

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

САФРОНОВА
Наталья Николаевна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ К ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ,
ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ИСХОДА И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ
БОЛЬНЫХ ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ**

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Руднов Владимир Александрович

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Прудков Михаил Иосифович

Екатеринбург – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ, ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКЕ, ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДА ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА (ОБЗОРЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1 Современные представления об эпидемиологии, этиологии, патогенезе и клинико-патоморфологическаой классификации острого панкреатита как факторов, определяющих тяжесть состояния пациентов и лечебную тактику.....	14
1.2 Объективная оценка степени тяжести и выраженности полиорганной дисфункции при панкреонекрозе.....	19
1.2.1 Характеристика оценочных шкал, применяемых в неотложной хирургии и реаниматологии.....	21
1.2.2 Характеристика информационной ценности прогностических шкал по методологии ROC – анализа.....	28
1.2.3. Прогнозирование исхода панкреонекроза с помощью оценочных шкал.....	29
1.3. Критерии, прогностикаторы и предикторы неблагоприятного исхода у больных с некротизирующим панкреатитом.....	31
1.4. Принципы лечения острого деструктивного панкреатита на современном этапе.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	49

2.1. Характеристика исследования по структуре и по обследованному контингенту больных.....	49
2.1.1. Критерии включения/исключения больных в исследование.....	51
2.1.2. Общая характеристика пациентов с панкреонекрозом.....	52
2.1.3. Характеристика исследуемого контингента больных панкреонекрозом на этапе «попарного» исследования по принципу «случай-контроль».....	57
2.2. Методы исследования.....	61
2.2.1. Формирование базы данных. Аппаратура и методики измерения лабораторных показателей.....	61
2.2.2. Статистические методы обработки результатов исследования.....	64
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИНФОРМАЦИОННОЙ ЦЕННОСТИ ИНТЕГРАЛЬНЫХ ШКАЛ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ В ПРОГНОЗЕ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА	67
3.1. Характеристика исследуемого контингента больных по индексу тяжести на основе интегральных систем-шкал.....	67
3.2. Сравнение диагностической ценности специфических и неспецифических интегральных шкал при панкреонекрозе на основе методики ROC-анализа.....	72
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ИНФОРМАТИВНОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПРОГНОЗЕ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ПАНКРЕОНЕКРОЗА	79
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАННЕЙ ЦЕЛЕНАПРВЛЕННОЙ ТЕРАПИИ СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА СОГЛАСНО МЕТОДИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ «Surviving Sepsis Campaign guidelines, 2004» В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО	

ПАНКРЕАТИТА.....	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	111
ВЫВОДЫ.....	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	122
ПРИЛОЖЕНИЯ	141

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Острый панкреатит является одним из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта и приводит к огромным эмоциональным, физическим и финансовым расходам во всем мире [173]. Распространенность острого панкреатита колеблется от 4,9 до 73,4 случаев на 100 000 населения в год во всем мире [140]. Острый деструктивный панкреатит (острый тяжелый панкреатит, панкреонекроз) является одним из наиболее тяжелых хирургических заболеваний органов брюшной полости, которое до настоящего времени сопровождается высокой летальностью в 25-40 % случаев и не имеет заметной тенденции к снижению ввиду сложности патогенеза, трудности диагностики и особенностей течения [14,71]. Поскольку в структуре летальности при остром панкреатите преобладают деструктивные формы, осложнённые присоединением инфекции, задача раннего выявления гнойно-некротических осложнений заболевания остается актуальной. Именно категория больных с гнойно-септическими осложнениями панкреонекроза составляет наиболее проблемную в диагностическом, лечебном и экономическом аспектах группу. Так известно, что летальность при деструктивном панкреатите во многом зависит от тяжести органно-системной дисфункции, присоединения инфекционных осложнений и своевременности внесения корректив в лечебную тактику [13, 89, 173]. Между тем, выраженность системной воспалительной реакции (СВР) на очаг деструкции в поджелудочной железе и её динамика носят индивидуальный характер. Одним из перспективных путей для оценки направленности СВР и принятия оптимального решения в конкретной клинической ситуации при ведении пациентов с панкреонекрозом на этапе интенсивной терапии служит использование шкал оценки тяжести состояния, интегрирующих в количественную систему комплекс гомеостатических нарушений [53]. Течение панкреонекроза носит фазовый характер: 1) панкреатический шок или период гемодинамических расстройств и ферментной токсемии; 2) асептический

некроз или период стихания первичной интоксикации, отграничения некрозов; фаза функциональной недостаточности паренхиматозных органов, с некоторой стабилизацией состояния пациента в виде «мнимого благополучия»; 3) инфицированный панкреонекроз или период постнекротических дегенеративных и гнойных осложнений [76, 87]. При этом, инфицирование очагов некроза поджелудочной железы и брюшинной клетчатки может произойти в ранние сроки, однако, факт инфицирования еще не означает неизбежности развития гнойных осложнений [76]. Поскольку частота инфицированных форм среди больных с панкреонекрозом высокая и варьирует от 25 до 80%, актуальными остаются вопросы оценки тяжести, прогнозирования течения и исхода, а также проблема лечения именно в период постнекротических гнойно-дегенеративных осложнений [41, 65, 135, 136]. Оценка степени тяжести при остром деструктивном панкреатите и прогнозирование неблагоприятного исхода получили широкое отражение в литературе, сравнительная же характеристика прогностических систем между собой при панкреонекрозе отражена в литературе единичными работами [52, 57, 97, 147, 169, 178]. Отсюда, объясним интерес к выбору оценочной интегральной шкалы, имеющей преимущества перед другими интегральными системами при остром деструктивном панкреатите.

