

На правах рукописи

Назаретьян Виктория Владимировна

**УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДА И
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМ
СЕПСИСОМ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Лукач Валерий Николаевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Григорьев Евгений Валерьевич

(Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, заместитель директора по научной и лечебной работе; лаборатория критических состояний, ведущий научный сотрудник, г. Кемерово)

доктор медицинских наук, профессор

Щеголев Алексей Валерианович

(Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, начальника кафедры анестезиологии и реаниматологии, г. Санкт-Петербург).

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2018 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.03 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; <http://www.ngmy.ru/dissertation/437>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

М. Н. Чеканов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. В первой половине XXI столетия проблема терапии АС по-прежнему остается одной из самых сложных в теоретической и практической медицине [Аверьянов А. В., 2010; Гельфанд Б. Р., 2010]. По данным литературы, частота летальных исходов при АС достигает 70 % и более [Карсанов А. М., 2015].

Базисными механизмами патологии при АС являются свободнорадикальные процессы и изменения свойств биомембран клеток. Последующая чрезмерная активация ПОЛ инициирует гипоксию, ишемию, апоптоз и некроз клеток. Необходимо учитывать, что одним из первых органов, вовлекаемых в патологический процесс при сепсисе, становятся легкие, модулируя эндогенную интоксикацию в организме. В критических ситуациях, даже при адекватной респираторной и вентиляционной поддержке, метаболическая функция легких доминирует над дыхательной [Суковатых Б. С., 2015; Щеголев А. В., 2016].

При сепсисе наблюдается повышение утилизации глутамина. Истощение компенсаторных механизмов приводит к развитию дефицита глутамина, внутри- и внеклеточное содержание которого значительно снижается, при этом степень данного снижения коррелирует с уровнем летальности [Biolo G., 2005].

Успех лечения данной патологии невозможен без адекватной метаболической поддержки, а также оптимального транспорта кислорода. Это диктует необходимость внесения корректив в сложившиеся принципы лечения АС в виде дополнения схемы интенсивной терапии глутамином [Biolo G., 2005] в сочетании с антиоксидантом-антигипоксантом.

В литературе имеются данные о клинической значимости применения этих препаратов в различных схемах в виде снижения частоты инфекционных осложнений, продолжительности госпитализации, стимуляции иммунитета [Вержникова Е. В., 2006; Дорошенко Л. М., 2006; Воронина Т. А., 2000, 2001, 2009; Звягин А. А., 2011; Родионова С. С., 2011; Лейдерман И. Н., 2010; Сивков О. Г., 2010]. Но анализ выживаемости при использовании этих препаратов не проводился. В современной клинической практике имеется недостаточное количество объективных лабораторных показателей,

позволяющих прогнозировать тяжесть течения септического процесса, чем вызвана актуальность дальнейшего поиска предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с абдоминальным сепсисом [Григорьев Е. В., 2012; Руднов В. А., 2015; Кулабухов В. В., 2015].

Степень разработанности темы исследования. Несмотря на то, что в последние годы всесторонне изучен патогенез и клиническое течение АС, в современной медицине недостаточно четко определены наиболее актуальные артериовенозные предикторы благоприятного и неблагоприятного исхода АС и подходы к выбору средств коррекции адекватной метаболической поддержки, а также оптимального транспорта кислорода. Необходимость решения этих вопросов определили цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования. Улучшить результаты лечения пациентов с АС путем применения схемы интенсивной терапии с использованием этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина.

Задачи исследования

1. Изучить влияние этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина на выраженность ССВР, оцененного по уровню С-реактивного белка, фактора некроза опухоли, альбумина и фибриногена в артериальной и венозной крови у пациентов с абдоминальным сепсисом.
2. Определить предикторы благоприятного и неблагоприятного исхода у пациентов с абдоминальным сепсисом.
3. Разработать прогностическую модель исходов абдоминального сепсиса.
4. Оценить влияние этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина на выживаемость пациентов с абдоминальным сепсисом.

Научная новизна. Изучена динамика С-реактивного белка, фактора некроза опухоли, альбумина, фибриногена в артериальной и венозной крови у пациентов с АС.

Установлено, что при прогнозировании исходов АС оценка уровня С-реактивного белка, фибриногена, фактора некроза опухоли, альбумина в артериальной крови более информативна, чем в венозной.

Создана прогностическая модель исходов АС на основании изучения

концентрации белков острой фазы, альбумина в артериальной и венозной крови.

Выявлена статистически значимая артериовенозная разница наиболее актуальных предикторов благоприятного и неблагоприятного исходов лечения пациентов с АС.

Установлено, что включение в схему лечения этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина при АС способствует увеличению кумулятивной доли выживших.

Теоретическая и практическая значимость работы. Была проведена комплексная оценка эффективности применения этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина в схеме интенсивной терапии пациентов с АС.

Предложенная схема интенсивной терапии основана на том, что этилметилгидроксипиридина сукцинат повышает активность ключевых ферментов антиоксидантной защиты, а глутамин восполняет дефицит энергосубстрата. Их суммарное корригирующее и антиоксидантное действие прерывает развитие патогенетического каскада.

Проведение интенсивной терапии АС с использованием этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина по данным клинических и лабораторных исследований свидетельствует о статистически значимом положительном эффекте предложенной схемы на фоне базисного лечения АС. Включение дополнительных препаратов в схему интенсивной терапии увеличивало кумулятивную долю выживших пациентов.

Результаты клинических исследований доказывают, что включение этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина в схему интенсивной терапии существенно расширяет возможности для разработки более эффективных и безопасных методов интенсивной терапии пациентов с АС.

