

О.А. Тарабрин, С.С. Щербаков, Одесский национальный медицинский университет

Особенности диагностики нарушений гемостаза и оптимизация инфузионной терапии при тяжелом течении деструктивного панкреатита

В структуре заболеваемости острым панкреатитом растет число его деструктивных форм, летальность при которых, по данным разных авторов, варьирует от 8 до 70% из-за развития тяжелой эндогенной интоксикации и формирования полиорганной недостаточности. В патогенезе острого панкреатита значительное место занимают нарушения системы гемостаза, которые проявляются развитием тромбозов и/или геморрагий. Сложность патологии объясняет существование различных, порой противоположных, взглядов на состояние системы гемостаза при ранних формах острого деструктивного панкреатита (ОДП). Остаются спорными вопросы прогнозирования течения и исходов ОДП, выбора методов и режимов терапии, мониторинга деструктивных процессов в железе.

В этом контексте неудивительно, что наряду с вопросами диагностики и хирургической тактики продолжает активно обсуждаться проблема интенсивной терапии.

Цель исследования – патогенетически обосновать и апробировать способы повышения эффективности лечения деструктивного панкреатита с помощью экспресс-диагностики и коррекции нарушений гемостаза, а также проанализировать клинический опыт применения многокомпонентного полиионного коллоидно-гиперосмолярного раствора Гекотон в комплексном лечении панкреатического шока.

Материалы и методы

Исследование проведено с участием 86 пациентов с тяжелыми формами ОДП, которые были разделены на две группы: первая группа (n=32) – больные с традиционным ведением деструктивного панкреатита; вторая группа (n=54) – пациенты, которым дополнительно проводилась специфическая коррекция выявленных коагуляционных расстройств. Полученные данные сравнились с данными группы контроля (n=25), которую составили практически здоровые лица (доноры). Распределение больных в первой и второй группах по возрасту, полу, тяжести заболевания и осложнениям острого панкреатита было в достаточной мере сопоставимым. Во всех случаях наличие панкреатического шока было установлено на основании клинического и инструментальных методов обследования. Средний балл тяжести по шкале SAPS II в первой группе составил 33,6±9,2, во второй группе – 34,1±8,4 балла. Через 1–2 суток больным выполняли лапаротомию, носившую санационный характер. Эффективность проводимой инфузионной терапии оценивали по динамике показателей системы гемостаза, амфилолитической активности крови и экссудата из брюшной полости на 1, 3, 5, 7-е сутки от начала заболевания, характеру осложнений, длительности лечения в АРИТ и койко-дня в стационаре, а также по летальности и ее причинам.

Результаты и обсуждение

Уже в первые 24 ч у больных с деструктивным панкреатитом наблюдались существенные сдвиги в составных звеньях системы гемостаза, причем они имели неоднородный характер (табл. 1).

Показатель	Контроль	Группа	1-е сутки				3-и сутки				5-е сутки				7-е сутки			
			1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2		
Ап (отн. ед.)	82,1±2,1	1 2	93,1±2,0 96,4±1,1	104,5±3,5 115,0±1,9	74,6±1,3' 74,3±0,8'	74,2±1,1' 74,5±0,8'												
г (мин)	4,4±0,3	1 2	2,5±0,3' 3,6±0,1''	3,7±0,5 5,4±0,1	4,4±0,4 5,8±0,1''	4,0±0,3 5,0±0,2												
к (мин)	4,5±0,3	1 2	3,5±0,4' 3,6±0,2'	3,2±0,3' 4,1±0,2''	3,5±0,3 4,3±0,1''	3,6±0,1' 4,6±0,1''												
AM (отн. ед.)	667±17,1	1 2	759±30,6' 557±13,8''	794±26,3' 717±12,3''	753±25,3' 675±9,9''	721±30,3 654±10,1''												
T (мин)	49,7±2,1	1 2	49,1±3,8 43,8±1,1	49,8±3,6 45,6±0,8	44,1±3,3 46,6±0,7	49,4±3,3 46,5±0,5												
F (%)	14,1±2,9	1 2	5,7±1,2' 6,7±0,5''	5,7±0,8' 8,7±0,5''	10,4±1,6 11,2±0,4	8,8±1,2 23,3±0,6''												
Ag (отн. ед.)	-9,8±1,1	1 2	-8,3±0,9 -8,4±0,5	-9,2±0,9 -6,8±1,5	-9,2±0,9 -9,0±0,2	-8,5±0,6 -8,8±0,2												
Kk	22,8±1,2	1 2	39,5±4,3' 35,7±2,0'	36,1±2,4' 28,6±1,8''	33,7±2,5' 25,4±1,2''	32,3±2,3' 22,5±0,9''												

