

A unicenter, non-randomized retrospective and prospective trial was conducted in 94 patients with pancreatic necrosis complicated by sepsis and acute lung injury. In patients with destructive pancreatitis complicated by acute lung injury and sepsis, lung lesion was found to be characterized as acute respiratory distress syndrome (a LIS score of more than 2.5). Comparative analysis of mechanical ventilation (MV) and respiratory biomechanics revealed that sufficient oxygenation in septic shock requires PIP 23.2-18.8% ($p < 0.05$) higher than that in sepsis and severe sepsis. It was ascertained that in severe sepsis, the used respiratory volume averaged 5.0% more than 8 ml/kg. Within the first 5 days after initiation of respiratory support, the patients with septic shock were shown to have more significant lung gas exchange disorders ($AaDO_2$ and PaO_2/FiO_2) than in those with sepsis and severe sepsis. Before death associated with the progression of multiple organ dysfunction and with complications, such as erosive hemorrhage, gastrointestinal hemorrhage, and intestinal fistulas, irrespective of the baseline severity of sepsis, respiratory biomechanics and gas exchange exhibited unidirectional changes: MV rigidity slightly rose, but it was in its safe (protective) range; dynamic lung and chest compliance did not show an average decrease to the critical level (less than 20 ml/cm H₂O) and gas exchange disorders failed to reach the level of critical hypoxemia ($PaO_2/FiO_2 < 75$ mm Hg).

Key words: pancreatic necrosis, sepsis, septic shock, acute lung injury, respiratory support, respiratory biomechanics, gas exchange.

Известно, что при остром панкреатите лёгкие выступают первой и главной «мишенью» большинства факторов тканевого повреждения, что в последующем приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

По данным литературы, в большинстве стран Европы на 100 тыс. населения в год регистрируют в среднем от 13 до 30 случаев развития ОРДС, в США – от 45 до 75 случаев, в России от 15 000 до 25 000 случаев в год [5]. Несмотря на большое количество исследований и совершенствование медицинских технологий, своевременная и правильная диагностика ОРДС остаётся сложной клинической проблемой. Это подтверждает тот факт, что летальность при развитии ОРДС остаётся очень высокой. В зависимости от степени тяжести повреждения лёгких она варьирует от 22 до 74%.

При лечении больных с ОРДС необходимо применение самого современного и дорогостоящего медицинского оборудования, что обуславливает большие материальные затраты (в среднем от 1,5 до 5 млн руб. и от 80 000 до 320 000 долларов США на одного больного) [2].

Во многих клиниках мира и России используют рекомендательный протокол интенсивного лечения сепсиса, составленный с позиции доказательной медицины (SSC 2008, 2012 г.), что в сочетании с классификацией ACCP/SCCM позволяет стандартизировать больных и проводить адекватный сравнительный анализ эффективности проводимой терапии [8].

В комплексе интенсивного лечения ОРДС одно из ведущих мест занимает респираторная поддержка как незаменимый метод временного протезирования функции внешнего дыхания [1]. В то же время следует констатировать, что несмотря на большое количество исследований, посвя-

щённых искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) при ОРДС различного генеза, отсутствуют работы, изучающие проведение респираторной поддержки при ОРДС у пациентов с деструктивными формами панкреатита. В частности, не изучена сравнительная оценка параметров ИВЛ, биомеханики дыхания и газообмена у пациентов с панкреонекрозом, осложнённым ОРДС и сепсисом различной степени тяжести (сепсис, тяжёлый сепсис, септический шок).

Цель исследования – сравнить в динамике параметры вентиляции, механические свойства лёгких и газообмен в процессе респираторной поддержки у пациентов с деструктивными формами панкреатита и развитием ОРДС при различной степени тяжести сепсиса.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное и проспективное нерандомизированное исследование. Обследованы 94 пациента с деструктивными формами панкреатита, осложнившегося ОРДС и сепсисом, находившихся на лечении в отделении анестезиологии-реанимации с 2008 по 2012 г. Все пациенты были доставлены из районов края службой санитарной авиации.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Критерии включения пациента в исследование: возраст от 25 до 65 лет; инфицированная форма панкреонекроза. Критерии исключения пациентов из исследования: ожидаемая продолжительность жизни менее 24 ч; наличие клиники острого нарушения мозгового кровообращения; острый коронарный синдром; хроническая сердечная патология на стадии декомпенсации (ХСН IIb – III, IV риск по NYHA); декомпенсированная лёгочная патология (бронхиальная астма, хрони-

ческая обструктивная болезнь лёгких); цирроз печени; ВИЧ-инфекция; некурабельное онкологическое заболевание; беременность; отказ пациента (доверенного лица пациента) от включения в исследование.

Диагноз сепсиса выставляли на основании классификации, предложенной R. C. Bone et al. (1992). В зависимости от тяжести сепсиса пациенты были разделены на три группы (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика обследуемых больных, $n = 94$

Показатели	Группы исследования			P
	1-я (сепсис)	2-я (тяжелый сепсис)	3-я (септический шок)	
Число больных, абс. (%), в том числе:	27	41	26	$> 0,05$
- мужчины, абс. (%)	18 (66,6)	24 (58,5)	21 (80,7)	$> 0,05$
- женщины, абс. (%)	9 (33,4)	17 (41,5)	5 (19,3)	$> 0,05$
Возраст, лет (M $\pm$ SD)	44,2 $\pm$ 17,1	45,63 $\pm$ 11,4	52,4 $\pm$ 10,1	$> 0,05$

Клинические формы деструктивных форм панкреатита представлены в соответствии с международной классификацией, утверждённой в Атланте (США) в 1992 г. [7] (табл. 2). У всех пациентов в наблюдаемых группах имел место тотальный инфицированный панкреонекроз с преобладанием в морфологической структуре смешанной формы.

Всем пациентам осуществляли комплексную терапию согласно рекомендациям по лечению панкреонекроза, сепсиса, острого повреждения лёгких и ОРДС [3, 4, 8, 12].

В период интенсивной терапии всем больным проводили хирургические вмешательства в объёме, представленном в табл. 3.

