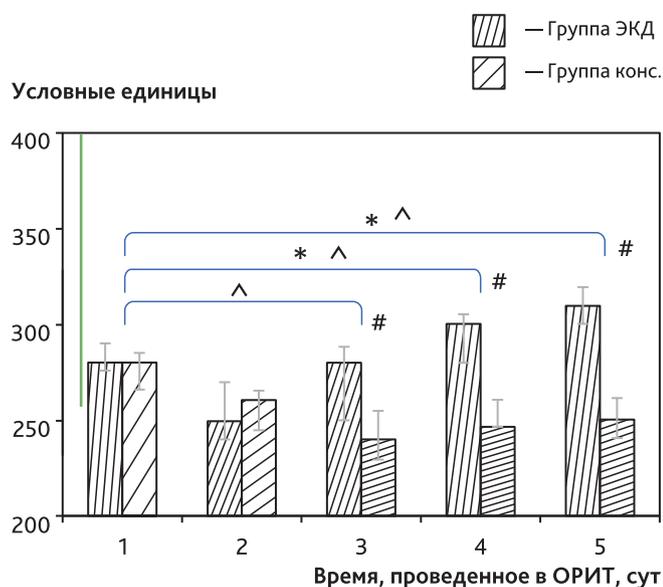


Рис. 4. Результаты анализа респираторного индекса ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)

Конс. — консервативная терапия (группа 2); ЭКД — экстракорпоральная детоксикация (группа 1).

Примечание. Данные представлены в виде Ме (Q1–Q3). Статистические различия между группами оценивались с помощью *U*-теста Манна–Уитни, внутригрупповые различия — критерия Уилкоксона.

* Статистически значимые различия (тест-критерий Уилкоксона, $p < 0,05$) респираторного индекса ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) в группе 1 между 1-ми и 4-ми, 1-ми и 5-ми сутками терапии.

^ Статистически значимые различия (тест-критерий Уилкоксона, $p < 0,05$) респираторного индекса ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) группе 2 между 1-ми и 3-ми, 1-ми и 4-ми, 1-ми и 5-ми сутками терапии.

Статистически значимые различия (*U*-тест Манна–Уитни, $p < 0,05$) респираторного индекса ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) между группами.

Fig. 4. Results of the analysis of the respiratory index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)

Конс. — standard therapy (group 2); ЭКД — extracorporeal detoxification (group 1).

Note. Data are presented as Me (Q1–Q3). Statistical differences between groups were assessed using the Mann–Whitney *U*-test, intragroup differences using the Wilcoxon test.

* Statistically significant differences (Wilcoxon test, $p < 0.05$) of the respiratory index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) in the group 1 between 1st and 4th, 1st and 5th days therapy.

^ Statistically significant differences (Wilcoxon test, $p < 0.05$) of the respiratory index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) in group 2 between the 1st and 3rd, 1st and 4th, 1st and 5th days therapy.

Statistically significant differences (Mann–Whitney *U*-test, $p < 0.05$) in respiratory index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) between groups.

Особое внимание нами было уделено частоте применения ИВЛ в исследуемых группах. Проведенный анализ (тест Фишера) показал, что достоверных различий

в частоте проведения ИВЛ на 1-е сутки между группами не получено: 55,5% (5/9) и 61,5% (8/13) соответственно ($p = 0,86$). На 5-е сутки частота проведения респираторной поддержки в группе 1 составила 88,9% (8/9) и 92,3% (12/13) соответственно ($p = 0,72$).

Таким образом, анализируя полученные данные, можно предположить, что проведение комплексной интенсивной терапии на фоне системного токсикоза сопровождается синдромом капиллярной утечки и накоплением внесосудистой воды в легких со снижением респираторного индекса, однако применение комбинированного метода экстракорпоральной детоксикации положительно сказывается на протезировании легочной функции (уменьшение эндогенной интоксикации, проницаемости легочных капилляров, внесосудистой воды легких) в виде скорейшей нормализации респираторного индекса, что, по всей видимости, в перспективе может оказывать влияние не только на длительность ИВЛ, но и на исход заболевания в целом [26–28]. В то же время отсутствие достоверных изменений в частоте проведения респираторной поддержки (ИВЛ) в обеих группах, по всей видимости, обусловлено небольшим количеством пациентов; при увеличении количества пациентов в группах результаты могут быть иными.

Анализ госпитальной летальности

В результате проведения сравнительного анализа летальности за время стационарного лечения пациентов статистически значимые различия между группами выявлены не были ($p = 0,19$). Однако многие авторы как в отечественной, так и в зарубежной литературе отмечают положительное влияние различных методов экстракорпоральной детоксикации на исход заболевания [29–32].

