

На правах рукописи

Наборщиков Денис Александрович

**КОРРЕКЦИЯ ОРГАННЫХ ДИСФУНКЦИЙ
ПРИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМАХ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Смагин Александр Анатольевич

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук
Шмаков Алексей Николаевич

(Новосибирский государственный медицинский университет, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета)

доктор медицинских наук, профессор
Морозов Виталий Валерьевич

(Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Центр новых медицинских технологий, старший научный сотрудник лаборатории стволовой клетки)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

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

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52)

Автореферат разослан «_____» _____ 2012г.

Ученый секретарь диссертационного совета

М. Н. Чеканов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Лечение острого панкреатита и его различных осложнений является сложной и актуальной проблемой. Панкреатит занимает третье место среди острых хирургических заболеваний органов брюшной полости и составляет около 12,5 % от всей ургентной патологии [Решетников Е.А., 2005]. В 15 % – 20 % случаев острый панкреатит носит деструктивный характер [Савельев и др., 2000, 2008]. Несмотря на совершенствование интенсивной терапии и методов хирургического лечения, общая летальность остаётся достаточно высокой. 70 % больных с острым панкреатитом – это лица активного трудоспособного возраста от 30 до 50 лет. Среди больных, перенесших панкреонекроз, у 73 % больных возникает стойкая утрата трудоспособности, что придает проблеме социально-экономическую значимость. Основной причиной летальности при остром деструктивном панкреатите является тяжелая эндогенная интоксикация. Ее неадекватная и несвоевременная коррекция лежит в основе развития полиорганной дисфункции и септических осложнений.

Острая почечная недостаточность (ОПН) – прогностически неблагоприятное осложнение при критических состояниях с летальностью свыше 50 % – 60 %. Принципиальная особенность больных с сепсисом заключается в том, что ОПН у них практически не встречается без других органных дисфункций. Заместительная почечная терапия (ЗПТ) – ключевое место в лечении ОПН. Параллельно эволюции ОПН в сторону тяжелых форм, ассоциированных с сепсисом и полиорганными дисфункциями, сформировалась концепция, рассматривающая острый диализ не только как «ренальное замещение», но как ренальную и «полиорганную поддержку» [Мухоедова Т.В., 2011]. Продолжительная или постоянная заместительная почечная терапия (ПЗПТ) более соответствует этим целям, так как лучше обеспечивает физиологический гомеостаз [Bestoso J.T. et al., 2010; Molitoris B.A., 2010; Ronco C., 2002]. Однако всё ещё существуют нерешённые вопросы, касающиеся критериев инициации ЗПТ (когда начинать: немедленно? через несколько часов? завтра?).

Изучение патогенетических механизмов органных поражений и поиск универсальных критериев, отражающих степень тяжести и прогноз развития синдрома эндогенной интоксикации, а также разработка новых, более эффективных программ экстракорпоральной детоксикации, остаётся актуальной научно-практической задачей анестезиологии и реаниматологии.

Цель исследования. Оптимизация интенсивной терапии у больных с тяжёлыми формами острого деструктивного панкреатита на основе использования продлённой заместительной почечной терапии.

Задачи исследования

1. Изучить изменения уровня свободной плазменной ДНК у пациентов с деструктивными формами острого панкреатита, в зависимости от методов лечения.

2. Оценить значимость и эффективность ПЗПТ в режиме высокообъёмной CVVHDF в коррекции эндотоксикоза в комплексном лечении пациентов с деструктивными формами острого панкреатита.

3. Провести сравнительную оценку различных методов коррекции органных дисфункций у пациентов с деструктивными формами острого панкреатита.

4. Провести анализ взаимосвязи динамики уровня свободной плазменной ДНК с рутинно используемыми показателями интоксикации.

Научная новизна. Установлено, что у больных с тяжёлыми формами острого деструктивного панкреатита количественное содержание свободной плазменной ДНК значительно превышает её показатели у здоровых людей. ПЗПТ, по сравнению с традиционной базисной терапией, у больных с тяжёлыми формами острого деструктивного панкреатита способствует сокращению сроков коррекции эндотоксикоза и снижению содержания свободной плазменной ДНК. Доказана недостаточная эффективность используемых методов коррекции органных дисфункций по сравнению с группой пациентов, которым вместе со стандартной терапией проводилась ПЗПТ в режиме высокообъёмной CVVHDF.

Практическая значимость работы. Применение ПЗПТ в режиме высокообъёмной CVVHDF в комплексном лечении пациентов с деструктивными формами острого панкреатита, в сравнении с традиционной базисной терапией, способствует сокращению сроков коррекции эндотоксикоза и снижению содержания свободной плазменной ДНК в среднем в 2 – 2,5 раза быстрее. Оптимизирован протокол комплексной интенсивной терапии больных с тяжёлыми формами острого деструктивного панкреатита, в котором патогенетически обоснована целесообразность применения ПЗПТ. На основании сравнительной клинической оценки доказана эффективность ПЗПТ в коррекции эндотоксикоза и полиорганной недостаточности. Интенсивная терапия с использованием ПЗПТ является компонентом профилактики

полиорганных дисфункций у больных с тяжёлыми формами острого деструктивного панкреатита. Включение ПЗПТ в комплексное лечение тяжёлых форм острого деструктивного панкреатита у больных хирургического профиля позволяет повышать качество проводимой интенсивной терапии и сократить летальность на 10 %.

Положения, выносимые на защиту

1. Уровень свободной плазменной ДНК подтверждает степень выраженности эндотоксикоза у пациентов с деструктивными формами острого панкреатита.

2. Проведение ПЗПТ в режиме высокообъёмной CVVHDF позволяет снизить уровень свободной плазменной ДНК и других показателей эндотоксикоза у больных с острыми формами деструктивного панкреатита.