В момент поступления пациента в стационар и через 48 ч оценка тяжести по интегральным системам в прогнозировании течения и исхода заболевания информативна. В фазу инфицированного некроза и гнойных осложнений динамика балльной оценки тяжести может быть несколько сглажена, развивается полиорганная недостаточность [47, 92, 93, 94]. Например, по данным Савельева В.С. (2008): по АРАСНЕ II ограниченный панкреонекроз после 7 суток с момента заболевания имеет в течение нескольких дней средние значения 12-13 баллов, некротический стерильный некроз – 14-15 баллов, инфицированный панкреонекроз в течение нескольких дней имеет средние значения тяжести 16-17 баллов. Аналогично, по данным Гельфанда Б.Р. (2009),

средний балл распространенного стерильного панкреонекроза составляет $12,3 \pm 2,7$ баллов, при инфицировании процесса – $16,5 \pm 3,2$ балла [34, 35,92]. Проблема динамики балльной оценки тяжести пациентов с панкреонекрозом спустя 48 часов с момента поступления в стационар мало отражена в литературе. Больше изучены отдельные маркеры: маркер некроза и воспаления – С-реактивный белок, и маркер инфицирования – прокальцитонин [13, 30, 31, 88, 171, 178, 185]. Поскольку у «хронически критических» пациентов в фазу инфицированного панкреонекроза балльная оценка тяжести в течение нескольких дней остается на одном уровне, требуются дополнительные клинические и лабораторные маркеры тяжести для прогнозирования течения заболевания, потенциального исхода и своевременной коррекции лечения на данном этапе заболевания.

Своевременное прогнозирование системных и местных осложнений, определяющих тяжесть течения и исход острого панкреатита, является неотъемлемым условием для выработки оптимальной тактики лечения больного [4,52]. Лечение больных панкреонекрозом является дорогостоящим и не может быть основано на субъективной оценке состояния больного [53, 141]. Улучшение результатов лечения больных инфицированным панкреонекрозом возможно путем совершенствования объективизации степени тяжести острого панкреатита, раннего прогнозирования вероятности развития панкреатической инфекции, целенаправленной профилактики инфекционных осложнений, своевременной диагностики и адекватного хирургического лечения инфицированного панкреонекроза [44, 57, 75,124, 129, 194].

Совершенствование лечебной тактики позволило уменьшить летальность при панкреонекрозе, но не настолько, чтобы считать проблему решенной [63, 69, 129, 141]. И, если хирургическая тактика вплотную зависит от формы панкреатита и фазы течения, то объем, сроки и качественный состав интенсивной терапии панкреонекроза обозначены недостаточно [19, 25, 38, 90, 107, 187]. Чаще всего отражено какое-либо одно направление лечения, а не

комплексная терапия в целом. Специфических подходов в лечении панкреонекроза к настоящему времени не существует. Улучшение результатов может быть достигнуто за счет реализации современных протоколов поддерживающей терапии [79]. Наличие очага инфекции и нескольких признаков синдрома системной воспалительной реакции с быстрым развитием полиорганной дисфункции в фазу инфицированного панкреонекроза позволяют отождествлять его с абдоминальным сепсисом [6,46, 91, 95, 128, 140]. В этой связи, является логичным использование в интенсивной терапии панкреонекроза Протокола, разработанного в рамках медицинского объединения «За Выживание больных сепсисом» (Surviving Sepsis Campaign guidelines, 2004) [134]. Однако, результатов исследований, оценивающих его эффективность при панкреонекрозе, до настоящего времени не приведено. Обозначенный нами комплекс существующих проблем, касающийся ведения больных с панкреонекрозом на интенсивном этапе лечения и послужил главным мотивом для проведения нашего исследования.

Итак, заболеваемость панкреонекрозом не снижается, летальность при инфицированных формах остается на высоком уровне, увеличивается число больных с деструктивными формами, доживающих до периода гнойно-септических осложнений заболевания, значительно удлиняется срок лечения. Поэтому остаются актуальными вопросы оптимизации подходов к оценке тяжести, прогнозированию исхода и лечению больных панкреонекрозом, в том числе «хронически критических» пациентов с постнекротическими гнойно-дегенеративными осложнениями.

Цель исследования

Повышение эффективности комплексного лечения больных панкреонекрозом посредством использования протокола ранней целенаправленной терапии сепсиса и усовершенствования подходов к оценке тяжести состояния.

Задачи исследования

1. Провести сравнительную характеристику информационной ценности наиболее известных интегральных шкал оценки тяжести состояния больных панкреонекрозом в прогнозе исхода заболевания.
2. Определить дополнительные клинические и лабораторные параметры, обладающие информационной значимостью для прогнозирования исхода панкреонекроза в фазу инфицирования и гнойных осложнений.
3. Обосновать целесообразность применения Протокола ранней целенаправленной терапии сепсиса и септического шока согласно «*Surviving Sepsis Campaign guidelines*» в лечении деструктивного панкреатита.

Методология и методы исследования

Исследование выполнено на кафедре анестезиологии и реаниматологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на базе реанимационных отделений ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» с 2009 по 2012 гг. Методом сплошной выборки, с учетом критериев включения и исключения, отобрано 123 пациента с верифицированным диагнозом острого деструктивного панкреатита (ОДП). Для решения поставленной цели и задач исследования использовались следующие методы: клинические (мониторинг гемодинамических и респираторных показателей), лабораторные (общеклинические и биохимические), инструментальные (ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, компьютерная томография с контрастным усилением, видеолапароскопия).

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Достоверность результатов работы, обоснованность выводов и рекомендаций базируется на достаточном числе наблюдений, применении высокоинформативных современных методов диагностики и использовании актуальных методов статистической обработки материала.

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на Международной научно-практической конференции, посвященной 200-летию со дня рождения Н.И. Пирогова, в Челябинской государственной медицинской академии (Челябинск, 2011); Областном семинаре анестезиологов-реаниматологов, посвященном проблемам хирургической инфекции (Челябинск, 2011); отчетно-выборной конференции хирургического общества, посвященной 73-летию Челябинской областной клинической больницы (Челябинск, 2011); научно-практической конференции «Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии» Уральского форума 2012 (Екатеринбург, 2012); ежегодной конференции «Актуальные вопросы хирургии» кафедры факультетской хирургии Челябинской государственной медицинской академии (Челябинск, 2012).