Обсуждение

В настоящее время принципу достаточности и качеству инфузионной терапии уделяется огромное значение. В связи с чем было введено такое понятие, как жидкостная реанимация (fluid resuscitation). Значение и ценность ранней целенаправленной терапии у больных с острым панкреатитом остаются неизвестными [8], но, по мнению многих авторов, данная терапия может улучшать течение и исход заболевания [33].

Результаты, полученные в ходе нашего исследования, позволили констатировать факт, что больные тяжелым острым панкреатитом на момент поступления в ОРИТ находятся в состоянии тяжелой гиповолемии, о чем свидетельствуют данные транспульмональной термодилуции: ИВГОК, ИГКДО, измерение ДНПВ и ЦВД (см. табл. 3). Результатом секвестрации, больших потерь и синдрома капиллярной утечки является выраженная гемоконцентрация, о чем свидетельствует уровень

гематокрита, гемоглобина и эритроцитов (см. табл. 2). Полученные нами результаты подчеркивают важность и значимость ранней целенаправленной инфузионной терапии, что согласуется с мнениями отечественных и зарубежных авторов [1, 3, 7, 8, 33].

Важным результатом нашего исследования служат данные, подтверждающие, что проводимая инфузионная терапия в объемах 57,5–58,3 мл/кг/сут в 1-е сутки, 68,3–68,4 мл/кг/сут во 2-е сутки и 79,3–83,9 мл/кг/сут в 3-и сутки (см. рис. 1) не носит достаточного характера, о чем свидетельствуют результаты мониторинга ЦВД, диаметра НПВ и данные транспульмональной термодилуции (см. табл. 3). Следует отметить, что наиболее специфичным и ценным маркером адекватности волемической нагрузки является транспульмональная термодилуция (PICCO-мониторинг), по результатам которой уже к концу 2-х суток были достигнуты нормоволемические параметры, в отличие от значений ЦВД и ДНПВ (см. табл. 3), что было подтверждено гематологическими критериями в виде признаков гемодилуции (см. табл. 2). По мнению одних авторов, целесообразно достигать признаков нормоволемии уже к 1–2-м суткам, однако другие авторы констатируют факт, что быстрая и массивная инфузионная терапия сопряжена с рисками органических нарушений и неблагоприятного исхода [7–9, 21–23]. Данные о количестве и скорости проведения ИТ у больных с тяжелым острым панкреатитом по-прежнему остаются дискуссионными, противоречивы и далеки от своего решения [3–10, 21–23, 33].

Весьма обнадеживающими и любопытными выглядят данные, в которых отмечается скорейшая нормализация респираторного индекса (индекс Горовица) (см. рис. 4) на фоне проведения комплексной ЭКД в сравнении с группой консервативной терапии ($p < 0,05$). На наш взгляд, данный результат был получен вследствие возможного комплексного влияния экстракорпоральной детоксикации на маркеры системного токсикоза, как следствие уменьшение индекса проницаемости легочных капилляров ($p < 0,05$) (см. рис. 3), а также коррекции волемической составляющей в виде уменьшения ИВСВЛ ($p < 0,05$) (см. рис. 2), что в группе консервативной терапии получено не было.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования убедительно продемонстрировали, что наиболее ранним и достоверным методом мониторинга волемической нагрузки является транспульмональная термодилуция. Увеличение объема инфузионной терапии носит патогенетический и целесообразный характер. Проведение комплексной интенсивной терапии совместно с применением методов экстракорпоральной детоксикации весьма положительно сказывается на клинико-лабораторных показателях, тяжести органной дисфункции и риске неблагоприятного исхода. Стоит отметить, что внедрение современных методов детоксикации, по мнению многих мировых авторов, может быть полезно в качестве инструмента

контроля волемического статуса и купирования нежелательных последствий избыточной инфузионной терапии [16, 17, 34].

Заключение

Проведение инфузионной терапии с 1-х по 3-и сутки в объеме 3,5 мл/кг/ч позволяет достичь нормоволемии ко 2–3-м суткам комплексной интенсивной терапии, что подтверждается классическими лабораторными показателями и данными транспульмональной термодилуции, что, на наш взгляд, не носит достаточного характера.

В условиях проведения комплексной интенсивной терапии и массивной волемической нагрузки оптимальным методом контроля волеметрических параметров является метод транспульмональной термодилуции. Изоволемия достигается ко 2–3-м суткам по результатам ТПТД, в отличие от классических методов контроля ДНПВ и ЦВД к 4-м и 5-м суткам соответственно.

Включение метода комбинированной экстракорпоральной детоксикации в стандартную комплексную интенсивную терапию позволило обеспечить скорейшую нормализацию респираторной функции легких за счет моделирования концентрации ИВСВЛ и ИПЛС, что нашло свое отражение в увеличении респираторного индекса.

