

УДК 616.61-78

КОРРЕКЦИЯ ОРГАННЫХ ДИСФУНКЦИЙ ПРИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМАХ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Смагин А.А., Наборщиков Д.А., Стрельцова Е.И., Верещагин Е.И., Демура А.Ю.

*Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии
Сибирского отделения РАМН, Новосибирск;*

ГБУЗ «Городская новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск;

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»

Минздравоохранения России, Новосибирск

Целью данного исследования явилось изучение эффективности пролонгированной заместительной почечной терапии (ПЗПТ) в лечении тяжелых деструктивных форм острого панкреатита, а также уровня свободной плазменной ДНК, как маркера эндотоксикоза и её динамики в зависимости от проводимой терапии. В процессе лечения отмечена существенная положительная динамика уровня свободной плазменной ДНК, лабораторных показателей и течения основного патологического процесса в группе пациентов, которым на фоне основной терапии проводились сеансы ПЗПТ. Свободная плазменная ДНК является наиболее надёжным, ранним и стойким маркером эндотоксикоза. Использование ПЗПТ у пациентов с тяжелыми деструктивными заболеваниями поджелудочной железы позволяет снизить явления эндотоксикоза к 3-м суткам.

Ключевые слова: панкреатит, сепсис, ДНК, гемодиализация

CORRECTION OF ORGAN DYSFUNCTION IN DESTRUCTIVE FORMS OF ACUTE PANCREATITIS

Smagin A.A., Naborshikov D.A., Streltsova E.I., Vereshchagin E.I., Demura A.U.

Scientific research institute of a clinical and experimental lymphology

The Siberian branch of the Russian Academy of Medical Science, Novosibirsk;

Novosibirsk regional clinical hospital, Novosibirsk;

Novosibirsk state medical university, Novosibirsk

The aim of this study was to examine the effectiveness of continuous renal replacement therapy (CRRT) in the treatment of severe destructive forms of acute pancreatitis, as well as the level of free plasma DNA as a marker of endotoxemia and its dynamics depending on the therapy. During the course of treatment was a significant positive trend of the level of free plasma DNA, laboratory parameters and the flow of the main pathological process in patients who are on the background of basic therapy sessions were conducted CRRT. The free plasma DNA is the most reliable, early and persistent marker of endotoxemia. Using CRRT in patients with severe destructive disease of the pancreas reduces the effects of endotoxemia in the 3rd day.

Keywords: pancreatitis, sepsis, DNA, hemodiafiltration

Лечение тяжелых деструктивных форм панкреатита и связанного с ним сепсиса является одной из наиболее важных проблем современной клинической медицины и, в первую очередь, реаниматологии. Несмотря на углубление знаний патофизиологических процессов, появление новых генераций антибактериальных препаратов, совершенствование технологий жизнеобеспечения, хирургическую тактику, тяжелый панкреонекроз с сепсисом остается одной из причин летальности в отделениях реанимации и интенсивной терапии, особенно в случае развития септического шока.

В последние годы начато целенаправленное исследование методов пролонгированной заместительной почечной терапии (ПЗПТ) с целью прямой элиминации провоспалительных цитокинов и других веществ – медиаторов воспаления. Среди этих методов наиболее перспективной представляется гемодиализация, которая достаточно эффективно воздействует как на уремические нарушения гомеостаза, так и на свойствен-

ную системно-воспалительной реакции сложную эндотоксемию [1–6, 13].

Предшествующими исследованиями показано, что лечение гемодиализацией обеспечивает удовлетворительный клиренс ключевых медиаторов сепсиса и шока, таких как TNF-α, IL-1, IL-6 [7, 9, 10].

Особый интерес представляет уровень свободной плазменной ДНК у пациентов при сепсисе. Согласно современным представлениям ДНК может освобождаться из апоптотических и некротических клеток, а также иметь бактериальную природу [15–18]. При сепсисе апоптоз играет значимую роль, и свободная ДНК в повышенном количестве всегда определяется при септических состояниях и особенно септическом шоке. [19]. Рядом исследований было показано, что именно уровень свободной ДНК является прогностическим критерием летального исхода при сепсисе [20–22]. Существуют исследования, в которых было установлено, что фрагменты бактериальной ДНК способны индуцировать синдром

системной воспалительной реакции и септический шок так же как и бактериальные липополисахариды [23].

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

Материалы и методы исследования

Исследование включает результаты лечения 60 пациентов с деструктивными формами острого панкреатита. Критерии включения: наличие клинических и лабораторных признаков деструктивного панкреатита, наличие признаков тяжёлого сепсиса/септического шока, тяжесть состояния по шкале APACHEII, 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.

Исследование включало в себя три этапа:

Первый этап – проведение стратификации обследованных больных.