Примечание: 1 – традиционная форма ОДП без коррекции показателей гемостаза; 2 – дополнительная специфическая коррекция нарушений гемостаза; 'p<0,05 по сравнению с контролем; ''p<0,05 по сравнению с традиционным лечением ОДП.

За первые 24 ч увеличивается в среднем на 15% интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов (Ап) и их ретракционная способность. Время начала образования сгустка (г) уменьшается на 70%, а константа тромбина (к) – на 25%. Интенсивность тромбообразования (Кк) повышается на 73%. В результате максимальная плотность сгустка (AM) увеличивается на 14%. При этом время образования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (Т) значимо не изменяется.

К третьим суткам константа тромбина (к) уменьшается в среднем на 30%, плотность сгустка увеличивается на 20%. Фибринолитическая активность (F) уменьшается на 60%. Несмотря на имеющуюся гемоконцентрацию, по данным исследования гематокрита (Ht=0,49±0,05) и судя по повышению показателя Ап НПТЭГ, число тромбоцитов в крови оказалось несколько сниженным и составило 184,5±29,3×10⁹/л (p>0,05). На повышение агрегационной активности последних указывало увеличение показателя г НПТЭГ.

Через 7 суток от начала заболевания показатель г остается в среднем на 10% меньше, чем в группе контроля, константа тромбина и максимальная плотность сгустка существенно не изменяются. Интенсивность тромбообразования и спонтанная агрегация тромбоцитов остаются повышенными на 40 и 15% соответственно. Показатель активности фибринолиза увеличивается на 53% по сравнению с первыми сутками, но остается ниже контрольных значений на 35%. Показатели коагуляционного гемостаза у пациентов с деструктивным панкреатитом отражали выраженный гиперкоагуляционный сдвиг, отчетливо проявляющийся изменением всех хронометрических и структурных параметров НПТЭГ, хотя не все из них статистически достоверны. Изменения показателей биохимических тестов коагулограммы имели разнонаправленный характер: протромбиновое время увеличилось с 15,4±0,3 до 16,2±0,4 с (p<0,05), тромбиновое время практически не изменилось, а показатель активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ) снизился с 44,6±0,8 до 35,7±1,2 с (p<0,05). Эти изменения свидетельствовали не только о гиперкоагуляции, но и о развитии острого диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови с признаками

коагулопатии потребления. Обращает на себя внимание выраженная активация фибринолиза. По сравнению со здоровыми лицами значение показателя F НПТЭГ возросло. Повышение показателя фибринолитической активности крови коагулограммы также имело место, однако оно статистически недостоверно. Наряду с этим закономерны положительные результаты этанолового и протамин-сульфатного тестов коагулограммы. Таким образом, при ОДП с первых суток развиваются нарушения в системе гемостаза, соответствующие коагуляционно-му клинко-патогенетическому варианту ДВС-синдрома, – угнетение фибринолиза и выраженная активация свертывания крови, которые сохраняются на протяжении 7 суток и имеют фазное течение.

