

Золотовская Н.Б.¹, Лейдерман И.Н.²

Факторы риска стрессовых гастроинтестинальных кровотечений у пациентов с острым некротизирующим панкреатитом

1 - МУ ЦГБ, г. Ноябрьск, 2-Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

Zolotovskaja N.B., Leiderman I. N.

Risk factors for stress gastrointestinal bleeding in patients with acute necrotizing pancreatitis

Резюме

Представлены результаты проспективного и ретроспективного клинического исследования 80 пациентов с острым некротизирующим панкреатитом (ОНП). Их средний возраст составил $44,5 \pm 11,1$ лет. Пациенты были разделены на 2 группы: 1) с желудочно-кишечным кровотечением ($n=40$); 2) без желудочно-кишечных кровотечений ($n=40$). Наши данные показывают, что клинические и лабораторные предикторы желудочно-кишечных кровотечений у больных с острым некротическим панкреатитом: гипопропротеинемия (≤ 63 г/л), абсолютная лимфопения (≤ 1601 клеток), коагулопатия, артериальная гипотензия и шок, тяжесть заболевания (балл по шкале APACHE II ≥ 13), острая дыхательная дисфункция (индекс оксигенации исходно ≤ 240), а так же позднее энтеральное питание (с 5 дня болезни), послеоперационный период, экстракорпоральной терапия. Выявление и динамический мониторинг значимых факторов риска необходимо для адекватной профилактики геморрагических осложнений стрессовых язв у больных с острым некротическим панкреатитом.

Ключевые слова: стресс-язвы желудочно-кишечного тракта; синдром острого повреждения желудка; факторы риска желудочно-кишечных кровотечений

Summary

The paper presents the results of a prospective and retrospective clinical study in 80 patients with acute necrotizing pancreatitis (ANP). Their mean age was $44,5 \pm 11,1$ years. The patient were divided into 2 groups: 1) with clinically important gastrointestinal bleeding ($n = 40$); 2) without a gastrointestinal bleeding ($n = 40$). Our data discover, that clinical and laboratory predictors of gastrointestinal bleeding in a patients with acute necrotizing pancreatitis: hypoproteinemia (≤ 63 g/l), absolute lymphopenia (≤ 1601 cells), coagulopathy, hypotension and shock, severity of disease (point of the APACHE score ≥ 13), acute respiratory dysfunction (oxygenation index at baseline ≤ 240), later enteral nutrition (5 days of illness), postoperative period, extracorporeal therapy. Detection and dynamic monitoring of significant risk factors is necessary for adequate prevention of hemorrhagic complications of stress ulcers in patients with acute necrotizing pancreatitis.

Key words: stress ulcer of gastrointestinal tract; the syndrome of acute gastric damage; risk factors for gastrointestinal bleeding

Введение

Дисфункция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при ОНП обусловлена тесными анатомическими и функциональными связями поджелудочной железы с органами брюшной полости [1], встречается при любом варианте течения ОНП, чаще проявляется динамической кишечной непроходимостью. В последние годы в контексте синдрома кишечной недостаточности так же рассматривается синдром острого повреждения желудка [2], и как его проявление - острые эрозии и язвы (ОЭЯ) пищеварительного тракта, являющиеся многофакторным заболеванием со сложным патогенезом, сопровождают течение любого критического состояния [2, 3], в том числе ОНП [4].

Недостаточность функции ЖКТ играет роль в развитии осложнений: слизистая оболочка кишечника является барьером, изолирующим патогенные микроорганизмы, находящиеся в его полости, от циркулирующей крови [5], при нарушении целостности защитного барьера бактерии и эндотоксины могут проникать из просвета кишечника в печеночный кровоток, а затем и в общий [6], что в настоящее время признается важной причиной сепсиса и синдрома полиорганной недостаточности у больных в критическом состоянии [5, 7]. Другая серьезная проблема - кровопотеря [8]. Опасность геморрагических осложнений у пациентов с некротическим панкреатитом тем более велика, что риск развития ОЭЯ ЖКТ сочета-

ется со склонностью к гипокоагуляции и тромбоцитопении [9]. Кровотечение, развившееся из острых эрозий и язв ЖКТ, еще более усугубляет панкреатогенный эндотоксикоз и гиповолемию, развивается «синдром взаимного отягощения» [1].

