

*На правах рукописи*

**Стушков Олег Эдуардович**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ  
ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА  
НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ  
МЕМБРАННОЙ ДЕЗИНТОКСИКАЦИИ**

**14.01.20 – анестезиология и реаниматология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

11 ДЕК 2014



**005556516**

**Воронеж - 2014**

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long vertical stroke extending upwards.

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Лаврентьев Анатолий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

Сумин Сергей Александрович – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии факультета последипломного образования, заведующий

Шевцова Ольга Михайловна – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1», отделение гравитационной хирургии крови, заведующая

**Ведущая организация:**

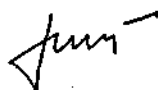
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 24 12 2014 года в 10<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 208.009.01 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте академии по адресу: <http://www.vsmaburdenko.ru>

Автореферат разослан 24 11 2014 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
Глухов Александр Анатольевич



## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Острый деструктивный панкреатит в настоящее время занимает социально значимые позиции в структуре современной соматической патологии (Ивашкин В.Т., 2011; Денисов И.Н., Шевченко Ю.Л., 2003; Григорьев П.Я., 2012; Губергриц Н.Б., 2012). Сохраняющаяся негативной статистика медико-социальных показателей данного заболевания с высокой степенью вероятности обусловлена недостаточной эффективностью применяемых для его лечения программ комплексной интенсивной терапии. Путем анализа теоретических и эмпирических данных следует предположить, что недостаточная эффективность комплексного лечения панкреонекроза во многом обусловлена некоторым несовершенством входящих в его состав программ дезинтоксикации (с учетом того, что эндотоксикоз является одним из главных компонентов патогенеза данного заболевания) (Костюченко А.Л., 2011; Зильбер А.П., 1995). Выявленное несовершенство, по-видимому, заключается в неадаптированности формата применения методов дезинтоксикационной терапии к профилю функционально-метаболических нарушений, специфичных для тяжелых поражений поджелудочной железы. В свою очередь, рассматриваемая неадаптированность заключается либо в недостаточной дезинтоксикационной мощности традиционных методов при их применении в допустимом объеме (например, в случае энтеросорбции или ультрафиолетового облучения крови), либо в наличии в их действии побочного отрицательного действия, сопоставимого по выраженности с основным положительным и, тем самым, нивелирующим его (например, риск развития гипопротенемии в случае применения плазмафереза) (Ерехин И.А., 1995; Гуревич К.Я., 1993; Алиев А.Я., 2009).

На основе детализированного анализа выдвинутых научных предположений в качестве «ключа» к оптимизации дезинтоксикационного компонента интенсивной терапии панкреонекроза целесообразным представляется применение методов, адаптированных к профилю специфичных для данного заболевания метаболических нарушений, т.е. обладающих мощным антиоксидантным потенциалом, но лишенных побочных эффектов традиционных методик (таких как плазмаферез или гипертоническая инфузия). Учитывая выделенные параметры выбора, наиболее перспективными к рассмотрению в этом контексте является методы на основе фильтрационно-

мембранных технологий (Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Марупов А.М., 2012). Из них в наибольшей степени обращает на себя внимание метод продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации.

Однако, несмотря на значительное количество публикаций результатов многочисленных исследований, посвященных применению фильтрационных методов детоксикации при тяжелом панкреатите (Тишков Е.А. с соавт., 2002; Капунов С.В. с соавт., 2002; Ильинский М.Е., 2012), эффективность применения именно продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации в качестве экстракорпоральной монотерапии при данном заболевании в настоящее время изучена недостаточно. Определенные исследования в этом направлении, несмотря на общий положительный характер результатов, не обеспечивают получение систематизированных данных по обозначенному выше вопросу. Также необходимо отметить то, что во всех доступных источниках практически не освещены перспективы предупреждения развития некротических форм панкреатита из его отечных форм с помощью экстракорпоральных методов дезинтоксикации в общем и с помощью методов гемофильтрации в частности. Выявленные обстоятельства детерминируют высокий уровень актуальности настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Повышение эффективности интенсивной терапии тяжелого острого панкреатита путем оптимизации ее дезинтоксикационного компонента на основе продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации.

### **Задачи исследования:**

1. Оценить вклад эндотоксикоза в формирование тяжести состояния больных с деструктивными формами острого панкреатита и компенсаторные возможности оптимизированной программы дезинтоксикации.
2. Произвести анализ эффективности интенсивной терапии деструктивных форм острого панкреатита на основе комплексной оценки показателей повреждения поджелудочной железы, интегральных маркеров эндотоксикоза и трофологического статуса в условиях применения оптимизированной программы дезинтоксикации.

3. Оценить возможность профилактики развития панкреонекроза при тяжелом остром панкреатите с помощью оптимизации дезинтоксикационной терапии на основе продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Интегральные маркеры эндотоксемии и нутритивной недостаточности являются оптимальными критериями оценки тяжести панкреонекроза и эффективности его интенсивного лечения.
2. Использование оптимизированной дезинтоксикационной терапии в комплексном лечении тяжелых поражений поджелудочной железы является клинически эффективным и патогенетически обоснованным.
3. Применение оптимизированной дезинтоксикационной терапии тяжелого острого панкреатита позволяет реализовать профилактику перехода его отечной формы в некротическую.

#### **Научная новизна:**

Произведена систематизированная оценка тяжести течения деструктивных панкреатитов и эффективности дезинтоксикационной терапии на основе комплексного анализа маркеров повреждения поджелудочной железы, острого эндотоксикоза и нутритивной недостаточности.

Показан высокий уровень эффективности применения продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации в качестве дезинтоксикационной экстракорпоральной монотерапии при остром деструктивном панкреатите.

