

В. В. Назаретьян¹, В. Н. Лукач², А. В. Куликов¹

**Оценка эффективности
метаболической терапии у
пациентов с абдоминальным
сепсисом**

¹Воронежская городская клиническая больница скорой
медицинской помощи № 1

²Омский государственный медицинский университет
Минздрава РФ

Актуальность

- В основе патогенеза абдоминальном сепсисе лежит повреждение клеточных мембран, апоптоз и некроз клеток. Это позволяет осуществлять целенаправленный поиск препаратов по биохимическому вектору с потенцированием их действия. В этом плане наиболее интересна комбинация мексидола и дипептивена, как компонентов нутритивной терапии.

Цель исследования

- Выявление эффективности сочетанного применения антиоксидантной терапии мексидолом и интенсивной нутритивной поддержки глутамином при лечении абдоминального сепсиса

Материал и методы

- **Тип исследования:** когортное клиническое
- **Пациенты** (n = 170, возраст $44,0 \pm 12,1$ лет): абдоминальный сепсис при уровне прокальцитонина > 10 нг/мл, SOFA – 13–14 баллов и RANSON – 5–6 баллов
- **Группы:**
 - I (n=70, сравнения) – базовое лечение: 1) антибактериальная терапия, 2) вентиляционная поддержка, 3) инотропная поддержка, 4) инфузионная терапия, 5) профилактика тромбоэмболических осложнений и стресс-язв желудочно-кишечного тракта.
 - II (n=100, основная) – дополнительно мексидол (2000 мг / сут) и дипептивен (27,5 г) в качестве нутритивной терапии.
- **Статистический анализ:** непараметрические критерии Вилкоксона и Колмогорова-Смирнова, ANOVA Фридмана, корреляционного анализа Спирмена, построение ROC, анализ выживаемости по Каплану-Мейеру. Принятый уровень значимости $p < 0,05$

Результаты парного сравнения показателей двух групп

Показатели	Группа и точка исследования		Уровень p
	I (n=70)	II (n=70)	
1 сут			
Фибриноген (а), г/л	6,3 (3,4–6,3)	3,17 (3,12–6,32)	= 0,002 *М-У, К-С
Фибриноген (в), г/л	4,5 (2,5–4,6) ^	2,68 (2,63–4,65) ^	> 0,05 М-У
Альбумин (а)	26,2 (25,7–39,8)	30,27 (26,30–30,42)	> 0,05 М-У
Альбумин (в)	33,6 (28,7–33,9)	28,35 (27,10–33,90)	= 0,01 *М-У, К-С
СРБ (а), мг/л	8,8 (8,6–19,4)	13,60 (8,79–13,69)	> 0,05 М-У
СРБ (в), мг/л	12,3 (11,7–13,7)	12,20 (12,10–12,30) ^	> 0,05 М-У
TNF (а), нг/мл	495,7 (489,7–504,2)	712,4 (496,5–713,8)	< 0,001 *М-У, К-С
TNF (в), нг/мл	323,4 (320,4–350,3) ^	683,3 (324,5–686,4) ^	< 0,001 *М-У, К-С
5 сут			
Фибриноген (а), г/л	4,7 (4,7–7,6)	3,80 (3,78–3,92)	< 0,001 *К-С, М-У
Фибриноген (в), г/л	3,3 (3,2–4,8) ^	3,42 (3,40–3,5) ^	= 0,049 *К-С, М-У
Альбумин (а)	34,3 (22,0–35,7)	27,64 (27,50–27,73)	< 0,001 *К-С
Альбумин (в)	27,3 (25,7–30,9)	25,3 (25,20–25,6) ^	< 0,001 *К-С, М-У
СРБ (а), мг/л	24,7 (10,2–25,75) #	22,1 (22,10–22,39) #	< 0,001 *К-С
СРБ (в), мг/л	16,2 (15,8–16,7) ^ #	23,09 (22,90–23,23) ^	< 0,001 *К-С, М-У
TNF (а), нг/мл	874,2 (494,2–881,5) #	685,9 (684,60–687,4)	< 0,001 *К-С
TNF (в), нг/мл	610,7 (345,9–620,4) ^ #	623,8 (621,60–625,3) ^	< 0,001 *К-С, М-У
*Различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова)			
^ Различия между артериальной и венозной кровью (внутри групп) значимы при $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона)			
# Различия в сравнении с предыдущим сроком значимы при $p < 0,001$ (критерий Вилкоксона). Me – медиана, $(QL-QU)$ – интерквартильный размах			