Объём проведённых лабораторных исследований определялся необходимостью получения объективного представления о соматическом статусе больных и оценки эффективности проводимой интенсивной терапии. Исследования выполняли в клинико-диагностической лаборатории Краевой клинической больницы.

Для проведения ИВЛ использовали респираторы Newport E360 (США), Dräger Evita 2 (Германия). Респираторную поддержку осуществляли в соответствии с концепцией «безопасной ИВЛ» [3].

Таблица 2

Этиологическая и нозологическая структура панкреонекроза, $n = 94$

Характеристика панкреонекроза	Группы исследования			P
	1-я группа, $n = 27$	2-я группа, $n = 41$	3-я группа, $n = 26$	
Билиарный, абс. (%)	13 (48,1 $\pm$ 9,6)	14 (34,1 $\pm$ 7,4)	11 (42,4 $\pm$ 9,7)	$> 0,05$
Алкогольный, абс. (%)	13 (48,1 $\pm$ 9,6)	22 (53,7 $\pm$ 7,8)	14 (53,8 $\pm$ 9,8)	$> 0,05$
После операционный, абс. (%)	0	1 (2,5 $\pm$ 2,4)	0	$> 0,05$
Посттравматический, абс. (%)	1 (3,8 $\pm$ 3,7)	4 (9,7 $\pm$ 4,6)	1 (3,8 $\pm$ 3,7)	$> 0,05$
Клиническая форма:				
Инфицированный некроз, абс. (%)	27 (100,0)	41 (100,0)	26 (100,0)	$> 0,05$
Распространённость				
Тотальный, абс. (%)	27 (100,0)	41 (100,0)	26 (100,0)	$> 0,05$
Морфологическая структура:				
Геморрагический, абс. (%)	2 (7,4 $\pm$ 5,0)	9 (21,9 $\pm$ 6,5)	4 (15,5 $\pm$ 7,1)	$> 0,05$
Жировой, абс. (%)	4 (14,9 $\pm$ 6,9)	7 (17,2 $\pm$ 5,9)	2 (7,6 $\pm$ 5,2)	$> 0,05$
Смешанный, абс. (%)	21 (77,7 $\pm$ 8,0)	25 (60,9 $\pm$ 7,6)	20 (76,9 $\pm$ 8,3)	$> 0,05$

Таблица 3

Виды и объём хирургических вмешательств, $n = 94$

Виды операций	Группы исследования			P
	1-я группа, $n = 27$	2-я группа, $n = 41$	3-я группа, $n = 26$	
Верхнесрединная лапаротомия. Некрэквэктомия. Дренаж сальниковой сумки, абс. (%)	3 (11,2 $\pm$ 6,1)	1 (2,4 $\pm$ 2,4)	1 (3,9 $\pm$ 3,8)	$> 0,05$
Верхнесрединная лапаротомия. Оментобурсостомия. Дренаж забрюшинной клетчатки, абс. (%)	11 (40,7 $\pm$ 9,5)	26 (63,4 $\pm$ 7,5)	14 (53,8 $\pm$ 9,8)	$> 0,05$
Верхнесрединная лапаротомия. Некрэквэктомия. Дренаж сальниковой сумки. Холецистостомия, абс. (%)	13 (48,1 $\pm$ 9,6)	14 (34,2 $\pm$ 7,4)	11 (42,3 $\pm$ 9,7)	$> 0,05$
Кратность оперативного вмешательства:				
Первичное оперативное вмешательство, абс. (%)	27 (100,0)	41 (100,0)	26 (100,0)	$> 0,05$
Повторное оперативное вмешательство, абс. (%)	15 (55,5 $\pm$ 9,6)	26 (63,4 $\pm$ 7,5)	12 (46,1 $\pm$ 9,8)	$> 0,05$
Более двух операций, абс. (%)	7 (25,9 $\pm$ 8,4)	14 (34,1 $\pm$ 7,4)	5 (19,2 $\pm$ 7,7)	$> 0,05$

механических свойств лёгких проводили у больных на основе регистрируемых в карте ИВЛ параметров: число аппаратных дыхательных циклов (F), дыхательный объём (Vt), минутный объём вентиляции (MV), пиковое давление вдоха (PIP), положительное давление конца выдоха (PEEP), непрерывное положительное давление в дыхательных путях (CPAP), лёгочно-торакальный комплаенс (Clt), скорость инспираторного потока (Flow).

Динамическую оценку газообмена осуществляли путём постоянного мониторинга пульсовой оксиметрии (SpO₂), парциального напряжения углекислого газа в конце выдоха (PetCO₂), плевтизографии с помощью многофункционального монитора Viridia M4 (Agilent Technology Inc., США) и по данным газового анализа (газоанализатор ABL 700, Radiometer, Дания). Данные регистрировали в карте ИВЛ с последующим расчётом некоторых показателей: концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO₂), парциального напряжения кислорода в артериальной крови (PaO₂), парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови (PaCO₂), pH, альвеолярно-артериального градиента по кислороду (AaDO₂), респираторного индекса (PaO₂/FiO₂).

Оценку проводили на следующих этапах респираторной поддержки: 1-е сутки (I этап), 3-и сутки (II этап), 5-е сутки (III этап), 7-е сутки (IV этап) и 10-е сутки (V этап), а также перед летальным исходом (VI этап). Фиксировали длительность проведения респираторной поддержки, длительность вспомогательной ИВЛ и показатели летальности.

Описательная статистика для количественных значений в случае нормального распределения по критерию Шапиро – Вилкса представлена в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD), при отсутствии нормального распределения – медианой и квартилями. Для качественных признаков – в виде абсолютных значений, процентных долей и их стандартных ошибок. Оценку нулевой гипотезы об отсутствии различий при условии нормального распределения значений переменных и равенства дисперсий осуществляли при помощи критерия Стьюдента (при необходимости с поправкой Бонферрони), а при отсутствии нормального распределения – при помощи критерия Краскела – Уоллеса с последующими попарными сравнениями по Манну – Уитни. Для сравнения качественных признаков использовался критерий χ^2 . Различия оценивали как статистически значимые, начиная со значения $p < 0,05$. Статистическую обработку данных производили на PC-IBM с помощью пакета программ «Microsoft Office 2010» и IBM SPSS Statistics 19.