Методология и методы диссертационного исследования. Методологической основой исследования было изучение лабораторных показателей, для которых доказана высокая прогностическая сила (предикторы) при оценке исхода абдоминального сепсиса. Особенностью работы было комплексное применение статистических методов, позволяющих выявлять внутренние связи изученных предикторов и выживаемости пациентов в

динамике длительного (25 сут) наблюдения при разных схемах интенсивной терапии. Исследование проводилось строго следуя разработанному плану научного исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Критериями определения благоприятного или неблагоприятного течения абдоминального сепсиса и создания прогностической модели данной патологии являются концентрации таких показателей, как С-реактивный белок, фибриноген, альбумин и фактор некроза опухоли, определенные в артериальной крови.

2. При включении этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамин в схему лечения значительно изменяются показатели активности воспаления, что повышает эффективность интенсивной терапии пациентов с абдоминальным сепсисом и способствует увеличению кумулятивной доли выживших.

Степень достоверности. Проведено обследование 140 пациентов с абдоминальным сепсисом. О достоверности полученных результатов свидетельствует достаточное количество наблюдений и использование современных инструментальных, лабораторных методов. Научные положения дополнены таблицами и рисунками. Достоверность различий выборочных совокупностей оценивали с использованием непараметрических критериев. Оценку различий качественных признаков проводили путем построения таблиц сопряженности и вычислением критериев χ^2 и z , отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР), а также их 95 % доверительных интервалов. Анализ выживаемости и дожития до определенного критического события (перевод из отделения реанимации в профильное отделение, смерть) проводили путем построения кривых выживаемости по методу Каплана – Мейера. Анализ статистической значимости различия кривых выживаемости между группами проводили на основании расчета F-критерия Кокса и критерия Кокса – Менгелла. Исследование внутренних стохастических связей изученных показателей осуществляли с помощью построения корреляционной матрицы (факторный анализ), проведения последующего кластерного анализа и многомерного шкалирования (ММШ). Для дискриминации пациентов по

исходу лечения использовали дискриминантный анализ и Receiver Operator Characteristic (ROC-анализ).

Апробация работы. Материалы, представленные в диссертации, докладывались и обсуждались на 2-м Международном съезде ассоциации акушеров анестезиологов-реаниматологов (Санкт-Петербург, 2016), на 7-й Всероссийской научно-методической конференции «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, 2016).

Апробация диссертационной работы проведена на межкафедральном заседании кафедры анестезиологии и реаниматологии Омского государственного медицинского университета (Омск, 2017).

Организация и проведение диссертационного исследования одобрены Комитетом по вопросам этики (заседание № 85 от 09.10.2014 года) при ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы Омского государственного медицинского университета по теме: «Усовершенствование прогнозирования исхода и интенсивной терапии пациентов с абдоминальным сепсисом», номер государственной регистрации АААА–А15–115123110101–7.

Внедрение результатов исследования. Схема интенсивной терапии АС с применением этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина внедрена в практику работы отделения реанимации и интенсивной терапии БУЗ ВО «ВГКБСМП № 1» г. Воронежа. Результаты проведенных исследований используются в учебном процессе на кафедре анестезиологии и реаниматологии Омского государственного медицинского университета.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 научные работы, из них 4 в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений,

списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 117 источниками, из которых 46 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 31 таблицы и 38 рисунков.

Личный вклад автора. Весь материал, представленный в диссертации, собран, проанализирован и обработан лично автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научно-исследовательская работа выполнена на базе отделения реанимации и интенсивной терапии БУЗ ВО «Воронежская государственная клиническая больница скорой медицинской помощи № 1» в период с 2013 по 2016 год. Дизайн исследования: проспективное контролируемое исследование.

Критерии включения были определены в соответствии с клинико-лабораторными критериями сепсиса, утвержденными Surviving Sepsis Campaign (2012 г.), и предполагали наличие очага инфекции, признаков системной воспалительной реакции. Всего в исследование было включено 140 пациентов в возрасте от 20 до 60 лет ($44,0 \pm 12,1$), у которых при поступлении был диагностирован АС. Причиной абдоминального сепсиса являлись панкреонекроз, перфорация полых органов брюшной полости (прободные язвы ЖКТ), травматическое повреждение органов брюшной полости.

Группу I ($n = 70$) составили пациенты, в комплексное лечение которых этилметилгидроксипиридина сукцинат и глутамин не входили.

Группу II ($n = 70$) – пациенты, в комплексное лечение которых входили этилметилгидроксипиридина сукцинат и глутамин (в/в).

Исходно больные, включенные различные исследовательские группы, были сопоставимы по общей тяжести состояния и степени выраженности мультиорганной дисфункции. Регистрацию данных лабораторного исследования проводили в течение 25 сут после начала лечения (через 1, 5, 10, 15, 20 и 25 сут).

Продолжительность интенсивного лечения пациентов с тяжелым сепсисом в ОРИТ БУЗ ВО «ВГКБСМП № 1» составила в среднем ($M \pm \delta$) ($10,9 \pm 0,47$) суток (от 2 до 25 сут), продолжительность ИВЛ составила

($7,9 \pm 0,61$) суток (от 0 до 22 сут).

Оценка тяжести состояния пациентов проводилась по шкале APACHE II (15–20 баллов). В первые сутки поступления более 15 баллов имели 69 % пациентов. RANSON (5-6 баллов). Степень выраженности полиорганной недостаточности оценивалась по шкале SOFA. В первые сутки у 59,7 % степень полиорганной недостаточности оценивалась в 8 баллов и более. Оценка тяжести состояния и степени ПОН по шкалам в динамике оценивалась с момента поступления в ОРИТ до перевода в профильное отделение или летального исхода с периодичностью 5 сут. Тяжесть состояния пациентов в сравниваемых группах статистически значимо не отличалась.