Было установлено, что изменения в системе гемостаза усугубляются с нарастанием степени тяжести течения деструктивного панкреатита, а наиболее значительны при панкреатическом шоке на фоне нестабильной гемодинамики. С нашей точки зрения, нестабильность гемодинамики обусловлена в этот период состоянием микроциркуляции, регулируемой объемом адекватной инфузионной терапии. Реология крови коррелировала со степенью интоксикации. Несмотря на признаки гемоконцентрации, начальный показатель НПТЭГ оказался сниженным, что более чем на 40% ниже показателя у здоровых лиц (p<0,05). Число тромбоцитов у пациентов этой группы составило 105,2±23,4×10⁹/л, что в 2,5 раза меньше, чем у здоровых людей. Особенно заметно был снижен показатель Ag НПТЭГ. Дезагрегационная активность определялась не у всех пациентов. Коагуляционное звено гемостаза характеризовалось выраженным гипокоагуляционным сдвигом по всем хронометрическим и структурным показателям НПТЭГ и коагулограммы. При этом показатели коагуляционного звена (г, к, Кк) после первоначального изменения (первые сутки от начала заболевания) в дальнейшем значимо не нормализуются. Максимальная плотность сгустка по сравнению с первыми сутками, несмотря на повышение фибринолитической активности, нарастает на 15%. Столь существенные



О.А. Тарабрин

изменения с учетом двукратного снижения концентрации общего фибриногена (p<0,001) и тромбоцитов не оставляли сомнений в том, что имеет место тяжелый острый ДВС-синдром с выраженными лабораторными проявлениями коагулопатии потребления, т.е. фибринолитический вариант ДВС-синдрома. Летальность среди этих больных составляет в среднем 70%.

Чрезвычайная сложность, многообразие и неоднородность морфологических и функциональных нарушений гемостаза не позволяют предложить однозначную и четкую схему инфузионно-трансфузионной терапии для всех пациентов. Больным первой группы традиционная инфузионно-трансфузионная терапия проводилась по общепринятым схемам, включая использование коллоидных, кристаллоидных растворов и препаратов крови (свежезамороженная плазма – СЗП, альбумин), кровезаменителей гемодинамического действия, вазопрессоров, дезагрегантов и антикоагулянтов (гепарин 5 тыс. ЕД 6 раз в сутки). Ее реальное содержание определялось на основании клинико-лабораторной ситуации у конкретного больного на данный момент.

Во второй группе больных мы придерживались базисной программы интенсивной терапии, включающей целенаправленную специфическую коррекцию расстройств системы гемостаза, дифференцируя ее в зависимости от выявленного клинико-патогенетического варианта ДВС-синдрома. Подобная модификация дала положительный эффект – летальность снизилась на 30,9%.

На основании полученных результатов нами была разработана лечебная тактика, включающая инфузионно-трансфузионную терапию с интенсивной коррекцией объема циркулирующей крови (ОЦК) в первые 12–24 ч под контролем показателей центральной гемодинамики и восстановлением адекватного почасового диуреза (табл. 2). Дефицит ОЦК достигает 40% при деструктивных формах панкреонекроза и связан с резким дефицитом плазмы.

С позиции патогенеза органических расстройств при ОДП для коррекции гиповолемии с управляемым реологическим

Таблица 2. Специфическая коррекция нарушений гемостаза при деструктивном панкреатите в зависимости от клинико-патогенетического варианта течения ДВС-синдрома

Вариант течения ДВС-синдрома во второй исследуемой группе больных	Коррекция нарушений гемостаза	Длительность терапии
Коагуляционный вариант ДВС-синдрома	Гекотон р/р, 400 мл/сут Гепарин 5 тыс. ЕД 6 раз в сутки Латрен 200 мл/сут СЗП 3 мл/кг/сут	7 суток
Фибринолитический вариант ДВС-синдрома	Гекотон р/р, 400 мл/сут Гепарин 5 тыс. ЕД 6 раз в сутки Апротинин до 500 тыс. ЕД/сут Этамзилат по 250 мг 4 раза в сутки СЗП 3,5 мл/кг/сут При тромбоцитопении менее 50 тыс./мкл – трансфузия тромбоцитарной массы Лечебный плазмаферез	10 суток и более