Результаты

Выраженность ОПЛ/ОРДС по шкале LIS на I этапе в 1-й группе была в среднем на 15,6–22,8%

меньше ($2,7 \pm 0,7$ балла), чем во 2-й и 3-й группах ($3,2 \pm 0,6$ и $3,5 \pm 0,5$ балла соответственно) (табл. 4). При этом у пациентов 1-й группы тяжесть острого повреждения лёгких к III этапу становилась в среднем менее 2,5 балла, что свидетельствовало о регрессе ОПЛ/ОРДС. Однако во 2-й и в 3-й группах на всех этапах исследования не удавалось существенно уменьшить тяжесть ОПЛ/ОРДС по шкале LIS, в то время как в 1-й группе оценка по шкале LIS на IV и V этапах исследования была статистически значимо меньше ($p < 0,05$) по отношению ко 2-й и 3-й группам.

Значимых различий в величинах числа аппаратных дыхательных циклов (F) и минутной вентиляции лёгких (MV) между группами на всех этапах исследования не отмечали.

У пациентов 1-й и 3-й групп в процессе проведения ИВЛ на всех этапах исследования использовали Vt, в среднем не превышавший 7,5 мл/кг. При этом в 3-й группе с III этапа применяли Vt менее 7,0 мл/кг, что на 10,8–19,5% ($p < 0,02$, III этап) и 9,5–20,2% ($p < 0,05$) ниже, чем в 1-й и во 2-й группах соответственно. В то же время во 2-й группе для обеспечения удовлетворительной и (или) достаточной экскурсии грудной клетки и проведения дыхательных шумов с обеих сторон на всех этапах исследования, за исключением V, требовался Vt в среднем более 8 мл/кг ($8,2\text{--}8,4$ мл/кг), который на I–III этапах исследования был статистически значимо выше, чем в 1-й и 2-й группах.

Как представлено в табл. 4, средние величины PEEP на I–IV этапах исследования практически не различались между исследуемыми группами и были более 10 см вод. ст. Однако на V этапе в 1-й группе оказалась достаточной величина PEEP, которая была в среднем на 12,8% меньше ($p < 0,05$), чем в 3-й группе.

Для поддержания адекватного Vt и MV на I этапе исследования у пациентов 3-й группы требовалось PIP в среднем на 18,8–23,2% большее ($p < 0,05$), чем в 1-й и 2-й группах соответственно. Это значимое различие сохранялось до III этапа исследования, а на IV и V этапах – только с 1-й группой.

Выявленные определённые различия в тяжести повреждения лёгких по LIS, параметрах ИВЛ при разной степени тяжести сепсиса связаны с изменениями растяжимости лёгких. Так, в 1-й и 2-й группах на I этапе динамический лёгочно-торакальный комплаенс (Cltd) был в среднем выше 50 мл/см вод. ст., а в 3-й группе он составлял $36,6 \pm 6,1$ мл/см вод. ст., что на 37,9 и 35,2% ниже, чем 1-й и 2-й группах соответственно. Данное статистически значимое различие сохранялось со 2-й группой включительно до III этапа, а с 1-й – до IV этапа исследования (табл. 4).

Поддержание достаточной оксигенации (PaO₂ = $89,4 \pm 20,2$ – $98,7 \pm 19,7$ мм рт. ст.) после

Таблица 4

Динамика параметров респираторной поддержки при деструктивных формах панкреатита, осложнённого сепсисом и острым повреждением лёгких, $M \pm SD$