Среднее количество санирующих операций у пациентов, вошедших в исследование, составило $78,6 \pm 5,4$ ($M \pm \sigma$). Количество санирующих операций в сравниваемых группах статистически значимо не отличались.

Лабораторные методы. Для оценки тяжести течения АС и эндотелиальной дисфункции определяли содержание альбумина, фибриногена, С-реактивного белка (СРБ) и TNF. Одномоментный забор венозной (подключичная вена) и артериальной крови (бедренная артерия) осуществляли в вакуумные пробирки Vacuette «R» (в объеме 3–5 мл). Содержание альбумина, СРБ и фибриногена определялось в сыворотке крови гомогенным ферментативным колориметрическим методом (биохимический анализатор «Cobas-Integra 400» фирмы «Roche», Швейцария). Норма альбумина – 34–48 г/л, СРБ – 0–5 мг/л, фибриногена – 2–4 г/л.

Содержание TNF определялось иммуноферментным методом, основанном на твердофазном «сэндвич»-анализе с применением моно- и поликлональных антител к TNF, использовалась тест система Microlab STAR ELISA, набором реагентов «Альфа-ФНО-ИФА-Бест». Нормальные значения 86–130 мкмоль/л.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программного пакета STATISTICA 8.0 (StatSoft, Inc. 2007). Достоверность различий выборочных совокупностей оценивали с использованием непараметрических критериев.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Использованный в настоящем исследовании комплексный многомерный анализ позволил выявить новые объективные данные, характеризующие течение АС при базовом лечении. Какие представители выявленных кластеров могут прогнозировать исход благоприятного или неблагоприятного исхода АС при таком лечении определялось с помощью дискриминантного анализа. Дискриминантный анализ показал, что среди всех претендентов предикторами летального исхода через 1 сутки лечения являются СРБ, фибриноген, альбумин и фактор некроза опухоли, определенные в артериальной крови пациентов. Остальные показатели таковыми не являлись ($p > 0,05$) (таблица 1).

Таблица 1 – Результаты определения статистически значимых предикторов с помощью дисперсионного анализа

Переменные	Параметры дискриминантного анализа			
	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove	p-level
АДс	0,00	0,99	0,43	0,52
АДд	0,00	0,95	2,95	0,09
ЧСС	0,00	0,97	1,59	0,21
SpO ₂	0,00	1,00	0,10	0,75
Лейкоциты	0,00	1,00	0,24	0,63
Фибриноген (а)	0,00	0,73	20,26	0,0000*
Фибриноген (в)	0,00	0,98	1,03	0,31
Альбумин (а)	0,00	0,80	14,18	0,0004*
Альбумин (в)	0,00	1,00	0,15	0,70
СРБ (а)	0,00	0,57	41,49	0,0000*
СРБ (в)	0,00	0,94	3,75	0,06
TNF (а)	0,00	0,83	11,17	0,0015*
TNF (в)	0,00	1,00	0,03	0,86
Примечание: * Статистически значимые предикторы неблагоприятного исхода.				

В динамике наблюдения установлено, что группы различались по содержанию фибриногена, альбумина, СРБ и фактор некроза опухоли в артериальной и венозной крови (таблица 2). Все это свидетельствовало о влиянии внутривенного введения этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамин на функциональные системы организма.

Существенно то, что при сравнении групп I и II отличалась структура их корреляционных связей. При этом через 1 сут после начала лечения статистически значимых различий выявлено не было, различия появлялись через 5 и 10 сут (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнение лабораторных показателей у пациентов группы I и II, *Me (QL-QU)*

Переменные	Группа и точка исследования		Уровень <i>p</i>
	I (n = 70)	II (n = 70)	
1 сут			
Фибриноген (а), г/л	6,3 (3,4–6,3)	5,17 (3,12–6,32)	< 0,001*
Фибриноген (в), г/л	4,5 (2,5–4,6)^	3,86 (2,63–4,65)^	> 0,1
Альбумин (а), г/л	30,27 (26,30–30,42)	33,6 (28,7–33,9)	> 0,1
Альбумин (в), г/л	26,2 (25,7–39,8)	28,35 (27,10–33,90)	> 0,1
СРБ (а), мг/л	235 (230–250)	220 (210–230)	> 0,1
СРБ (в), мг/л	200 (190–220)	188 (187–208)^	> 0,1
TNF (а), нг/мл	512,4 (496,5–513,8)	495,7 (489,7–504,2)	< 0,001*
TNF (в), нг/мл	583,3 (324,5–586,4)^	523,4 (320,4–550,3)^	< 0,001*
5 сут			
Фибриноген (а), г/л	4,7 (4,7–7,6)	3,80 (3,78–3,92)	< 0,001*
Фибриноген (в), г/л	3,3 (3,2–4,8)^	3,42 (3,40–3,5)^	> 0,1
Альбумин (а), г/л	27,64 (27,50–27,73)	34,3 (22,0–35,7)	> 0,1
Альбумин (в), г/л	25,3 (25,20–25,6)^	27,3 (25,7–30,9)	< 0,001*
СРБ (а), мг/л	247 (240–270)	221 (221–230)	> 0,1
СРБ (в), мг/л	210 (200–240)^	190 (185–210)^	< 0,001*
TNF (а), нг/мл	874,2 (494,2–881,5)	685,9 (684,60–687,4)	= 0,28 (М-У)
TNF (в), нг/мл	623,8 (621,60–625,3)^	610,7 (345,9–620,4)^	< 0,001*