Выявлены возможности эффективной профилактики трансформации отечной формы тяжелого острого панкреатита в некротическую с помощью оптимизированной программы дезинтоксикационной терапии.

#### **Практическая значимость работы**

1. Проведенное исследование позволяет получить систематизированные данные о вкладе синдрома эндогенной интоксикации в формирование степени тяжести течения острого панкреатита, что является обоснованием

для выбора и применения методов экстракорпоральной детоксикации при данном заболевании.

2. Оптимизированная методика дезинтоксикационной терапии на основе продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации является эффективным средством коррекции эндотоксикоза при остром деструктивном панкреатите, статистически значимо улучшающим результаты комплексной интенсивной терапии.
3. Методика оптимизированной дезинтоксикационной терапии обладает высоким уровнем эффективности, относительной технической простотой выполнения и доступна в экономическом отношении.
4. Оптимизированная методика дезинтоксикационной терапии в комплексном интенсивном лечении острого деструктивного панкреатите значительно улучшает клинические и лабораторные показатели степени тяжести заболевания, снижает уровень летальности и длительность пребывания пациентов в реанимационном стационаре.
5. Оптимизированная методика дезинтоксикационной терапии на основе продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации является эффективным средством профилактики трансформации неструктивных в деструктивные формы тяжелого острого панкреатита.

### **Реализация результатов работы**

Результаты проведенных исследований использованы в работе отделения анестезиологии и реанимации № 1 и отделения гравитационной хирургии крови и гемодиализа Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа, а также применены в учебном процессе на кафедре анестезиологии и реаниматологии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко. Разработано и издано учебно-методическое пособие для врачей «Панкреонекроз: современные представления, алгоритмы рациональной диагностики и интенсивной терапии». Разработанная программа дезинтоксикационной терапии включена в «Стандарты лечения тяжелых форм острого панкреатита», утвержденные Департаментом здравоохранения Белгородской области.

## **Апробация работы**

Материалы диссертации представлены на I конгрессе анестезиологов Украины и России «Актуальни питання анестезіології та інтенсивної терапії» (Судак, 23-25 сентября, 2010 г), 5 съезде ассоциации анестезиологов-реаниматологов Центрального Федерального округа (Москва-Тверь, 15-18 сентября 2011 г), II Украинско-Российском Конгрессе «Біль, знеболювання і інтенсивна терапія (Актуальные вопросы анестезиологии и интенсивной терапии)» (Одесса, 24-26 мая, 2012 г), Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы хирургии», посвященной 80-летию профессора В.И. Булынина (Воронеж, 9 ноября, 2012 г), I Международной конференции «Морфоклинические аспекты безопасности жизнедеятельности» (Воронеж, 2012), VI съезде ассоциации анестезиологов-реаниматологов Центрального Федерального округа (Москва-Ярославль-Кострома, 25-29 сентября, 2013 г).

## **Структура и объем диссертации**

Настоящая диссертация состоит из следующих глав: «Введение» (включая рубрики «Цель исследования» и «Задачи исследования»), «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Заключение» (включая рубрики «Выводы», «Практические рекомендации»), «Литература» и приложения. Работа изложена на 142 страницах машинописного текста (принтер), иллюстрирована 8 таблицами и 19 рисунками. Библиографический указатель (глава «Литература») включает 242 источника, в том числе 198 отечественных и 44 иностранных.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из которых 3 – в местной, 8 – в центральной печати, в том числе 2 – в издании реестра ВАК РФ, составлено учебно-методическое пособие для врачей.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Общая характеристика, материалы и методы исследования

Данная работа представляет собой продольное проспективное нерандомизированное исследование, включающее 2 части, связанных логически между собой в соответствии с поставленными задачами. Дизайн исследования (тип - parallel group design) представлен на рис. 1.

Материал исследования составили 134 пациента с диагнозом «Острый панкреатит тяжелой степени, некротическая форма» (64 чел. в части исследования 1) и «Острый панкреатит тяжелой степени, отечная форма» (70 чел. в части исследования 2).

В каждой из двух частей исследования исследуемый контингент больных был классифицирован на 2 контрастные группы по одному и тому же классификационному признаку:

часть 1:

- группа 1 – контрольная – 32 человека с некротической формой тяжелого острого панкреатита – с применением только традиционного базисного лечения;
- группа 2 – основная – 32 человека с некротической формой тяжелого острого панкреатита – с применением помимо традиционного базисного лечения продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации в представленном режиме.

часть 2:

- группа 1 – контрольная – 35 человек с отечной формой тяжелого острого панкреатита – с применением только традиционного базисного лечения;
- группа 2 – основная – 35 человек с отечной формой тяжелого острого панкреатита – с применением продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации в представленном режиме помимо традиционного базисного лечения.

Стандартизация сравниваемых групп осуществлялась за счет соблюдения идентичности следующих критериев – диагноза, внутригруппового распределения пациентов по возрасту и полу, базисного лечения.



Критериями включения в исследуемые группы в составе первой части исследования были:

- ♦ острый панкреатит тяжелой степени, некротическая форма;
- клинические признаки и лабораторно-инструментальное подтверждение панкреонекроза.

Критериями включения в исследуемые группы в составе второй части исследования были:

- острый панкреатит тяжелой степени, отечная форма;
- клинические признаки и лабораторно-инструментальное подтверждение наличия отечной формы и отсутствия панкреонекроза.