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 работ, в том числе две в печатных рецензируемых журналах «Инфекции в хирургии» (Том 10, № 2 2012), «Медицинская наука и образование Урала» (№ 3 2013), и одна в электронном журнале «Современные проблемы науки и образования» (№1 2014), рекомендованных ВАК для кандидатских диссертаций.

Планирование научной работы, набор клинического материала, углубленный анализ отечественной и зарубежной литературы, анализ и интерпретация клинических, лабораторных и инструментальных данных, статистическая обработка результатов, подготовка научных публикаций, написание и оформление рукописи выполнены при личном участии автора.

Положения, выносимые на защиту

1. Шкала оценки тяжести полиорганной дисфункции SOFA является наиболее сбалансированной по чувствительности и специфичности системой в прогнозировании исхода панкреонекроза.

2. В фазу инфицирования и гнойных осложнений панкреонекроза динамика показателей систолического артериального давления, частоты сердечных сокращений, уровня тромбоцитов, респираторного индекса и сатурация являются дополнительными маркерами тяжести состояния в прогнозировании течения и исхода заболевания.

3. Использование Протокола ранней целенаправленной терапии «*Surviving Sepsis Campaign*» у больных панкреонекрозом позволяет улучшить результаты комплексного лечения пациентов с панкреонекрозом: уменьшает риск развития системных и местных гнойных осложнений, длительность проведения искусственной вентиляции легких и снижает показатель относительного риска смерти.

Научная новизна

Впервые на основании сравнительного анализа информационной ценности стандартных специализированных и неспециализированных интегральных шкал оценки общей тяжести состояния и шкал органной дисфункции у больных с острым деструктивным панкреатитом обосновано преимущество шкалы SOFA в прогнозировании исхода заболевания.

Впервые выполнено научное обоснование целесообразности использования Протокола ранней целенаправленной терапии «*Surviving Sepsis Campaign*» в лечении деструктивного панкреатита и выбора отдельных общеклинических и лабораторных показателей, обладающих высокой

информационной значимостью в оценке тяжести состояния и прогнозирования исхода заболевания в период гнойно-септических осложнений: уровень систолического артериального давления, частота сердечных сокращений, количество тромбоцитов, величина респираторного индекса и сатурации гемоглобина кислородом.

Практическая значимость работы

Определена интегральная система тяжести (шкала SOFA), обладающая наибольшей информационной ценностью в прогнозе исхода панкреонекроза, и конкретные значения лабораторных параметров-индикаторов, указывающие на крайне высокий риск смерти (уровень систолического артериального давления, частота сердечных сокращений, количество тромбоцитов, величина респираторного индекса и сатурации гемоглобина кислородом), которые следует использовать для принятия решения об эффективности проведения интенсивной терапии.

Таковыми являются значение по шкале SOFA более 4 баллов, уровень систолического артериального давления менее 105 мм рт. ст., частота сердечных сокращений более 112 ударов в минуту, количество тромбоцитов менее 195 тысяч в кубическом мм крови, респираторный индекс ниже 192, насыщение гемоглобина кислородом менее 91 процента.

Реализация интенсивной терапии при панкреонекрозе по принципу ранней целенаправленной терапии сепсиса ограничивает распространение зоны некроза, уменьшает риск инфицирования и присоединения гнойно-септических осложнений, сопровождается более быстрым регрессом тяжести общего состояния, уменьшением частоты развития шока и синдрома полиорганной недостаточности, сокращением длительности проведения искусственной вентиляции легких и ассоциирует с уменьшением относительного риска смерти.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в работу реанимационных и хирургических отделений ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»: включены в протокол обследования, порядка госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии и комплексного лечения пациентов с острым панкреатитом.

Объем и структура диссертации

Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, трех глав оригинального исследования с обсуждением, выводами и практическими рекомендациями, указателя литературы, включающего 105 отечественных и 90 зарубежных источника. Работа представлена на 140 страницах машинописного текста, иллюстрирована 24 рисунками и 20 таблицами.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ, ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКЕ, ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДА ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Современные представления об эпидемиологии, этиологии, патогенезе и клинико-патоморфологической классификации острого панкреатита как факторов, определяющих тяжесть состояния пациентов и лечебную тактику

По современным представлениям, острый панкреатит – асептическое воспаление поджелудочной железы, основу которого составляют аутоферментативный некробиоз, некроз и постнекротическое эндогенное инфицирование с вовлечением в патологический процесс тканей забрюшинного пространства, брюшной полости и органов внебрюшинной локализации [34, 35, 76, 84, 85]. Острый панкреатит - заболевание поджелудочной железы, связанное с повреждением внешнесекреторного аппарата, активацией панкреатических ферментов и воздействием их на паренхиму железы с изменением последней от отека до некроза. Острый панкреатит составляет в среднем от 3 до 10% случаев среди неотложных заболеваний органов брюшной полости [92, 114, 141, 173]. По темпам роста острый панкреатит опережает все другие неотложные заболевания органов брюшной полости [42, 141].

Показатели заболеваемости населения варьируют в достаточно широких пределах от 20 до 80 на 100 000 населения, что обусловлено демографическими и этническими особенностями страны, а также уровнем экономического и развития региона [89, 90, 102]. Острый панкреатит является одним из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта,

приводит к огромным эмоциональным, физическим и финансовым расходам во всем мире [173]. В Соединенных Штатах в 2009 году, острый панкреатит был наиболее распространенным гастроэнтерологическим диагнозом со стоимостью лечения в 2,6 миллиарда долларов в год [141]. Данные эпидемиологического национального опроса в больницах за период 1988-2003 года показали, что госпитализация пациентов с ОП увеличилась с 40 на 100000 в 1998 году до 70 случаев на 100000 в 2002 году. Хотя со временем снизилась летальность для острого панкреатита, общая смертность населения при остром тяжелом панкреатите остается неизменной [141,173]. У 20-25% больных развитие заболевания носит деструктивный характер, при котором летальность составляет 30-40% [19,40, 66, 87]. Среди больных с панкреонекрозом мужчины составляют 65,1 %, женщины -34,9%, в возрасте от 20 до 60 лет [65]. В возрасте до 40 лет мужчины составляют 69%, женщины старше 60 лет - 51%. Средний возраст пациентов с панкреонекрозом составляет 47 ± 17 лет (с широкой вариацией от 15 до 94 лет), что свидетельствует о длительной и стойкой утрате трудоспособности лиц наиболее работоспособного возраста [40,92].

