

4. Nesterenko A.N., Cherniy V.I., Gulmammadov F.I. Substantiation of alternative technology of extracorporeal antibiotic therapy using donor washed erythrocytes in patients with anemia in severe surgical sepsis. *Suchasni medychni tekhnologii*. 2011; 3/4 (11/12): 248-257. http://www.mmt.zmapo.edu.ua/mt_ukr/archive.html

5. Jones C.L., Clancy M., Honnold C., Singh S., Snesrud E., Onmus-Leone F., McGann P., Ong A.C., Kwak Y., Waterman P., Zurawski D.V., Clifford R.J., Lesho E. Fatal outbreak of an Emerging Clone of Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* With Enhanced Virulence. *Clin Infect Dis* 2015, 61: 145-54

6. Manchanda V., Sanchaita S., Singh N.P. Multidrug Resistant *Acinetobacter*. *J Glob Infect Dis* 2010 Sep-Dec; 2 (3): 291–304. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2946687/?report=printable>

7. Pendleton J.N., Gorman S.P., Gilmore B.F. Clinical Relevance of the ESKAPE Pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11 (3): 297-308.

8. Paterson D.L., Harris P.N.A. Editorial Commentary: The New *Acinetobacter* Equation: Hypervirulence Plus Antibiotic Resistance Equals Big Trouble. *Clin Infect Diseases* 2015; 61 (2): 155-156.

9. Vesser Kift E., Maartens G., Bamford C. Systematic Review of the Evidence for Rational Dosing of Colistin. *S Afr Med J* 2014; 104 (3): 183-186.

10. Viehman J. A., Nguyen M. H., Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. *Drugs* 2014; 74 (12): 1315-1333.

Надійшла 1.09.2015

Рецензент д-р мед. наук, проф. О. О. Буднюк

УДК 616.37-002-036.11-036.4:615.032:14

Я. М. Підгірний, Б. Я. Підгірний¹

ЛИБЕРАЛЬНА vs РЕСТРИКТИВНА ТЕХНОЛОГІЇ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РАННІЙ СТАДІЇ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ: КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, Львів, Україна,

¹Львівська обласна клінічна лікарня, Львів, Україна

УДК 616.37-002-036.11-036.4:615.032:14

Я. М. Підгірний, Б. Я. Підгірний

ЛИБЕРАЛЬНАЯ vs РЕСТРИКТИВНАЯ ТЕХНОЛОГИИ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ В РАННЕЙ СТАДИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА: КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ

Актуальность. Одной из старатегических проблем лечения больных в ранней стадии острого панкреатита остается избрание технологии инфузионной терапии (ИнфТ). Недостаточное количество и неадекватное качество не обеспе-

чивает адекватное поступление кислорода к тканям, которое им необходимо для обеспечения метаболических нужд. С другой стороны, гипervолеми́ческая ИнфТ приводит к серьезным осложнениям у этих больных.

Цель исследования — изучить влияние либеральной и рестриктивной технологии инфузионной терапии на респираторную функцию легких и динамику абдоминального компартмент-синдрома у больных острым панкреатитом.

Материал и методы. Обследованы 92 больных с диагнозом острого панкреатита. У 48 больных обследование проводили ретроспективно, по данным историй болезни. У всех пациентов выполнялась либеральная ИнфТ. Проспективно обследованы 44 больных. В этой группе пациентов проводили рестриктивную технологию ИнфТ.

Результаты. У больных с либеральной технологией ИнфТ положительный баланс жидкости (в первые 7 дней лечения) приводил к увеличению интраабдоминального давления до (20 ± 1) мм рт. ст. и уменьшению респираторного индекса с 305 ± 15 до 198 ± 6 ($p < 0,05$). У больных проспективной группы проведение ИнфТ по рестриктивной технологии сопровождалось достоверно меньшим увеличением интраабдоминального давления и стабильными показателями респираторного индекса в ранней стадии острого панкреатита.

Выводы. Рестриктивная технология ИнфТ у больных в ранней стадии тяжелого панкреатита приводит к уменьшению темпа увеличения интраабдоминального давления и не влияет отрицательно на показатель респираторного индекса. При назначении тех или иных препаратов для ИнфТ необходимо, кроме фармакологических характеристик, учитывать и их стоимость, которая существенно ниже у отечественных препаратов.