Критериями исключения из исследуемых групп были:

- наличие сопутствующей патологии, превалирующей или сопоставимой по тяжести с исследуемым заболеванием в исходной клинической картине (прежде всего – нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, острая недостаточность мозгового кровообращения, острая почечная недостаточность, диссеминированный канцероматоз);
- несовпадение по любому из критериев включения.

**Продленная высокообъемная вено-венозная гемофильтрация** применялась только в основных группах. Экстракорпоральная дезинтоксикационная программа осуществлялась следующим образом: за период пребывания пациента в реанимационном стационаре выполнялось от 3 до 4 сеансов продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации продолжительностью 12-18 часов на одну сессию в режиме фильтрации 45-50 мл / кг / ч с эквивалентным инфузионным замещением элиминированного плазмофильтрата. Сеансы осуществлялись 1 раз в сутки 3-4 последовательных дня. Суммарный объем плазмозамещения за одну сессию составлял 40-56 л, за весь цикл – 120-260 л. Непрерывность каждого сеанса определялась сроком службы гемофильтра, составляющим 12-18 ч. Технически гемофильтрация выполнялась с помощью аппарата «MultiFiltrate» с гемофильтром «Ultraflux AV-1000 S». Аппарат «MultiFiltrate» разработан с целью лечения острой почечной недостаточности. Применение его по «внепочечным» показаниям, т.е. с целью лечения тяжелого острого панкреатита, является авторским

компонентом и элементом научной новизны настоящего исследования. Гемофильтр «Ultraflux AV-1000 S» рекомендован фирмой-производителем специально для высокообъемной гемофильтрации. Он содержит высокопроницаемую полисульфовую мембрану. «Доза отсечения» данной мембраны несколько ниже диаметра молекулы альбумина. Для предотвращения тромбирования фильтра вводился гепарин в дозе 1000-1500 ед / ч через инфузомат с контролем коагулограммы.

Показаниями к применению гемофильтрации при тяжелом панкреатите (в основной группе) являлись:

1. «отсутствие положительного ответа» или негативная динамика ключевых лабораторных показателей (амилаземии, гликемии, лейкоцитоза) после начала адекватной базисной терапии;
2. наличие двух и более признаков системной воспалительной реакции (по критериям Чикагской согласительной конференции, 1991).

Противопоказаниями к применению гемофильтрации при тяжелом панкреатите (в основной группе) являлись продолжающееся кровотечение и / или агональные состояния.

Все исследуемые показатели (см. ниже) оценивались в динамическом режиме в 5 этапов (точек временного отсчета). Этап 1 соответствовал моменту поступления пациента в отделение реанимации; этап 2 – первым суткам после операции (во всех случаях операция проводилась в 1-2-е сутки поступления больного в стационар); этап 5 – моменту выписки из отделения реанимации; промежуточные этапы 3 и 4 носили промежуточный хронологический характер.

**Методы исследования** – представлены оценкой следующих групп показателей:

1. **оценка степени тяжести острого панкреатита** (показатели: амилаза, глюкоза, абсолютное количество лейкоцитов);
2. **оценка эндогенной интоксикации** (среднемолекулярные пептиды (СМП) плазмы, лейкоцитарный индекс интоксикация (ЛИИ), сорбционная способность эритроцитов (ССЭ));
3. **оценка нутритивного статуса** (соматометрические показатели: окружность плеча (ОП), толщина кожно-жировой складки над трицепсом (ТКЖСТ);

окружность мышц плеча (ОМП); лабораторные показатели: общий белок плазмы, абсолютное количество лимфоцитов, мочевины и креатинин крови);

4. интегральная оценка эффективности лечения острого панкреатита (необходимая длительность пребывания в реанимационном стационаре, уровень летальности, частота развития полиорганной недостаточности, необходимость оперативного лечения).

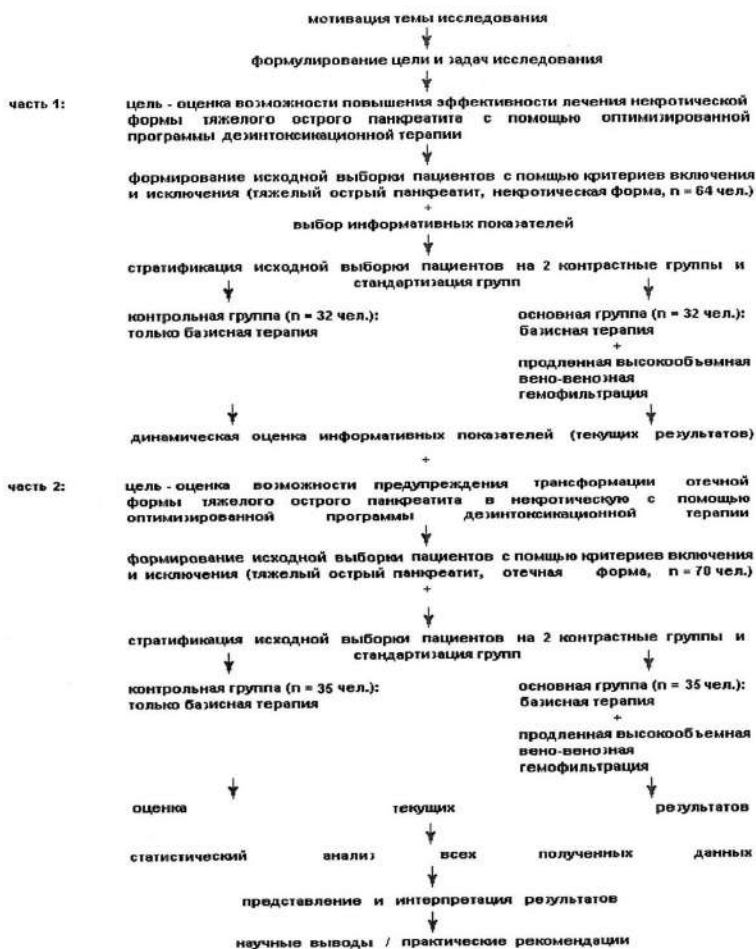


Рис. 1. Дизайн исследования

Базисные лабораторные показатели крови (амилаза, глюкоза, лейкоциты, СМП, общий белок, мочевина, креатинин) определялись по стандартным методикам. ЛИИ оценивался по расчетной методике Я.Я. Кальф-Калифа (1943), абсолютное количество лимфоцитов – по расчетной методике И.Е. Хорошилова (2000), сорбционная способность эритроцитов – по фотометрической методике А.А. Тогайбаева с соавт. (1987).