Второй этап – анализ клинических данных, лабораторных показателей, состояния иммунной системы в динамике, начиная с момента поступления пациента в ОРИТ, и далее в течение всего процесса терапии в отделении реанимации, включая особенности течения послеоперационного периода обследованных больных.

Третий этап – оценка качества интенсивной терапии, при включении ПЗПТ у больных с деструктивным панкреатитом.

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 гемодиализации – 30 человек, 2 группа (сравнения) – больные с деструктивными формами панкреатита, получающие стандартную терапию – 30 человек.

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту

Возраст	Группа I (n = 30) с ПЗПТ	Группа II (n = 30) без ПЗПТ
20–40 лет	9	8
41–60 лет	12	14
61–80 лет	8	8
Более 80 лет	1	-
Средний возраст	48,7 ± 17,4	50,4 ± 18

Среди обследованных больных было 43 мужчины (72%) и 17 женщин (28%). Средний возраст мужчин составил 47,8 ± 14,3 года, а женщин 54,6 ± 26 лет.

Исследование включало в себя три этапа:

Первый этап – проведение стратификации обследованных больных.

Второй этап – анализ клинических данных, лабораторных показателей, в динамике, начиная с момента

поступления пациента в ОРИТ, и далее в течение всего процесса терапии в отделении реанимации, включая особенности течения послеоперационного периода обследованных больных.

Третий этап – оценка качества интенсивной терапии, при включении ПЗПТ у больных с деструктивным панкреатитом.

Таблица 2

Распределение пациентов по полу

Пол	Группа I (n = 30) с ПЗПТ	Группа II (n = 30) без ПЗПТ
Мужчины	19	24
Женщины	11	6

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 абдоминального сепсиса, дополненную ПЗПТ в режиме высокообъёмной гемодиализации – 30 человек, 2 группа (сравнения) – больные с деструктивными формами панкреатита, получающие стандартную терапию абдоминального сепсиса – 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 ± 2,1 г.

Методика проведения ПЗПТ:

1. Для создания сосудистого доступа у больных катетеризировалась v. femoralis по методу Сельдингера, с последующей имплантацией в сосуд двухпросветного перфузионного катетера («Gam Cath Cateters», Германия).

2. ПЗПТ в режиме высокообъёмной гемодиализации выполняли на специальном гемопроцессоре «Prismaflex» («Gambro», Швеция). При проведении гемодиализации использовали стандартные наборы: «PrismaSetST-150» («Hospal», Франция). Терапию проводили с замещением более 50 мл/кг/ч. В качестве замещающего раствора использовались стандартные стерильные пакетированные растворы «Primasol 2» или «Kalilactasol».

3. 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.

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. После стабилизации состояния гемодиализация не проводилась.

Результаты исследования и их обсуждение

Всего за время исследования выполнено 76 сеансов высокообъёмной гемодиализации. Средняя продолжительность одной процедуры составляла 22,8 ± 12,1 часов.

Отмечена существенная положительная динамика лабораторных показателей эндотоксикоза в группе пациентов,

которым на фоне терапии абдоминального сепсиса проводились сеансы ПЗПТ (табл. 3, 4).

Таблица 3

Динамика показателя ЛИИ (международные единицы) на фоне проводимой терапии в выделенных группах больных ($M \pm \sigma$)

Группы больных	1 сутки	3 сутки	5 сутки	9 сутки	15 сутки
1 группа (с ПЗПТ)	11,8 ± 8,6	**9,2* ± 6,1	**6,3* ± 3,8	**5,2* ± 3,1	**4,5* ± 3,7
2 группа (без ПЗПТ)	11,6 ± 6,2	**10,3* ± 5	**7,1* ± 2,6	**8,9* ± 4,3	**7,7* ± 5,4

Примечания:

- * – статистически значимые различия с исходными данными ($p < 0,05$);
- ** – статистически значимые различия между I и II группами ($p < 0,05$);

Таблица 4

Динамика свободной плазменной ДНК (международные единицы) на фоне проводимой терапии в выделенных группах больных ($M \pm \sigma$)

Группы больных	1 сутки	3 сутки	5 сутки	9 сутки	15 сутки
1 группа (с ПЗПТ)	63,1 ± 29,7	**35,6* ± 9,5	**61,6* ± 30,5	**36,9* ± 9,8	**32,9* ± 8,8
2 группа (без ПЗПТ)	63,8 ± 30,4	**79,6* ± 45,8	**65,8* ± 17,6	**54,3* ± 18,2	**45,6* ± 15,7

Примечания:

- * – статистически значимые различия с исходными данными ($p < 0,05$);
- ** – статистически значимые различия между I и II группами ($p < 0,05$);

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 [24]. Поскольку клиренс ДНК осуществляется преимущественно печенью и почками, эффект ПЗПТ может быть связан с нормализацией функции этих органов [25]. Это подтверждается сравнительной дина-

микой в группах уровня общего билирубина, лактата, креатинина, а также оценкой SOFA.