Продолжение таблицы 2

Переменные	Группа и точка исследования		Уровень <i>p</i>
	I (n = 70)	I (n = 70)	
10 сут			
Фибриноген (а), г/л	8,3 (8,1–9,8)	4,62 (4,60–4,64)	< 0,001*
Фибриноген (в), г/л	5,7 (5,6–7,0)^	4,10 (4,09–4,15)^	< 0,001*
Альбумин (а), г/л	28,22 (28,10–28,4)	34,4 (18,7–37,8)	< 0,001*
Альбумин (в), г/л	24,5 (23,5–26,9)^	25,7 (25,60–25,9)^	> 0,1
СРБ (а), мг/л	239 (220–240)	210 (200–210)	< 0,001*
СРБ (в), мг/л	220 (200–240)^	187 (185–200)^	> 0,1
TNF (а), нг/мл	1173 (892–1203)	530,7 (530,60–533,7)	< 0,001*
TNF (в), нг/мл	836 (354,6–838,3)^	486,5 (484,70–489,2)^	< 0,001*
15 сут			
Фибриноген (а), г/л	10,4 (9,7–10,6)	5,30 (5,24–5,3)	< 0,025*
Фибриноген (в), г/л	7,4 (7,3–7,4)^	4,73 (4,70–4,78)	< 0,025*
Альбумин (а), г/л	26,44 (26,34–26,5)	30,7 (30,4–32,1)	< 0,025*
Альбумин (в), г/л	27,25 (27,09–27,3)^	21,8 (21,4–22,5)	> 0,1
СРБ (а), мг/л	180 (150–190)	110 (105–130)	> 0,1
СРБ (в), мг/л	150 (140–170)^	99 (90–110)	> 0,1
TNF (а), нг/мл	1135 (1127–1145)	423,1 (421,6–423,7)	< 0,025*
TNF (в), нг/мл	802,2 (796,9–824,5)^	383 (381,6–383,6)	< 0,025*
Примечания: 1. * – различия между группами статистически значимы при <i>p</i> < 0,05 (критерий Колмогорова – Смирнова, подтвержденный критерием Манна – Уитни); 2. ^ – различия в динамике между сроками исследования статистически значимы при <i>p</i> < 0,05 (критерий Вилкоксона). Преимущество отдавалось критерию Манна – Уитни (М-У). Различия считались статистически значимыми только при подтверждении альтернативной статистической гипотезы обеими критериями.			

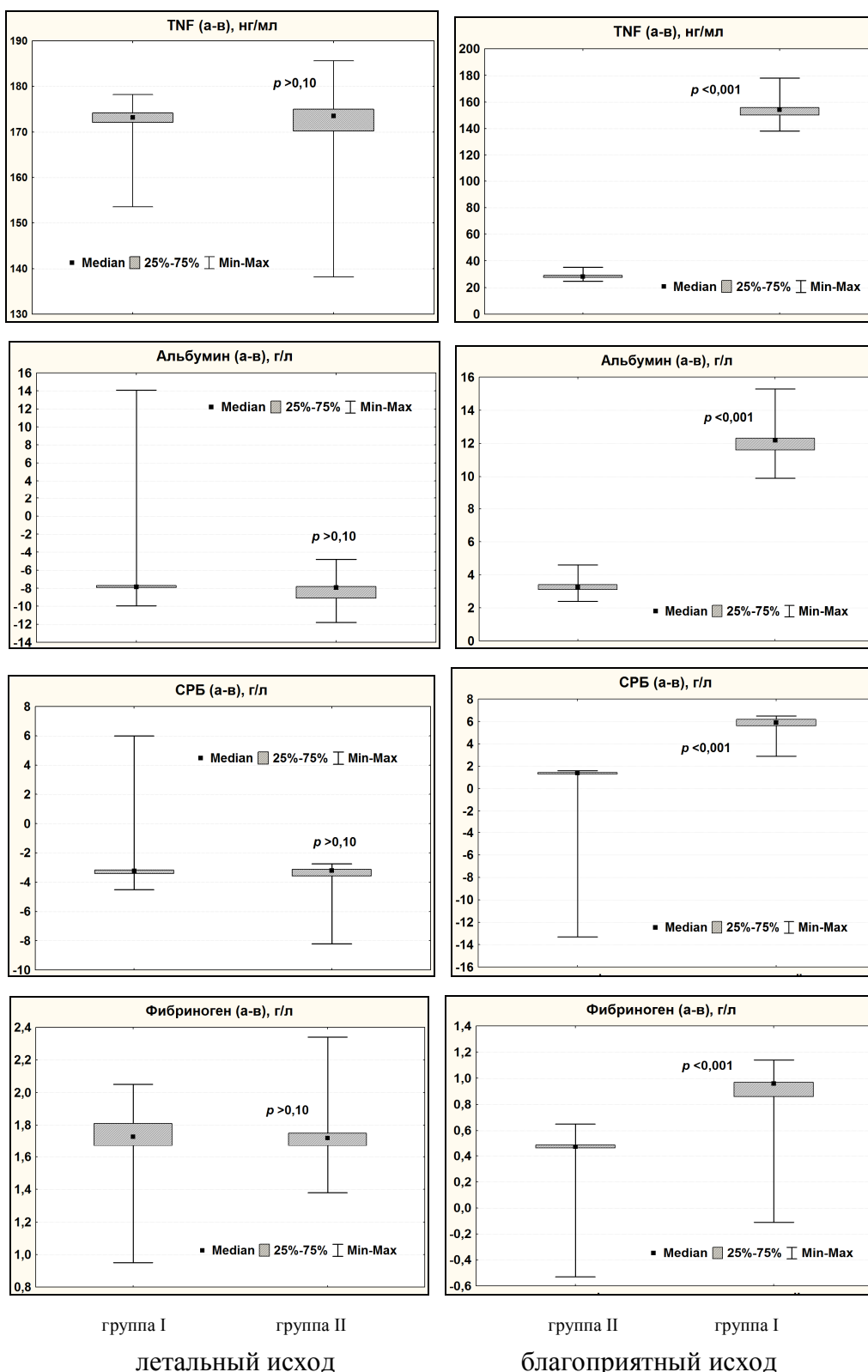
Таким образом, результаты корреляционного анализа также свидетельствовали в пользу влияния этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамината на изученные лабораторные показатели. Можно предположить, что включение в программу интенсивной терапии этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамината оказывало влияние на метаболические процессы, а в

результате приводило к снижению СРБ, фактора некроза опухоли, фибриногена и повышению уровня альбумина.