Степень тяжести эндогенной интоксикации оценивалась по классификации В.К. Гостищева (1987). Степень тяжести нутритивной недостаточности оценивалась по методике И.Е. Хорошилова (2000). Заключение о наличии полнорганной недостаточности производилось с помощью «Клинико-лабораторной характеристики стадийности органных поражений» (Сизов Д.Н. Сизовым, Костюченко А.Л., Бельских А.Н., 1988) и «Классификации острых нарушений функций органов и систем при синдроме полиорганной недостаточности» (Чаленко В.В., 1998).

Заключение о трансформации отечной формы тяжелого острого панкреатита в некротическую производилось при манифестации не менее трех из следующих критериев – это визуализация зоны некроза при УЗИ, аномально высокая амилаземия или отсутствие амилаземии, гипокальциемия, гиперлипидемия.

Статистический анализ полученных результатов производился на основе оценки характера распределения значений исследуемых показателей в контрастных группах с последующей оценкой уровня статистической значимости межгрупповых различий. Характер распределения значений исследуемых показателей оценивался с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. Уровень статистической значимости межгрупповых различий при соответствии распределения значений показателя закону нормального распределения оценивался с помощью параметрического t-критерия Стьюдента для несвязанных выборок, при несоответствии – с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Межгрупповые различия показателей считались достоверными при вероятности безошибочного прогноза 95 и более % (т.е. минимальный уровень статистической значимости различий  $p \leq 0,05$ ). В техническом отношении вся статистическая обработка полученных данных производилась посредством персонального компьютера Asus на основе процессора Intel (R) Core (TM) 2 Quad CPU Q 9550 @ 2,83 ГГц 2,00 ГБ ОЗУ с

операционной системой Microsoft Windows® XP Professional Service Pack 3 версия 5.1. с прикладным программным обеспечением Statsoft Statistica 6.0.

### Результаты собственных исследований и их обсуждение

В процессе исследования было установлено, что пациенты обеих исследуемых групп исходно имели статистически идентичную клинико-лабораторную характеристику по всем изучаемым показателям (таб. 1-4). Однако, при дальнейшем наблюдении, в контрольной и основной группах в условиях применения альтернативных программ лечения были выявлены статистически значимые различия динамики этих показателей.

Таблица 1.

### Показатели тяжести течения панкреатита в исследуемых группах

показатель	контрольная группа (n=32 чел.)					основная группа (n=32 чел.)				
	этапы исследования									
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
амилаза мг/сл			*	*	*			*	*	*
M	25	33	23	3	9	23	34	5	5	5
s ±	1,8	1,9	1,1	1,2	1,1	1,7	1,7	1,1	1,3	1,1
глюкоза ммоль/л			*	*				*	*	
M	9,1	10,1	8,1	8,2	5,6	9,3	10,5	5,6	5,6	5,3
s ±	0,7	0,2	0,5	0,7	1,2	0,8	0,3	0,6	0,8	0,8
лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л			*	*	*			*	*	*
M	9	20,5	2,8	2,9	9,1	9	20,1	7,8	7,9	7,5
s ±	0,6	1,8	0,3	0,4	1,3	0,5	1,9	1,0	1,0	0,9

Примечание 1: \* p < 0,05.

Примечание 2: границы физиологической нормы для исследуемых показателей: амилаза – 2,2-7,0 мг / сл, глюкоза 4,4-6,6 ммоль / л, лейкоциты – 4, 9-8,8 · 10<sup>9</sup> / л.

Исходя из того, что клинические проявления острого повреждения поджелудочной железы в одинаковой степени были эффективно купированы в обеих исследуемых группах с помощью адекватной базисной терапии, оценка тяжести течения панкреонекроза производилась по лабораторным показателям

амилаземии, гликемии и лейкоцитоза. При этом в основной группе отмечалось более быстрое (на 6 суток) и более эффективное (на 3,0-7,8 мг/сл) купирование амилаземии (рис. 2), ускоренная нормализация уровня гликемии (на 2 суток) и лейкоцитарной реакции (на 1-7 суток) (таб. 1).

При этом нормализация плазменной концентрации амилазы до окончания срока госпитализации наблюдалась только в основной группе (рис. 2).