3. ПЗПТ может рассматриваться как обязательный компонент интенсивной терапии больных с деструктивными формами острого панкреатита.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации доложены на X Международной конференции «Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии» (Новосибирск, 2011).

Внедрение результатов исследования в практическом здравоохранении. Результаты исследований внедрены в практику отделения реанимации и интенсивной терапии Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 2 (г. Новосибирск), используются в учебном процессе и научной работе кафедры анестезиологии и реаниматологии Новосибирского государственного медицинского университета.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 работ, из них 2 статьи – в научных рецензируемых журналах, рекомендуемых для публикаций основных результатов исследования.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 109 страницах, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержит 32 таблицы и 33 рисунка. Список использованной литературы включает 38 отечественных и 96 иностранных источников.

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Городской

клинической больницы скорой медицинской помощи № 2 (МБУЗ ГК БСМП № 2, г. Новосибирск) (протокол № 3 от 25.12.2010).

В проспективное исследование было включено 60 больных с острым деструктивным панкреатитом, находившихся на стационарном лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии МБУЗ ГК БСМП № 2 (г. Новосибирск), в возрасте от 20 до 83 лет (средний возраст $49,7 \pm 12,6$ лет). Среди обследованных больных было 43 мужчины (72 %) и 17 женщин (28 %). Средний возраст мужчин составил $47,8 \pm 14,3$ лет, женщин – $54,6 \pm 26$ лет. Критерии включения: наличие клинических и лабораторных признаков деструктивного панкреатита, наличие признаков тяжёлого сепсиса/септического шока, тяжесть состояния по шкале APACHE II, показатели оценки от 15 до 24 баллов. Критерии исключения: наличие злокачественных заболеваний, хроническая почечная, печеночная, сердечно-сосудистая недостаточности в стадии декомпенсации, проведение сеансов острого диализа у пациентов в группе контроля при развитии у них анурии.

Тяжесть состояния на момент поступления в ОРИТ оценивалась по шкале APACHE II, оценка тяжести полиорганной дисфункции у обследованных больных в течение всего срока пребывания проводилась по шкале SOFA.

Стратификация пациентов с тяжёлыми формами деструктивного панкреатита в ОРИТ на использование или не использование в лечении заместительной почечной терапии осуществлялась методом конвертов.

Дизайн исследования включал 3 этапа и представлен на рисунке 1.

В зависимости от характера проводимой интенсивной терапии, больные с деструктивными формами панкреатита были распределены на две группы: 1 группа (основная) – больные с деструктивными формами панкреатита, получающие стандартную интенсивную терапию, дополненную ПЗПТ в режиме высокообъёмной CVVHDF (30 человек); 2 группа (сравнения) – больные с деструктивными формами панкреатита, получающие стандартную терапию (30 человек).

Референтную группу составили 20 доноров-мужчин, обследованных в отделении переливания крови и признанных практически здоровыми. Возраст доноров колебался от 31 до 54 лет и составлял в среднем $42,4 \pm 2,1$ года.

Методика использования высокообъёмной CVVHDF у больных с деструктивными формами острого панкреатита. ПЗПТ в режиме высокообъёмной CVVHDF выполняли на специальном гемопротекторе «Prismaflex» («Gambro», Швеция). Для создания сосудистого доступа у

больных катетеризировалась v. femoralis по методу Сельдингера, с последующей имплантацией в сосуд двухпросветного перфузионного катетера (“GamCathCateters”, Германия).



Рис. 1. Дизайн исследования

При проведении гемодиализа использовали стандартные наборы: “PrismaSetST-150” (“Hospal”, Франция). Первые сеансы у больных в опытной группе начинались в течение первых суток поступления в ОРИТ и в дальнейшем повторялись в зависимости от клинической картины заболевания, параклинических данных и, при необходимости, хирургической тактики. Терапию проводили с замещением более 50 мл/кг/ч. В качестве замещающего раствора использовались стандартные стерильные пакетированные растворы «Primasol 2» или «Kalilactasol». Продолжительность процедуры составляла $22,8 \pm 12,1$ часов. Всего за время исследования выполнено 76 сеансов высокообъёмной CVVHDF. Учитывая тяжесть состояния и, зачастую, наличие источников нестабильного гемостаза, антикоагуляция производилась путем

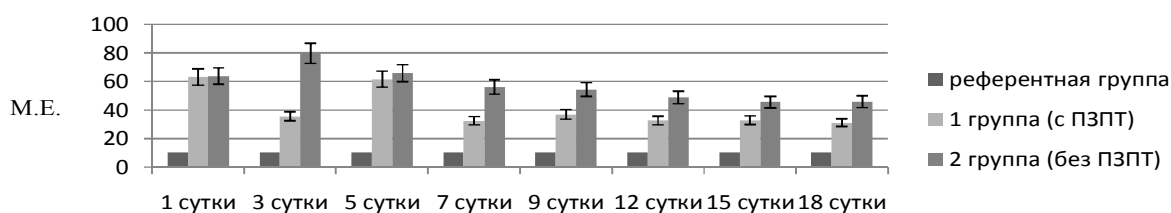
продленной инфузии гепарина в дозе 250-1000 ЕД в час под контролем количества тромбоцитов и АПТВ. При снижении уровня тромбоцитов ниже $100 \cdot 10^9/\text{л}$ или появлении кровотечения из любого источника антикоагуляция прекращалась до нормализации количества тромбоцитов или прекращения кровотечения.