Таблица 3. Результаты обследования больных с ОДП до и после инфузии Гекотона

	До инфузии	Через 6 ч	Через 24 ч
Пuls, уд/мин	121±12	88±4	91±3
АД ср., мм рт. ст.	71±18	83±6	94±3
ОЦК, мл/кг	53±2	52±2	54±1,5
Гемоглобин, г/л	81±8	97±4	113±5
Гематокрит, %	28,2±2	38±1,8	39±1,2
Центральное венозное давление, мм вод. ст.	15±10,3	24±5,1	50±7,2

эффектом нам представляется оптимальным выбор многокомпонентного, полиионного, коллоидно-гиперосмолярного раствора Гекотон, учитывая его улучшенный профиль безопасности, подтвержденный в исследованиях.

По результатам исследования установлено (табл. 3), что инфузия Гекотона в дозе 400 мл обладает выраженным гемодинамическим эффектом, в среднем повышая артериальное давление (АД) на 28-30 мм рт. ст. Показатели системы гемостаза (запись НПТЭГ, АЧТВ, протромбиновый индекс, фибриноген, тромбоциты) не отразили существенного влияния Гекотона на гемостаз. В практических наблюдениях продемонстрирована наибольшая эффективность препарата при раннем его назначении, на дооперационном этапе.

С учетом комплексного подхода к программе инфузионной терапии следует признать, что успеха удалось достичь не только благодаря применению Гекотона, но и за счет использования программы в целом, при условии быстрых и адекватных действий хирурга.

Роль Гекотона заключается в формировании «первой линии защиты» от шока, удержании ОЦК до порога необратимой гиповолемии, что обеспечивает необходимое время для точной диагностики и сбора составляющих инфузионной программы.

При ОДП гиперкоагуляция сопровождается истощением противосвертывающих факторов: АТ III, протеина С, компонентов фибринолитической системы плазминогена и плазмина. С целью их возмещения считаем целесообразным включение в комплекс корректирующей терапии СЗП, содержащей в оптимальных концентрациях и соотношениях данные компоненты. Для оптимальной активации АТ III в используемую СЗП добавляют гепарин (2500 ЕД/250 мл СЗП).

Более эффективное ограничение избыточной агрегации тромбоцитов достигается путем применения Латрена (200 мл/сут).

При тяжелом течении заболевания и недостаточно быстрой нормализации основных показателей гемостаза считаем целесообразным назначение ингибиторов протеаз в сочетании с препаратом, снижающим сосудистую проницаемость, — этамзилатом. Дополнительно проводится лечебный плазмаферез, который способствует удалению токсичных продуктов распада и агрегатов клеток, образующихся в результате воздействия первичного повреждающего фактора, активированных факторов свертывания, продуктов дегенерации фибриногена — фибрина.

В ходе сравнительного анализа установлено, что эффективность специфической коррекции нарушений гемостаза зависит от выраженности клинической симптоматики. При тяжелом течении нормализация показателей гемостаза происходит постепенно, начиная с первых суток от начала лечения, и различия с контролем становятся минимальными после 5-7 суток. Через 3 суток интенсивной терапии состояние больных второй группы характеризовалось определенной стабильностью. У всех пациентов в значительной степени был купирован болевой синдром, полностью восстановлен диурез, прекратилась рвота. Гематокрит в этой группе составил $0,34 \pm 0,04$ отн. ед., количество тромбоцитов в крови — $138,8 \pm 25,6 \times 10^9$ /л. Исходный показатель Аг НПТЭГ, характеризующий физико-химические свойства крови, в начале процесса свертывания был близок к величине этого показателя у здоровых лиц и в определенной степени свидетельствовал о нормализации реологических свойств крови. Умеренную хронометрическую гипокоагуляцию регистрировали на основании всех показателей НПТЭГ и коагулограммы, что объясняется продолжающейся гепаринотерапией.