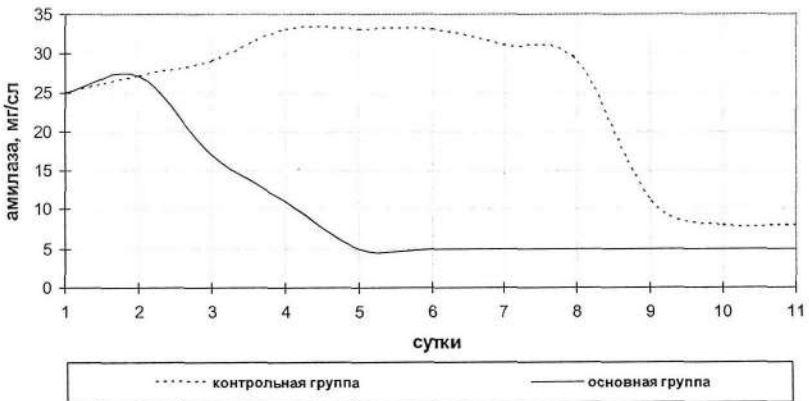


Рис. 2. Динамика амилаземии в исследуемых группах

Также установлено, что течение панкреонекроза в обеих исследуемых группах также характеризовало присоединение выраженного синдрома эндогенной интоксикации, что подтверждалось наличием лабораторных маркеров острой фазы: токсемии в виде повышения концентрации среднемoleкулярных пептидов плазмы, повреждения клеточных мембран в виде повышения сорбционной способности эритроцитов, реакции иммунокомпетентной системы на эндотоксическую агрессию в виде изменения лейкоцитарного индекса интоксикации (таб. 2). После начала мероприятий интенсивной терапии лабораторная картина по всем исследованным маркерам эндотоксикоза была более выражена в контрольной группе в отличие от основной, в которой наблюдались менее интенсивные отклонения значений данных показателей от физиологической нормы на фоне значительно более быстрых темпов их нормализации (среднемoleкулярных пептидов – приблизительно на 6 суток, лейкоцитарного индекса интоксикации – на 3-4 суток, сорбционной способности эритроцитов – на 5-6 суток (рис. 3)).

## Показатели эндогенной интоксикации в исследуемых группах

показатель	контрольная группа (n=32)					основная группа (n=32)					
	этапы исследования										
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
СМП, у.е.											
<b>M</b>	0,35	0,4	0,7	0,7	0,24	0,35	0,4	0,23	0,2	0,18	
<b>s ±</b>	0,02	0,03	0,04	0,04	0,02	0,02	0,04	0,02	0,02	0,01	
ЛИИ, у.е.											
<b>M</b>	6,3	7,9	10,5	10,5	10,5	6,4	7,9	2,5	2,5	1,5	
<b>s ±</b>	0,7	0,9	0,6	0,6	0,7	0,9	0,8	0,3	0,3	0,1	
ССЭ, %											
<b>M</b>	47,5	51	57	57	40	47,6	50	46,5	46,5	32	
<b>s ±</b>	1,9	2,1	2,1	2,1	1,3	1,8	2,0	1,3	1,3	1,1	

Примечание 1: \*  $p < 0,05$ .

Примечание 2: границы физиологической нормы для исследуемых показателей: СМП - 0,12-0,24 у.е., ЛИИ - 0,5- 2,0, ССЭ - 30-40%.

При комплексном клинико-лабораторном мониторинге степени тяжести эндогенной интоксикации в контрольной группе выявлено преобладание эндотоксикоза среднетяжелой (53,1%) и тяжелой (31,3%) степени, в основной – среднетяжелой (56,3%) и легкой (21,9%) степени.

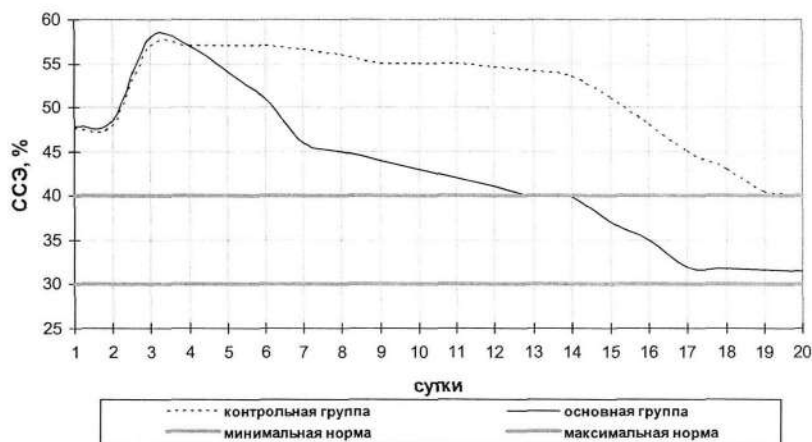


Рис. 3. Динамика сорбционной способности эритроцитов в исследуемых группах

Кроме того, на момент поступления (в 1-2-е сутки от начала развития панкреонекроза) пациенты не имели исходных нарушений нутритивного статуса, отражающего экспрессно тяжелого эндотоксикоза. Однако, в дальнейшем у пациентов контрольной группы развивались трофологические нарушения в виде изменения соматометрических и лабораторных показателей (таб. 3). Соматометрические нарушения были представлены уменьшением показателей окружности плеча, окружности мышц плеча и толщины кожно-жировой складки над трицепсом. Лабораторные изменения были представлены гипопротенемией, гиперазотемией и абсолютной лимфопенией.

Таблица 3.

## Показатели трофологического статуса в исследуемых группах

показатель	контрольная группа (n=32)					основная группа (n=32)				
	этапы исследования									
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
ОП, см			*	*	*			*	*	*
M	27	26	18,5	18,4	23	27	27	27	28	27
s ±	1,7	1,7	1,2	1,3	1,3	1,6	1,5	1,7	1,7	1,7
ТКЖСТ, мм		*	*	*	*		*	*	*	*
M	12,5	10,9	8,9	8,9	11,6	12,5	12,3	12,4	12,5	12,5
s ±	1,8	1,09	1,1	1,0	1,2	1,7	1,5	1,6	1,4	1,7
ОМП, см		*	*	*	*		*	*	*	*
M	23,4	22,5	17	17	21,5	23,4	23,3	23,3	23,5	23,4
s ±	1,4	1,6	1,8	1,9	1,8	1,5	1,3	1,4	1,4	1,4
общий белок, г/л		*	*	*	*		*	*	*	*
M	49	47	65	65	67	49	64	73	73	75
s ±	1,8	1,6	1,3	1,4	1,3	1,7	1,8	1,8	1,9	1,3
лимфоциты абс. кл./л			*	*			*	*		
M	1850	1830	1160	1158	1839	1850	1841	1810	1812	1856
s ±	12,5	11,8	15,7	15,7	11,9	12,31	12,3	11,5	11,4	11,0

Примечание 1: \*  $p < 0,05$ .