Следует отметить, что между группами отмечалась статистически значимая артериовенозная разница по изучаемым переменным. Через 1 сут – по фибриногену и TNF, через 5 сут – по фибриногену, СРБ и TNF, а через 10 сут – по всем переменным (таблица 3). Вполне вероятно, что это может быть связано с влиянием дополнительного лечения на соответствующие функциональные системы организма. Сравнения также проведены между пациентами группы I и II с летальным и благоприятным исходом (рисунок 1).

Таблица 3 – Сравнение показателей артериовенозной разницы изученных переменных у пациентов группы I и II, *Me (QL-QU)*

Переменные	Группы		Сравнение, уровень <i>p</i>
	I	II	
Через 1 сут			
Фибриноген (а-в)	1,67 (0,97–1,72)	0,53 (0,47–1,72)	0,002*
Альбумин (а-в)	-7,80 (-8,10–12,10)	2,90 (-7,80–3,30)	0,63
СРБ (а-в)	-3,09 (-3,21–5,80)	1,30 (-3,21–1,40)	0,48
TNF (а-в)	169,4 (155,1–174,2)	30,9 (28,2–173,1)	0,00002*
Через 5 сут			
Фибриноген (а-в)	1,49 (1,45–2,82)	0,38 (0,37–0,45)	0,0000*
Альбумин (а-в)	7,85 (-8,97–10,10)	2,40 (2,09–2,49)	0,12
СРБ (а-в)	8,40 (-5,80–9,44)	-0,82 (-1,45–0,70)	0,035*
TNF (а-в)	255,1 (148,7–261,9)	62,3 (61,8–64,2)	0,0000*
Через 10 сут			
Фибриноген (а-в)	2,49 (2,41–2,96)	0,52 (0,50–0,54)	0,0000*
Альбумин (а-в)	9,50 (-7,90–14,20)	2,59 (2,44–2,70)	0,0000*
СРБ (а-в)	9,30 (-6,70–10,30)	-1,80 (-1,82–1,80)	0,0000*
TNF (а-в)	365,1 (352,1–538,1)	44,5 (44,2–47,1)	0,0000*
Примечание. * – различия между группами статистически значимы при <i>p</i> < 0,05 (критерий Манна – Уитни и Колмогорова – Смирнова)			



Примечание. Различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни и Колмогорова – Смирнова)

Рисунок 1 – Сравнение показателей артерио-венозной разницы изученных переменных через 1 сут после поступления пациентов группы I и II с летальным и благоприятным исходами

У пациентов с летальным исходом группы I и II не различались по артерио-венозной разнице указанных переменных через 1 сут. При благоприятном исходе в группе II (с дополнительным лечением) была ниже разница по TNF, альбумину, СРБ и фибриногену (рисунок 1).

Таким образом, введение в схему лечения этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина у пациентов с тяжелым АС способствовало уменьшению артериовенозной разницы по TNF, альбумину, СРБ и фибриногену.

Системный статистический анализ с использованием парного и множественного сравнения изученных переменных (лабораторные показатели) пациентов группы I (лечение без использования этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина) и группы II (введение в схему лечения этих препаратов) показал, что при абдоминальном сепсисе через 1 сут после начала лечения выявлялись статистически значимые предикторы исходов (зависимая переменная). В группе I это – СРБ, фибриноген, альбумин и фактор некроза опухоли артериальной крови, а в группе II – альбумин артериальной и фактор некроза опухоли венозной крови. С помощью ROC-анализа установлены чувствительность и специфичность выявленных предикторов исхода, а также пороги отсечения значений переменных для летального и благоприятного исхода. Дискриминатный анализ позволил сформировать эффективные модели предсказания исхода критического состояния АС. По данным корреляционного анализа выявлено, что использование этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина через 5 и 10 сут после начала лечения статистически значимо изменяло структуру связей изученных показателей в сравниваемых группах. С помощью кластерного анализа и метода многомерного шкалирования были определены устойчивые кластеры переменных и влияние на эти кластеры схемы лечения.

Полученные на средних значениях предикторов обучающих выборках регрессионные модели функции выживания позволили прогнозировать исход лечения конкретных пациентов.

Сложные двух- и четырехкомпонентные регрессионные модели для цензурированных данных позволили существенно увеличить прогностическую

силу модели ($p = 0,0000$) (рисунок 2).

На этом примере наглядно демонстрируется более высокая прогностическая мощность многокомпонентных моделей. Например, по четырехкомпонентной модели через 10 сут после начала лечения доля выживших пациентов составит всего 5 %, а по двухкомпонентной – 20 % (рисунок 2).

