

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ КОНВЕНЦІЙНОЇ МЕТОДИКИ ПЛАЗМАФЕРЕЗУ У КОМПЛЕКСІ ЛІКУВАННЯ НЕБІЛІАРНОГО ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ У РАННІЙ ФАЗІ ЗАХВОРЮВАННЯ

В. Г. Мішалов, Л. Ю. Маркулан, Р. М. Матвеев

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, м. Київ

## EFFICACY AND SECURITY OF A CONVENTIONAL PROCEDURE OF PLASMAPHERESIS IN COMPLEX OF TREATMENT OF NONBILIARY ACUTE PANCREATITIS IN EARLY PHASE OF THE DISEASE

V. G. Mishalov, L. Yu. Markulan, R. M. Matveyev

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Гострий панкреатит (ГП) — поширене захворювання, частота якого у світі становить від 20 до 120 на 100 000 населення [1], в Україні — 30,3 — 117,8 на 100 000 населення [2]. В структурі нозологічних форм екстреної абдомінальної хірургії в Україні ГП становить до 12%, посідаючи друге — третє місце після гострого апендициту та конкуруючи з гострим холецистом [3, 4]. Зусилля лікарів не забезпечили істотного зменшення летальності при ГП, етіологія та методи його лікування остаточно не визначені. Загальна летальність становить 7 — 15%, за деструктивних форм — 50 — 85%, післяопераційна летальність — 70% [5]. Отже, покращення результатів лікування ГП є актуальною соціально значущою проблемою.

З численних підходів до лікування ГП патогенетично обґрунтованим є застосування методів детоксикації, особливо у ферментній фазі захворювання. З цією метою широко застосовують ПА. Методики ПА, кратність процедур постійно уточнюються для мінімізації їх недоліків: зниження рівня білка та кальцію у плазми крові, підвищення ризику виникнення кровотечі тощо [6, 7].

Мета роботи: визначити ефективність та безпечність ПА у комплексі лікування небіліарного ГП середньої тяжкості у ранній фазі захворювання.

### Реферат

На підставі аналізу результатів лікування 48 хворих визначено ефективність та безпечність методики плазмаферезу (ПА) у комплексі лікування небіліарного гострого панкреатиту (ГП) у ранній фазі захворювання. Результати ПА оцінювали за змінами лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), вмісту загального білка (ЗБ), загального кальцію (ЗК) у плазмі крові та активованого часткового тромбінового часу (АЧТЧ). Застосування ПА у хворих при ГП у ферментній фазі забезпечило поступове достовірне зменшення ЛІІ на  $(34,86 \pm 1,27)\%$ , збільшення АЧТЧ з  $(35,15 \pm 0,37)$  до  $(52,01 \pm 0,62)$  с, достовірне зниження рівня ЗБ у середньому на  $(4,35 \pm 0,02)$  г/л та ЗК у плазмі крові — на  $(10,45 \pm 0,38)\%$ .

**Ключові слова:** гострий панкреатит; плазмаферез; гепарин; натрію цитрат; активований частковий тромбіновий час.

### Abstract

Efficacy and security of a plasmapheresis procedure in complex of treatment of nonbiliary acute pancreatitis in early phase of the disease were established, basing on the treatment results analysis in 48 patients. The plasmapheresis results were estimated in accordance to changes revealed in the intoxication leukocytic index (ILI), a general protein (GP) content, general calcium (GC) in the blood plasma and of the activated partial thrombin time (APTT). Application of plasmapheresis in patients, suffering purulent pancreatitis in the enzymal phase, have guaranteed a staged reduction of ILI by  $(34.86 \pm 1.27)\%$ , the APTT enhancement from  $(35.15 \pm 0.37)$  to  $(52.01 \pm 0.62)$  sec, a trustworthy lowering of the GP by  $(4.35 \pm 0.02)$  g/L at average and of GC in a blood plasma — by  $(10.45 \pm 0.38)\%$ .

**Key words:** acute pancreatitis; plasmapheresis; heparin; sodium citrate; activated partial thrombin time.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включені 48 хворих, 29 (60,4%) чоловіків і 19 (39,6%) жінок, у яких діагностований ГП середньої тяжкості та тяжкий (Атланта, 2012) [7] і яких лікували на базах кафедри хірургії № 4 (Олександрівська клінічна лікарня та Київська міська клінічна лікарня № 9) в період з 2007 по 2009 р.

Вік хворих від 31 року до 73 років, у середньому  $(51,8 \pm 1,4)$  року.