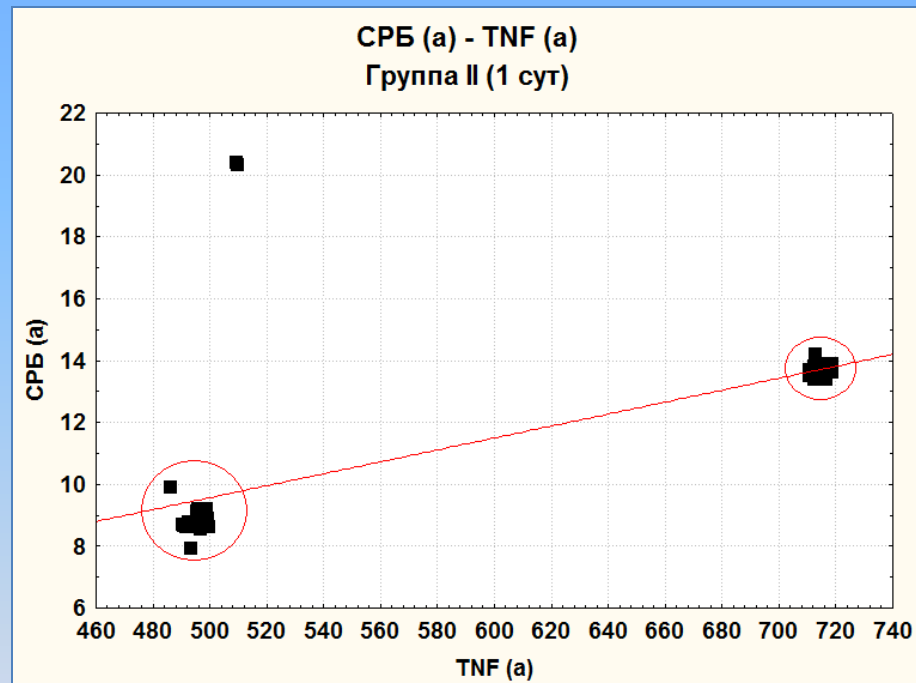
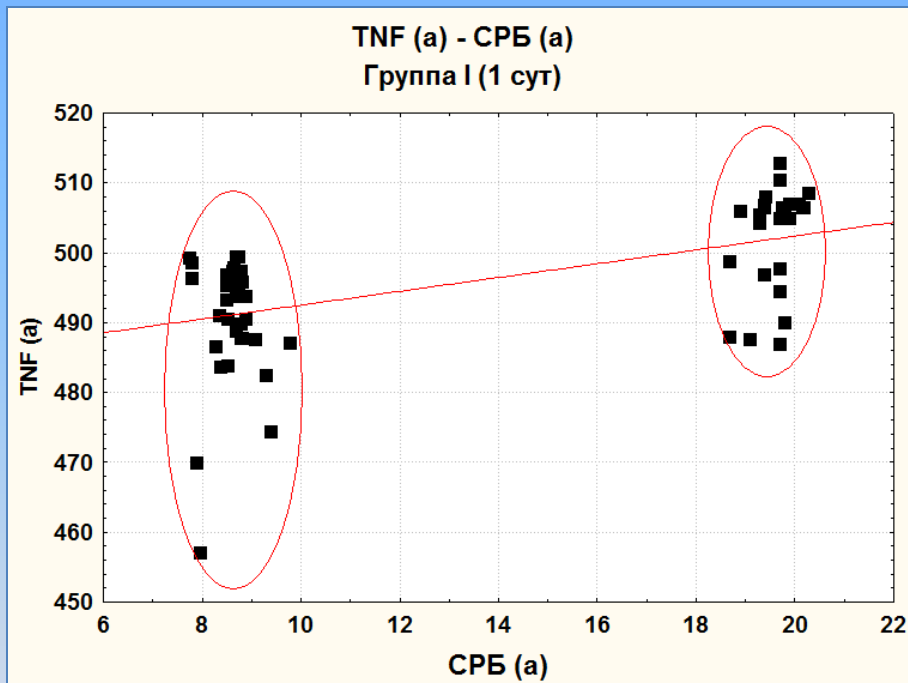
Сравнение результатов корреляционного анализа группы I и II по количеству статистически значимых связей различной силы