Несмотря на совершенствование хирургических технологий и методов борьбы с эндогенной интоксикацией, летальность при деструктивных формах ОП остаётся высокой, достигая 30%, а при тяжёлом ОП – 70-80%, при стойкой инвалидизации выживших около 40-50% [37, 41, 42]. Высокие показатели летальности на поздних фазах панкреонекроза обусловлены присоединением панкреатогенной инфекции [89, 126, 133, 144, 189]. Несмотря на то, что на общем фоне острого панкреатита число больных с панкреатогенной инфекцией составляет всего лишь 7-12%, частота инфицированных форм среди больных с панкреонекрозом высокая и варьирует достаточно широко – от 25 до 80% [65, 135, 136].

Острый панкреатит – полиэтиологическое заболевание [41, 67, 92]. По статистическим данным, причину его развития удается четко

дифференцировать лишь у 75-80% больных, тогда как у остальных она остается неустановленной. Известны более 100 причин этого заболевания [92]. Названы сотни факторов и их комбинации, способные вызвать повреждение ацинарных клеток и дуктоацинарных соединений, гиперсекрецию и затруднение оттока панкреатического сока. Возникающая как результат гипертензия в протоках, забрасывание в них цитотоксических и каталитических ферментов приводят к активации ферментов поджелудочной железы и деструктивному процессу в ней [41].

Выделяют три тесно взаимосвязанные группы повреждающих факторов: механические – нарушение эвакуации панкреатического секрета по протоковой поджелудочной железы; нейрогуморальные – нарушения иннервации метаболических функций поджелудочной железы и печени различной этиологии; токсические – присутствие экзо- и эндогенных токсических метаболитов различной природы. Ведущие причины заболевания (80%) – состояния, связанные с патологией билиарной системы и приемом алкоголя [19, 34, 35, 39,40, 92]. Одним из наиболее значимых факторов является алкогольная интоксикация. Алкогольный панкреатит составляет более 40-70% всех случаев заболеваний острым панкреатитом, что обусловлено разносторонним действием этанола на поджелудочную железу. Употребление алкоголя усиливает секреторную активность поджелудочной железы, нарушает кинетику ее ферментов. Кроме того, этанол обладает прямым токсическим действием на ацинарные клетки [60, 67, 71].

Острый панкреатит – полиэтиологическое, но монопатогенетическое заболевание [65, 67, 69]. Говоря о патогенезе острого панкреатита, необходимо упомянуть о существовании ферментативной теории, предполагающей ведущую пусковую роль фермента трипсин. Важное звено патогенеза острого панкреатита – активация трипсином калликреин-кининовой системы с образованием вторичных факторов агрессии: брадикинина, гистамина, серотонина. Именно активация кининов сопровождается увеличением

сосудистой проницаемости, нарушениями микроциркуляции, формированием отека в зоне поджелудочной железы и забрюшинном пространстве, повышенной экссудацией в брюшную полость [34]. В норме существует большая группа плазменных ингибиторов протеаз замедленного и немедленного действия, которые подавляют активность панкреатических протеаз и плазмина. Основными плазменными ингибиторами протеаз являются альфа-2-макроглобулин и альфа-1-антитрипсин, которые полностью инактивируют трипсин [71]. При заболевании защитный механизм инактивации агрессивных ферментов нарушается. Тем более, что на кинины плазменные ингибиторы протеаз не действуют. Агрессивные кинины приводят к несостоятельности метаболической и барьерной функций желудочно-кишечного тракта, ретикулоэндотелиальной системы печени и легких [35, 42, 116, 177].

Соответственно эволюции заболевания, в патогенезе выделяют две основные фазы: первая – асептическая, когда воспаление, аутолиз, некробиолиз и некроз поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки носят абактериальный характер. Вторая (септическая) фаза развивается на 2-3 неделе заболевания, при прогрессировании с исходом в панкреонекроз, при этом закономерно происходит инфицирование зон некроза различной локализации. Средняя частота инфицирования при панкреонекрозе составляет 30-80%, что определяется сроками от начала заболевания, характером консервативной терапии и хирургической тактикой [6,35,92]. Поскольку сроки перехода одной фазы в другую разные, важно своевременно выявить причину возникновения фазы гнойных осложнений и предупредить дальнейшее развитие патологических процессов в поджелудочной железе [10, 11, 19, 57, 112, 120].

Основу современной клинико-патоморфологической классификации острого панкреатита составляют: формы заболевания, внутрибрюшные и системные осложнения, с учетом распространенности некротического поражения поджелудочной железы и различных отделов забрюшинной

клетчатки, фазового течения воспалительно-некротического процесса, от асептического к инфицированному [64, 76, 86, 100, 112]. Панкреонекроз делится на очаговый (очаговый некроз ткани поджелудочной железы и/или очаговый некроз окружающей ее клетчатки) и распространенный, с поражением не менее 1/3 объема поджелудочной железы, с распространением некротических изменений за пределы перипанкреатической клетчатки [76, 100].

В клинической характеристике патоморфологической формы панкреонекроза ведущее значение имеют оценка распространенности поражения органов брюшинного пространства и брюшной полости, факт инфицирования некротических тканей и соотношение некротического и экссудативного компонентов очага брюшинной деструкции. С позиций интегральной оценки тяжести заболевания, именно распространенные формы инфицированного панкреонекроза являются фатальными вариантами деструктивного панкреатита [76, 92]. Деструктивный панкреатит, как клиничко–морфологическая форма острого воспаления поджелудочной железы, может осложняться развитием целого комплекса жизнеугрожающих патологических синдромов: шок, острый респираторный дистресс–синдром, острая почечная недостаточность и другие. С позиций этиопатогенеза, инфицированный панкреонекроз рассматривается в качестве варианта абдоминального сепсиса [33, 81, 91, 95, 104, 105]. Тяжесть органно–системных расстройств и необходимость использования в процессе терапии инвазивных технологий повышают риск присоединения госпитальных инфекций различной локализации, которые нередко определяют прогноз исхода болезни. В этих условиях летальность при деструктивном панкреатите, как правило, превышает 20–30% (JAP guidelines,2002) [188].