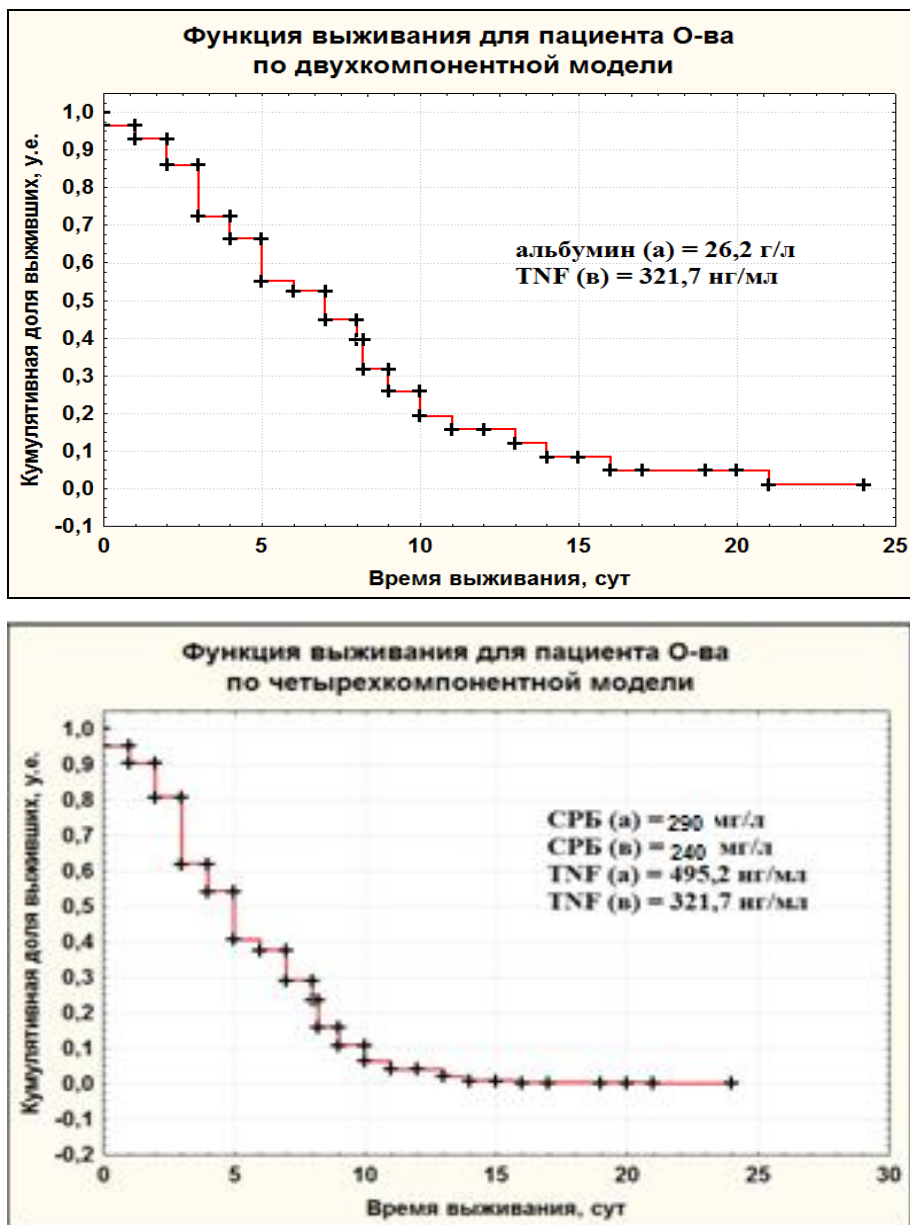


Рисунок 2 – Функции выживания при использовании двух- и четырехкомпонентной модели для пациента О-ва

На этом примере наглядно демонстрируется более высокая прогностическая мощность многокомпонентных моделей. Например, по четырехкомпонентной модели через 10 сут после начала лечения доля выживших пациентов составит всего 5 %, а по двухкомпонентной – 20 % (см. рис. 2).

В группе I из 70 пациентов умерло 43 (61,4 %). При дополнении базисного лечения сочетанным использованием этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамин за весь период наблюдения (25 сут) из 70 пациентов умерло 31 (44,3 %) (таблица 3). Сравнение групп с помощью критерия χ^2 не выявило статистически значимых различий ($p = 0,062$). Однако вычисление ОР (относительного риска) и ОШ (отношения шансов) показало наличие клинического эффекта дополнительного лечения (таблица 4).

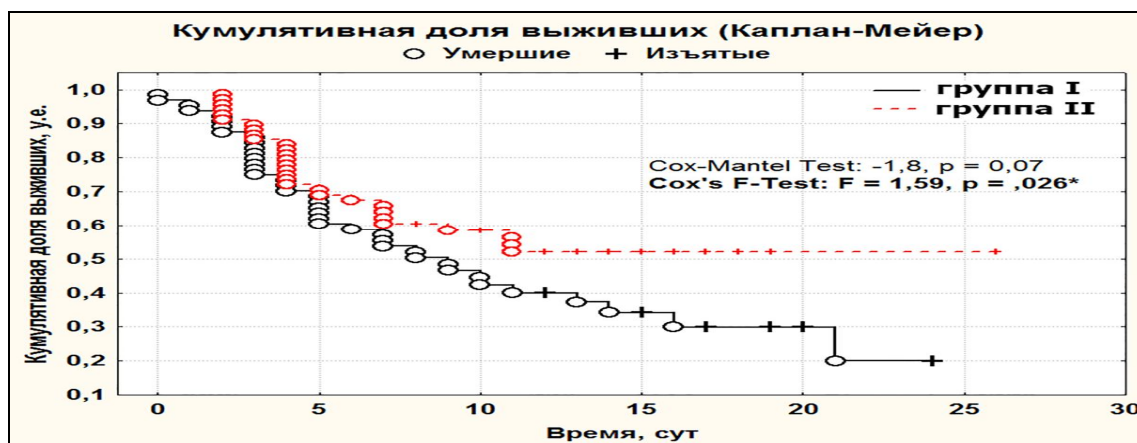
Таблица 4 – Четырехпольная таблица сопряженности для сравнения летальности у пациентов группы I и II

Группы	Исход		Результат сравнения
	выжило	умерло	
Группа II n = 70	39 (55,7%)	31 (44,3%)	$\chi^2 = 3,47; df = 1; p = 0,062$ ОШ: 2,00 (95 % ДИ = 1,02–3,9); $z = 2,0, p = 0,043^*$ ОР: 1,44 (95 % ДИ = 1,006–2,08); $z = 1,99, p = 0,047^*$
Группа I n = 70	27 (38,6%)	43 (61,4%)	
Примечание. * – различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий χ^2 и z), ДИ – 95% доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, ОР – относительный риск.			