Группа, срок	Сила стохастических связей			
	Слабая	Средняя	Сильная	Всего
I, 1 сут	6	10	9	25
I, 5 сут	4	11	10	25
I, 10 сут	5	12	12	29
II, 1 сут	6	13	11	30
II, 5 сут	22	7	1	30
II, 10 сут	2	13	1	16

$$\chi^2 = 47,5, df = 10, p < 0,0001^*$$

*Группы неоднородны по корреляционным связям (критерий χ^2), таблица сопряженности

Пример различия корреляционных связей между лабораторными показателями пациентов группы I и II через 1 сут после начала лечения (по Спирмену)



Видна четкая группировка связей по исходу лечения – благоприятный/неблагоприятный

ROC-анализа вероятных предикторов в группе I и II (через 1 сут)

С-реактивный белок (а)	
AUC	0,94-1,0
Уровень p	$p = 0,0000$
Порог отсечения	$>9,8$ г/л
Фибриноген (а)	
AUC	0,95-1,0
Уровень p	$p = 0,0000$
Порог отсечения	$\leq 3,43$ г/л
Альбумин (а)	
AUC	0,95-1,0
Уровень p	$p = 0,0000$
Порог отсечения	$>28,9$ г/л
TNF (а)	
AUC	0,72-0,91
Уровень p	$p < 0,0001$
Порог отсечения	$>499,3$ нг/мл

группа I

Альбумин (а)	
AUC	0,85-0,98
Уровень p	$p < 0,0001$
Порог отсечения	$>26,9$ г/л
TNF (в)	
AUC	0,95-1,0
Уровень p	$p = 0,0000$
Порог отсечения	$>355,7$ нг/мл