Діагноз ГП встановлювали за наявності не менше двох ознак [7]: характерний біль в животі; підвищення активності у сироватці ліпази або амілази втричі; виявлення характерних ознак за даними ультразвукового дослідження та комп'ютерної томографії з контрастним підсиленням і магніторезонансної томографії. Строки початку захворювання — від появи типового болю в животі. За шкалою Ranson [4], тяжкість ГП становила від 3 до 5 балів.

Загальноприйнята методика передбачала проведення апаратного фільтраційного ПА з використанням апарата АПФ—1 "Гемофер" з системою гепаринізацією 100 — 150 ОД/кг маси тіла хворого (за 30 хв до процедури), залежно від величини гематокриту (табл. 1) з подальшим крапельним введенням антикоагулянту в екстракорпоральний контур інтраопераційно з розрахунку 1 мл до 9 мл крові (табл. 2) [7, 8].

Об'єм ексфузії становив 45% об'єму циркулюючої крові за один сеанс. Сеанси проводили у 1—шу, 2—гу, 4—ту та 6—ту добу. Співвідношення об'єму ексфузії та інфузії 1:1. Корекцію гемоконцентрації здійснювали шляхом внутрішньовенної інфузії кристалоїдів, колоїдів та альбуміну або донорської плазми в об'ємі 130 — 150% об'єму ексфузату [6, 7, 9].

Ефективність детоксикації оцінювали у строки до 7 діб з моменту госпіталізації за змінами ЛШ, визначеного за Рейсом [2, 6]. Небажані наслідки ПА: гіпопротеїнемію, гіпокальціємію, підвищення ризику виникнення геморагічних ускладнень оцінювали за даними аналізу вмісту ЗБ і ЗК у плазмі крові та АЧТЧ [2, 4].

Крім ПА, хворим проводили загальноприйнятну консервативну терапію [9] у повному обсязі у відділенні інтенсивної терапії.

Аналіз даних проводили за допомогою комп'ютерної статистичної програми SPSS for Windows 17.0. Застосовували дискриптивний метод статистики. Середні значення змінних порівнювали за *t*—критерієм

Ст'юдента або *U*—критерієм Манна—Уїтні, частки в групах — за величиною  $\chi^2$  (тест Пірсона). Нульову гіпотезу про рівність змінних відкидали за  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після госпіталізації хворих ЛШ становив у середньому  $4,99 \pm 0,12$ .

Протягом 7 діб спостерігали поступове зниження ЛШ, причому достовірні зміни відзначали на 3—тю добу (після двох сеансів ПФ).

Загалом, ЛШ зменшився з  $4,99 \pm 0,12$  — 1—шу добу до  $3,31 \pm 0,13$  — на 7—му добу, тобто, на  $(34,86 \pm 1,27)\%$ .

Одним з небажаних наслідків ПА є підвищений ризик виникнення геморагічних ускладнень внаслідок застосування гепарину, дозу якого визначали залежно від вихідної величини гематокриту [7].

На момент госпіталізації хворих величина гематокриту у хворих становила у середньому  $0,46 \pm 0,08$ .

Вихідний рівень АЧТЧ у хворих становив у середньому  $(35,15 \pm 0,37)$  с.

Між величинами гематокриту та АЧТЧ достовірний зв'язок не встановлений ( $r = 0,099$ ,  $p = 0,502$ ).

Після проведення сеансу ПА спостерігали збільшення АЧТЧ з  $(35,15 \pm 0,37)$  до  $(52,01 \pm 0,62)$  с ( $p = 0,001$ ).

За більших доз гепарину спостерігали більші значення АЧТЧ. Це зумовлене його більш вираженим зростанням. Так, у хворих він збільшився у середньому на  $(47,7 \pm 2,1)\%$ . У 32  $(66,7\%)$  хворих АЧТЧ після процедури перевищував 50 с, ризик кро-

вотечі збільшується на 50% при збільшенні АЧТЧ на кожні 10 с [4, 6]. Тобто, при використанні ПА ризик виникнення геморагічних ускладнень підвищувався внаслідок збільшення АЧТЧ.

Одним з недоліків ПА є зниження рівня ЗБ у сироватці крові.

Після госпіталізації вміст ЗБ у хворих становив у середньому  $(62,17 \pm 0,22)$  г/л.

В усіх хворих після сеансу ПА спостерігали достовірне зниження рівня ЗБ у середньому на  $(4,35 \pm 0,02)$  г/л. Після замісної терапії рівень ЗБ дещо підвищувався, проте, на 7—му добу — був достовірно нижчим, ніж у 1—шу добу —  $(48,1 \pm 0,16)$  г/л ( $p < 0,001$ ).