Таким образом, исследование показало, что шансы благоприятного исхода у пациентов группы II (n = 70) с дополнительным лечением (этилметилгидроксипиридин сукцинат и глутамин) в 2,0 (1,02–3,9) раза выше, чем среди пациентов группы I (n = 70) без дополнительного лечения.

Для более детального анализа выживаемости в процессе наблюдения использован метод построения кривых Каплана – Мейера. Установлено, что включение в лечение этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамин

приводило к статистически значимому увеличению кумулятивной доли выживших пациентов по срокам. Кроме того, в отдаленном периоде пациенты с дополнительным лечением не умирали (рисунок 4).



Примечание. * – различия между группами и группами статистически значимы при $p < 0,05$ (F-критерий Кокса и критерий Кокса – Ментела).

Рисунок 3 – Сравнение кумулятивной доли пациентов с абдоминальным сепсисом, выживших в группе II (n = 70), группе I (n = 70)

Нами доказано, что между группой I и II существовали статистически значимые различия (рисунок 3).

Модель функции выживания позволила получить существенно отличающиеся графики функции выживания для условно заданных значений независимых переменных (дополнительное лечение – да или нет) (рисунок 4).

Согласно полученной модели, при лечении пациентов группы I через 5 сут в реанимационном отделении доля выживших составит 65 % от всех поступивших, а группе II – 80 %, разница 25,0 % (95 % ДИ: -0,8–30 %, $\chi^2 = 3,2$; $p = 0,07$). Через 10 сут – 40 % и 65 %, разница 25,0 % (95 % ДИ: 7,5–41 %, $\chi^2 = 7,8$; $p = 0,005$), через 15 сут – 35 % и 58 %, 23,0 % (95 % ДИ: 5,5–39,1 %, $\chi^2 = 6,5$; $p = 0,01$) соответственно. Это также доказывает наличие положительного эффекта препаратов инфузии этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина при АС.

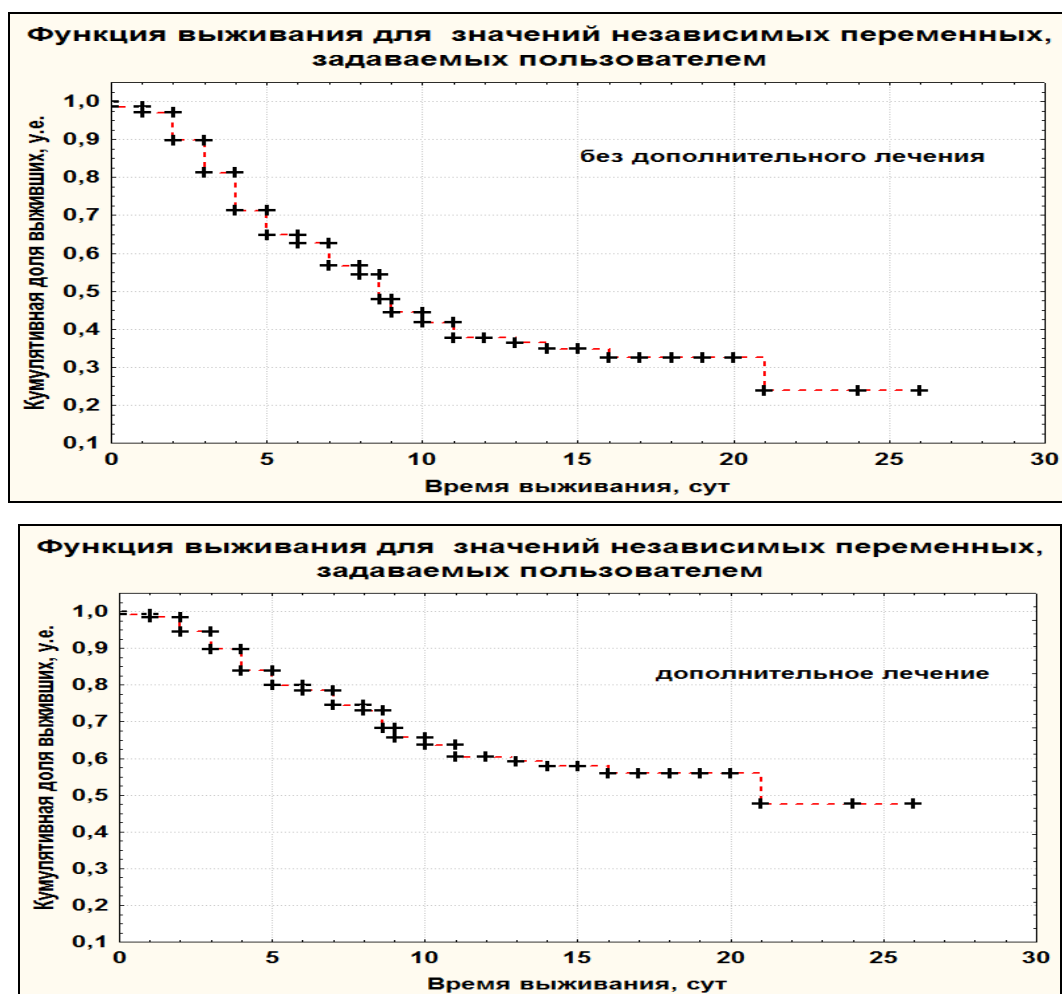


Рисунок 4 – Сравнение функции выживания для бинарных (дополнительное лечение – да или нет) независимых переменных полученной регрессионной модели