Увеличение волемической нагрузки в первые 72 ч интенсивной терапии до 5–6 мл/кг/ч (120–144 мл/кг/сут), на наш взгляд, будет более эффективным, патогенетически обоснованным и целесообразным в условиях выраженной гиповолемии и гемоконцентрации, что вместе с проведением комбинированной экстракорпоральной детоксикации позволит избежать органических осложнений на фоне динамического модулирования волеметрических параметров, а это, в свою очередь, возможно, улучшит результаты лечения и исходы заболевания в целом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. All authors confirm the compliance of their authorship, according to international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

ORCID авторов:

Масолитин С.В. — 0000-0002-6809-6163
 Проценко Д.Н. — 0000-0002-5166-3280
 Тюрин И.Н. — 0000-0002-5696-1586
 Мамонтова О.А. — 0000-0003-4742-7274
 Магомедов М.А. — 0000-0002-1972-7336

Ким Т.Г. — 0000-0003-0159-2493
 Гришина Л.А. — 0000-0002-4712-2414
 Яралян А.В. — 0000-0002-4685-7822
 Попов А.Ю. — 0000-0002-5737-3700
 Калинин Е.Ю. — 0000-0002-3403-4925

Литература/References

- [1] *Leppäniemi A., Tolonen M., Tarasconi A., et al.* 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg.* 2019; 14: 27. DOI: 10.1186/s13017-019-0247-0
- [2] *Garg P.K., Singh V.P.* Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2019; 156(7): 2008–23. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.041
- [3] *de-Madaria E., Banks P.A., Moya-Hoyo N., et al.* Early factors associated with fluid sequestration and outcomes of patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12(6): 997–1002. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.10.017
- [4] *Baron T.H., DiMaio C.J., Wang A.Y., Morgan K.A.* American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology.* 2020; 158(1): 67–75.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.064
- [5] *Boxhoorn L., Voermans R.P., Bouwense S.A., et al.* Acute pancreatitis [published correction appears in *Lancet.* 2021–398(10312): 1686]. *Lancet.* 2020; 396(10252): 726–34. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31310-6
- [6] *Buxbaum J.L., Quezada M., Da B., et al.* Early Aggressive Hydration Hastens Clinical Improvement in Mild Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112(5): 797–803. DOI: 10.1038/ajg.2017.40
- [7] *Di Martino M., Van Laarhoven S., Ielpo B., et al.* Systematic review and meta-analysis of fluid therapy protocols in acute pancreatitis: type, rate and route. *HPB (Oxford).* 2021; 23(11): 1629–38. DOI: 10.1016/j.hpb.2021.06.426
- [8] *de-Madaria E., Soler-Sala G., Sánchez-Payá J., et al.* Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(10): 1843–50. DOI: 10.1038/ajg.2011.236
- [9] *Gad M.M., Simons-Linares C.R.* Is aggressive intravenous fluid resuscitation beneficial in acute pancreatitis? A meta-analysis of randomized control trials and cohort studies. *World J Gastroenterol.* 2020; 26(10): 1098–106. DOI: 10.3748/wjg.v26.i10.1098
- [10] *Koutroumpakis E., Wu B.U., Bakker O.J., et al.* Admission Hematocrit and Rise in Blood Urea Nitrogen at 24 h Outperform other Laboratory Markers in Predicting Persistent Organ Failure and Pancreatic Necrosis in Acute Pancreatitis: A Post Hoc Analysis of Three Large Prospective Databases [published correction appears in *Am J Gastroenterol.* 2016; 111(8): 1216. Mounzer, Rawad [added]]. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110(12): 1707–16. DOI: 10.1038/ajg.2015.370
- [11] *Marik P.E., Cavallazzi R.* Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med.* 2013; 41(7): 1774–81. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828a25fd
- [12] *Eskenes T.G., Wetterslev M., Perner A.* Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med.* 2016; 42(3): 324–32. DOI: 10.1007/s00134-015-4168-4
- [13] *Vincent J.L., Rhodes A., Perel A., et al.* Clinical review: Update on hemodynamic monitoring—a consensus of 16. *Crit Care.* 2011; 15(4): 229. DOI: 10.1186/cc10291
- [14] *Muller L., Bobbia X., Toumi M., et al.* Respiratory variations of inferior vena cava diameter to predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with acute circulatory failure: need for a cautious use. *Crit Care.* 2012; 16(5): R188. DOI: 10.1186/cc11672
- [15] *Кузьков В., Киров М. и др.* Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. Архангельск: Северный гос. мед. ун-т, 2015. [Kuzkov V., Kirov M., et al. Invasive hemodynamic monitoring in intensive care and anesthesiology. Arkhangelsk: Northern State Medical University, 2015. (In Russ)]
- [16] *Катин М., Дзядзько А., Гурова М. и др.* Оценка возможности применения метода транспульмональной термодилуции для мониторинга преднагрузки и ответа на инфузионную терапию при трансплантации печени. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа.* 2019; 5(1). ID: 37259353. [Katin M., Dzyadko A., Gurova M., et al. Evaluation of the possibility of using the method of transpulmonary thermodilution for monitoring preload and response to infusion therapy in liver transplantation. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe.* 2019; 5(1). (In Russ)]
- [17] *Ma S., Zhang R., Wang S., et al.* [Effect of global end diastolic volume index guidance fluid resuscitation in elderly patients with septic shock] [Article in Chinese] *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2017; 29(6): 486–90. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.06.002
- [18] *Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., et al.* Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013; 62(1): 102–11. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779
- [19] *Bosslet G.T., Pope T.M., Rubenfeld G.D., et al.* An Official ATS/AACN/ACCP/ESICM/SCCM Policy Statement: Responding to Requests for Potentially Inappropriate Treatments in Intensive Care Units. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191(11): 1318–30. DOI: 10.1164/rccm.201505-0924ST
- [20] *Balthazar E.J.* Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology.* 2002; 223(3): 603–13. DOI: 10.1148/radiol.2233010680
- [21] *Mao E.Q., Fei J., Peng Y.B., et al.* Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J (Engl).* 2010; 123(13): 1639–44.