Недостаток специфических клинических признаков ЖКК, тяжесть такого заболевания как ОНП, отсутствие эффективной и простой для практического применения системы оценки степени риска способствуют запоздалой диагностике этого осложнения (Л.Ф. Бокерия с соавт., 2004; А.Ю. Котаев, 2006; T. Bgzoowski et al, 2000).

Учитывая вышеизложенное, не вызывает сомнений необходимость проведения профилактических мероприятий, но не определены категории пациентов ОНП с различными рисками желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК), так как профилактика, по-видимому, должна носить дифференцированный характер. С одной стороны, рутинное введение антисекреторных препаратов по обычной схеме может быть недостаточной у определенной категории пациентов, с другой стороны, некоторые авторы констатировали чрезмерное использование специфической профилактики в интенсивной терапии и за ее пределами [10, 11]. В этой связи стоит формулировать показания к фармакопрофилактике стрессовых кровотечений с учетом имеющихся факторов риска.

Цель исследования – изучить возможные факторы риска стрессовых кровотечений при остром некротизирующем панкреатите; выделить факторы риска наибольшей повреждающей значимости.

Материалы и методы

За период исследования (2003 – 2008 годы) в ПИТ ОАР МУ ЦГБ г. Ноябрьска госпитализированы 154 пациента с ОНП или подозрением на деструкцию. Из исследования исключены следующие пациенты: 11 - не выполнена ФГДС; 2 - возраст старше 75 лет; 7 - сумма баллов по шкале APACHE – II при поступлении превышала 25 баллов; 3 - декомпенсация печеночно-клеточной недостаточности на фоне сопутствующего цирроза печени; у 4 – исключена деструкция железы; 1 пациент накануне госпитализации постоянно принимал препараты ацетилсалициловой кислоты; 3 - случаи развития кровотечения при синдроме Меллори-Вейса; самую большую группу исключений составили пациенты с поздним обращением (n=43). Подобные исключения (n=74) привели к окончательной выборке в 80 пациентов. На основании появления признаков СОПЖ, осложненного кровотечением, пациенты разделены на 2 группы. Первую группу (n=40) составили пациенты, у которых не было признаков кровотечения. Во второй группе (n=40) так же было пациенты, у которых кровотечение диагностировано.

Диагноз панкреонекроза и его осложнений верифицирован по данным клинической, лабораторной и инструментальной диагностики в соответствии с международной классификацией острого панкреатита [12]. Тяжесть состояния оценивалась по шкалам APACH II (W.A.Klaus, 1985). Все пациенты получали внутривенно антисекреторные средства: ингибиторы протонной пом-

пы: омепразол (лосек в дозе 80 мг/сут) или блокаторы H2-рецепторов: фамотидин (квamatел по 20 мг каждые 12 часов); ранитидин (зантак 50 мг каждые 8 часов). При назначении антисекреторных препаратов проводилась рандомизация методом конвертов.

Для статистического анализа данных использовалась программа AtteStat версии 9.5.2 (автор И.П. Гайдышев). Параметрические количественные данные представлены в виде среднего значения (M) и в скобках стандартного отклонения ($\pm\sigma$); непараметрические данные показаны в виде медианы (Me) и в скобках границ межквартильного интервала МКД - границы межквартильного диапазона (25 и 75 центили). Сравнительный анализ проводился критерием Уэлча либо критерием Манна-Уитни. Сравнения качественных признаков проводилась диагностикой Симонов-Цай, после чего применялся либо критерий χ^2 (по порядковым признакам), либо точный критерий Фишера (по качественным признакам).