Острый деструктивный панкреатит – фазовое системное заболевание, начинающееся как «стерильная» системная воспалительная реакция, способная вызвать тяжелую полиорганную дисфункцию в течение первых 72 часов. Если процесс не сдерживается защитными силами организма или не купируется

интенсивным лечением, к концу 2-й недели наступает стадия развития очевидного сепсиса и местных панкреатических и внутрибрюшных осложнений. Образовавшийся порочный круг при отсутствии лечения заканчивается необратимой полиорганной дисфункцией и смертью. Нарушение функции более чем одной системы органов – крайне неблагоприятный признак [14, 58, 72, 67, 164].

Изучение этиологии и патогенеза острого деструктивного панкреатита важны для точной и своевременной диагностики заболевания, а, значит, для выбора оптимальной лечебной тактики. Необходимость общепринятой четкой классификации продиктована прямой связью между точным диагнозом и адекватным комплексным лечением для предотвращения прогрессирования заболевания, устранения ее причин и излечения пациента [19, 41, 43, 62, 70, 112].

1.2 Объективная оценка степени тяжести и выраженности полиорганной дисфункции при панкреонекрозе

Для клинической практики важно не только своевременно заподозрить и поставить диагноз острого панкреатита, но как можно раньше и достовернее оценить тяжесть его течения, что позволит определить адекватный объем и характер проводимого лечения [67, 69, 73, 74]. Без объективной оценки состояния сложно констатировать отрицательную или положительную тенденцию в течении заболевания. Оценка тяжести состояния больных панкреатитом – неотъемлемая и существенная часть диагностики и лечения. Лечение данной группы больных является дорогостоящим и трудоемким процессом, в то время как в условиях страховой медицины необходимы экономичные и эффективные методы лечения. Рациональное лечение не может быть основано на субъективной оценке тяжести состояния больного, в значительной степени, зависящей от опыта и эмоций врача. В ряде случаев даже опытному врачу трудно правильно оценить состояние больного [52, 60]. Объективная оценка степени тяжести состояния больного с острым

панкреатитом должна проводиться у всех пациентов с первых суток госпитализации с целью правильного выбора лечебной тактики [92]. Оптимальную тактику выбирают на основании объективных показателей интегральной оценки состояния больного. В настоящее время практически все врачи используют сочетание субъективно-объективного (собственный опыт и знания) и объективного (результаты анализов, показания приборов) методов диагностики [20, 21, 22, 93, 94]. С позиций доказательной медицины, необходимость объективных методов оценки в реанимационной практике продиктована следующими обстоятельствами: во-первых, принятием решения при возникновении критического состояния в условиях дефицита времени и потенциального риска быстрого развития неблагоприятного исхода; во-вторых, укоренившейся в большинстве ЛПУ, и не только в России, системой дежурательства врачей в ОРИТ, при которой могут возникать проблемы, связанные с преемственностью в лечении; в-третьих, в период пребывания в ОРИТ в ведении пациентов принимает участие несколько специалистов, зачастую имеющих различные представления по отдельным моментам терапии одной и той же нозологии и дающих порой противоречивые рекомендации реаниматологу как лечащему в данный момент врачу. В некоторых ситуациях возникающие противоречия связаны с ориентацией консультантов на существующие в рамках отдельных специальностей Консенсусные Рекомендации и отсутствием таковых на междисциплинарном уровне [18, 79, 103]. Системы оценки тяжести острого панкреатита основываются на сопоставлении признаков с летальностью и частотой осложнений. Оценивается не столько реальная, сколько потенциальная тяжесть патологического процесса [69]. Накопленные количественные показатели и словесное описание признаков, переведенное в точные цифры, могут быть представлены в виде математической модели. Для ориентировки во всем многообразии ургентной хирургической патологии необходима система объективной оценки тяжести состояния больного [53, 192].

1.2.1 Характеристика оценочных шкал, применяемых в неотложной хирургии и реаниматологии

Известно более 20 прогностических систем, шкал и коэффициентов. В первую очередь к ним относятся шкалы APACHE I, II, III; SAPS I, II; MODS, SOFA, Glasgow и критерий Ranson [67, 127, 154,155, 159,160, 166, 193]. Шкалы подразделяются на 3 группы (*Приложения 1-5*):

1 Шкалы исходной оценки тяжести состояния (их основа – суммарный анализ физиологических параметров, преморбидного фона и возраста больных):

- APACHE II, APACHE III (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) – шкала оценки острых и хронических функциональных изменений;
- APS (Acute Physiology Score) - шкала оценки физиологических параметров;
- MPM (Mortality Probability Model) – модель вероятности летального исхода;
- SAPS, SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) – упрощенные шкалы оценки физиологических параметров.

2. Шкалы динамической оценки тяжести состояния (органной дисфункции):

- MODS (Multiple Organ Dysfunction Score) – шкала оценки полиорганной дисфункции;
- LODS (Logistic Organ Dysfunction Score) – логистическая шкала органной дисфункции;
- SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) - шкала оценки органной недостаточности.

3. Шкалы оценки тяжести состояния в зависимости от объема и инвазивности лечения:

- TISS76, TISS28 (Therapeutic Intervention Severity Score) – шкалы оценки степени лечебных вмешательств.