Ключевые слова: инфузионная терапия, острый панкреатит, абдоминальный компартмент-синдром.

UDC 616.37-002-036.11-036.4:615.032:14

Ya. M. Pidgirnyy, B. Ya. Pidgirnyy

LIBERAL vs RESTRICTIVE TECHNOLOGY OF INFUSION THERAPY IN PATIENTS ON THE EARLY STAGES OF ACUTE PANCREATITIS: THE CLINICAL AND ECONOMIC SUBSTANTIATION

Urgency. One of the strategic issues in the treatment of patients with severe pancreatitis on the early stage still is the choice of infusion therapy (InfT) technology. An insufficient volume and quality of InfT does not provide adequate tissue perfusion and therefore does not provide an adequate supply of oxygen and pharmacological agents in the area of inflammation. On the other hand, an excessive InfT leads to accumulation of fluid in the interstitial tissues of both the inflammation area and other organs.

Material and methods. We have examined 92 patients diagnosed with acute pancreatitis. In 48 patients the examination was performed retrospectively, according to their medical records. All patients underwent a liberal infusion therapy. 44 patients were examined prospectively. In this group of patients a restrictive technology of infusion therapy was used.

Results. In patients, who underwent infusion therapy according to the liberal technology, positive fluid balance was 9.3 ± 1.7 l in the first 7 days of intensive therapy. At the same time, intra-abdominal pressure was increased to 20 ± 1 mm Hg and respiratory index was reduced (p_aO_2 / FiO_2 decreased from 300 ± 10 to 220 ± 8). In the prospective group of patients positive fluid balance was only 1.3 ± 0.6 l, accompanied by significantly lower growth of intra-abdominal pressure and by reduction of respiratory index.

Conclusion. The restrictive technology of InfT in patients on the early stage of severe pancreatitis leads to reduction of its complications, including increased intra-abdominal pressure and decreased respiratory index.

Key words: infusion therapy, acute pancreatitis, abdominal compartment syndrome.

Однією зі стратегічних проблем лікування хворих на ранній стадії тяжкого панкреатиту досі залишається вибір технології інфузійної терапії (ІнфТ) [1–3]. Недостатній об'єм і якісний склад ІнфТ не забезпечує адекватної перфузії тканин, а отже, адекватного постачання кисню та фармакологічних препаратів у зону запалення. З другого боку, надмірна ІнфТ призводить до нагромадження рідини як в інтерстиції взагалі, так і, особливо, в інтерстиції зони запалення, де осмолярність на 60–70 мосмоль/л вища за осмолярність плазми крові (у разі гострого панкреатиту це органи інтраабдомінальної порожнини). Крім того, перевантажується інтерстицій легень, що зумовлює розвиток респіраторного дистрес-синдрому. Тому обговорення різних технологій ІнфТ у хворих на тяжкий панкреатит, на наш погляд, залишається вкрай актуальним.

Мета дослідження — вивчити вплив ліберальної та рестриктивної технології інфузійної терапії на респіраторну функцію легень і динаміку абдомінального компартмент-синдрому у хворих на гострий панкреатит.

Матеріали та методи дослідження

Нами обстежено 92 хворих (30 жінок і 62 чоловіки), які надійшли до Львівської обласної клінічної лікарні з діагнозом гострого панкреатиту з 2009 по 2015 рр. Причиною гострого панкреатиту у 68 пацієнтів була жовчно-кам'яна хвороба і мікролітіаз, у 18 хворих — зловживання алкоголем, а у 4 пацієнтів було діагностовано ідіопатичний панкреатит. У рамках дослідження виконано обсерваційні нерандомізовані ретроспективне та проспективне когортні дослідження з метою уточнення впливу ліберальної та рестриктивної технологій ІнфТ на респіраторну функцію легень і динаміку абдомінального компартмент-синдрому у хворих на гострий панкреатит. У 48 пацієнтів обстеження виконували ретроспективно, за даними історій хвороби. У всіх хворих виконували ліберальну ІнфТ. Проспективно обстежені 44 хворих. У цієї групи пацієнтів застосовували рестриктивну технологію ІнфТ.