Показатели	Группы	Этапы исследования				
		I	II	III	IV	V
n (1 гр./2 гр./3гр.)		27/41/26	26/41/23	24/41/15	20/35/9	19/25/7
LIS, баллы	1	2,7 $\pm$ 0,7	2,6 $\pm$ 0,7	2,2 $\pm$ 0,7	2,0 $\pm$ 1,1**	1,4 $\pm$ 1,2**
	2	3,2 $\pm$ 0,6	3,2 $\pm$ 0,6	3,3 $\pm$ 0,6	3,2 $\pm$ 1,0	3,1 $\pm$ 1,2
	3	3,5 $\pm$ 0,5	3,6 $\pm$ 0,5	3,5 $\pm$ 0,6	3,2 $\pm$ 1,0	2,7 $\pm$ 1,3
F, дых/мин	1	17,8 $\pm$ 2,2	17,9 $\pm$ 2,2	17,9 $\pm$ 2,2	18,2 $\pm$ 2,3	18,1 $\pm$ 2,3
	2	16,5 $\pm$ 1,3	16,7 $\pm$ 1,4	16,6 $\pm$ 1,3	16,8 $\pm$ 1,2	16,7 $\pm$ 1,9
	3	18,4 $\pm$ 2,6	18,7 $\pm$ 2,5	19,5 $\pm$ 2,5	19,7 $\pm$ 2,6	19,8 $\pm$ 2,8
Vt, мл	1	553,7 $\pm$ 69,1	553,7 $\pm$ 69,1	554,2 $\pm$ 70,4	551,9 $\pm$ 66,3	546,8 $\pm$ 74,3
	2	601,5 $\pm$ 53,5	601,8 $\pm$ 53,8	599,8 $\pm$ 53,1	611,9 $\pm$ 45,2	608,1 $\pm$ 48,9
	3	578,0 $\pm$ 96,3	564,7 $\pm$ 95,6	533,3 $\pm$ 82,2	515,5 $\pm$ 74,8	515,0 $\pm$ 80,0
Vt, мл/кг	1	7,4 $\pm$ 1,6	7,4 $\pm$ 1,6	7,4 $\pm$ 1,6	7,4 $\pm$ 1,7	6,8 $\pm$ 2,9
	2	8,3 $\pm$ 1,6***	8,3 $\pm$ 1,5***	8,2 $\pm$ 1,6	8,4 $\pm$ 1,5	7,7 $\pm$ 2,4
	3	7,3 $\pm$ 2,0	7,0 $\pm$ 1,8	6,6 $\pm$ 1,9*	6,7 $\pm$ 2,0*	6,7 $\pm$ 2,2
MV, л/мин	1	10,0 $\pm$ 1,2	10,0 $\pm$ 1,2	10,1 $\pm$ 1,2	10,0 $\pm$ 0,9	9,8 $\pm$ 0,8
	2	10,1 $\pm$ 0,8	10,1 $\pm$ 0,9	10,0 $\pm$ 0,9	10,3 $\pm$ 0,8	10,4 $\pm$ 0,8
	3	10,4 $\pm$ 0,8	10,4 $\pm$ 0,9	10,3 $\pm$ 1,0	10,0 $\pm$ 1,0	10,0 $\pm$ 1,0
PIP, см вод. ст.	1	24,1 $\pm$ 4,9	24,3 $\pm$ 4,5	23,6 $\pm$ 4,6	24,0 $\pm$ 4,5**	22,7 $\pm$ 3,7**
	2	25,0 $\pm$ 3,9	25,9 $\pm$ 3,7	26,8 $\pm$ 4,8	28,3 $\pm$ 3,4	28,2 $\pm$ 3,9
	3	29,7 $\pm$ 2,0*	29,6 $\pm$ 1,9*	29,8 $\pm$ 1,7*	27,5 $\pm$ 5,3	28,1 $\pm$ 5,6
PEEP	1	13,0 $\pm$ 1,4	13,0 $\pm$ 1,3	12,3 $\pm$ 1,9	12,4 $\pm$ 2,2	11,7 $\pm$ 1,7
	2	12,3 $\pm$ 1,9	12,6 $\pm$ 1,9	12,8 $\pm$ 1,9	12,6 $\pm$ 2,6	13,2 $\pm$ 2,4
	3	13,7 $\pm$ 1,5	13,8 $\pm$ 1,5	13,8 $\pm$ 1,6	13,7 $\pm$ 1,1	13,7 $\pm$ 1,7*
Clt, д мл/см вод. ст.	1	58,9 $\pm$ 28,1	57,1 $\pm$ 26,6	57,8 $\pm$ 34,6	58,4 $\pm$ 36,2**	51,2 $\pm$ 27,0
	2	56,5 $\pm$ 33,2	51,2 $\pm$ 22,1	46,2 $\pm$ 17,3	41,9 $\pm$ 11,2	48,4 $\pm$ 39,6
	3	36,6 $\pm$ 6,1*	36,2 $\pm$ 7,6*	33,3 $\pm$ 4,9*	42,8 $\pm$ 21,1	40,0 $\pm$ 16,8

Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) 3-й группы по отношению к 1-й и 2-й на соответствующем этапе исследования; ** – статистически значимые различия ($p < 0,05$) 1-й группы по отношению к 2-й и 3-й на соответствующем этапе исследования; *** – статистически значимые различия ($p < 0,05$) 2-й группы по отношению к 1-й и 3-й на соответствующем этапе исследования.

перевода на ИВЛ (I этап) оказалось возможным при статистически значимо большей концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси у пациентов 3-й группы – $0,56 \pm 0,08\%$, $p < 0,05$ в сравнении как с 1-й – $0,46 \pm 0,06$, так и со 2-й группой – $0,50 \pm 0,05$ (табл. 5).

Уровень pH артериальной крови на I этапе исследования между 1-й и 2-й группами практически не различался, тогда как у пациентов 3-й группы он был статистически значимо ниже по отношению к 1-й и 2-й группам.

Наличие определённых различий в выраженности расстройств газообмена подтверждалось величинами $AaDO_2$ и PaO_2/FiO_2 . Так, уровень $AaDO_2$ в 1-й группе составлял $198,3 \pm 57,8$ мм рт. ст., во 2-й группе – $214,1 \pm 35,1$ ($p < 0,05$), что характеризовало умеренную степень повреждения лёгочной ткани, тогда как в 3-й группе данный показатель был на $22,3\text{--}35,5\%$ ($p < 0,05$) выше (по отношению к 1-й и 2-й группам). Это свидетельствовало о более тяжёлом поражении дыхательной функции

лёгких. Респираторный индекс (PaO_2/FiO_2) у пациентов 1-й группы имел статистически значимую более высокую величину ($206,3 \pm 21,9$ мм рт. ст., $p < 0,05$), чем в 3-й группе ($161,9 \pm 41,6$ мм рт. ст.).

На этапах исследования во всех группах не удавалось значимо снизить FiO_2 в сравнении с исходным уровнем (табл. 5). При этом PaO_2 в среднем было выше 80 мм рт. ст. без наличия существенной разницы между исследуемыми группами, за исключением V этапа, когда PaO_2 в 3-й группе был на $17,3\%$ ($p < 0,05$) ниже, чем в 1-й группе.

В процессе проведения ИВЛ сдвиги (изменения) газообмена в группах претерпевали достаточно значительные изменения (табл. 5). Так, в 1-й группе к III этапу уровень $AaDO_2$ уменьшался на $18,7\%$ в сравнении с исходной величиной, а во 2-й и 3-й группах, наоборот, имели место тенденция к его возрастанию, а также сохранение статистически значимых отличий ($p < 0,05$) от 1-й группы. При этом на IV и V этапах исследования величины $AaDO_2$ между 2-й и 3-й группами существенно не различались.