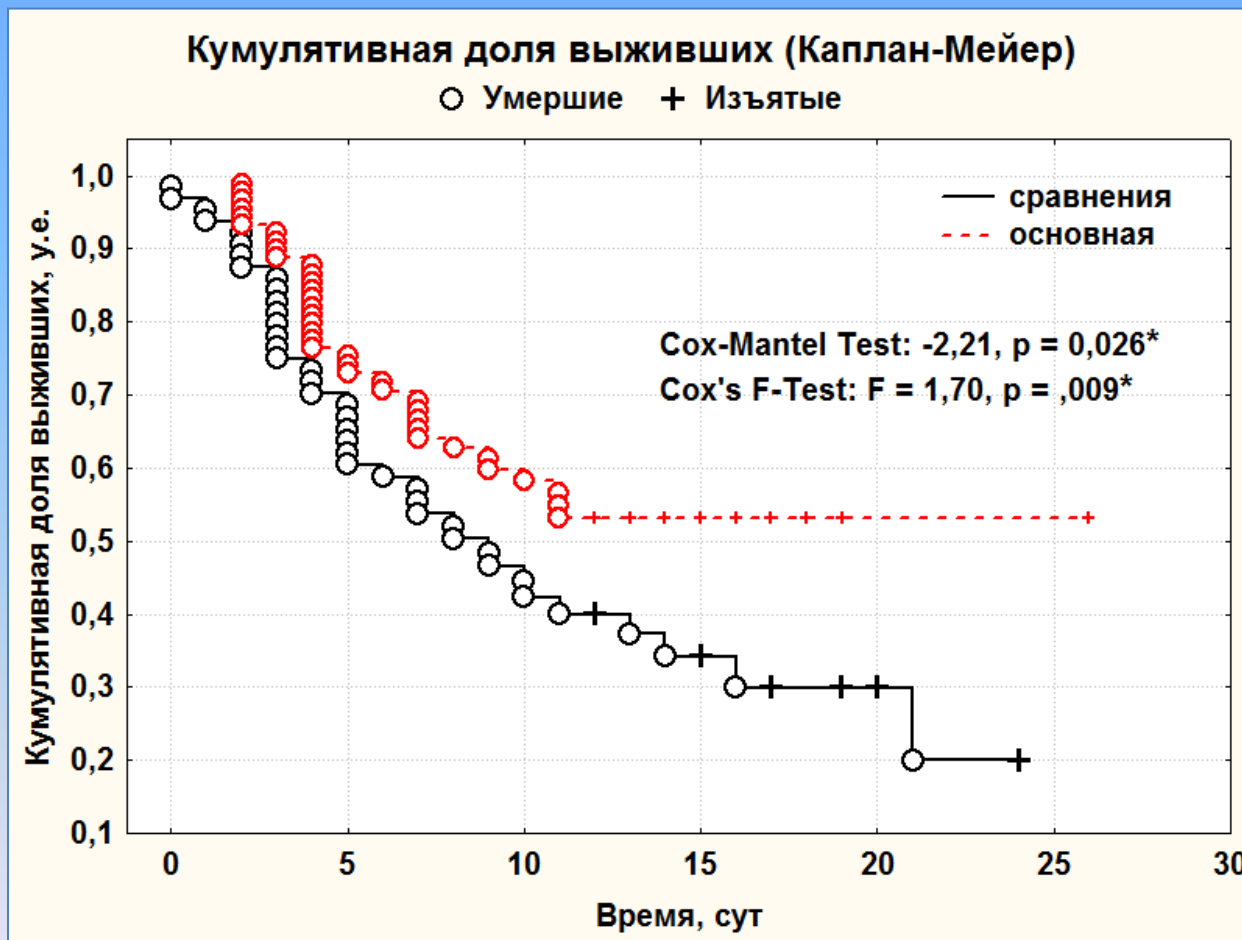
группа II

Двухходовая таблица сопряженности для сравнения летальности у пациентов группы I (сравнения) и группы II (основная)

Группы	Исход		Результат сравнения
	Выжило	Умерло	
Сравнения n = 70	27 (38,6%)	43 (61,4%)	Различие: 18,4% (ДИ = 2,3–33,5%); $\chi^2 = 4,87; p = 0,027^*$ ОШ: 2,11 (ДИ = 1,13–3,93); $z = 2,4, p = 0,02^*$ ОР: 1,48 (ДИ = 1,1–2,1); $z = 2,4, p = 0,02^*$
Основная n = 100	57 (57%)	43 (43%)	

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

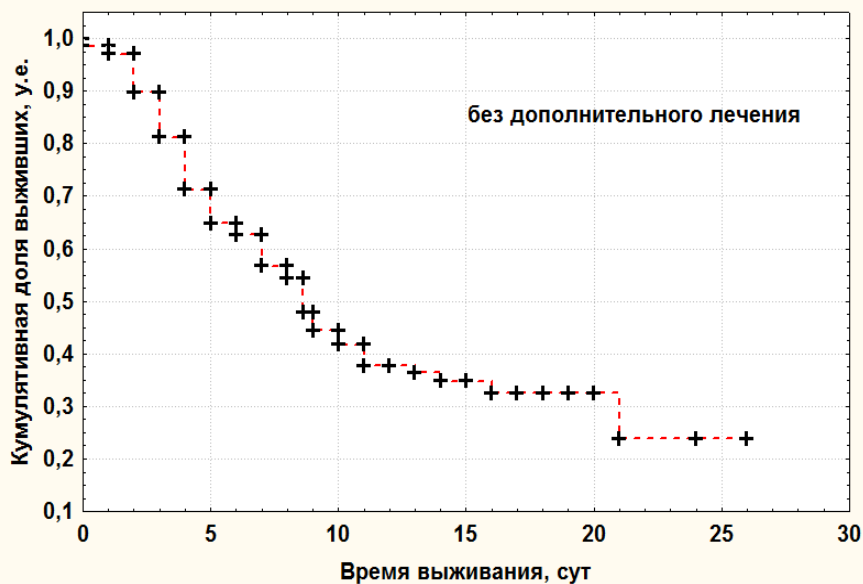
Сравнение кумулятивной доли пациентов с абдоминальным сепсисом, выживших в основной группе и группе сравнения