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 только к 5-м суткам (рис. 1).

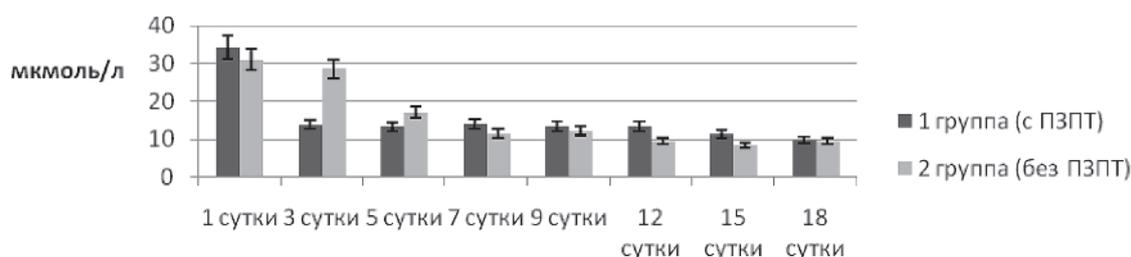


Рис. 1. Динамика уровня общего билирубина в крови на фоне проводимой терапии

Уровень лактата в обеих группах изначально превышал норму в 2,3 раза. В процессе лечения в 1 группе (с ПЗПТ) лактат при-

ходил к норме к 7-м суткам. Нормализация уровня лактата во 2 группе зафиксирована только к 18-м суткам (рис. 2).

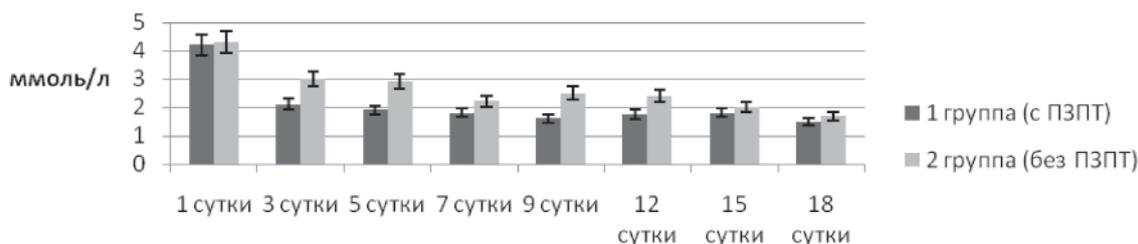


Рис. 2. Динамика уровня лактата крови на фоне проводимой терапии

Уровень креатинина у пациентов обеих групп при поступлении превышал норму до 1,7 раз. В 1 группе (с ПЗПТ) нормализа-

ция креатинина происходила к 9-м суткам, а у пациентов 2 группы (без ПЗПТ) лишь к 15-м суткам (рис. 3).

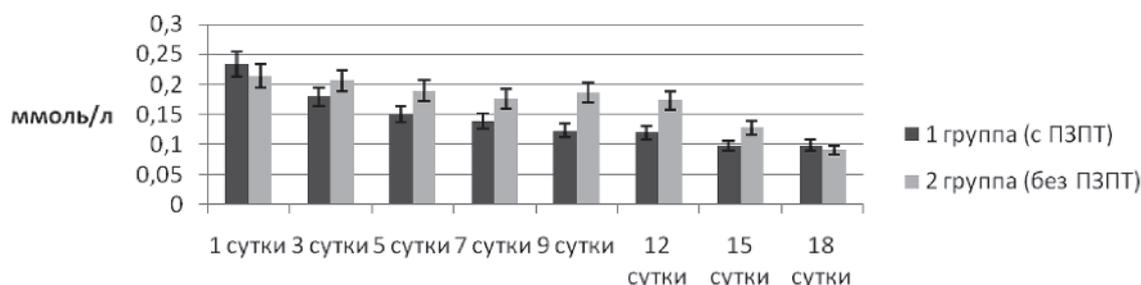


Рис. 3. Динамика уровня креатинина крови на фоне проводимой терапии

Выраженное снижение тяжести полиорганной дисфункции по шкале SOFA в процессе проводимой терапии наблюдалось у больных первой группы, которым в программу комплексной интенсивной терапии была

включена ПЗПТ в режиме высокообъемной CVVHDF, обеспечивающей раннюю стабилизацию гемодинамики, элиминацию эндотоксинов и коррекцию степени эндотоксикоза у больных в более ранние сроки (рис. 4).