Обстеження з метою верифікації діагнозу та тяжкості гострого панкреатиту, а також його лікування проводили згідно зі «Стандартами діагностики і лікування гострого панкреатиту» (методичні рекомендації, Київ, 2005) [4]; «Протоколами діагностики і лікування гострого панкреатиту» (посібник для лікарів, Київ, 2007) [5; 6] та Міжнародної настанови з лікування тяжкого сепсису і септичного шоку (2012) [7].

Респіраторну функцію легень у процесі проведення ІнфТ контролювали за показником респіраторного індексу (p_aO_2/FiO_2), а динаміку абдомінального компартмент-синдрому — за показником інтраабдомінального тиску.

Усі отримані результати обробляли статистично за допомогою програмного пакета MSExcel. Обчислювали середнє значення та довірчі інтервали. Відмінності вважали статистично значущими за табличною величиною показника Ст'юдента (t) і $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Абсолютно обґрунтованим є твердження В. І. Чернія (2015) про те, що ІнфТ була і залишається одним з головних інструментів впливу на гомеостаз хворих. Вона усуває волемічні, метаболічні, електролітні та інші порушення гомеостазу критичних хворих [1]. Разом з тим, надмірний внутрішньосудинний об'єм ятрогенного генезу призводить до ускладнень і зростання періопераційної летальності. На наш

погляд, причиною неадекватної ІнфТ, з одного боку, є відсутність «ідеального» препарату, а з другого — адекватного контролю фізіологічних і біохімічних параметрів, на які впливають інфузійні посередники та складність їх комплексної оцінки.

Boyd J. H. et al. (2011) вказує, що центральний венозний тиск (ЦВТ) у хворих із септичним шоком корелював з водним балансом лише у перші 12 год ІнфТ [8]. У наступні 4 дні позитивний водний баланс, який ґрунтувався на ЦВТ, був пов'язаний з ризиком збільшення летальності. Автор робить висновок про те, що ЦВТ можна використовувати для контролю ІнфТ тільки в перші 12 год. Marik P. E. et al. (2013) на основі великого метааналізу дійшли висновку, що моніторинг ЦВТ не може передбачити відповідь на волемічне навантаження при проведенні ІнфТ і тому для таких цілей у клініці недоцільно використовувати ЦВТ [9], а Cessoni M. et al. (2011) вказують на те, що артеріальний тиск (АТ), ЦВТ і темп сечовиділення є грубими індикаторами гемодинамічного статусу. «Золотим стандартом» для моніторингу відповіді на ІнфТ є постійне вимірювання серцевого викиду [10].

У нашому дослідженні під час надходження до стаціонару хворі ретроспективної та проспективної груп не відрізнялися між собою за такими показниками як вік, стать, тяжкість панкреатиту, стан і поліорганна дисфункція (табл. 1)

Нами проаналізовано об'єм ІнфТ і темп сечовиділення у хворих ретроспективної (ІнфТ проводили за ліберальною технологією) та проспективної груп (ІнфТ проводили за рестриктивною технологією). Як показано у табл. 2, об'єм ІнфТ у хворих ретроспективної групи на ранній стадії гострого панкреатиту на кожному етапі дослідження (перші 7 діб захворювання) був статистично значуще більшим ($p < 0,05$) порівняно з хворими проспективної групи.

Темп сечовиділення у хворих обох груп був практично однаковим. Позитивний водний баланс у пацієнтів із тяжким панкреатитом корелював з динамікою інтраабдомінального тиску (рис. 1), який у хворих із ліберальною технологією ІнфТ на

Таблиця 1

**Характеристика хворих на гострий панкреатит
при надходженні до стаціонару**

Показник	Група хворих	
	ретроспективна, n=48	проспективна, n=44
Вік хворих	42±4	45±3
Стать, чол./жін.	30/18	28/16
Тяжкість стану (APACHE II), бали	21,13±0,80	23,11±0,80
Тяжкість СПОД (SOFA), бали	10,11±1,10	11,09±0,80
Тяжкість панкреатиту (Ranson's scale), бали	5,5±0,2	5,9±0,2
Nt	0,54±0,02	0,55±0,02
ЦВТ, см вод. ст.	2,5±0,3	2,0±0,4
САТ, мм рт. ст.	64±2	62±2
ЧСС, уд./хв	122±10	128±8