Относительную силу взаимосвязи между предикторами (факторами риска) и исходами определяли как отношение шансов (ОШ). ОШ \square 1,0 с 95% ДИ \square 1,0 означало важную этиологическую роль фактора. Площадь под кривой операционных характеристик (AUC, Area Under Curve) являлась численным отражением дискриминационной ценности признака.

Площадь под ROC представлена в виде её значения и в скобках границ 95%-го доверительного интервала. Для выявления способности теста дифференцировать изучаемые состояния площадь под ROC сравнивалась с площадью под диагональной линией. Значение на ROC с наибольшей суммой чувствительности и специфичности определялось как точка разделения диагностического теста. Для точки разделения приведены значения и отношения шансов с 95%-ми доверительными интервалами (ДИ) в скобках. Для качественных признаков приведены только отношения шансов с 95%-ми ДИ в скобках.

Результаты и обсуждение

На основании литературных данных [8, 13 - 19] нами последовательно изучены наиболее вероятные факторы риска ЖКК, приемлемые для категории больных ОНП.

Обследовано 80 пациентов с острым некротизирующим панкреатитом в возрасте от 21 до 74 лет, средний возраст составил 44,5 \pm 11,1 лет, медиана возраста 45 лет. Мужчин было 51, женщин 29 (соотношение мужчины/женщины 1,8 : 1). Возраст мужчин - от 21 до 66 лет, средний возраст 43,4 \pm 10,2 года. Возраст женщин был от 27 до 74 лет, средний возраст 46,4 \pm 12,5 лет. Пик заболеваемости ОНП среди мужчин приходился на возрастной период 40 – 49 лет (19/51 пациентов [37,3 %]), среди женщин на возрастные периоды 40 – 49 лет (8/29 пациентов [27,6 %]) и 50 – 59 лет (9/29 пациентов [31 %]).

Длительность стационарного лечения составила от 11 до 150 дней, средняя длительность госпитализации составила 37,9 \pm 21,7 (Me = 32) дней. Длительность лечения в ПИТ была от 5 до 65 дней, средняя длительность 16 \pm 10 (Me = 12) дней.

Между группами пациентов не было статистически значимых отличий в возрасте, половой принадлежности.

Таблица 1. Демографическая характеристика групп пациентов

Признак	M ($\pm\sigma$)	
	1-я группа	2-я группа
Возраст, лет (M $\pm\sigma$)	44,6 (\pm 12,7)	44,4 (\pm 9,5)
Мужской пол, n (%)	27 (67,5%)	24 (60%)
Женский пол, n (%)	13 (32,5%)	16 (40%)

Таблица 2. Оценка тяжести по шкале АРАСНЕ II

Сутки	Количество баллов, Me (МКД)		p
	1-я группа	2-я группа	
Исходно	12; (10; 14)	17 (14; 21)	<0,001
3-е	8 (6; 15)	15 (13; 17)	0,001
5-е	8 (5; 14)	13 (10; 16)	0,002
7-е	7 (4; 10)	11 (7; 15)	0,010
10-е	5 (3; 11)	8 (4; 16)	0,048

Таблица 3. Частота и характеристика оперативных вмешательств

Вмешательство	1-я группа	2-я группа	p
Оперировано, n	19 (47,5%)	30 (75%)	0,011
Оперированы в 1-е сутки, n	10 (25%)	20 (50%)	0,038
Лапаротомные вмешательства, n	14 (35%)	24 (60%)	0,044
Лапароскопические операции, n	5 (12,5%)	6 (15%)	1
Этапные санации, n	3 (7,5%)	7 (17,5%)	0,31
Вмешательства на ЖВП, n	11 (27,5%)	8 (20%)	0,599

Средний возраст пациентов в первой группе составил 44,6 (\pm 12,7), во второй - 44,4 (\pm 9,5). В обеих группах преобладали мужчины (67,5% и 60% соответственно) (табл. 1).

В обеих группах общее состояние больных оценивалась как тяжелое, Me значения бальной оценки общего состояния по шкале АРАСНЕ II исходно в первой группе составила 12 (МКД 10; 14), во второй - 17 (МКД 14; 21).