Отмечено увеличение частоты легочных осложнений в первой группе больных по сравнению со второй группой — 71,9 против 42,6% соответственно. Койко-день в отделении АРИТ в первой группе составил $11,29 \pm 0,67$, во второй — $9,56 \pm 1,64$, в стационаре соответственно $32,97 \pm 3,11$ и $25,42 \pm 4,18$.

Летальность в первой группе составила 6 (18,75%), во второй — 7 (12,96%) случаев.

В плане прогноза необходимо учитывать, что летальность уменьшалась в тех случаях, когда под влиянием специфической коррекции начиная с третьих суток происходила нормализация следующих показателей: времени начала образования сгустка (r), константы тромбина (k), интенсивности тромбообразования (Kk), плотности сгустка (AM) и фибринолитической активности (F).

Выводы

1. Изменения в параметрах гемостаза при ОДП носят разнонаправленный характер: наблюдается разбалансировка системы от значительной гиперкоагуляции до отчетливого гипокоагуляционного состояния уже в первые часы заболевания, что объясняется тяжестью и скоростью развития ДВС-синдрома.

2. Применение метода низкочастотной пьезоэлектрической тромбоэластографии позволяет своевременно и достаточно адекватно оценить нарушения гемостаза в остром периоде деструктивного панкреатита с минимальными материальными затратами и в короткие сроки, непосредственно у постели больного.

3. Терапия ДВС-синдрома у больных ОДП должна осуществляться под постоянным контролем гемостазиологических параметров дифференцированно, в зависимости от имеющихся расстройств коагуляции.

4. Сопоставление результатов исследования, клинические наблюдения и анализ литературных данных позволяют сделать вывод о том, что многокомпонентный, полиионный, коллоидно-гиперосмолярный раствор Гекотон показан в качестве базового инфузионного

раствора для интенсивной терапии гиповолемических расстройств у пациентов с ОДП.

5. Специфическая коррекция нарушений гемостаза при деструктивном панкреатите с учетом выраженности клинико-патологических проявлений осуществляется посредством воздействия на ключевые патогенетические факторы с помощью Гекотона, целевого назначения гепарина, Латрена, апротинина, СЗП и лечебного плазмафереза, позволяет уменьшить частоту легочных осложнений в 1,7 раза, сокращает длительность пребывания в стационаре на 23%, а также снижает летальность на 30,9% при тяжелом течении заболевания.

Список литературы находится в редакции.



Впервые в Украине!



Быстрый + Стабильный = Надежный ВОЛЕМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

Теоретическая осмолярность 890 мОсм/л. pH 5,5-7,4

Состав на 100 мл:

Гидроксизилкрамал 130/0,4	5,00 г.
Ксилитол	5,00 г.
CH ₃ CH(OH)COO ⁻	1,50 г.
NaCl	0,80 г.
KCl	0,03 г.
CaCl	0,02 г.
MgCl	0,01 г.

Гекотон® — полиэлектrolитный, коллоидно-гиперосмолярный раствор нового поколения

ИНСТРУКЦИЯ из клинического изучения препарата ГЕКОТОН (GECOTON®)

Состав: действующие вещества: 100 мл раствора содержит гидроксизилкрамала (ГЭК) 130/0,4 5000 мг, ксилитол 5000 мг, натрия лактата 1500 мг, натрия хлорида 800 мг, калия хлорида 30 мг, кальция хлорида 20 мг, магния хлорида 10 мг; вспомогательное вещество: вода для инъекций.

Лекарственная форма. Раствор для инфузии.

Фармакотерапевтическая группа. Кровезаместитель и перфузионные растворы. Препараты ГЭК. АТС В05А А07.