Примечание 2: границы физиологической нормы для исследуемых показателей: ОП - 29-25 (27±1,8) см, ТКЖСТ - 14,5-9,5 (12±1,3) мм, ОМП - 21-25,7 (23,4±1,9) см, общий белок - 65-82 г / л, абсолютное количество лимфоцитов - 1800-1900 клеток / л.



Полученные данные представляли картину истощения белкового пула с последующим присоединением истощения жирового пула (с разницей в 4-5 суток). Истощение белкового пула проявлялось в виде выраженной гипопроотеинемии, уменьшения окружности плеча и окружности мышц плеча. Истощение жирового пула проявлялось в виде прогрессирующего уменьшения толщины кожно-жировой складки над трицепсом и окружности плеча.

Кроме указанных признаков белковой недостаточности наблюдалась выраженная интенсификация белкового катаболизма в виде повышения концентраций мочевины и креатинина (при этом синхронность изменений концентраций обоих азотистых метаболитов характеризует их катаболическую природу и исключает «почечные» причины) (таб. 4). Выявленная выраженная лимфопения отражала реакцию иммунокомпетентной системы на нарушенную алиментацию и эндотоксикоз.

Таблица 4.

## Показатели уровня белкового катаболизма в исследуемых группах

показатель	контрольная группа (n=32)					основная группа (n=32)				
	этапы исследования									
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
общий белок, г/л		*	*	*	*		*	*	*	*
<b>M</b>	49	47	64	65	67	49	64	72	73	75
<b>s ±</b>	1,8	1,6	1,3	1,4	1,3	1,7	1,8	1,9	1,9	1,3
мочевина, ммоль/л			*	*				*	*	
<b>M</b>	14	15	8,6	8,5	7,5	14	14	7,5	7,3	7,2
<b>s ±</b>	0,9	1,1	1,1	1,2	0,9	0,7	1,1	1,1	1,1	1,2
креатинин, ммоль/л		*	*	*	*		*	*	*	*
<b>M</b>	0,14	0,16	0,15	0,14	0,08	0,14	0,13	0,1	0,1	0,08
<b>s ±</b>	0,002	0,001	0,01	0,01	0,001	0,001	0,004	0,001	0,001	0,001

Примечание 1: \*  $p < 0,05$ .

Примечание 2: границы физиологической нормы для исследуемых показателей: общий белок – 65-82 г/л, мочевина – 2,5-8,3 ммоль/л, креатинин – 0,04-0,1 ммоль/л.

Установленная клинико-лабораторная картина свидетельствовала о наличии у всех 100% пациентов контрольной группы нутритивной недостаточности с наличием случаев среднетяжелой (28,1%) и тяжелой (21,9%) степени.

В основной группе, напротив, были констатированы менее интенсивные и в значительной степени более кратковременные проявления гипопротенемии, гиперзотемии и лимфопении, как правило, не достигающие критических значений (таб. 3). Соматометрических нарушений практически не отмечалось (доля пациентов без трофологических нарушений составила 94%; доля пациентов с нутритивной недостаточностью (при этом – только легкой степени) составила не более 6%). Аналогичным образом наблюдалось статистически значимое снижение всех оцениваемых показателей белкового катаболизма (таб. 4). Таким образом, нутритивная недостаточность, ассоциированная с эндотоксикозом, практически развивалась только в контрольной группе пациентов с применением исключительно традиционного лечения. В основной группе в условиях соблюдения предлагаемого режима дезинтоксикационной терапии недостаточность питания практически не развивалась.

При детализированном анализе полученных данных было установлено, что применение разработанной оптимизированной программы дезинтоксикационной терапии в составе комплексного лечения панкреонекроза патогенетически обоснованно, т.к. в процессе исследования выявлены ее следующие положительные эффекты с высоким уровнем статистической значимости – это:

- прямое дезинтоксикационное действие, проявляющееся в виде нормализации уровня маркеров эндотоксикоза (среднемолекулярных пептидов плазмы, сорбционной способности эритроцитов, лейкоцитоза, лейкоцитарного индекса интоксикации) и снижения суммарной степени тяжести интоксикационного синдрома;
- опосредованное противовоспалительное, иммуномодулирующее и панкреатопротективное действие, подтверждающееся эффективным купированием амилаземии, гипергликемии и лейкоцитоза; это свидетельствует о положительном влиянии программы детоксикации, направленном на коррекцию цитолитического синдрома и, в конечном итоге, на снижение степени тяжести панкреатита; при этом

противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты проявляются в виде нормализации уровня лейкоцитов, абсолютного количества лимфоцитов и лейкоцитарного индекса интоксикации, а панкреатопротективный эффект – в виде нормализации амилаземии и гликемии;

- опосредованное трофологическое действие, приводящее к коррекции пластического обмена в виде нормализации нутритивного статуса – пула резервного жира и, что особенно важно, пула соматического белка скелетной мускулатуры;
- аддитивное антикатаболическое действие в виде эффективного купирования гипопроteinемии, отсутствия соматометрических нарушений даже в условиях интенсивного белкового катаболизма и быстрой коррекции азотемии, что говорит о значительном ингибирующем влиянии применяемой программы дезинтоксикации на темпы развития гиперкатаболических состояний.