В первой группе значения по шкале АРАСНЕ II были достоверно меньше на всех моментах измерения (табл. 2).

Следует отметить, что в обеих группах отмечается уменьшение тяжести состояния пациентов к 10-м суткам заболевания, что не противоречит литературным данным, где говорится о стабильности течения, наличии «светлого» промежутка, длящегося до 10 - 14-го дня заболевания ОНП [20, 21].

Хирургические вмешательства (некрэксцизэктомия в сочетании с «открытым» или «закрытым» метода-

ми дренирования брюшной полости, забрюшинного пространства, холецистэктомией, дренированием желчевыводящих путей) выполнялись у 49 (61,25%) пациентов. В группе пациентов без кровотечений операции, в том числе в первые сутки, выполнялись статистически достоверно реже ($p=0,011$). Так же в первой группе достоверно реже ($p=0,044$) выполнялась лапаротомия (табл. 3).

Лидирующей хронической патологией в двух группах являлся алкоголизм. В 1-й группе хронический алкоголизм был выявлен у 14 пациентов (35%), во 2-й группе - у 17 больных (что составляет 42,5% численности группы). В группе больных с кровотечениями частота выявления сопутствующей патологии выше, но отдельные заболевания так же не были статистически значимо ассоциированы с риском развития кровотечений при СОПЖ (табл. 4).

Таблица 4. Структура и влияние сопутствующей патологии на риск развития ЖКК

Сопутствующее заболевание:	n (%)		ОШ (95%ДИ)	p
	1-я группа	2-я группа		
Сердца и сосудов	6 (15%)	11 (18,7%)	2.15 (0.71-6.53)	0.274
Дыхательной системы	2 (5%)	4 (6,8%)	2.11 (0.36-12.24)	0.675
Печени	3 (7,5%)	5 (8,4%)	1.76 (0.39-7.93)	0.712
ЖВП	11 (18,7%)	8 (20%)	0.66 (0.23-1.86)	0.600
ЖКТ	8 (20%)	11 (18,7%)	1.52 (0.54-4.29)	0.600
Почек	1 (2,5%)	0	Анализ не проводился	
Сахарный диабет	6 (15%)	11 (18,7%)	2.15 (0.71-6.53)	0.274
Хр. алкоголизм	14 (35%)	17 (28,7%)	1.52 (0.62-3.74)	0.494

Таблица 5. 1. Предполагаемые факторы риска кровотечения (количественные признаки)

Фактор	AUC	Точка разделения	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	0,51 (0,38–0,64)	≥27	3.16 (0.31–31.78)	0.904
APACHE II, балл исходно	0,75 (0,65–0,86)	≥13	7.43 (2.70–20.42)	<0.001
Индекс оксигенации, исходно	0,69 (0,57–0,81)	≤240	6.23 (2.35–16.51)	0.004
Общий белок исходно, г/л	0,73 (0,62–0,84)	≤63	15.55 (3.29–73.42)	<0.001
Лимфоциты исходно, абс. кол.	0,71 (0,59–0,83)	≤1601	11.00 (3.29–36.75)	0.001
Длительность НГ интубации, час	0,55 (0,42–0,68)	≥137	3.77 (1.21–11.79)	0.462
Гликемия исходно, ммоль/л	0,62 (0,50–0,75)	≥12,4	4.27 (1.53–11.89)	0.056
Срок начала питания, день	0,73 (0,62–0,84)	≥5	5.74 (2.15–15.30)	<0.001

Таблица 5. 2. Предполагаемые факторы риска кровотечения (качественные признаки)

Фактор	n		ОШ (95%ДИ)	p
	1-я группа	2-я группа		
Факт ИВЛ	23	25	1.23 (0.50–3.02)	0.657
ИВЛ более 48 часов	14	19	1.68 (0.68–4.13)	0.364
Гипотензия или шок	8	25	6.67 (2.44–18.21)	<0.001
Сепсис	20	28	2.33 (0.93–5.84)	0.110
Коагулопатия	28	37	5.29 (1.36–20.53)	0.020
ОПечН	21	19	1.95 (0.76–4.96)	0.241
Факт операции	19	30	3.32 (1.29–8.55)	0.011
Эфферентная терапия	9	21	3.81 (1.45–10.02)	0.010