Существует два клинически уместных подхода к оценке тяжести состояния больного: физиологический и терапевтический. Физиологический подход основан на том принципе, что количество и степень физиологической

дисфункции связаны с риском летального исхода. Среди существующих физиологических шкал наиболее популярны системы, характеризующие степень функциональных органно-системных расстройств (SOFA, LODS, MODS), а также шкалы, в основе которых лежит суммарный учёт клинико-лабораторных параметров, преморбидного фона и возраста больных (SAPS I- II, APACHE I-II- III, PRISM, MPM) [3, 79, 154, 159]. Терапевтический подход основан на том, что уровень инвазивной терапии, необходимой для поддержания витальных функций пациента, связан с физиологической неустойчивостью и коррелирует с риском смерти. Недостаток метода: среди врачей существуют разные взгляды на необходимость проведения тех или иных манипуляций [3].

Шкала APACHE. Первая интегральная шкала оценки тяжести состояния, разработана в 1981 г. W.A. Knaus и соавт. Ее использовали для разделения пациентов по риску внутрибольничной летальности. Для расчета использовали худшие значения 34 физиологических параметров, оцененные в первые 24 часа после поступления в ОРИТ. В зависимости от степени отклонения от нормы каждый параметр оценивали от 0 до 4 баллов. В заключение к полученной сумме (APS) добавляли определенное число баллов (характеристика преморбидного состояния здоровья пациента). Прогностическое значение шкалы наиболее значимо в течение первых 32 часов с момента поступления пациента в реанимацию. Она продемонстрировала высокую чувствительность (97%) и низкую специфичность (49%). Авторы пришли к выводу, что шкала оказалась полезной для разделения пациентов на группы в зависимости от риска летального исхода, но была непригодна для его индивидуального прогнозирования [93, 94].

Шкала APACHE II была предложена той же группой авторов в 1985 году. После мультивариантного анализа APS с использованием результатов наблюдений за 5030 пациентами в реанимационных отделениях США авторы уменьшили число исследуемых параметров до 12, при измерении какого-либо

показателя в расчет принимают худшее значение. Общее число «физиологических» баллов – сумма оценок 11 параметров (от 0 до 4 для каждого) и неврологического статуса (шкала комы Глазго). К полученным результатам прибавляют баллы за возраст (от 0 до 6) и хронические заболевания (от 2 до 5, в зависимости от необходимости и срочности оперативного вмешательства); максимальная оценка – 71 балл [35, 93, 94, 154]. Уменьшить число исследуемых параметров с 34 до 12 авторы позволили себе потому, что показатели концентрации глюкозы и альбумина в плазме, центральное венозное давление и диурез оказались малозначимы в оценке тяжести и больше отражают процесс лечения [3]. Сумма баллов ниже 11 соответствует состоянию средней тяжести, выше 20 – критическому состоянию [53, 154]. Кроме того, с помощью анализа индекса тяжести APACHE II при поступлении в стационар оказалось возможным прогнозировать риск развития септических осложнений [35, 40, 52, 92, 154]. Оценка по шкалам APACHE II и Ranson являются критериями распространенности панкреонекроза [40, 127, 146]. В США шкалу APACHE II широко используют для оценки качества, организации интенсивного лечения и аргументации выводов у больных с сепсисом, находящихся в критическом состоянии. Динамическая ежедневная оценка тяжести состояния больного по шкале APACHE II имеет не только высокую прогностическую значимость, но и составляет основу объективизации показаний к операции и дифференцированного подхода в выборе режимов комплексного лечения при панкреонекрозе [3, 53, 93, 94, 154]. Несмотря на свою громоздкость, шкала APACHE II находит все большее клиническое применение, благодаря своей точности высокой прогностической значимости. При значениях APACHE II более 6 баллов диагноз панкреонекроза не вызывает сомнений, величина 8 баллов свидетельствует об осложненном, а более 13 баллов – о фатальном развитии заболевания [34, 35, 40]. Использование этих шкал настоятельно рекомендовано ведущими экспертами Международного симпозиума по острому панкреатиту (1999) в качестве основных систем для

объективной оценки степени тяжести состояния больного с острым панкреатитом [1, 7, 40, 87]. В настоящее время в России, согласно Методическим рекомендациям РАСХИ от 2010 года, APACHE II, наряду с системами Ranson и SOFA, рекомендованы для стартовой и динамической оценки тяжести при панкреонекрозе [3, 40].

В 1991 году была предложена шкала APACHE III. Ее разрабатывали, используя результаты наблюдений за 17 457 пациентами отделений реанимации и госпиталях США. Отличия от предыдущей версии: изменена значимость 12 параметров системы APACHE II; использованы 5 дополнительных параметров; изменены способы оценки возраста и расширена шкала сопутствующих заболеваний; причина и время поступления в ОРИТ как важные прогностические признаки включены в конечную сумму баллов. В результате удалось установить довольно высокую разрешающую способность системы [34, 127, 154, 155]. Система APACHE III относится к физиологическим шкалам. Подсчет производят на основании наиболее плохих значений в течение 24 часов наблюдения. Если показатель не исследовался, то его значение принимается за нормальное. Система APACHE III имеет три основных преимущества: во-первых, она может быть использована в рамках одной диагностической категории или независимо выбранной группы пациентов, так как нарастание значений по шкале коррелирует с возрастающим риском госпитальной смертности. Во-вторых, шкала используется для сравнения исходов у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. В-третьих, шкала может быть использована для прогнозирования результатов лечения [3, 155]. Однако, независимая оценка интегральной системы APACHE III, выполненная на больших выборках пациентов отделений ОРИТ ряда стран мира, выявила значительно более низкую прогностическую летальность по сравнению с наблюдаемой [34,35]. Кроме того, для рутинного ежедневного применения, даже в электронном варианте, шкала APACHE III мало применима из-за громоздкости (сумма баллов в ней варьирует от 0 до 2999) и из-за

отсутствия всех необходимых поправочных коэффициентов, используемых авторами и их последователями. Многофакторные уравнения для оценки ежедневного риска смертности защищены авторским правом, не опубликованы в литературе и доступны лишь подписчикам коммерческой системы [3, 155].