- [22] *Tseng C.H., Chen T.T., Wu M.Y., et al.* Resuscitation fluid types in sepsis, surgical, and trauma patients: a systematic review and sequential network meta-analyses. *Crit Care*. 2020; 24(1): 693. DOI: 10.1186/s13054-020-03419-y
- [23] *Wall I., Badalov N., Baradaran R., et al.* Decreased mortality in acute pancreatitis related to early aggressive hydration. *Pancreas*. 2011; 40(4): 547–50. DOI: 10.1097/MPA.0b013e318215368d
- [24] *Abulimiti A., Husaiyin A., Sailai Y.* Evaluation of HVHF for the treatment of severe acute pancreatitis accompanying MODS. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(1): e9417. DOI: 10.1097/MD.00000000000009417
- [25] *Guo J., Huang W., Yang X.N., et al.* Short-term continuous high-volume hemofiltration on clinical outcomes of severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2014; 43(2): 250–4. DOI: 10.1097/01.mpa.0000437321.06857.fc
- [26] *Ronco C., Ricci Z., Husain-Syed F.* From Multiple Organ Support Therapy to Extracorporeal Organ Support in Critically Ill Patients. *Blood Purif*. 2019; 48(2): 99–105. DOI: 10.1159/000490694
- [27] *Ranieri V.M., Brodie D., Vincent J.L.* Extracorporeal Organ Support: From Technological Tool to Clinical Strategy Supporting Severe Organ Failure. *JAMA*. 2017; 318(12): 1105–6. DOI: 10.1001/jama.2017.10108
- [28] *Vincent J.L.* Introduction to Extracorporeal Multiple Organ Support. *Blood Purif*. 2019; 48(2): 97–8. DOI: 10.1159/000492380
- [29] *Jiang H.L., Xue W.J., Li D.Q., et al.* Influence of continuous veno-venous hemofiltration on the course of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2005; 11(31): 4815–21. DOI: 10.3748/wjg.v11.i31.4815
- [30] *Chen L.X., Demirjian S., Udani S.M., et al.* Cytokine Clearances in Critically Ill Patients on Continuous Renal Replacement Therapy. *Blood Purif*. 2018; 46(4): 315–22. DOI: 10.1159/000492025
- [31] *Yaroustovsky M., Abramyan M., Krotenko N., et al.* A pilot study of selective lipopolysaccharide adsorption and coupled plasma filtration and adsorption in adult patients with severe sepsis. *Blood Purif*. 2015; 39(1–3): 210–7. DOI: 10.1159/000371754
- [32] *Jiang H.L., Xue W.J., Li D.Q., et al.* Influence of continuous veno-venous hemofiltration on the course of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2005; 11(31): 4815–21. DOI: 10.3748/wjg.v11.i31.4815
- [33] *Mao E.Q., Tang Y.Q., Fei J., et al.* Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. *Chin Med J (Engl)*. 2009; 122(2): 169–73.
- [34] *Sakka S.G., Hanusch T., Thuemer O., et al.* The influence of venovenous renal replacement therapy on measurements by the transpulmonary thermodilution technique. *Anesth Analg*. 2007; 105(4). DOI: 10.1213/01.ane.0000280440.08530.fb