**Об'єм інфузійної терапії та темп сечовиділення
у хворих на ранній стадії тяжкого панкреатиту**

Група хворих	Показник	День хвороби						
		1	2	3	4	5	6	7
Ретроспективна	Об'єм ІнфТ*, мл/кг за 24 год	55±3	51±3	39±7	45±5	39±6	40±3	39±5
	Темп сечовиділення, мл/(кг·год)	0,8± ±0,1	0,9± ±0,1	1,6± ±0,4	1,2± ±0,3	1,4± ±0,4	1,2± ±0,1	1,2± ±0,2
Проспективна	Об'єм ІнфТ*, мл/кг за 24 год	39±3*	26±2	26±5	35±6	26±3	32±4	26±3
	Темп сечовиділення, мл/(кг·год)	0,7± ±0,2	1,0± ±0,1	1,1± ±0,3	1,3± ±0,3	1,0± ±0,3	1,3± ±0,3	1,3± ±0,1

Примітка. * — статистично значуща різниця між показниками об'єму інфузійної терапії на кожному етапі дослідження ($p \leq 0,05$).

всіх етапах дослідження статистично значуще перевищував аналогічний показник у хворих, яким проводилася рестриктивна ІнфТ.

Об'єктивним критерієм діагностики респіраторного дистрес-синдрому вважається величина респіраторного індексу (p_aO_2/FiO_2). Слід відмітити, що вже при надходженні пацієнтів до клініки анестезіології та інтенсивної терапії (2–3-й день з моменту виникнення захворювання) $p_aO_2/FiO_2 = 305 \pm 15$, що ми розцінювали як наявність респіраторного дистрес-синдрому легкого ступеня тяжкості. У хворих на гострий панкреатит, яким проводили рестриктивну ІнфТ, величина респіраторного індексу на всіх етапах дослідження статистично значуще не відрізнялася від вихідного значення ($p > 0,05$). А у хворих, яким проводили ліберальну ІнфТ, величина респіраторного індексу знижувалася на 3-й день проведення ІнфТ до 198 ± 6 ($p < 0,05$), що побічно може вказувати на перевантаження інтерстицію легень рідиною (рис. 2).

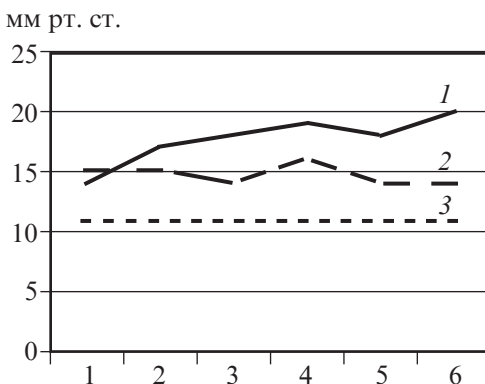


Рис. 1. Динаміка інтраабдомінального тиску у хворих на тяжкий панкреатит (рання стадія): 1 — ретроспективна група; 2 — проспективна група; 3 — норма

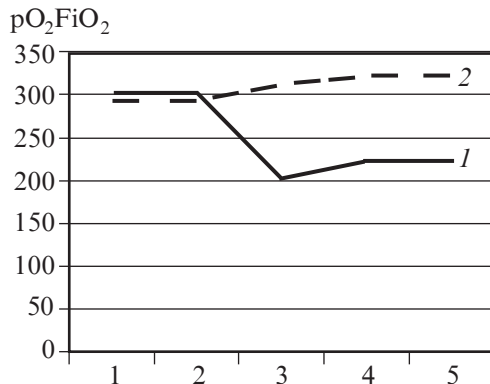


Рис. 2. Динаміка респіраторного індексу у хворих на тяжкий панкреатит (рання стадія): 1 — ретроспективна група; 2 — проспективна група

Об'єм ІнфТ, при проведенні її за рестриктивною технологією, ми призначали, орієнтуючись на темп сечовиділення, намагаючись утримувати останній у межах не менше 0,5–1 мл/(кг·год).