В 1984 г. J. R. Le Gall et al. предложена шкала SAPS (Simplified Acute Physiology Score), как упрощенный шкалы APACHE. Основанная на определении 14 показателей, исследуемых в первые 24 часа после поступления больного, она дает возможность правильно распределить пациентов по группам увеличения вероятности летального исхода. Однако, для отдельно взятого больного эта система не позволяет с достаточной достоверностью прогнозировать исход. Несмотря на то, что шкала SAPS оказалась наиболее простой, она имеет точность не более 70-75% и не может быть использована для принятия гарантированно надежных решений [53, 159]. Чаще используется новая упрощенная шкала оценки физиологических расстройств SAPS II, предложенная теми же авторами в 1994 году и использующая 15 переменных [93,94, 159, 160].

По заключению согласительной конференции Европейского общества интенсивной терапии (1998), шкалы SAPS и APACHE не приемлемы в клинической практике для принятия решения у постели больного [67]. Есть и другие противоречивые данные: чувствительность APACHE II при остром панкреатите не превышает 36%, специфичность – 72%, а положительная прогностическая ценность- 82% . Оценка тяжести по системе SAPS еще менее достоверна. Поэтому широко использовать данные системы нецелесообразно [53, 159].

За рубежом, по-прежнему, «золотым стандартом» определения тяжести и прогноза острого панкреатита является система Ranson, в обеих модификациях 1972 года и 1984 года – отдельно для биллиарного и «небилиарного» панкреатита [122].

Шкала J. H. C. Ranson как многопараметрическая система оценки тяжести острого панкреатита предложена в 1972 г. Анализ 43 клинико-лабораторных параметров позволил автору выявить 11 факторов риска (5 – при поступлении пациента и 6 – через 48 часов), играющих основное значение в оценке тяжести и исхода заболевания. Совершенствуя свою систему, автор в 1982 году модифицировал ее для дифференциальной оценки тяжести биллиарного и небиллиарного панкреатита. Обладая высокой достоверностью, система Ranson достаточно сложна для практического использования. Упрощенными системами для определения ранних признаков панкреатита тяжелой степени являются шкалы C. W. Imrie (1978-1981) и D. Chen (1991). В шкале Glasgow (Imrie), по сравнению с системой Ranson, меньше уровень лейкоцитоза и глюкозы, выше порог ЛДГ, добавлен критерий альбумин, вместо азота мочевины используют уровень мочевины, вместо показателя АсАТ – отношение АсАТ/АлАТ.

Описанные системы определения тяжести и прогноза панкреатита мало адаптированы к условиям отечественного здравоохранения в связи с отсутствием необходимого оснащения [52]. В связи с этим, в России разработаны системы ТФС - шкала тяжести физиологического состояния больного (Филимонов М. И. и соавт., 1997), Критериальная система оценки и прогнозирования тяжести острого панкреатита (Толстой А. Д., 1999) [70, 101].

Система ТФС при панкреонекрозе создана на принципах систем APACHE II и SAPS, но основана на учете признаков, выявляемых при стандартном обследовании больного: ЧСС, систолическое АД, необходимость введения вазопрессоров, температура тела, диурез, ЧДД в минуту, необходимость ИВЛ, уровень сознания, отделяемое по назогастральному зонду, перистальтика, необходимость стимуляции кишечника, наличие стула и уровень центрального венозного давления. Каждый параметр оценивают в балльной системе от 0 до 4. Оценка тяжести состояния определяется по общему баллу: 0-3 балла – легкая

степень, 4-7 – средняя степень тяжести, 8-11 – тяжелая степень, 12 и более – крайне тяжелая [52, 70, 154, 159].

Критериальная система оценки и прогнозирования тяжести острого панкреатита А.Д. Толстого складывает основные и дополнительные признаки: кожные симптомы, частоту пульса, гипотонию, олиго- или анурию, гемолиз, лимфопению, геморрагический характер экссудата и другие. По сумме баллов определяют тяжесть процесса, его распространенность и возможный исход (*Приложение 6*) [70].

Прогностическая значимость в отношении вероятности неблагоприятного исхода при использовании данных систем высока. Равно, как системы MODS и SOFA, учитывающие степень дисфункции, информативны в оценке динамики патологического процесса. Недостаток всех систем заключается в том, что для тяжелых больных прогноз точен только в отношении 40-60% из них (чувствительность не более 60-80%). Это значит, что состояние 20-40 % больных с тяжелым панкреатитом не будет своевременно оценено этими системами до клинической очевидности его ухудшения, и необходимое лечение будет отсрочено [67,193].

В 2000 г. А.Л. Левитом, М.И. Прудковым и соавт. для мониторинга тяжести состояния пациента и оценки эффективности проводимого лечения, включая острый деструктивный панкреатит, разработана система оценки тяжести органных и системных дисфункций «Екатеринбург-2000» (*Приложение 7*) [54]. Шкала очень подробная, оценивает состояние пациента по 9 системам, но из-за этого громоздка и не нашла широкого применения за пределами Свердловской области.

1.2.2 Характеристика информационной ценности прогностических шкал по методологии ROC – анализа

Внедрение методологии ROC - анализа, пришедшего в медицину критических состояний из радиологии, в оценку информационной ценности прогностических систем явилось определяющим моментом в понимании их роли для медицины критических состояний. Построение характеристической кривой (ROC-кривой) отражает взаимосвязь чувствительности и специфичности теста или прогностической системы, а также позволяет определить точку разделения – прогностическое значение критерия. У систем, обеспечивающих качественный прогноз, характеристические кривые вытянуты в сторону верхнего левого угла графика (то есть отличаются большой площадью), а точка разделения располагается в области перегиба графика в левом верхнем углу. Простейшая оценка качества прогноза – его разрешающая способность. Её определяют по площади под характеристической кривой (AUROC). Крайние значения AUROC: 0,5 – худшее качество прогноза, не отличается от случайного; 1,0 – отличная разрешающая способность [35, 170]. В результате использования ROC - анализа стало очевидным, что шкалы типа SAPS и APACHE с приемлемой точностью позволяют подразделять популяцию пациентов ОРИТ с позиций неблагоприятного исхода, сопоставлять результаты лечения на протяжении времени в одном отделении или в сходных лечебных учреждениях. Их использование сделало более корректной оценку эффективности внедрения новых препаратов или методов интенсивной терапии, а также помогает планировать потребность в материальных ресурсах и персонале.