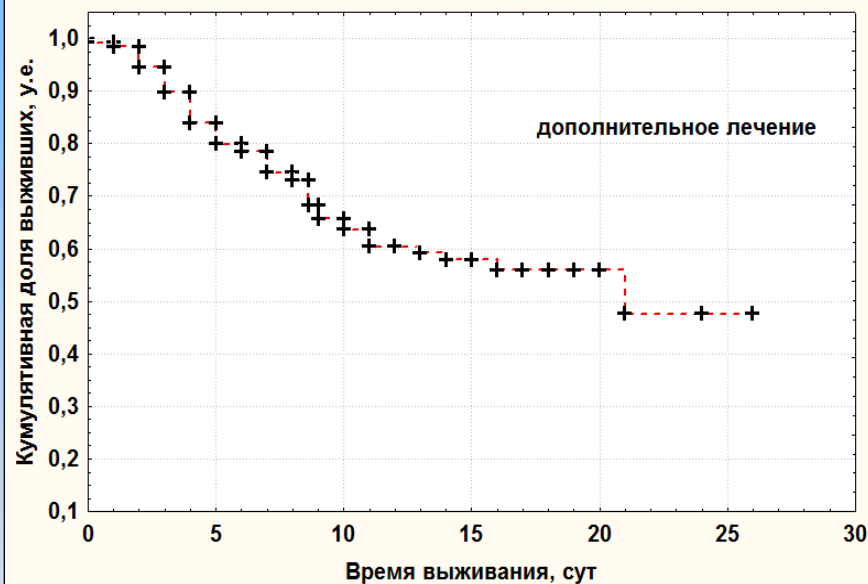
* – различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$ (F-критерий Кокса и критерий Кокса-Ментела)

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

Функция выживания для значений независимых переменных, задаваемых пользователем