Ще одним дискусійним питанням, на наш погляд, залишається якісний склад ІнфТ. І справа тут не лише у вічній «колоїдно-кристалоїдній» проблемі. Багато поколінь анестезіологів виросло з розумінням того, що 0,9 % розчин NaCl є «фізіологічним» розчином. Останнім часом це твердження піддається серйозним сумнівам. Дедалі частіше можна почути думку, що застосування 0,9 % розчину NaCl призводить до виникнення гіперхлоремічного ацидозу.

Слід зауважити, що внаслідок дегідратації страждають усі три водні компартменти організму, склад і об'єм яких наведено в табл. 3.

Проводячи рідинну ресусcitaцію, ми безпосередньо впливаємо на внутрішньосудинний (позаклітинний) компартмент (плазму), але мусимо прогнозувати міграцію рідини між усіма трьома водними компартментами організму людини.

Фармако-економічні показники основних кристалоїдів, які використовуються в Україні, наведено в табл. 4.

Найважливішими характеристиками кристалоїдів є ступінь збалансованості та наявність носіїв резервної лужності. Звичайно, що найменш збалансованим є 0,9 % розчин NaCl, але при гіперкаліємії, гіпохлоремічному алкалозі він має безперечну перевагу порівняно зі збалансованими розчинами. Носії резервної лужності (лактат, ацетат, малат, фумарат) — це речовини, які в процесі метаболізму перетворюються в гідрокарбонат. Збалансовані кристалоїди з високим вмістом цих речовин протипоказані хворим з алкалозом та тяжкою печінковою дисфункцією. А розчини, які містять високий рівень калію (Стерофундин, Йоностерил), протипоказані хворим із гострим ушкодженням нирок. Слід зауважити, що і цінова політика свідчить не на користь указаних препаратів.

Таблиця 3

Електролітний склад рідинних компартментів організму людини

Електроліти	Плазма	Інтерстицій	Внутрішньоклітинна рідина
Na ⁺ , ммоль/л	135–145	143	10
K ⁺ , ммоль/л	3,5–5,3	4,0	155
Ca ²⁺ , ммоль/л	2,2–2,6	1,3	<0,001(вільн. Ca ²⁺)
Mg ²⁺ , ммоль/л	0,8–1,2	0,7	15
Cl ⁻ , ммоль/л	94–105	115	8
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	25	28	10
H ₂ PO ₄ ⁻ , ммоль/л	1	1	65
SO ₄ ⁻ , ммоль/л	0,5	0,5	10
Осмолярність, мосмоль/л	275–310	—	—
pH	7,35–7,45	7,4	7,2
Об'єм	≈ 4 % МТ	≈ 16 % МТ	≈ 40 % МТ

Склад деяких полійонних розчинів

Склад	Розчин 0,9 % NaCl	Стеро- фундин ("B. Braun")	Розчин Хартмана ("Інфузія")	Рингер- лактат ("Інфузія")	Йоно- стерил ("Fresenius Kabi")	Розчин Дарроу ("Інфузія")
Na ⁺ , ммоль/л	154	140	131	130	137	121
Cl ⁻ , ммоль/л	154	127	111	109	110	94
K ⁺ , ммоль/л	—	4,0	5	4	4,0	3,6
Буфер, ммоль/л	0	Ацетат24	Лактат29	Лактат28	Ацетат36	Лактат53
Ca ⁺⁺ , ммоль/л	0	2,5	2	1,4	2,0	104
Mg ⁺⁺ , ммоль/л	0	1,0	0	0	1,0	—
Глюкоза, ммоль/л	0	—	0	0	—	—
pH	4,5–7,0	—	5,0–7,0	6,0–7,5	—	—
Осмолярність, мосмоль/л	308	304	278	273	290	314
Ціна 1 фл., грн	≈ 13,50	≈ 49	≈ 3 2	17,50	—	≈ 33

Висновки

Рестриктивна технологія інфузійної терапії у хворих на ранній стадії тяжкого гострого панкреатиту приводить до зменшення темпу зростання інтраабдомінального тиску (тобто до поліпшення перфузії органів черевної порожнини) та не впливає негативно на показник респіраторного індексу, що може вказувати на зменшення перевантаження інтерстиціального компартменту легень. Призначаючи ті чи інші препарати для інфузійної терапії, слід, крім фармакологічних характеристик, враховувати також їхню вартість, яка є суттєво меншою у вітчизняних препаратів (фармакологічні характеристики їх є практично однаковими із зарубіжними аналогами).