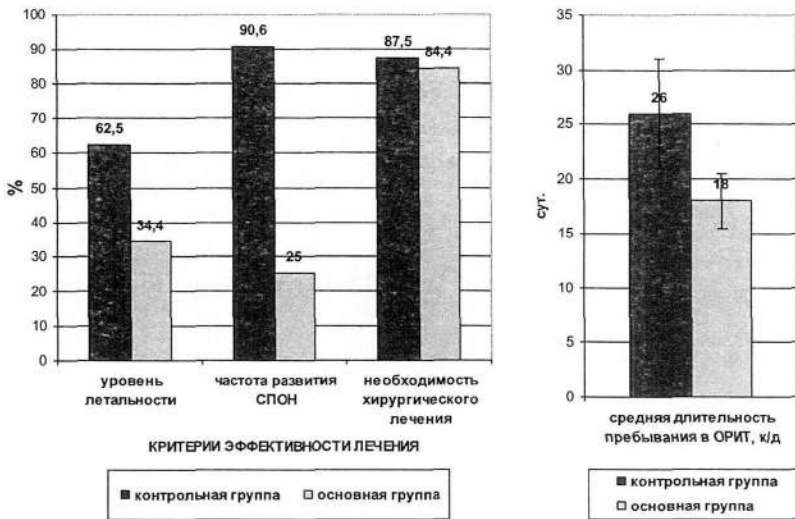
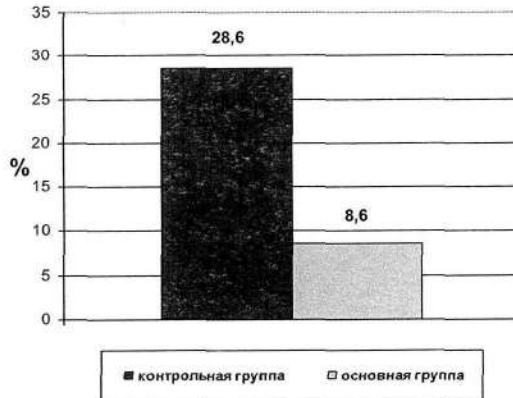


Рис. 4. Интегральная оценка эффективности интенсивной терапии деструктивных форм панкреатита

Полученные результаты свидетельствуют в пользу эффективности применения разработанной программы оптимизированной дезинтоксикационной терапии как фактора повышения компенсаторных возможностей организма в условиях тяжелого поражения поджелудочной железы.

При оценке суммарной клинической эффективности комплексного лечения деструктивных форм панкреатита по всем интегральным показателям в основной группе (при применении оптимизированной программы дезинтоксикационной терапии) получены значительно лучшие результаты с высоким уровнем статистической значимости (рис. 4). Это выражается в снижении по сравнению с контрольной группой уровня летальности на 28,1%, необходимой длительности пребывания в реанимационном стационаре приблизительно на 8 суток, частоты развития синдрома полиорганной недостаточности на 65,6%, необходимости хирургического лечения на 2,9%.

Таким образом, на основании проведенного анализа и интерпретации результатов настоящего исследования следует заключить, что разработанная программа оптимизированной дезинтоксикационной терапии в составе адекватного комплексного лечения является патогенетически обоснованной и клинически эффективной методикой интенсивной терапии панкреонекроза.



**Рис. 5. Процент трансформации отечной формы тяжелого острого панкреатита в некротическую в условиях применения традиционной и оптимизированной программы дезинтоксикации**

Результатом проведенного исследования, заслуживающим отдельного внимания, является установленная статистически значимая возможность предотвращения перехода отечной формы тяжелого острого панкреатита в некротическую с помощью этой же оптимизированной программы дезинтоксикационной терапии (рис. 5). Так, в ситуации с соблюдением принципов адекватности базисной терапии, но без применения оптимизированной программы дезинтоксикации, возможность подобной трансформации достигает 28,6% случаев (это практически 1/3 контингента больных) (рис. 5). В аналогичной ситуации, но с применением оптимизированной программы дезинтоксикации, этот процент достоверно снижается до 8,6% (это – менее 1/10 контингента больных) (рис. 5). Таким образом, уровень эффективности разработанной программы в отношении профилактики негативной трансформации тяжелого острого панкреатита превышает таковой в случае применения только базисной терапии более чем в 3 раза.

Подводя итоги комплексной интерпретации результатов всех проведенных исследований следует сформулировать заключение о патогенетической обоснованности, безопасности и высокой клинической эффективности оптимизированной программы дезинтоксикации на основе продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации для лечения как отечной, так и некротической формы тяжелого поражения поджелудочной железы. Данные результаты следует признать принципиально влияющими на результативность интенсивной терапии всех форм тяжелого острого панкреатита.

### **Выводы**

1. Оптимизированная программа дезинтоксикации обладает значительными компенсаторными возможностями в отношении острого эндотоксикоза, являющегося одним из ключевых факторов, формирующих тяжесть состояния больных с деструктивными формами острого панкреатита.
2. Интенсивная терапия на основе применения оптимизированной программы дезинтоксикации оказывает выраженное позитивное воздействие на показатели повреждения поджелудочной железы, интегральных маркеров

эндотоксикоза и трофологического статуса, что демонстрирует высокий уровень клинической эффективности.

3. Оптимизация дезинтоксикационной терапии на основе продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации представляет статистически значимые возможности профилактики развития панкреонекроза при тяжелом остром панкреатите.