У 9  $(18,8\%)$  хворих після замісної терапії (з використанням білкових препаратів) виникли алергічні реакції, які усували за допомогою додаткових лікувальних заходів.

Застосування під час ПА абсолютного антикоагулянту (4% розчину натрію цитрату чи його похідних), компонентів крові (які також містять зазначений консервант), альбуміну сприяло зниженню рівня ЗК та/або іонізованого кальцію у плазмі крові.

Перед першим сеансом ПА рівень ЗК у плазмі крові становив у середньому  $(2,21 \pm 0,02)$  ммоль/л. Безпосередньо після закінчення першого сеансу відзначали його достовірне зниження з  $(2,21 \pm 0,02)$  до  $(1,97 \pm 0,01)$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), тобто, на  $(10,45 \pm 0,38)\%$ .

На 2—гу добу концентрація ЗК збільшилася, проте, не досягала попередніх значень —  $(2,07 \pm 0,01)$  ммоль/л. Після другого сеансу ПА (на 2—гу добу) вміст ЗК достовірно зменшувався, у середньому до  $(1,84 \pm 0,10)$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). З огляду на це, до стандартної схеми лікування з метою корекції рівня ЗК в крові необхідно включати препарати кальцію [10].

Таким чином, використання загальноприйнятої методики ПА у хворих при ГП середньої тяжкості та тяжкому у ферментній фазі забезпечує поступове зниження ЛШ з  $4,99 \pm 0,12$  до  $3,31 \pm 0,13$ , тобто, на  $(34,86 \pm 1,27)\%$ , вже після 2 сеансів. Поряд з

Таблиця 1. Доза гепарину залежно від величини гематокриту

Гематокрит	Доза гепарину, ОД
0,35 — 0,43	100
0,44 — 0,46	110
0,47 — 0,49	120
0,50 — 0,51	130
0,52 — 0,53	140
0,54 і більше	150

Таблиця 2. Обчислення дози антикоагулянту залежно від величини перфузії

Величина перфузії, %	Глюгіцер	4% розчин натрію цитрату
100	1 мл (20 крапель)	0,5 мл (10 крапель)
75	0,75 мл (15 крапель)	0,375 мл (7,5 краплі)

цим, АЧТЧ збільшується з  $(35,15 \pm 0,37)$  до  $(52,01 \pm 0,62)$  с ( $p=0,001$ ), рівень ЗБ знижується у середньому крові — на  $(10,45 \pm 0,38)\%$  на  $(4,35 \pm 0,02)$  г/л, вміст ЗК в плазмі

## ЛІТЕРАТУРА

1. Уваров В. Ю. Профілактика та лікування ускладнень гострого панкреатиту: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.03 — хірургія / В. Ю. Уваров. — К., 2015. — 21 с.
2. Бурміч К. С. Корекція гемокоагуляційних порушень в комплексному лікуванні хворих на тяжкий гострий панкреатит: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.03 — хірургія / К. С. Бурміч. — К., 2014. — 20 с.
3. Marshall J. C. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of complex clinical outcome / J. C. Marshall, D. J. Cook, N. V. Christou // *Crit. Care Med.* — 1995. — Vol. 23. — P. 1638 — 1652.
4. Ranson J. H. Statistical methods for quantifying the severity of clinical acute pancreatitis / J. H. Ranson, B. S. Pasternack // *J. Surg. Res.* — 1977. — Vol. 22. — P. 79 — 91.
5. Lee G. Anticoagulation techniques in apheresis: From heparin to citrate and beyond / G. Lee, G. M. Arepally // *J. Clin. Apheresis.* — 2012. — Vol. 27, N 3. — P. 117 — 125.
6. Кагличенко В. В. Диференційоване застосування плазмаферезу в комплексній інтенсивній терапії гострого панкреатиту: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.03 — хірургія / В. В. Кагличенко. — К., 2012. — 19 с.
7. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of Atlanta classification and definitions by International Consensus // P. A. Banks, T. L. Bollen, C. Dervenis [et al.] / *Br. Med. J.* — 2013. — Vol. 62, N 1. — P. 102 — 111.
8. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis / S. Tenner, J. Baillie, J. DeWitt, S. S. Vege // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 108, N 9. — P. 1400 — 1416.
9. Mokrzycki M. H. Therapeutic apheresis: A review of complications and recommendations for prevention and management / M. H. Mokrzycki, R. A. Balogun / *J. Clin. Apheresis.* — 2011. — Vol. 26. — P. 243 — 248.
10. Kaplan A. Complications of apheresis / A. Kaplan // *Seminars in Dialysis.* — 2012. — Vol. 25, N 2. — P. 152 — 158.