ЛІТЕРАТУРА

1. Черний В. И. Актуальные аспекты инфузионной терапии / В. И. Черний // Медицина неотложных состояний. – 2015. – № 3 (66). – С. 43–54.
2. Cruz-Santamaria D. M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis / D. M. Cruz-Santamaria, C. Taxonera, M. Giner // World J Gastrointest. Pathophysiol. – 2012. – N 3 (3). – P. 60–70.
3. Острые панкреатиты: эпидемиология, этиология, патогенез, интенсивная терапия, хирургическое лечение : монография / редкол. : Л. О. Мальцева, О. Б. Кутовой, Ю. Ю. Кобеляцкий [и др.]. – Днепропетровск : ООО «ЛізуновПрес», 2014. – 193 с.
4. Коновалов С. П. Стандарты диагностики і лікування гострого панкреатиту : метод. рекомендації / С. П. Коновалов, В. П. Терлецький, Г. Г. Рошнін. – К., 2005. – 27 с.
5. Протоколы диагностики и лечения острого панкреатита : пособие для врачей / С. Ф. Багненко, А. Д. Толстой, В. Б. Краснорогов [и др.]. – К., 2007. – 12 с.

6. *Шок при остром панкреатите : пособие для врачей / А. Д. Толстой, В. П. Павлов, Е. В. Захарова, С. А. Бекбаусов. – К., 2007. – 76 с.*
7. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 (SSC – Guidelines: 2012) // Intensive Care Med. – 2013. – Vol. 38. – N 1. – P. 296–327.*
8. *Boyd J. Fluid resuscitation in septic shock / J. Boyd // Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 39, N 2. – P. 259–265.*
9. *Marik P. E. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense / P. E Marik // Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 41, Is. 7. – P. 1774–1781.*
10. *Cessoni M. What is fluid challenge? / M. Cessoni // Current opinion CC. – 2011. – Vol. 17. – P. 290–295.*

REFERENCES

1. Cherniy V.I. Actual aspects of infusion therapy. *Medsina neotlozhnykh sostoyaniy* 2015; 3 (66): 43-54.
2. Cruz-Santamaria D.M, Taxonera C., Giner M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. *World J Gastrointest. Pathophysiol.* 2012; 3 (3): 60-70.
3. Maltseva L.O., Kutovoy A.B., Kobylatskiy Yu.Yu. *Ostrye pankreatity: epidemiologiya, etiologiya, patogenez, intensivnaya terapiya, khirurgicheskoye lecheniye. Monografiya.* Dnipropetrovsk, Lizunov Pres. 2014, 192 p.
4. Konovalov S.P., Terletskiy V.P., Roshchin G.G. The standards of acute pancreatitis diagnostics and treatment. (Methodological recommendations). Kyiv, 2005. 27 p.
5. Bagnenko S.F., Tolstoy A.D., Krasnogorov V.B. et al. Acute pancreatitis diagnostics and treatment protocols (Manual for Physicians) – Kyiv. 2007, 12 p.
6. Tolstoy A.D. *Shok pri ostrom pankreatite. Posobie dlya vrachey* [Shock in acute pancreatitis (Manual for Physicians)]. Kyiv, 2007; 76 p.
7. Surviving Sepsis Campaign: international Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 (SSC – Guidelines: 2012). *Intensive Care Med* 2013; 38: 296-327.
8. Boyd J. Fluid resuscitation in septic shock. *Crit. Care Med* 2011; 39: 259-265.
9. Marik P.E. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit. Care Med* 2013; 41: 1774-1781.
10. Cessoni M. What is fluid challenge? *Current opinionin CC.* 2011; 17: 290-295.

Надійшла 1.09.2015

Рецензент д-р мед. наук, проф. О. М. Нестеренко