Таблица 5

Динамика параметров газообмена при деструктивных формах панкреатита, осложнённого сепсисом и острым повреждением лёгких, $M \pm SD$

Показатели	Группа	Этапы исследования				
		I	II	III	IV	V
n (1 гр./2 гр./3гр.)		27/41/26	26/41/23	24/41/15	20/35/9	19/25/7
FiO_2 , 0,21–1,0	1	$0,46 \pm 0,06$	$0,46 \pm 0,06$	$0,43 \pm 0,06$	$0,43 \pm 0,01^{**}$	$0,42 \pm 0,08$
	2	$0,50 \pm 0,05$	$0,52 \pm 0,05$	$0,52 \pm 0,06$	$0,55 \pm 0,06$	$0,55 \pm 0,08$
	3	$0,56 \pm 0,08^*$	$0,56 \pm 0,09^*$	$0,57 \pm 0,11^*$	$0,52 \pm 0,11$	$0,54 \pm 0,15$
SpO_2 , %	1	$92,6 \pm 2,9$	$94,3 \pm 3,0$	$95,6 \pm 2,8$	$95,8 \pm 4,4$	$96,6 \pm 5,2$
	2	$94,6 \pm 4,6$	$94,7 \pm 4,1$	$94,7 \pm 3,7$	$94,2 \pm 3,6$	$94,4 \pm 4,8$
	3	$90,6 \pm 3,1^*$	$90,7 \pm 3,1$	$91,4 \pm 3,9$	$94,1 \pm 2,3$	$93,5 \pm 3,42$
PaO_2 , мм рт. ст.	1	$94,1 \pm 8,7$	$97,9 \pm 10,8$	$102,1 \pm 7,0$	$101,5 \pm 15,1$	$106,1 \pm 14,8^{**}$
	2	$98,7 \pm 19,7$	$98,3 \pm 17,5$	$97,0 \pm 18,6$	$95,4 \pm 14,6$	$92,0 \pm 15,2$
	3	$89,4 \pm 20,2$	$92,6 \pm 20,1$	$89,8 \pm 19,5$	$91,9 \pm 16,0$	$87,7 \pm 14,8$
$PaCO_2$, мм рт. ст.	1	$38,1 \pm 4,5$	$40,3 \pm 6,4$	$37,5 \pm 5,3$	$39,1 \pm 5,3$	$39,71 \pm 9,2$
	2	$34,9 \pm 7,2$	$35,5 \pm 4,9$	$37,4 \pm 5,3$	$37,86 \pm 7,6$	$38,9 \pm 8,0$
	3	$39,6 \pm 7,1$	$39,5 \pm 5,5$	$39,8 \pm 7,3$	$44,6 \pm 8,0$	$43,1 \pm 6,8$
pH, ед.	1	$7,42 \pm 0,05$	$7,38 \pm 0,19$	$7,40 \pm 0,05$	$7,38 \pm 0,06$	$7,36 \pm 0,14$
	2	$7,41 \pm 0,08$	$7,40 \pm 0,07$	$7,41 \pm 0,08$	$7,39 \pm 0,13$	$7,36 \pm 0,12$
	3	$7,34 \pm 0,08^*$	$7,37 \pm 0,08$	$7,35 \pm 0,09^*$	$7,35 \pm 0,12$	$7,39 \pm 0,06$
$AaDO_2$, мм рт. ст.	1	$198,3 \pm 57,8$	$187,1 \pm 56,9$	$161,0 \pm 50,0$	$161,3 \pm 84,9^{**}$	$151,6 \pm 73,0^{**}$
	2	$214,1 \pm 35,1$	$227,7 \pm 31,2$	$228,3 \pm 50,5$	$250,2 \pm 40,9$	$255,2 \pm 57,8$
	3	$261,8 \pm 58,1^*$	$274,3 \pm 71,5^*$	$269,1 \pm 76,7^*$	$242,6 \pm 76,5$	$258,2 \pm 110,8$
PaO_2/FiO_2 , мм рт. ст.	1	$206,3 \pm 21,9$	$217,8 \pm 31,4$	$240,8 \pm 34,3$	$248,6 \pm 77,3^{**}$	$264,0 \pm 64,9^{**}$
	2	$196,7 \pm 33,9$	$188,7 \pm 28,7$	$189,4 \pm 48,4$	$174,9 \pm 30,3$	$170,5 \pm 45,9$
	3	$161,9 \pm 41,6^*$	$165,4 \pm 40,5^*$	$161,3 \pm 42,4^*$	$181,8 \pm 56,5$	$176,4 \pm 68,8$

Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) 3-й группы по отношению к 1-й и 2-й на соответствующем этапе исследования; ** – статистически значимые различия ($p < 0,05$) 1-й группы по отношению к 2-й и 3-й на соответствующем этапе исследования.

Одновременно у пациентов 1-й группы уровень PaO_2/FiO_2 на III этапе исследования был на 16,8% выше, чем его исходная величина, тогда как во 2-й и 3-й группах данный параметр существенно не изменялся.

Суммарно длительность проведения ИВЛ между 1-й и 2-й группами также существенно не различалась, а в 3-й группе она была в среднем в 2,4 раза меньше ($p < 0,001$), чем в 1-й группе (табл. 6).

Перевод на вспомогательную ИВЛ (ВИВЛ) осуществляли у 33 (35,9%) пациентов (1-я группа – 20 (74,1%) случаев, 2-я – 8 (19,5%), 3-я – 5 (19,2%) наблюдений) при улучшении газообмена ($SpO_2 \geq 95\%$, $PaO_2 > 70$ мм рт. ст. при $FiO_2 \leq 0,4$), нормализации механических свойств лёгких, положительной динамике на рентгенограмме органов грудной клетки.

Во 2-й группе начать отмену респираторной поддержки оказалось возможным в среднем на 34,7% ($p < 0,05$) ранее, чем в 1-й группе, и на 42,3% ($p < 0,05$), чем в 3-й. Однако у выживших значимой разницы во времени экстубации между исследуемыми группами не выявлено (табл. 5).

Летальность среди пациентов 1-й группы составила 25,9%, тогда как во 2-й и 3-й группах она превысила 80% (табл. 6). Высокой летальности

способствовали прогрессирование синдрома полиорганной недостаточности, а также следующие осложнения: 1) аррозивное кровотечение (14,8; 19,5; 15,3% в 1, 2 и 3-й группах соответственно), кишечные свищи (25,9; 7,3; 15,3% в 1, 2 и 3-й группах соответственно), желудочно-кишечное кровотечение (7,4; 4,8; 3,8% в 1, 2 и 3-й группах соответственно).