Для оценки гемодинамических показателей использовали общепринятые методы исследования. Проводилось измерение артериального давления, центрального венозного давления, частоты сердечных сокращений. Оценка системы дыхания осуществлялась по определению газового и кислотно-основного состава крови, пульсоксиметрией и капнографией. Лабораторные обследования больных включали определение общих анализов крови и мочи, общего белка и его фракций, билирубина и его фракций, печеночных трансаминаз, сахара крови, мочевины и креатинина, К, Na, состояния системы гемостаза. Все методы исследования выполнялись по общепринятым методикам. Оценка ЛИИ проводилась по формуле Каль-Калифа. Количественное определение содержания свободной плазменной ДНК в сыворотке крови выполнялось при помощи спектрофотометрии в ультрафиолетовой области спектра после экстракции нуклеиновых кислот из исследуемого материала и их кислотного гидролиза до растворимых фрагментов (исследование уровня данных показателей проводилось в лаборатории молекулярной генетики Института цитологии и генетики СО РАН).

Методы статистического анализа. Полученный цифровой материал был обработан с помощью вариационно-статистических методов путем расчета средней арифметической (M), стандартного отклонения (σ). Различие показателей рассчитывалось методом разностной статистики по критерию Стьюдента и считалось достоверным при $p < 0,05$; при проверке статистической гипотезы о равенстве генеральных совокупностей для трёх и более групп проводился дисперсионный анализ, после того, как нулевая гипотеза о равенстве всех средних отвергалась (при $\alpha = 0,05$), использовался критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Во всех случаях, когда нормальное распределение вызывало сомнение, использовался непараметрический критерий, как менее чувствительный, для исключения ошибок II рода (ранговый корреляционный анализ по Спирмену). Расчёты проводились с использованием программы статистической обработки информации "BIOSTAT 1".

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика уровня свободной плазменной ДНК (М.Е.) на фоне проводимой терапии в выделенных группах больных. По результатам собственных исследований уровень свободной плазменной ДНК при поступлении в ОРИТ у больных с тяжёлыми формами деструктивного панкреатита наблюдался достоверно выше значений референтной группы в 6,0 раз ($p < 0,05$). Сравнивая результаты исследования с референтной группой, установили, что уровень свободной ДНК в 1 группе на фоне проводимой терапии с применением высокообъёмной CVVHDF волнообразно снижался до 7 суток, но учитывая тяжесть патологии, в дальнейшем сохранялся повышенным в 3 раза. Во 2 группе (без ПЗПТ) снижение уровня плазменной ДНК после значительного повышения к третьим суткам происходило очень медленно и к 18-м суткам оставалось повышенным в 4,5 раза (рис.2).



Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями

Рис. 2. Динамика уровня свободной ДНК на фоне проводимой терапии

Анализируя содержание свободной плазменной ДНК в обеих группах у выживших пациентов и больных с летальным исходом, отметили достоверное увеличение её содержания у умерших в обеих группах (табл.1).

В ряде случаев сеансы ПЗПТ сами по себе могут несколько увеличить концентрацию плазменной ДНК, однако уже через 30 мин после окончания процедуры это временное увеличение нивелируется [Moreira V. et al., 2006]. Поскольку клиренс ДНК осуществляется преимущественно печенью и почками, эффект ПЗПТ может быть связан с нормализацией функции этих органов [Gauthier V. et al., 1996]. Это подтверждается сравнительной динамикой в группах уровня общего билирубина, печёночных аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), фибриногена, лактата, мочевины, креатинина, а также ЛИИ, pH крови, амилазы и оценкой SOFA.

Уровень свободной плазменной ДНК в группах у умерших и выживших больных

Период	1 группа (с ПЗПТ)		2 группа (без ПЗПТ)	
	умершие	выжившие	умершие	выжившие
1-е сутки	92,4 ± 19,5	54,9 ± 21,9*	95,7 ± 27,2	50,1 ± 19,7*
5-е сутки	105,4 ± 32,8	51,6 ± 17,7*	94,8 ± 7,1	58,5 ± 12,3*
9-е сутки	79,8 ± 25,7	27,4 ± 7,6*	74,8 ± 8,9	47,4 ± 13* [#]

Примечания: * – статистически значимое различие от умерших в данной группе на данном этапе ($p < 0,05$); [#] – отличие от выживших в 1 группе на данном этапе ($p < 0,05$).

Динамика уровня общего билирубина (мкмоль/л) на фоне проводимой терапии в выделенных группах больных. Уровень общего билирубина в обеих группах при поступлении превышал нормальные значения более чем в 1,5 раза. На фоне лечения с использованием ПЗПТ в 1 группе его показатели приходили к нормальным значениям к 3-м суткам, а во 2 группе (без ПЗПТ) только к 5-м суткам (рис. 3).

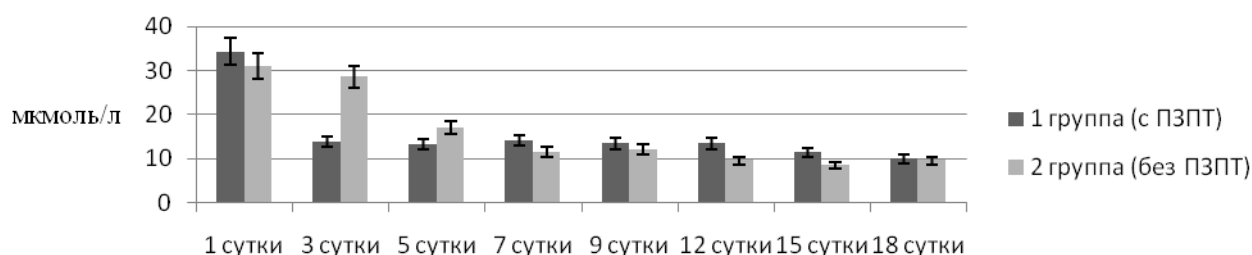


Рис. 3. Динамика уровня общего билирубина в крови на фоне проводимой терапии

Динамика уровня АЛТ (U/л) на фоне проводимой терапии в выделенных группах больных. Уровень АЛТ в обеих группах при поступлении превышал норму почти в 2 раза (рис. 4).