### **Практические рекомендации**

1. Программу дезинтоксикационной терапии на основе продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации рекомендуется применять в качестве метода выбора детоксикации как при отечной, так и при некротической форме тяжелого острого панкреатита.
2. Продленную высокообъемную вено-венозную гемофильтрацию при тяжелом остром панкреатите рекомендуется включать в состав мероприятий интенсивной терапии при сохранении негативной динамики ключевых лабораторных показателей (амилаземии, гликемии, лейкоцитоза) после начала адекватного базисного лечения или при наличии двух и более признаков системной воспалительной реакции.
3. Продленную высокообъемную вено-венозную гемофильтрацию при тяжелом остром панкреатите рекомендуется применять в виде программы, включающей от 3 до 4 сеансов продолжительностью 12-18 часов на одну сессию в режиме фильтрации 45-50 мл / кг / ч с эквивалентным инфузионным замещением элиминированного плазмодифiltrата.
4. Программу дезинтоксикационной терапии на основе продленной высокообъемной вено-венозной гемофильтрации рекомендуется применять в качестве метода выбора профилактики трансформации отечной формы тяжелого острого панкреатита в некротическую.

## Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Панкреонекроз: современные представления, алгоритмы рациональной диагностики и интенсивной терапии (учебно-методическое пособие для врачей) / А.А. Лаврентьев, П.А. Попов, Ю.В. Гришнин, О.Э. Стуликов, Н.Г. Грибова. – Воронеж, 2010. – 77 с.
2. Продленная вено-венозная гемофильтрация в комплексном лечении панкреонекроза / О.Э. Стуликов, А.А. Лаврентьев, Ю.В. Гришнин, П.А. Попов // Материалы I конгресса анестезиологов Украины и России «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії»: сб. науч. тр. – Судак, 2010. – С. 137.
3. Оптимизация интенсивной терапии панкреонекроза с применением экстракорпоральной мембранной детоксикации / О.Э. Стуликов, А.А. Лаврентьев, Ю.В. Гришнин, П.А. Попов // Вестник новых медицинских технологий. – Тула, 2010. – № 2. – С. 252-255.
4. Стуликов О.Э. Оптимизация программы детоксикации при панкреонекрозе / О.Э. Стуликов, А.А. Лаврентьев, П.А. Попов // Материалы 5 съезда ассоциации анестезиологов-реаниматологов Центрального Федерального округа: сб. науч. тр. – Москва, 2011. – С. 139-140.
5. Рационализация дезинтоксикационной терапии в комплексном лечении панкреонекроза / О.Э. Стуликов, И.В. Гладких, А.А. Лаврентьев, П.А. Попов // Вторая Украинско-Российская научно-практическая конференция «Біль, знеболювання і інтенсивна терапія»: сб. науч. тр. – Одесса, 2012. – С. 484-485.
6. Оптимизация комплексного лечения панкреонекроза: детоксикация и нутритивная поддержка – анализ функциональной взаимосвязи / О.Э. Стуликов, И.В. Гладких, Е.А. Донюкова, А.А. Лаврентьев // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы хирургии», посвященной 80-летию профессора В.И. Булынина. – Воронеж, 2012. – С. 83-85.
7. Оценка нутритивного статуса при эндотоксикозе, индуцированном острым деструктивным панкреатитом, в условиях оптимизации трофологического обеспечения / О.Э. Стуликов, И.В. Гладких, Е.А. Донюкова, А.А. Лаврентьев // «Институт дополнительного профессионального образования – 30 лет»: сб. науч. тр. – Воронеж, 2012. – С. 181-183.

24

67

8. Базисная оценка дезинтоксикационного потенциала организма при панкреонекрозе в условиях направленной коррекции нутриционного статуса пациентов / О.Э. Стуликов, И.В. Гладких, Е.А. Донукова, А.А. Лаврентьев // «Институт дополнительного профессионального образования – 30 лет»: сб. науч. тр. – Воронеж, 2012. – С. 183-186.
9. Анализ функциональной взаимосвязи процессов дезинтоксикации и нутриционного обеспечения пациентов в составе комплексного лечения панкреонекроза / О.Э. Стуликов, И.В. Гладких, Е.А. Донукова, А.А. Лаврентьев // I Международная конференция «Морфоклинические аспекты безопасности жизнедеятельности»: сб. науч. тр. – Воронеж, 2012. – С. 163-167.
10. Повышение результативности лечения панкреонекроза на основе трофологического и дезинтоксикационного компонентов интенсивной терапии / И.В. Гладких, О.Э. Стуликов, Е.А. Донукова, А.А. Лаврентьев // Новости анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – № 3. – С. 10-11.
11. Реализация программы направленной коррекции трофологических нарушений и дезинтоксикации при ишемическом инсульте / Е.А. Донукова, И.В. Гладких, О.Э. Стуликов, А.А. Лаврентьев // Новости анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – № 3. – С. 15.
12. Совершенствование интенсивной терапии панкреонекроза на основе гемофильтрации и оптимизации нутриционного обеспечения пациентов / О.Э. Стуликов, И.В. Гладких, Е.А. Донукова, А.А. Лаврентьев // Новости анестезиологии и реаниматологии. – Москва, 2013. – №3 – С. 56.
13. Коррекция дезинтоксикационного и нутриционного обеспечения организма при деструктивном панкреатите на основе технологии мембранной гемофильтрации / О.Э. Стуликов, И.В. Гладких, Е.А. Донукова, А.А. Лаврентьев // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. – Т 12. – № 4. – С. 1039-1044.