В ходе оценки выраженности расстройств газообмена перед летальным исходом (VI этап) в сравнении с их сдвигами после перевода на ИВЛ (I этап) выявлено, что у пациентов 1-й группы имелась лишь тенденция к увеличению баллов по шкале LIS, величины PIP и снижению Cld, d (табл. 7). В то же время (в сравнении с I этапом) требовалось увеличение концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси на 51,2% ($p < 0,001$), PaO_2 уменьшалась на 7,2% ($p < 0,02$), PaO_2 – на 17,2% ($p < 0,01$), что проводило к возрастанию $AaDO_2$ в 1,9 раза ($p < 0,001$) и снижению PaO_2/FiO_2 в 1,4 раза ($p < 0,001$).

Во 2-й группе на VI этапе исследования (в сравнении с I этапом) имелись статистически значимые изменения практически всех показателей: нарастание тяжести повреждения лёгких по шкале LIS (на 15,2%, $p < 0,05$), возрастание PIP (на 14,8%,

Таблица 6

Результаты проведения РП при деструктивных формах панкреатита, осложнённого сепсисом и острым повреждением лёгких, $n = 94$

Показатели	Группы исследования			p
	1-я группа (сепсис)	2-я группа (тяжёлый сепсис)	3-я группа (септический шок)	
Длительность ИВЛ, сут; Me, (25–75 перцентили)	$n = 27$ 12 (8–15)	$n = 41$ 10 (8–13,5)	$n = 26$ 5 (3–10)	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$
Начало вспомогательной ИВЛ, сут; Me, (25–75 перцентили)	$n = 20$ 11,5 (9,0–14,0)	$n = 8$ 7,5 (6,8–10,3)	$n = 5$ 13 (12–13,5)	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,3} > 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$
Экстубация, сут; Me, (25–75 перцентили)	$n = 20$ 13 (10,25–14,75)	$n = 8$ 10 (8,75–11,25)	$n = 5$ 14 (13,5–15,0)	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} > 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$
Длительность нахождения в ОАР, сут; Me (25–75 перцентили)	$n = 27$ 18 (12–22)	$n = 41$ 14 (9,5–19,5)	$n = 26$ 5 (3–12)	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$
Количество летальных исходов, абс. (%)	7 (25,9%)	33 (80,5%)	21 (80,7%)	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$

Таблица 7

Оценка динамики механических свойств легких и газообмена при переводе на ИВЛ и при летальном исходе, $M \pm SD$

Параметры	Группы сравнения					
	1-я группа, $n = 7$		2-я группа, $n = 33$		3-я группа, $n = 21$	
	I	VI	I	VI	I	VI
LIS, баллы	$2,5 \pm 0,4$	$3,3 \pm 0,9$	$3,3 \pm 0,5$	$3,8 \pm 0,3^*$	$3,4 \pm 0,5$	$3,8 \pm 0,4^*$
Vt, мл/кг	$6,8 \pm 1,3$	$6,8 \pm 1,2$	$8,1 \pm 1,1$	$8,0 \pm 1,2$	$7,4 \pm 1,7$	$7,4 \pm 1,7$
MV, л/мин	$10,4 \pm 1,1$	$10,4 \pm 1,1$	$9,9 \pm 0,7$	$9,8 \pm 0,7$	$10,4 \pm 0,8$	$10,5 \pm 0,8$
PIP, см вод. ст.	$24,5 \pm 8,0$	$27,3 \pm 6,4$	$25,7 \pm 4,0$	$29,5 \pm 2,6^*$	$29,9 \pm 1,8$	$31,1 \pm 1,8$
PEEP	$12,8 \pm 2,1$	$13,8 \pm 1,9$	$11,8 \pm 2,1$	$12,5 \pm 2,0$	$13,4 \pm 1,8$	$14,1 \pm 1,5$
Clт, д мл/см H ₂ O	$43,0 \pm 21,6$	$37,2 \pm 9,7$	$46,4 \pm 16,5$	$35,6 \pm 6,1^*$	$35,5 \pm 4,6$	$34,6 \pm 6,3$
FiO ₂ , 0,21–1,0	$0,43 \pm 0,05$	$0,65 \pm 0,06^*$	$0,51 \pm 0,06$	$0,61 \pm 0,07^*$	$0,56 \pm 0,04$	$0,63 \pm 0,09^*$
SpO ₂ , %	$92,8 \pm 2,8$	$86,2 \pm 3,6^*$	$96,5 \pm 2,8$	$93,6 \pm 3,5^*$	$90,6 \pm 3,1$	$89,3 \pm 3,5$
PaO ₂ , мм рт. ст.	$91,2 \pm 5,4$	$75,5 \pm 5,1^*$	$99,3 \pm 13,3$	$94,2 \pm 15,9$	$95,5 \pm 21,3$	$89,1 \pm 21,1$
PaCO ₂ , мм рт. ст.	$37,8 \pm 3,1$	$41,9 \pm 12,4$	$37,5 \pm 8,6$	$37,2 \pm 12,1$	$37,1 \pm 5,7$	$40,1 \pm 6,6$
pH, ед	$7,40 \pm 0,02$	$7,10 \pm 0,42$	$7,37 \pm 0,09$	$7,34 \pm 0,21$	$7,37 \pm 0,05$	$7,32 \pm 0,01^*$
AaDO ₂ , мм рт. ст.	$174,2 \pm 34,6$	$338,9 \pm 53,9^*$	$216,2 \pm 44,5$	$289,9 \pm 57,0^*$	$261,5 \pm 39,2$	$312,4 \pm 67,9^*$
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	$210,2 \pm 23,4$	$116,2 \pm 4,8^*$	$191,7 \pm 29,2$	$158,9 \pm 34,5^*$	$169,9 \pm 41,9$	$143,4 \pm 36,0$

Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) на I и VI этапах исследования в соответствующих группах.

$p < 0,05$), снижение Clт,d (на 21,2%, $p < 0,01$), увеличение FiO₂ (на 19,6%, $p < 0,01$), AaDO₂ (на 34,1%, $p < 0,001$) и уменьшение PaO₂/FiO₂ (на 17,1%, $p < 0,01$).