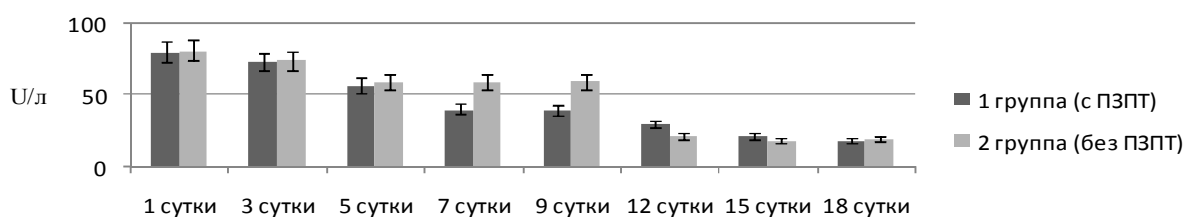


Рис. 4. Динамика уровня АЛТ на фоне проводимой терапии

В 1 группе (с ПЗПТ) к 7-м суткам он приходил к нормальным значениям. Во 2 группе (без ПЗПТ) к 7-м суткам превышение нормы было почти в 1,5 раза, а возвращение к нормальным значениям происходило только к 12-м суткам.

Динамика уровня АСТ (U/л) на фоне проводимой терапии в выделенных группах больных. Уровень АСТ, также как и уровень АЛТ, в выделенных группах при поступлении превышал нормальные показатели практически в 2 раза. Нормализация АСТ на фоне лечения с ПЗПТ в 1 группе происходила к 12-м суткам, а во 2-группе (без ПЗПТ) лишь к 15-м (рис. 5).

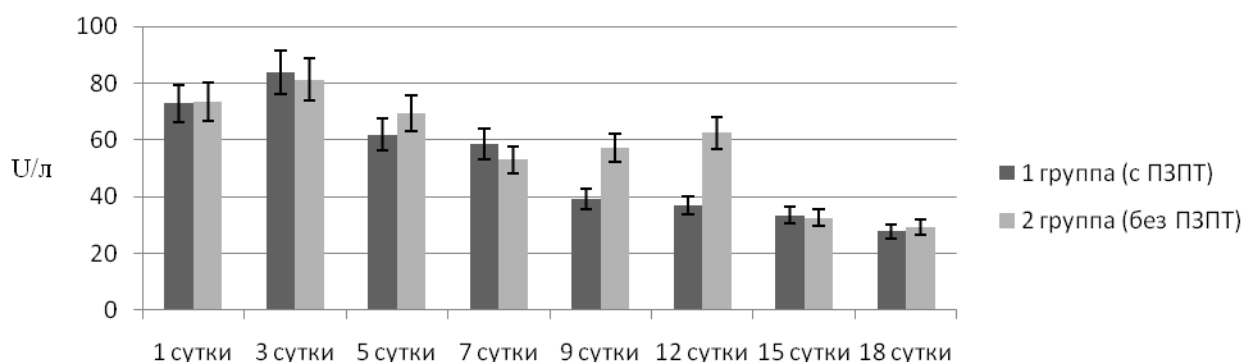


Рис. 5. Динамика уровня АСТ на фоне проводимой терапии

Динамика уровня фибриногена (г/л) на фоне проводимой терапии в выделенных группах больных. Уровень фибриногена в обеих группах исходно превышал норму в 1,25 раза. К 7-м суткам превышение в 1 группе (с ПЗПТ) было в 1,1 раза, а во 2 группе (без ПЗПТ) в 2 раза. Нормализация показателя в 1 группе (с ПЗПТ) произошла к 9-м суткам, а во 2 группе (без ПЗПТ) к 15-м (рис. 6).

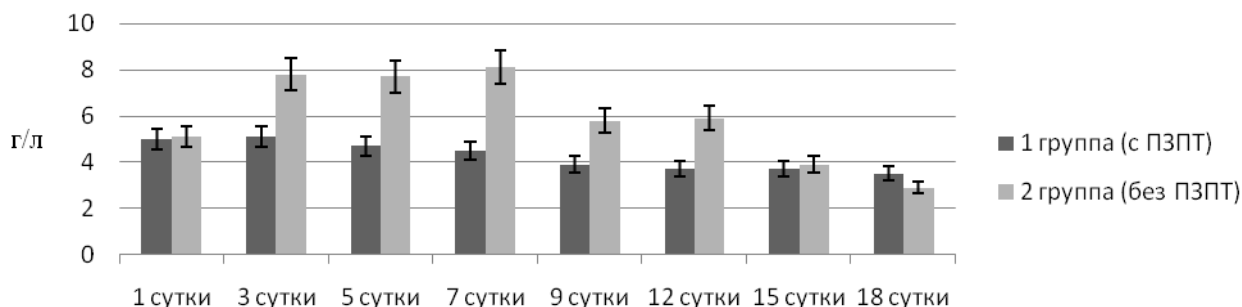


Рис. 6. Динамика фибриногена на фоне проводимой терапии

Динамика уровня лактата (ммоль/л) на фоне проводимой терапии в

выделенных группах больных. Уровень лактата в обеих группах исходно превышал норму в 2,3 раза. В процессе лечения в 1 группе (с ПЗПТ) лактат приходил к норме к 7-м суткам, а во 2 группе (без ПЗПТ) к этому времени сохранялось превышение нормальных показателей в 1,2 раза. Нормализация уровня лактата во 2 группе (без ПЗПТ) зафиксирована только к 18-м суткам (рис. 7).