Таблица 6. Динамика уровня индекса оксигенации (pO2/FiO2)

Сутки	Me (МКД)		p
	1-я группа	2-я группа	
Исходно	280 (205; 293)	210 (117; 241)	<0,004
3-е	280 (197; 300)	215 (183; 244)	0,003
5-е	271 (233; 303)	252 (186; 302)	0,157
7-е	284 (251; 306)	280 (222; 310)	0,343
10-е	298 (267; 310)	291 (234; 322)	0,769



Рис. 1. Наиболее значимые факторы риска явных и клинически-значимых кровотечений при ОНП

Для оценки такого фактора риска как ОДН изучались следующие критерии: факт проведения ИВЛ; число случаев ИВЛ длительностью более 48 часов; значение индекса оксигенации (pO2/FiO2) исходно и в динамике. Во 2-й группе ИВЛ, в том числе длительностью более 48 часов, проводилась чаще, но разница не достоверна (p=0,657 и p=0,364 соответственно) (табл. 5. 2). Медиана значения индекса оксигенации достоверно выше в 1-й группе исходно (p≤0,004) и на 3-е сутки (p = 0,003)

(табл. 6). Точка разделения для значения pO2/FiO2 исходно ≤ 240, ОШ при этом составляет 6,23; p = 0,004 (табл. 5.1). Так же следует отметить, что медиана значения индекса оксигенации достигает уровня более 250 только к 5-м суткам лечения (табл. 6). Что, вероятно, объясняется неадекватными параметрами или сроками ИВЛ.

При анализе количественных признаков было выявлено, что достоверно факторами риска развития явного и клинически-значимого стрессового кровотечения

при ОНП являются тяжесть состояния пациента исходно (точка разделения ≥ 13 баллов по шкале APACHE II; ОШ 7,43; $p \leq 0,001$) (табл. 5.1). Следует добавить, что полученная точка разделения соответствует критериям распространенного панкреонекроза [22].

Так же риск кровотечений увеличивается при позднем начале энтерального питания (точка разделения ≥ 5 суток; ОШ 5,74; $p \leq 0,001$); исходной гипопротемии (точка разделения ≤ 63 г/л; ОШ 15,55; $p \leq 0,001$) и абсолютной лимфопении (точка разделения ≤ 1601 клеток; ОШ 11,0; $p = 0,001$) (табл. 5.1). Данные значения уровня общего белка и абсолютного количества лимфоцитов соотносимы с критериями нутритивной недостаточности легкой степени [23].

Проведение оценки отдельных качественных факторов, показано, что достоверно риск кровотечения увеличивается при развитии гипотензии и шока (ОШ 6,67; $p \leq 0,001$); коагулопатии (ОШ 5,29; $p = 0,020$); проведении операции (ОШ 3,32; $p = 0,011$) и экстракорпоральной детоксикации (ОШ 3,81; $p = 0,010$) (табл. 5. 2).

Наиболее значимые факторы риска кровотечений при ОНП в графическом варианте представлены на рис. 1.

Выводы

1. Проведенное нами исследование подтверждает многофакторность риска ЖКК при остром некротизирующем панкреатите.

2. Значимые факторы риска ЖКК при ОНП обусловлены: характером заболевания (коагулопатия, гипотензия и шок, тяжесть состояния (балл по шкале APACHE >13); ОДН ($pO_2/FiO_2 < 240$) исходно); признаками нутритивной недостаточности (гипопротемия, лимфопения); особенностями лечения (оперативное вмешательство, экстракорпоральная детоксикация); дефектами лечения (в нашем исследовании - неадекватные сроки и параметры ИВЛ, позднее начало ЭП).