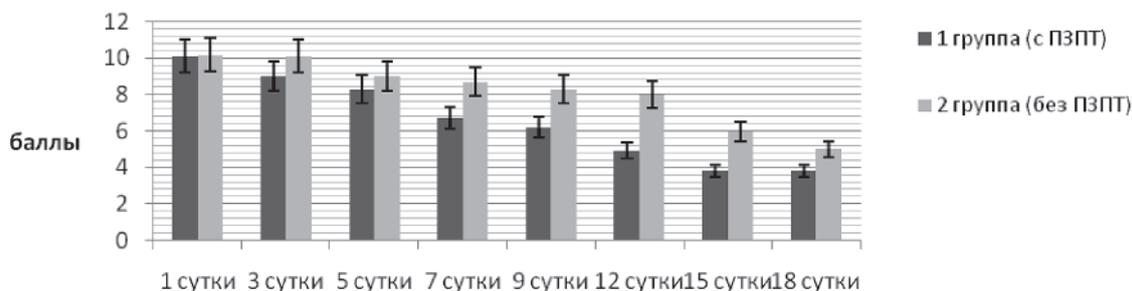


Рис. 4. Динамика тяжести полиорганной дисфункции по шкале SOFA на фоне проводимой терапии

Уровень свободной 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. В результате проведённого исследования выявлена эффективность ПЗПТ в режиме высокообъемной гемодиализации, позволяющая снизить явления эндотоксикоза к 3-м суткам.

Заключение

Итак, гемодиализация является эффективным средством коррекции эндотоксикоза при тяжёлых деструктивных формах острого панкреатита. Это может быть с одной стороны объяснено элиминацией провоспалительных медиаторов, токсических субстанций и нуклеотидов, путем сорбции их на мембрану гемодиализатора, а с другой стороны органопротективного эффекта самой процедуры с нормализацией функции собственных детоксикационных систем организма.

Выводы

1. При проведении ПЗПТ в опытной группе умерло 6 человек, тогда как в группе без ПЗПТ в группе сравнения умерло 9 человек.

2. 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).

Таблица 5

Сравнительная характеристика обеих групп

	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 ± 11,7	14,2 ± 13,5
Летальность в группе	20%	30%

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

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

Список литературы

1. Белломо Р., Ронко К. // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – № 2. – С. 76–79.
2. Ватазин А.В. [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2005. – №2. – С.66–69.
3. Кирковский В.В., Ровдо И.М., Голубович В.П. и др. // Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии: сб. матер. 5-й междунар. конф. – М., 2006. – С. 80–81.
4. Мухомедова Т.В., Ломиворотов В.Н., Малов А.А. // Патол. кровообращения и кардиохирургия. – 2001. – №3. – С. 29–35.
5. Пинский М. // Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемафереза: сб. первого объединенного конгр. – М., 2002. – С. 145.
6. Яковлева И.И. [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2001. – №2. – С. 46–48.
7. Bellomo R. [et al.] // Intern. J. Artif. Organs. –2005. – Vol.28, №5. – P. 450–458.
8. Bellomo R., Tipping P., Boyce N. // Crit. Care Med. – 1993. – Vol. 21, №4. – P. 522–526.
9. Cole L. [et al.] // Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 30, №1. – P. 100–106.
10. Kodama M., Hanasawa K., Tani Y. // Ther. Apher. – 1997. – Vol. 1, №3. – P. 224–227.
11. Marshall M.R. [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2004. – Vol. 19. – P. 877–884.
12. Ronco C. [et al.] // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P. 26–30.
13. Ronco C. [et al.] // Blood Purif. – 2004. – Vol. 22, №1. – P. 164–174.
14. Stegmayr B.G. // Blood Purif. – 1996. – Vol. 14, №1. – P. 94–101.
15. Fournie G.J [et al.] // Gerontology. – 1993. – Vol. 39. – P. 215–221.
16. Fournie GJ [et al.] // Cancer Lett. – 1995. – Vol. 91. – P. 221–227.
17. Tong Y-K. // Clin. Chim. Acta. – 2006. – Vol. 363. – P. 187–196.
18. Jiang N. // Leukoc.Biol. – 2005. – Vol. 77. – P. 1–7.
19. Zeerleder S. [et al.] // Crit. Care. Med. – 2003. – Vol. 31. – P. 1947–1951.
20. Lo Y.M.D. [et al.] // Clin.Chem. – 2000. – Vol. 46. – P. 319–323.
21. Wijeratne S. [et al.] // Ann.NY Acad. Sci. – 2004. – Vol. 1022. – P. 232–238.
22. Rhodes A. [et al.] // Crit. Care. – 2006. – Vol. 10. – P. 60–82.
23. Park B.K. [et al.] // BMB Rep. – 2011. – Vol. 44, № 4. – P. 273–278.
24. Moreira V.G. [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2006. – Vol. 44. – P. 1410–1415.
25. Gauthier V.J. [et al.] // Immunol. – 1996. – Vol. 156. – P. 1151–1156.