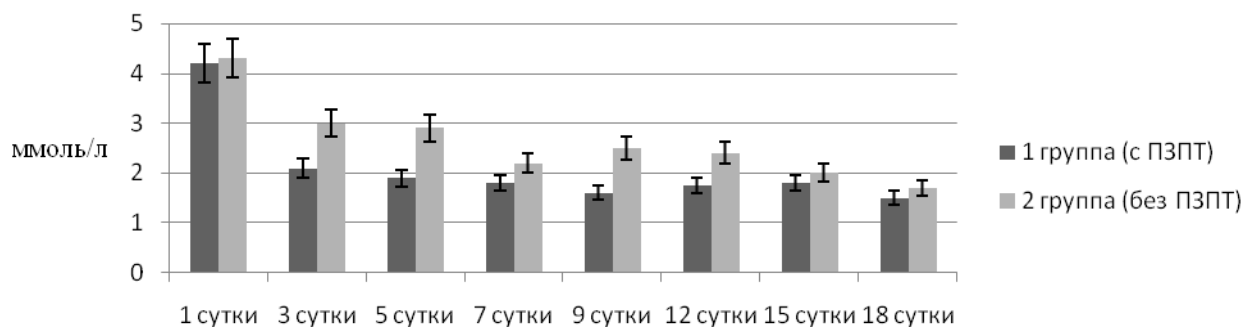


Рис. 7. Динамика уровня лактата крови на фоне проводимой терапии

Динамика уровня мочевины (ммоль/л) на фоне проводимой терапии в выделенных группах больных. При поступлении в ОРИТ мочевины оказалась повышена в обеих группах до 1,4 раза. В 1 группе (с ПЗПТ) к 7-м суткам превышение было в 1,3 раза, во 2 (без ПЗПТ) – в 1,6 раза (рис. 8).

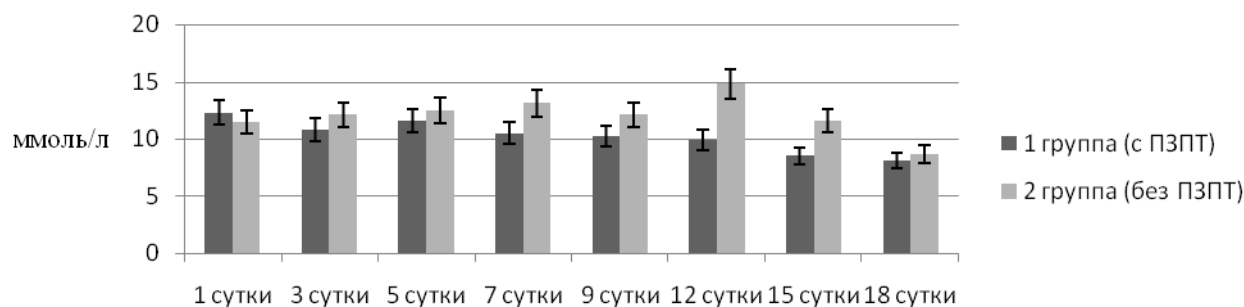


Рис. 8. Динамика уровня мочевины на фоне проводимой терапии

Снижение уровня мочевины в крови пациентов 1 группы (с ПЗПТ) до нормальных цифр происходило только к 15-м суткам, а 2 группе (без ПЗПТ) – к 18-м суткам сохранялось повышение данного показателя в 1,1 раза.

Динамика уровня креатинина (ммоль/л) на фоне проводимой терапии в выделенных группах больных. Уровень креатинина у пациентов обеих групп при поступлении превышал норму до 1,7 раз. У пациентов 1 группы (с ПЗПТ) к 7-м суткам зафиксировано превышение нормы в 1,1 раза, а

во 2 группе (без ПЗПТ) в 1,4 раза. В 1 группе (с ПЗПТ) нормализация креатинина происходила к 9-м суткам, а у пациентов 2 группы (без ПЗПТ) лишь к 15-м суткам (рис. 9).

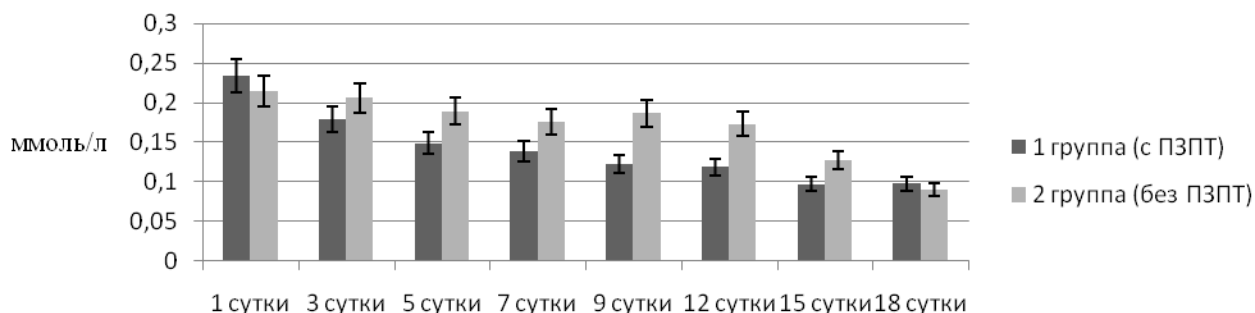


Рис. 9. Динамика уровня креатинина крови на фоне проводимой терапии

Динамика показателей уровня интоксикации и органной дисфункции (ЛИИ, амилаза, балльная оценка SOFA) в выделенных группах больных. Динамика ЛИИ (У.Е.) у больных с деструктивными формами острого панкреатита в выделенных группах была следующей. В 1 группе (с ПЗПТ) уровень ЛИИ определялся в 14,8 раза выше относительно значений референтной группы (рис. 10).