Функция выживания для значений независимых переменных, задаваемых пользователем

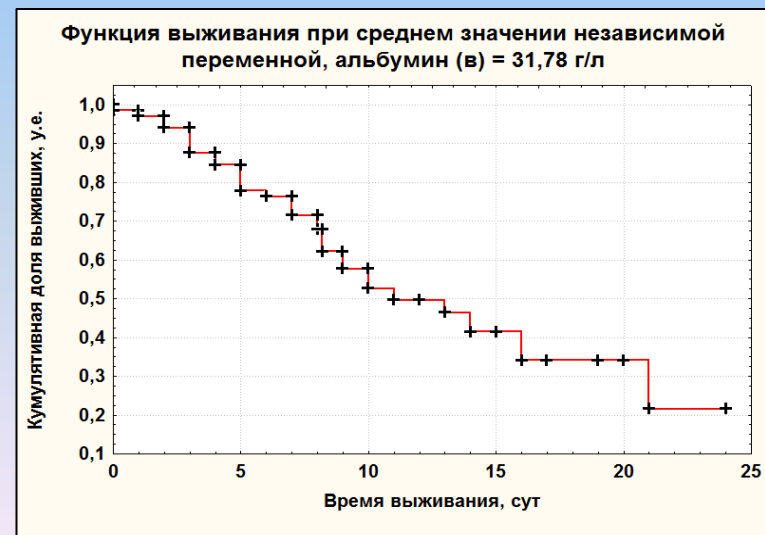
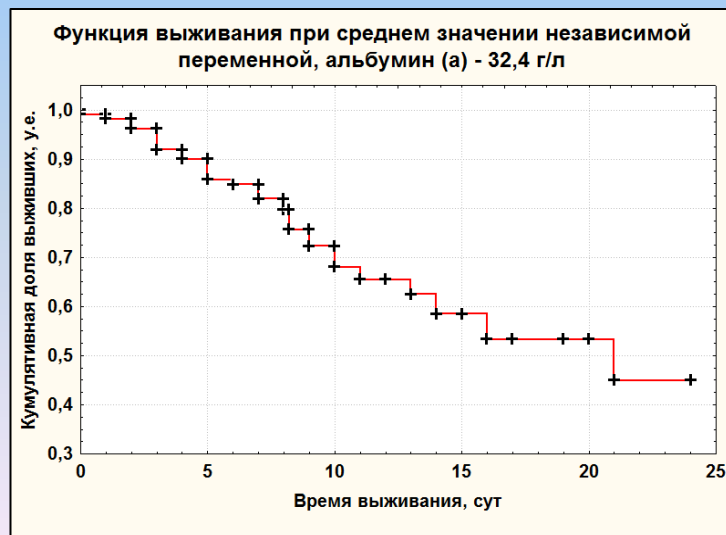
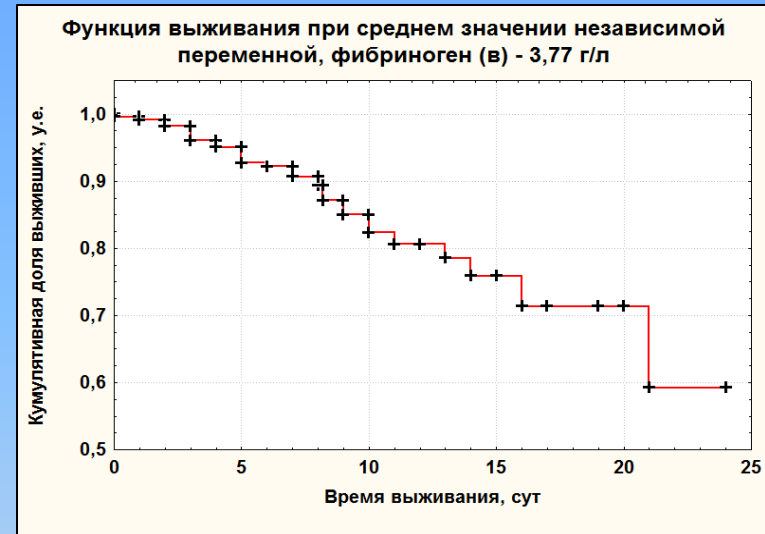
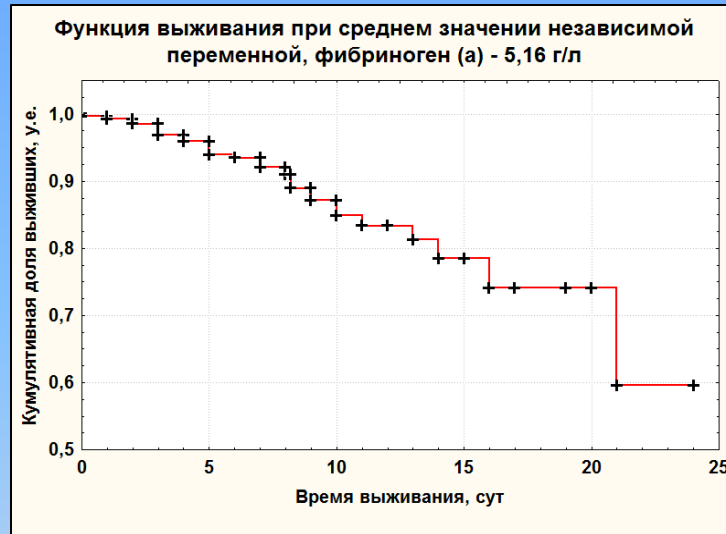