Показания. Профилактика и лечение гиповолемии и шока вследствие хирургических вмешательств, инфекционных заболеваний, травм и ожогов; терапевтическое разведение крови (гемодилюция) с лечебной целью.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к действующим веществам (в т.ч. аллергия на крамал), состояние гипергидратации, гиповолемия, почечная недостаточность, сопровождающаяся олигурией или анурией (креатинин > 177 мкмоль/л), гиперосмолярная кома, гиперлактатемия (лактатный ацидоз), коагулопатия, тяжелая гипокоагуляция, гипофибриногемия, выраженная тромбоцитопения, период проведения санации гемодиализа. Гекотон® не следует вводить в случаях, когда противопоказано введение жидкости (отеки, внутричерепные кровоизлияния, гипертоническая болезнь III ст.). Особую осторожность рекомендуется проявлять в отношении пациентов с отеком легких, сердечно-сосудистой декомпенсацией, тяжелыми хроническими заболеваниями печени, дегидратацией (в этом случае рекомендуется провести замещение жидкости кристаллоидами).

Способ применения и дозы. Препарат вводят внутривенно капельно. Из-за возможных анафилактических реакций первые 10-20 мл препарата следует вводить медленно, со скоростью 20-30 капель в минуту, под контролем врача. Рекомендации по дозированию при замещении объема крови. Суточная доза и скорость инфузии зависят от объема кровопотери и по-

казателя гематокрита. Следует учитывать риск перегрузки системы кровообращения при слишком быстром введении и слишком большой дозе. У больных, которые не имеют риска кардиоваскулярных или респираторных осложнений значение гематокрита 30% является пределом для введения коллоидных объемнозамещающих средств. В экстренных случаях максимальная скорость инфузии препарата может составлять 10 мл/кг/ч (350-400 мл/30 минут). Рекомендуемая скорость - 5 мл/кг/ч (350-400 мл/ч). Максимальная суточная доза (в исключительных случаях допускается превышение) - 20 мл/кг/сутки (1400-1600 мл в сутки). Обычно вливают 5-10 мл/кг/сутки (400-800 мл в сутки). Продолжительность и уровень терапевтического применения определяют по продолжительности и уровню гиповолемии.

Рекомендации по дозированию при терапевтическом разведении крови с лечебной целью (гемодилюция).

Рекомендуемая скорость - 1,5-3 мл/кг/ч (100-200 мл/ч), в зависимости от дозы. С увеличением суточной дозы скорость введения рекомендуется уменьшать. Рекомендуемые дозы: высокая доза - 2 раза по 400-500 мл/сут (10-15 мл/кг/сутки); средняя доза - 400 мл/сутки (6 мл/кг/сутки); низкая доза - 200 мл/сутки (3 мл/кг/сут). В случае применения препарата с целью гемодилюции в течение нескольких дней подряд общая доза не должна превышать 5 л, при этом дозу можно разделить на период до 4-х недель.

Побочные реакции: Редко при введении Гекотона® можно прогнозировать появление симптомов характерных для применения ГЭК. Срок годности. 2 года. Условия хранения. Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Упаковка. По 200 или 400 мл в бутылках 250 и 500 мл в контейнерах. Условия отпуска: По рецепту. Производитель: ООО "Юрия-Фарм". Местооположение, Украина, 03680, г. Черкассы, ул. Вербовецкого, 108. Тел./Факс: 275-01-08, 275-92-42. Дата последнего пересмотра.

Информация о лекарственном средстве. Информация для использования в профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. П. С. № UA13224/01/01 от 02.09.2013 до 02.09.2018.

ЮРИЯ-ФАРМ

Київ, вул. Амосова, 10,
Тел./факс: 8 (044) 275-92-42
e-mail: mtk@uf.ua
www.uf.ua

UA/13224/01/01 от 02.09.2013