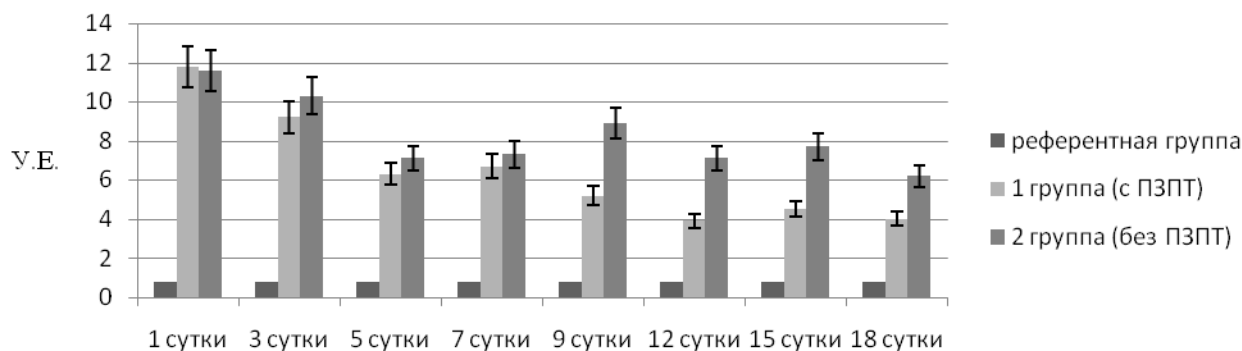


Рис. 10. Динамика показателя ЛИИ на фоне проводимой терапии

На фоне интенсивной терапии с применением ПЗПТ в режиме высокообъёмной CVVHDF на 3-и сутки превышение ЛИИ относительно референтной группы было в 11,5 раза, к 7-м суткам – в 8,4 раза, а затем наблюдалось снижение данного показателя к 18-м суткам, но, учитывая тяжесть патологии, он оставался повышенным в 5 раз. Во 2 группе больных (без ПЗПТ) уровень ЛИИ определялся выше средних значений референтной группы в 14,9 раза, к 3-м суткам показатели не изменились, к 7-м суткам превышение

относительно референтной группы было в 9,1 раза, а к 18-м суткам уровень данного показателя оставался повышенным в 7,8 раза.

Исходный уровень амилазы (U/л) в обеих группах был повышен почти в 4,5 раза. В 1 группе (с ПЗПТ) к 5-м суткам отмечена нормализация данного показателя, тогда как во 2 группе (без ПЗПТ) превышение нормы зафиксировано в 3,5 раза. Нормализация показателя во 2 группе (без ПЗПТ) произошла к 9-м суткам (рис. 11).

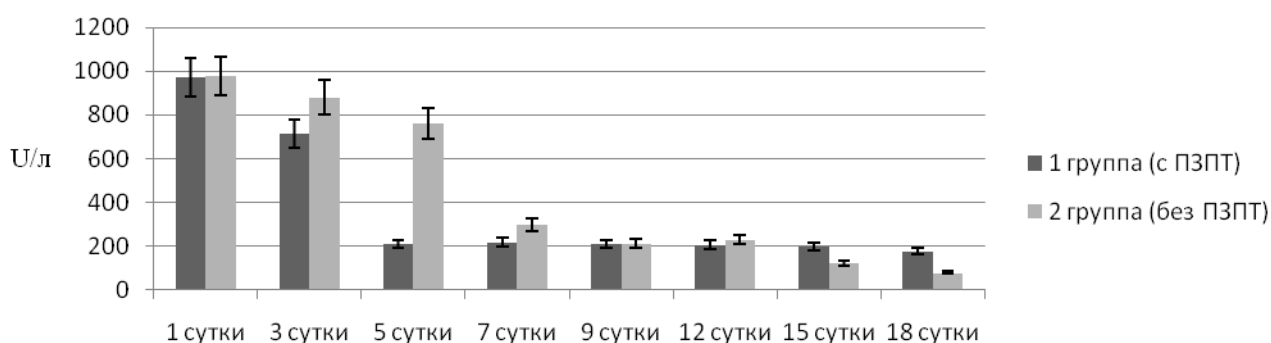


Рис. 11. Динамика уровня амилазы крови на фоне проводимой терапии

Отслеживая динамику уровня ПОН по шкале SOFA, следует отметить, что при одинаковых баллах в обеих группах на момент поступления в ОРИТ в 1 группе (с ПЗПТ) к 3-м суткам отмечено снижение балльной оценки в 1,1 раза, к 7-м суткам – в 1,5 раза и к 18-м суткам – в 2,7 раза (рис. 12).

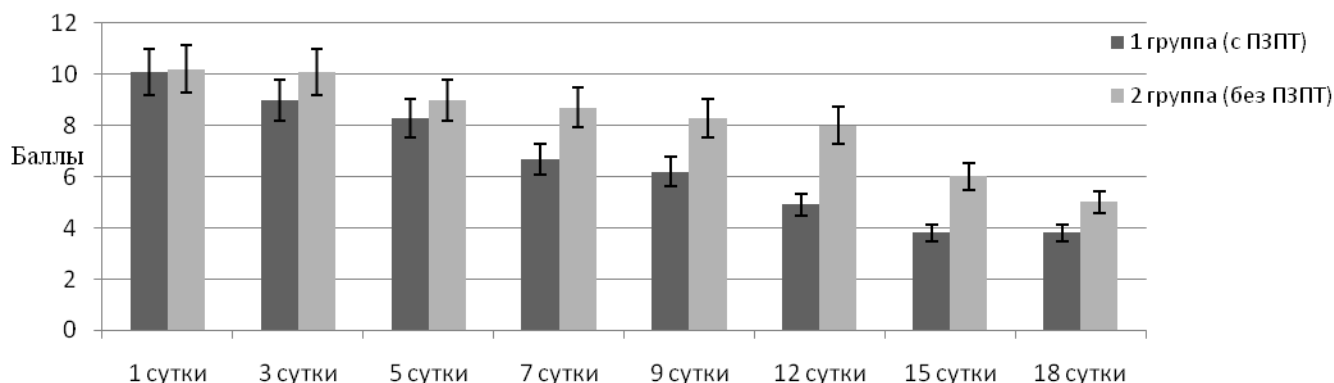


Рис. 12. Динамика тяжести полиорганной дисфункции по шкале SOFA

Во 2 группе (без ПЗПТ) к 3-м суткам изменений в балльной оценке по SOFA не произошло, к 7-м суткам этот показатель снизился лишь в 1,2 раза, а к 18-м суткам только в 2 раза.