Вероятные регрессоры модели для цензурированных данных (выжившие пациенты, переведенные в профильное отделение)

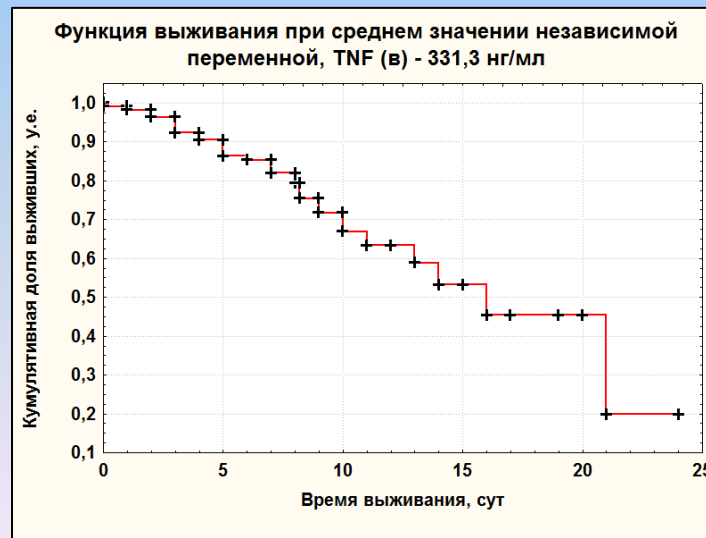
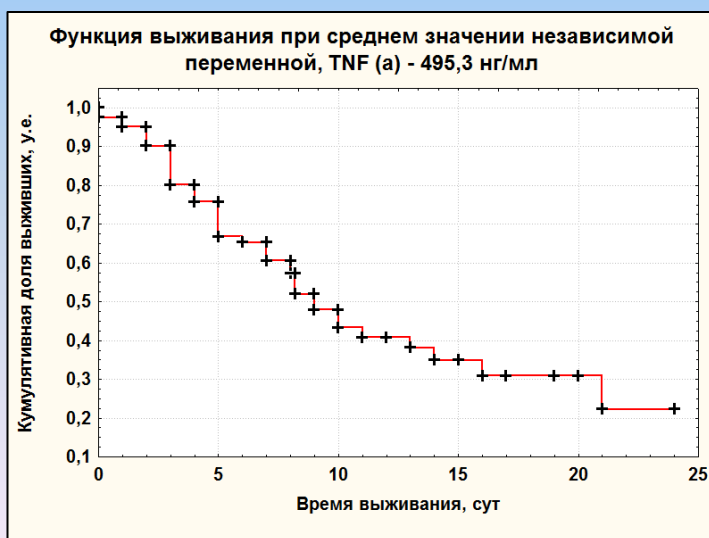
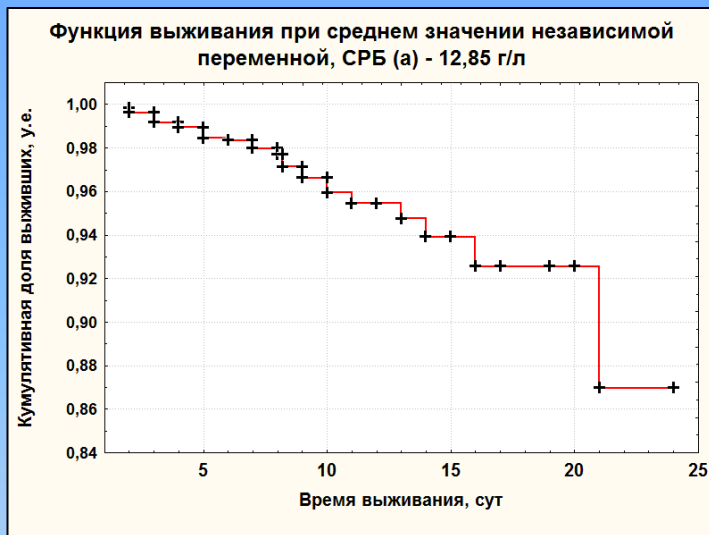
Независимые переменные (регрессоры)	Beta	Стандартная ошибка	Уровень t	Ex-beta	Критерий Вальда	Уровень p
Альбумин (в)	0,43	0,07	6,26	1,53	39,24	0,0000*
СРБ (в)	-1,01	0,20	-5,00	0,37	24,95	0,0000*
Альбумин (а)	-0,28	0,06	-4,29	0,76	18,42	0,0000*
TNF (а)	-0,05	0,01	-3,73	0,95	13,88	0,0002*
Фибриноген (а)	2,20	0,74	2,97	9,02	8,85	0,003*
Фибриноген (в)	2,95	0,97	3,05	19,12	9,31	0,002*
СРБ (а)	-0,92	0,40	-2,32	0,40	5,40	0,02*

Примечание. * – оценка переменной рассматриваться как статистически значимая (на уровне $p < 0,05$)