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о статистически значимом положительном эффекте инфузии этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамин на фоне базисного лечения абдоминального сепсиса. Анализ по Каплан – Мейеру показал наличие явных статистически значимых различий кривой выживаемости в группе I и II. Пара этилметилгидроксипиридина сукцинат и глутамин привлекательна триггерной трансмиссией: глутамин восполняет дефицит энергосубстрата, этилметилгидроксипиридина сукцинат повышает активность ключевых ферментов антиоксидантной защиты. Их суммарное действие – энергокореглирующее и антиоксидантное, препятствует развитию патогенетического каскада АС. С одной стороны, это дает возможность

избегать выраженных побочных действий, присущих препаратам с однозначным действием, с другой – определить эту пару, как именующую промоутормодуляторный тип действия и универсальную активность.

ВЫВОДЫ

1. Включение в программу интенсивной терапии пациентов с абдоминальным сепсисом этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина через 5, 10 и 15 суток после начала лечения статистически значимо изменяло содержание фибриногена, альбумина, С-реактивного белка и фактора некроза опухоли в артериальной и венозной крови, приводя к снижению концентрации С-реактивного белка, фибриногена, фактора некроза опухоли и росту концентрации альбумина.

2. Наибольшей прогностической силой определения исходов базового лечения, через 1 сутки, пациентов с абдоминальным сепсисом обладают С-реактивный белок, фибриноген, альбумин и фактор некроза опухоли, определенные в артериальной крови. По результатам ROC-анализа вероятность летального исхода статистически значимо выше, если у конкретного пациента с абдоминальным сепсисом в артериальной крови показатель С-реактивный белок > 98 мг/л, фибриноген $> 5,43$ г/л, альбумин $< 28,9$ г/л и фактор некроза опухоли $> 499,3$ нг/мл.

3. На основании выявленной зависимости между переменными "фибриноген", "альбумин", "С-реактивный белок", "фактор некроза опухоли" и временами жизни построены модели предсказания риска смерти от абдоминального сепсиса на ближайшие несколько дней. Наиболее сильными предикторами модели выживания являлись более низкие значения фибриногена, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли в артериальной и венозной крови, более высокие значения альбумина в артериальной и венозной крови. При значении С-реактивного белка в артериальной крови $= 190$ мг/л кумулятивная доля выживших через 5 сут составила 28 %, а при 110–99 %. При значении фактора некроза опухоли в артериальной крови $= 510$ нг/мл кумулятивная доля выживших через 5 сут составила 10 %, а при 460 нг/мл – 83 %.

4. Включение в лечение этилметилгидроксипиридина сукцината и

глутамина позволило улучшить результаты лечения пациентов с абдоминальным сепсисом, приводило к статистически значимому увеличению кумулятивной доли выживших пациентов, увеличению шанса благоприятного исхода в 2,0 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с тяжелым абдоминальным сепсисом рекомендуется проводить оценку С-реактивного белка, альбумина, фибриногена, фактора некроза опухоли по артериовенозной разнице концентрации данных показателей (подключичная вена, бедренная артерия).

2. В качестве дополнительных критериев определяющих большую вероятность летального исхода через 1 сутки следует рассматривать увеличение С-реактивного белка более 98 мг/л, повышение уровня фибриногена более 5,43 г/л, снижение альбумина менее 28,9 г/л и повышение концентрации фактора некроза опухоли более 499,3 нг/мл. Исходя из этого, проводимая терапия должна способствовать уменьшению концентрации С-реактивного белка, фактора некроза опухоли, фибриногена и увеличению альбумина.

3. С целью улучшения результатов лечения, целесообразно включение в протокол интенсивной терапии пациентов с абдоминальным сепсисом этилметилгидроксипиридина сукцината (1 000 мг) и глутамина (0,4 г/кг/сут). Глутамин восполняет дефицит энергосубстрата, этилметилгидроксипиридина сукцинат повышает активность ключевых ферментов антиоксидантной защиты. Их суммарное действие – энергокореглирующее и антиоксидантное, препятствует развитию патогенетического каскада абдоминального сепсиса.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Назаретьян, В. В.** Абдоминальный сепсис и биоэнергетика/ В.В. Назаретьян // **Сибирский медицинский журнал.** – Иркутск, 2015. – № 1. – С. 24–30.
2. **Назаретьян, В. В.** Метаболическая терапия абдоминального сепсиса / **В. В. Назаретьян, В. Н. Лукач, А. В. Куликов** // **Омский научный вестник.** – Омск, 2015. – № 2. – С. 110–112.
3. **Назаретьян, В. В.** Предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с абдоминальным сепсисом / **В. В. Назаретьян, В. Н. Лукач, А. В. Куликов** // **Анестезиология и реаниматология.** – 2016. – № 3. – С. 209–214.
4. **Назаретьян, В. В.** Эффективность сочетанного применения антиоксиданта и глутамина при абдоминальном сепсисе / **В. В. Назаретьян, В. Н. Лукач, А. В. Куликов** // **Общая реаниматология.** – 2017. – № 2. – С. 52–60.