Проведён корреляционный анализ динамики уровня свободной плазменной ДНК и показателей общего билирубина, АЛТ, АСТ, фибриногена,

лактата, мочевины, креатинина, ЛИИ, амилазы и оценкой SOFA в 1 группе (табл. 2).

Таблица 2

Корреляционный анализ динамики свободной плазменной ДНК с остальными исследуемыми показателями в 1 группе

Сравниваемые показатели	1 сутки	5 сутки	9 сутки	12 сутки
Общий билирубин	$r = 0,166$ ($P = 0,377$)	$r = 0,678$ ($P = 0,001$)	$r = 0,784$ ($P = 0,001$)	$r = 0,915$ ($P = 0,001$)
АЛТ	$r = 0,099$ ($P = 0,601$)	$r = 0,679$ ($P = 0,001$)	$r = 0,888$ ($P = 0,001$)	$r = 0,964$ ($P = 0,001$)
АСТ	$r = 0,183$ ($P = 0,331$)	$r = 0,754$ ($P = 0,001$)	$r = 0,874$ ($P = 0,001$)	$r = 0,964$ ($P = 0,001$)
Фибриноген	$r = 0,882$ ($P = 0,028$)	$r = 0,842$ ($P = 0,001$)	$r = 0,953$ ($P = 0,001$)	$r = 0,979$ ($P = 0,001$)
Лактат	$r = 0,497$ ($P = 0,006$)	$r = 0,570$ ($P = 0,001$)	$r = 0,524$ ($P = 0,003$)	$r = 0,952$ ($P = 0,001$)
Мочевина	$r = 0,437$ ($P = 0,016$)	$r = 0,703$ ($P = 0,001$)	$r = 0,916$ ($P = 0,001$)	$r = 1,000$ ($P = 0,001$)
Креатинин	$r = -0,109$ ($P = 0,564$)	$r = 0,360$ ($P = 0,051$)	$r = 0,656$ ($P = 0,001$)	$r = 0,964$ ($P = 0,001$)
ЛИИ	$r = 0,581$ ($P = 0,001$)	$r = 0,620$ ($P = 0,001$)	$r = 0,835$ ($P = 0,001$)	$r = 0,988$ ($P = 0,001$)
Амилаза	$r = 0,025$ ($P = 0,695$)	$r = 0,505$ ($P = 0,005$)	$r = 0,716$ ($P = 0,001$)	$r = 0,964$ ($P = 0,001$)
SOFA	$r = 0,418$ ($P = 0,022$)	$r = 0,571$ ($P = 0,001$)	$r = 0,785$ ($P = 0,001$)	$r = 0,997$ ($P = 0,001$)

Проведён корреляционный анализ динамики уровня свободной плазменной ДНК и показателей общего билирубина, АЛТ, АСТ, фибриногена, лактата, мочевины, креатинина, ЛИИ, амилазы и оценкой SOFA во 2 группе (табл. 3).

Таблица 3

Корреляционный анализ динамики свободной плазменной ДНК с остальными исследуемыми показателями во 2 группе

Сравниваемые показатели	1 сутки	5 сутки	9 сутки	12 сутки
1	2	3	4	5
Общий билирубин	$r = 0,400$ ($P = 0,029$)	$r = 0,655$ ($P = 0,001$)	$r = 0,929$ ($P = 0,001$)	$r = 0,925$ ($P = 0,001$)
АЛТ	$r = 0,026$ ($P = 0,892$)	$r = 0,793$ ($P = 0,001$)	$r = 0,919$ ($P = 0,001$)	$r = 0,988$ ($P = 0,001$)

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5
АСТ	$r = -0,001$ ($P = 0,996$)	$r = 0,676$ ($P = 0,001$)	$r = 0,952$ ($P = 0,001$)	$r = 0,964$ ($P = 0,001$)
Фибриноген	$r = 0,929$ ($P = 0,001$)	$r = 0,935$ ($P = 0,001$)	$r = 0,999$ ($P = 0,001$)	$r = 0,988$ ($P = 0,001$)
Лактат	$r = 0,505$ ($P = 0,005$)	$r = 0,540$ ($P = 0,002$)	$r = 0,656$ ($P = 0,001$)	$r = 0,694$ ($P = 0,001$)
Мочевина	$r = 0,660$ ($P = 0,001$)	$r = 0,768$ ($P = 0,001$)	$r = 0,952$ ($P = 0,001$)	$r = 0,988$ ($P = 0,001$)
Креатинин	$r = 0,401$ ($P = 0,029$)	$r = 0,528$ ($P = 0,003$)	$r = 0,837$ ($P = 0,001$)	$r = 0,986$ ($P = 0,001$)
ЛИИ	$r = 0,761$ ($P = 0,001$)	$r = 0,439$ ($P = 0,016$)	$r = 0,995$ ($P = 0,001$)	$r = 0,988$ ($P = 0,001$)
Амилаза	$r = 0,271$ ($P = 0,147$)	$r = 0,551$ ($P = 0,002$)	$r = 0,825$ ($P = 0,001$)	$r = 0,988$ ($P = 0,001$)
SOFA	$r = 0,683$ ($P = 0,001$)	$r = 0,755$ ($P = 0,001$)	$r = 0,881$ ($P = 0,001$)	$r = 0,988$ ($P = 0,001$)

Применение методики ПЗПТ не изменяет активность только аминотрансфераз. CVVHDF на время отклоняет события от какого-то естественного хода, и общность связей в этих парах снижается, но после 12-х суток всё возвращается к естественной корреляции. Таким образом, существует общий фактор взаимодействия для всех исследуемых показателей (исключая аминотрансферазы). ДНК из них – наиболее стойкий и инерционный показатель. ПЗПТ делала показатели менее зависимыми от общего фактора.