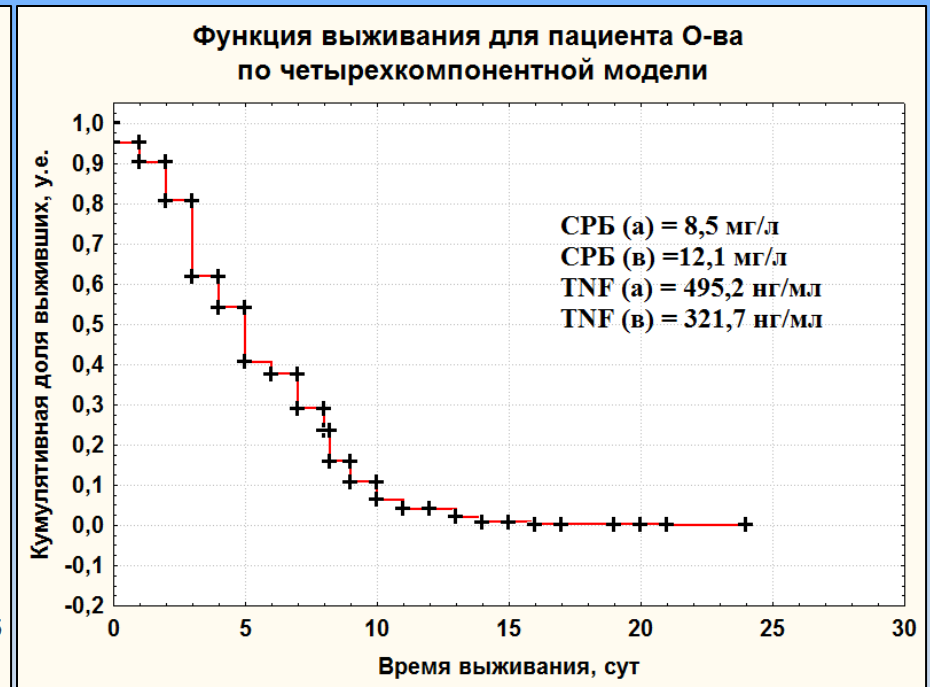
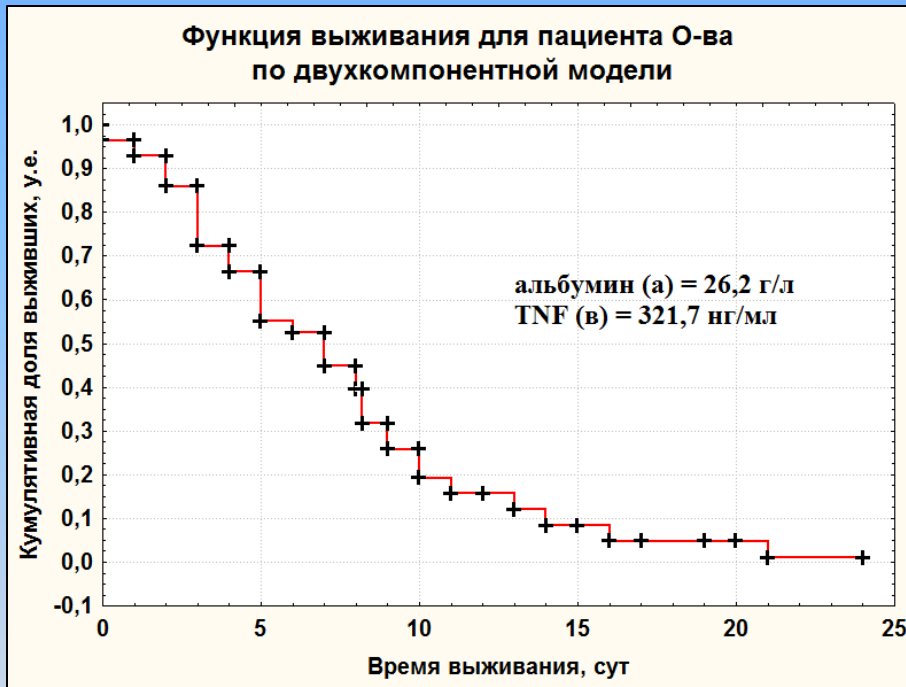
Сравнение функции выживания для разных значений независимой переменной " фибриноген« и " альбумин" артериальной (а) и венозной (в) крови, как составляющей регрессионной модели



Сравнение функции выживания для разных значений независимой переменной "СРБ" и "TNF" артериальной (а) и венозной (в) крови, как составляющей регрессионной модели



Функции выживания при использовании двух- и четырехкомпонентной модели для конкретного пациента



Значения переменных соответствующей регрессионной модели представлены на поле графика

Заключение

- Результаты проведенного исследования свидетельствуют о статистически значимом положительном эффекте инфузии мексидола и дипептивена на фоне базового лечения АС.
- Пара дипептивен + мексидол привлекательна триггерной трансмиссией: глутамин восполняет дефицит энергосубстрата, мексидол повышает активность ключевых ферментов антиоксидантной защиты. Их суммарное действие – энергокореглирующее и антиоксидантное, прерывает развитие патогенетического каскада. С одной стороны, это дает возможность избегать выраженных побочных действий, присущих препаратам с однозначным действием, с другой – определить эту пару, как именуемую промотормодуляторный тип действия и универсальную активность.



Благодарю за внимание