3. Наличие факторов риска наибольшей повреждающей значимости необходимо учитывать при создании протокола дифференцированной профилактики ЖКК при ОНП с СОПЖ. ■

Литература:

1. Михайлов А. П., Данилов А. М., Напалков А. Н., Шульгин В. Л. Острые язвы и эрозии пищеварительного тракта. Учебное пособие. СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та; 2004.
2. Гельфанд Б. Р., Мартынов А.Н., Гурьянов В.А. и соавт. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях. Методические рекомендации. Российская Ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ). Москва; 2004.
3. Ritz M. A., Fraser R., Tam W., Dent J. Impacts and patterns of disturbed gastrointestinal function in critically ill patients. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3044–3052.
4. Halonen K. I., Leppaniemi F. R., Pettila V. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2000; 28, (1): 258–260.
5. Wilmore D. W., Smith J., O'Dwyer S. T. [et al.] The gut: A central organ after surgical stress. *Surgery* 1988; 104: 917–923.
6. Howden C. W., Hunt R. H. Relationship between gastric secretion and infection. *Gut* 1987; 28: 96–107.
7. Cerra F. V. Metabolic manifestations of multiple systems organ failure. *Crit Care Clin* 1989; 5: 119–132.
8. Кубышкин В. А., Шишин К. В. Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде. *Хирургия*; 2004; 4: 8–9.
9. Кузнецов Н. А., Родоман Г. В., Шалаева Т. И., Наливайский А. А. Пути улучшения результатов лечения больных панкреонекрозом. *Хирургия* 2008; 5: 40–45.
10. Allen M. E., Kopp B. J., Erstad B. L. Stress ulcer prophylaxis in the postoperative period. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61(6): 588–596.
11. Grube R. A., May B. Stress ulcer prophylaxis in hospitalized patients not in intensive care units. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 1396–1400.
12. Bradley E. L. 3rd A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International symposium on acute pancreatitis. Atlanta, Sept. 11-13, 1992. 586–590.
13. Агибалов А. Н. А.Э. Дорофеев, Н.Н. Руденко Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны при алкогольной болезни печени. Новые направления в гепатологии. Тез. стэнд. докладов, Санкт-Петербург; 1996.
14. Бокерия П. А., Ярустовский М. С., Шилова Е. А. Острые гастродуоденальные кровотечения в сердечно-сосудистой хирургии. М.: Изд-во НЦССХ, 2004.
15. Васильев Ю. В., Риши К. М. Лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, сочетающейся с хроническими эрозиями желудка. *Клин мед* 1991; 69 (7): 52 – 53.
16. Гриневич В. Б., Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П. и соавт. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в сочетании с эрозиями. *Врачеб. дело* 1991; 4: 40–43.
17. Cook D. J., Fuller H. D., Guyatt G. H., et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Canadian Crit. Care Trials Groups. *Engl J Med* 1994; 330: 377–381.
18. De Beaux A. Serum concentrations of inflammatory mediators related to organ failure in patients with acute pancreatitis. *Brit J Surg* 1996; 83 (3): 349–353.
19. Lasky M. R., Metzler M. H., Phillips J. O. A prospective study of omeprazole suspension to prevent clinically significant gastrointestinal bleeding from stress ulcers in mechanically ventilated trauma patients. *J Trauma* 1998; 44 (3): 527–533.
20. Костюченко А. Л., Филлин В. И. Неотложная панкреатология. СПб.: Деан; 2000.
21. Яцкий Н. А., Седов В. М., Сопия Р. А. Острый панкреатит. М.: МЕДпресс-информ; 2003.
22. Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов, С.З. Бурневич, Б.Б. Орлов Деструктивный панкреатит. Доказательные методы диагностики и лечения. Российская Ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ). Москва; 2009. 5–6.
23. Луфт В. М., Костюченко А. Л., Лейдерман И. Н. Руководство по клиническому питанию в интенсивной медицине. Санкт-Петербург – Екатеринбург: Изд – во «Фарм Инфо»; 2003. 31–35.