В 3-й группе, подобно 2-й, перед летальным исходом тяжесть повреждения лёгких по LIS возрастала в среднем на 11,7% ($p < 0,01$) и, подобно 1-й группе, отмечалась тенденция к возрастанию PIP. Динамический лёгочно-торакальный комплаенс в сравнении с I этапом практически не изменялся, но показатель FiO₂, необходимый для обеспечения достаточной оксигенации, увеличивался в среднем на 12,5% ($p < 0,02$), AaDO₂ – на 19,4% ($p < 0,05$) и PaO₂/FiO₂ – на 15,6% соответственно.

Обсуждение результатов

Известно, что у больных острым панкреатитом возникновение ОПЛ происходит вторично под действием комбинации медиаторов синдрома системной воспалительной реакции и энзимных панкреатических медиаторов с частотой 10–25% и ассоциированной летальностью до 60% [9]. Проведённое исследование позволило конкретизировать тот факт, что у больных с деструктивными формами панкреатита, осложнённого сепсисом и ОПЛ, независимо от тяжести сепсиса имеет место выраженное повреждение лёгких в виде ОРДС (оценка по шкале LIS $> 2,5$

балла). При этом наблюдали только тенденцию к меньшей тяжести повреждения лёгких по шкале LIS у пациентов с сепсисом (1-я группа) по отношению к тяжёлому сепсису (2-я группа) и септическому шоку (3-я группа). В определённой степени это подтверждают результаты исследования функции лёгких у 40 пациентов с острым панкреатитом в сравнении с 40 здоровыми добровольцами, в котором показано, что при остром панкреатите нарушения газообмена зависят не только от самого заболевания (панкреатита), но и от его тяжести [6].

В процессе интенсивной терапии возникали определённые трудности в снижении проявлений ОРДС у больных с инфицированным панкреонекрозом. У пациентов с тяжёлым сепсисом и септическим шоком удавалось только не допускать прогрессирования тяжести ОРДС, что подтверждалось динамической оценкой по шкале LIS (3,1–3,3–3,1 и 3,5–3,6–3,2 балла соответственно).

Следует констатировать, что для обеспечения достаточной оксигенации ($PaO_2 \geq 80$ мм рт. ст.) в процессе респираторной поддержки удавалось выполнять концепцию «безопасной» (протективной) ИВЛ [3] и следовать так называемым «Берлинским дефинициям по ОРДС» (2012) [12], за исключением дыхательного объёма (V_t) у пациентов с тяжёлым сепсисом, который с момента начала ИВЛ и до 10 суток её проведения в среднем на 5,0% превышал 8 мл/кг.

Следует согласиться с некоторыми авторами, что можно использовать и неинвазивную вентиляцию лёгких при следующих стартовых условиях: ЧДД более 28 дыханий в 1 мин, участие вспомогательной мускулатуры, $PaO_2 < 60$ мм рт. ст. при $FiO_2 = 0,21$ или менее 80 мм рт. ст. при потоке кислорода более 5 л в минуту с эффективностью 54% (из 28 случаев наблюдений) [10]. Однако в данном исследовании использовали невысокие уровни РЕЕР (в среднем 4,5–4,8 см вод. ст.), а дыхательный объём поддерживали в пределах 8–10 мл/кг.

Полученные данные об уровне расстройств газообмена (табл. 5) согласуются с результатами T. Salomone et al. (2002), которые показали, что у пациентов с тяжёлым панкреатитом, имевших одышку, $AaDO_2$ возрастала в 2–3 раза, а отношение PaO_2/FiO_2 снижалось на 40–50% в сравнении с нормативными показателями [13]. Более того, ещё в 1980 г. при оценке респираторной функции у 14 пациентов с острым панкреатитом (не имевших в анамнезе сердечных и респираторных заболеваний в среднем возрасте 40 лет) было установлено, что при возникновении ОРДС, который развивался в течение 48 ч после поступления пациентов, среднее PaO_2 составляло 64,5 мм рт. ст., самое низкое значение – всего

лишь 36,5 мм рт. ст., а в первый день проведения респираторной поддержки удавалось поддерживать PaO_2 на среднем уровне, равном 70,8 мм рт. ст. [11].

Значительно меньшая длительность ИВЛ у пациентов с септическим шоком (в 2,4 раза ниже, чем при сепсисе, и в 2 раза ниже, чем при тяжёлом сепсисе) связана с высоким уровнем летальности в первые 7 суток от начала ИВЛ, в целом составившая 80,7% (21 случай).

При этом, несмотря на возможность более ранней отмены ИВЛ у пациентов с тяжёлым сепсисом (на 42,3 и 34,7% ранее, чем при сепсисе и септическом шоке соответственно, $p < 0,05$), время экстубации значимо не различалось.

Анализ возможного влияния уровня расстройств биомеханики дыхания и газообмена на возникновение летального исхода (развитие критической гипоксемии, $PaO_2/FiO_2 < 75$ мм рт. ст.) показал, что у умерших пациентов (в сравнении с этапом начала РП), независимо от тяжести сепсиса (сепсис, тяжёлый сепсис, септический шок) величина по шкале LIS увеличивалась до $3,3 \pm 0,9 - 3,8 \pm 0,4$ балла, что свидетельствовало о прогрессировании ОПЛ/ОРДС.

Однако жёсткость параметров ИВЛ хоть и несколько возрастала, но не выходила за рамки концепции «безопасной» (протективной) ИВЛ, а динамический лёгочно-торакальный комплаенс в среднем не снижался до критического уровня (менее 20 мл/см вод. ст.).

При сепсисе (1-я группа) у умерших пациентов действительно происходило значительное нарастание сдвигов газообмена (увеличение $AaDO_2$ в 1,9 раза и снижение PaO_2/FiO_2 в 1,8 раза), тогда как при тяжёлом сепсисе и септическом шоке $AaDO_2$ возрастал по отношению к исходному уровню на 34,1% (до $289,9 \pm 57,0$ мм рт. ст.) и 19,4% (до $321,4 \pm 67,9$ мм рт. ст.) соответственно, а PaO_2/FiO_2 уменьшался на 17,1% ($158,9 \pm 34,5$) и 15,6% ($143,4 \pm 36,0$) соответственно. Таким образом, получены однонаправленные тенденции к изменениям газообмена. При этом следует констатировать, что расстройства газообмена независимо от тяжести сепсиса перед летальным исходом не достигали уровня критической гипоксемии.