Свободная плазменная ДНК подтвердила своё диагностическое значение. Для рутинной диагностики можно использовать любые из перечисленных показателей, за исключением АЛТ и АСТ, но, учитывая медленно нарастающую силу корреляционных связей, наиболее надёжным, ранним, стойким является ДНК (табл. 2, табл. 3).

В таблице 4 представлены результаты лечения в обеих группах.

Таблица 4

Сравнительная характеристика результатов лечения

Основные показатели	1-я группа (с ПЗПТ)	2-я группа (без ПЗПТ)
Пролечено	30	30
Умерло	6	9
Общий койко-день	511	426
Средний койко-день	$17 \pm 11,7$	$14,2 \pm 13,5$
Летальность в группе	20 %	30 %

Весь комплекс проводимых мероприятий в группе с применением технологий ПЗПТ позволил снизить летальность на 10 % по сравнению с группой, где лечение ПЗПТ не проводилось.

ВЫВОДЫ

1. При изучении уровня свободной плазменной ДНК у пациентов с тяжёлыми формами острого деструктивного панкреатита установлено, что при стандартных методах лечения уровень ДНК на 3-и сутки повышался до 79,6 МЕ, а на фоне проведения ПЗПТ достоверно снижался до 35,6 МЕ.

2. В результате проведённого исследования выявлена эффективность ПЗПТ в режиме CVVHDF, позволяющая снизить явления эндотоксикоза к 3-м суткам.

3. Проведение ПЗПТ позволило добиться снижения летальности на 10 % в группе исследования по сравнению с группой контроля.

4. Уровень плазменной ДНК характеризовался длительным повышением, что позволяет считать её информативным критерием в оценке степени тяжести эндотоксикоза пациентов с тяжёлыми деструктивными формами острого панкреатита, что в сочетании с рутинными методами существенно повышает качество диагностики данной формы заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплекс интенсивной терапии больных тяжёлыми деструктивными формами острого панкреатита целесообразно включение ПЗПТ как можно раньше с момента поступления пациента в ОРИТ (желательно с первых суток).

2. При увеличении концентрации свободной плазменной ДНК у пациентов с тяжёлыми формами острого деструктивного панкреатита свыше 50 МЕ рекомендовано проведение ПЗПТ.

3. ПЗПТ у пациентов с тяжёлыми деструктивными формами острого панкреатита целесообразно проводить в режиме высокообъёмной CVVHDF, минимальной длительностью 8 часов.

4. Противопоказанием к проведению высокообъёмной CVVHDF у пациентов с тяжёлыми формами острого панкреатита является неостановленное профузное кровотечение и не санированный хирургический очаг (однако, в этом случае возможно проведение ПЗПТ в качестве подготовки к хирургическому вмешательству).

5. Предлагаем использовать показатель свободной плазменной ДНК у пациентов с деструктивными формами острого панкреатита свыше 90 МЕ как прогностически неблагоприятный фактор течения заболевания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Уманец И.Ю., **Наборщиков Д.А.**, Смагин А.А., Демура А.Ю. Заместительная почечная терапия в лечении тяжелого деструктивного панкреатита // **Бюллетень ВСНЦ СО РАМН**. 2011. № 3 (79). С.120-123, автора – 0,13 п.л.
2. **Наборщиков Д.А.**, Смагин А.А., Хабаров Д.В., Демура А.Ю., Кочеткова М.В. Заместительная почечная терапия в лечении сепсиса // **Современные проблемы науки и образования**. 2012. № 2. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/102-r5711>. 8 с, автора – 0,20 п.л.
3. Смагин А.А., **Наборщиков Д.А.**, Стрельцова Е.И., Верещагин Е.И., Демура А.Ю. Коррекция органных дисфункций при деструктивных формах острого панкреатита // **Международный журнал экспериментального образования**. 2012. № 8. Режим доступа: <http://www.rae.ru>. 5 с, автора – 0,13 п.л.
4. Смагин А.А., **Наборщиков Д.А.** Заместительная почечная терапия на аппарате «Prizmaflex» в лечении гнойно-септических заболеваний в хирургии // **Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии : материалы X международной конференции**. Новосибирск, 2011. С.272-274, автора – 0,06 п.л.
5. Демура А.Ю., **Наборщиков Д.А.**, Хабаров Д.В., Смагин А.А. Применение заместительной почечной терапии при гнойно-септической патологии // **Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови: материалы VIII международной конференции**. Москва, 2012. С.83, автора – 0,04 п.л.
6. **Наборщиков Д. А.**, Крючков А. Л., Щекотихина Л. А., Иванцов М. Е. Принципы интенсивной терапии септического шока // **Современные технологии в анестезиологии и реаниматологии : материалы региональной научно-практической конференции**. Новосибирск, 1999. С.66-67, автора – 0,06 п.л.
7. **Наборщиков Д. А.**, Смагин А.А., Уманец И.Ю., Демура А.Ю. Применение заместительной почечной терапии в комплексном лечении тяжёлого деструктивного панкреатита, осложнённого септическим шоком // **Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии : пусковые факторы критических состояний : материалы IX межрегиональной научно-практической конференции**. Новосибирск, 2012. С.271-274, автора – 0,13 п.л.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	аланиновая трансаминаза
АСТ	аспарагиновая трансаминаза
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗПТ	заместительная почечная терапия
ЛИИ	лейкоцитарный индекс интоксикации
ОПН	острая почечная недостаточность
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ПЗПТ	продлённая заместительная почечная терапия
ПОН	полиорганная недостаточность
APACHE II	(Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) –шкала оценки острых и хронических функциональных изменений
CVVHDF	(continuous veno-venous hemodiafiltration) – продлённая вено-венозная гемодиофильтрация