Выводы

1. У пациентов с деструктивными формами панкреатита, осложнённого острым повреждением лёгких и сепсисом, независимо от тяжести сепсиса (сепсис, тяжёлый сепсис, септический шок) поражение лёгких характеризуется как ОРДС (оценка по шкале LIS более 2,5 балла), с наличием тенденции к меньшей его тяжести при сепсисе по отношению к тяжёлому сепсису и септическому шоку.

2. При сравнительном анализе параметров ИВЛ, биомеханики дыхания установлено, что для обеспечения достаточной оксигенации при септическом шоке требуется величина PIP на 18,8–23,2% ($p < 0,05$) большая по отношению к сепсису и септическому шоку, а при тяжелом сепсисе дыхательный объем в среднем на 5% больше, чем 8 мл/кг.

3. В течение первых 5 суток от начала проведения респираторной поддержки у пациентов с септическим шоком имели место более значимые расстройства газообмена в легких (по $AaDO_2$ и PaO_2/FiO_2) по отношению к сепсису и тяжелому сепсису, а на 7–10-е сутки при сепсисе эти расстройства стали менее значимо выраженными при сепсисе по отношению к тяжелому сепсису и септическому шоку.

4. Перед летальным исходом, связанным с прогрессированием синдрома полиорганной недостаточности, а также такими осложнениями, как аррозивное кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, кишечные свищи, независимо от «стартовой» тяжести сепсиса, динамический легочно-торакальный комплаенс в среднем не снижался до критического уровня (менее 20 мл/см вод. ст.), а расстройства газообмена не достигали уровня критической гипоксемии ($PaO_2/FiO_2 < 75$ мм рт. ст.).

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
660022, г. Красноярск, Партизана Железняка, д. 1.

Грицан Алексей Иванович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: gritsan67@mail.ru

Гайгольник Денис Валерьевич

заочный аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО.

E-mail: gaigolnikd@mail.ru

Грицан Галина Викторовна

доктор медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО.

Тел./факс: 8 (391) 228-34-68, 8 (391) 228-08-60.

E-mail: galina_gritsan@mail.ru

Беляев Кирилл Юрьевич

Краевой гнойно-септический центр КГБУЗ «Краевая клиническая больница»,

заведующий отделением анестезиологии-реанимации № 3.

Тел.: 8 (391) 228-08-45.

E-mail: kirbi@inbox.ru

Литература

- Багненко С. Ф., Шах Б. Н., Лапшин В. Н. Коррекция расстройств микроциркуляции и профилактика реперфузионных нарушений у пострадавших с сочетанной шокогенной травмой // Клини. физиол. микроциркул. – 2007. – № 4. – С. 49–55.
- Власенко А. В. Дифференциальная диагностика и лечение вариантов острого респираторного дистресс-синдрома: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 42 с.
- Диагностика и интенсивная терапия острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома // Сб. мат. X съезда анестезиологов и реаниматологов: СПб., 2006. – С. 32.
- Савельев В. С., Гельфанд Б. Р. Сепсис в начале XXI в. М.: Литера, 2006. – С. 81–113.
- Чучалин А. Г. Респираторная медицина. Руководство. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 668–681.
- Ates E, Hacievliyagil S. S., Karıncaoglu M. Clinical significance of pulmonary function tests in patients with acute pancreatitis // Dig. Dis. Sci. – 2006. – Vol. 51, № 1. – P. 7–10.
- Bradley E. L. A clinically based classification system for acute pancreatitis // Summary of the international symposium on acute pancreatitis. – 1992. – Vol. 128. – P. 586–590.
- Dellinger R. P., Levy M. M., Rhodes A. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 // Critical Care Medicine. – 2012. – Vol. 41, № 2. – P. 580–637.
- Elder A. S. F., Sacconne G. T. P., Dixon D.-L. Lung injury in acute pancreatitis: mechanisms underlying augmented secondary injury // Pancreatology. – 2012. – Vol. 12. – P. 49–56.
- Jaber S., Chanques G., Sebbane M. et al. Noninvasive positive pressure ventilation in patients with respiratory failure due to severe acute pancreatitis // Respiration. – 2006. – Vol. 166. – P. 166–172.
- Murphy D., Pack A. I., Imrie C. W. The mechanism of arterial hypoxia occurring in acute pancreatitis // Q. J. Med. – 1980. – Vol. 49, № 194. – P. 151–163.
- Ranieri V. M., Rubenfeld G., Slutsky F. S. et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition // JAMA. – 2012. – Vol. 307, № 23. – P. 2526–2533.
- Salomone T., Tosi P., Di Battista N. et al. Impaired alveolar gas exchange in acute pancreatitis // Dig. Dis. Sci. – 2002. – Vol. 47, № 9. – P. 2025–2028.

АНТИТРОМБИН III ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ

ЭФФЕКТИВНОЕ И БЕЗОПАСНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ УРОВНЯ АНТИТРОМБИНА III

АНТИТРОМБИН III ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ:

- Лечение и профилактика врожденного и приобретенного дефицита антитромбина III¹
- Антитромбин в составе комбинированной терапии повышает выживаемость больных сепсисом²
- Эффективен при резистентности к гепарину³
- 1 МЕ/кг увеличивает уровень антитромбина III в плазме¹:
 - при повышенном потреблении – на 1%
 - при нормальном потреблении – на 2%

1. Инструкция по применению препарата Антитромбин III человеческий

2. Dickneite G., Leithauser B. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 1566-1572

3. Ferraris V.A., Brown J.R., Despotis G.J. et al. 2011 Update to The Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood Conservation Clinical Practice Guidelines // Ann. Thorac. Surg. – 2011. – Vol. 91:944-982.

реклама

ЗАО Компания «Бакстер»

125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д. 16А, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 647 68 07, факс: +7 (495) 647 68 08

www.baxter.com; www.baxter.ru

Владельцем товарных знаков Baxter и Бакстер является Бакстер Интернешнл Инк. (Baxter International Inc.)

Baxter