1.2.3. Прогнозирование исхода панкреонекроза с помощью оценочных шкал

Изучив результаты прогнозирования исхода заболевания, Н. В. Лебедев, д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии Российского университета дружбы народов, делает вывод, что все системы оценки, несмотря на количество входящих в них параметров, по таким критериям, как чувствительность, специфичность, общая достоверность, находятся на одном уровне и могут быть использованы в клинике с одинаковой интенсивностью. Большим недостатком интегральных систем является отсутствие в них эффекта лечения, так как цель интенсивной терапии состоит в поддержании нормальных физиологических параметров пациента, пока с помощью лечения не восстановится нарушенная органная функция [52].

Для успешного лечения острого деструктивного панкреатита важны профилактика и лечение полиорганной дисфункции – синдрома прогрессирующей, но потенциально обратимой дисфункции органов, вовлекающий две или более системы, когда гомеостаз не может быть восстановлен или скорректирован без лечения. Непосредственное поражение различных органов токсическими продуктами, а также нарушение корреляционной связи между различными группами органов ведут к развитию дисфункции систем дыхания, сердечнососудистой, выделительной, ЦНС, иммунной, гемостаза. Развивается синдром взаимного отягощения. Лечение полиорганной недостаточности направлено на предупреждение поражения органов, восстановление и обеспечение доставки кислорода к тканям, поддержание метаболизма [67]. Наиболее распространенными интегральными системами, характеризующими степень органной дисфункции, являются шкалы MODS и SOFA. [93,94, 166, 193]. Последняя рекомендована в России для оценки ПОН при ОДП [40]. Помимо научных целей, объективизация состояния больных позволяет прогнозировать вероятность летального исхода, продолжительность госпитализации и сроки нахождения в реанимационных

отделениях, оценивать эффективность проводимого лечения [20, 21, 22]. Указанные шкалы предложены исследователями до общепринятой концепции сепсиса, выработанной в 1992 году на Международном симпозиуме Американской коллегии торакальных хирургов и Общества специалистов интенсивной терапии, США, Чикаго. Кроме того, шкалы отличаются по чувствительности, специфичности и точности, что так же ограничивает их применение в различных клинических ситуациях [20, 21, 22, 192].

Обсуждаемые шкалы оценки тяжести состояния обладают приемлемой информационной ценностью только для краткосрочных прогнозов (смерть в ОРИТ). На их основе сложно оценивать исход заболевания и характер его течения после перевода пациентов из отделения [34]. Есть и другие недостатки: описанные системы определения тяжести и прогноза панкреатита мало адаптированы к условиям отечественного здравоохранения в связи с отсутствием необходимого оснащения. Обладая высокой достоверностью, система Ranson достаточно сложна для практического применения [52]. Кроме того, шкалы тяжести состояния обладают слабой прогнозирующей способностью в индивидуальных случаях. Другой их серьезный недостаток – не учитывается объем и эффект лечения [34, 127, 164, 186].

Наличие различных методик и предпочтения их применения в практической деятельности тех или иных стационаров являются следствием отсутствия единой и общепринятой системы оценок [93,94]. Интегральные шкалы оценки тяжести состояния разрабатывают, сопоставляя клинические данные со статистическими расчетами. Основные требования к новым системам: доступность для использования в большинстве лечебных учреждений, возможность быстрого получения результата, минимальный достаточный набор параметров и простота вычисления. Большинство существующих систем оценки тяжести состояния составлено таким образом, что в них не находят отражения эффекты лечения. Системы ежедневной оценки тяжести состояния в большей степени способны решить эту проблему [34, 40].

Таким образом, на современном этапе развития панкреатологии понятно, что не существует единственного показателя, который точно предсказал бы тяжесть панкреатита [52]. И, по-прежнему, существует потребность в определении наиболее информативных интегральных систем-шкал оценки тяжести состояния для мониторинга эффективности проводимого лечения на основе этих шкал. Методика ROC-анализа позволяет наглядно оценивать информационную значимость интегральных систем [170].

1.3. Критерии, прогностикаторы и предикторы неблагоприятного исхода у больных с некротизирующим панкреатитом

К числу важных проблем в неотложной панкреатологии относится круг вопросов, связанных с объективной оценкой степени тяжести состояния больного в динамике заболевания и комплексного лечения [5]. Благодаря достижениям современной медицины, появляются новые, наиболее точные биохимические маркеры в характеристике степени тяжести панкреонекроза, ими являются концентрации С-реактивного белка, прокальцитонина, интерлейкина-6 (ИЛ-6), амилоида А в крови больного. Но, к сожалению, использование сывороточных маркеров, наиболее информативных уже в течение первых 2 суток заболевания, ограничено в современной клинической практике из-за стоимости реактивов [92, 153].

Использование лишь клинических критериев характеризуется большим числом ошибочных выводов [92]. Маркеры тяжелого панкреатита могут быть как количественными, так и качественными. Их списки постоянно расширяются, но пользоваться ими в urgentных ситуациях приходится не часто. К признакам, удачно сочетающим значимость и доступность, относятся: абсолютная лимфопения, гемоконцентрация, коррелирующая со степенью

плазмопотери, явления гемолиза, фибринолиза и «паралича коагуляции» сыворотки крови, гипоальбуминемия менее 30 г/л, раннее увеличение концентрации С-реактивного белка выше 120 мг/л [31, 44, 110, 146, 165]. Достоверными диагностическими методиками рекомендовано считать: определение амилазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) крови, уровень С-реактивного белка, уровень прокальцитонина, ультразвуковое исследование и компьютерную томографию с внутривенным констатированием, тонкоигольную аспирацию под контролем УЗИ или КТ для микробиологического исследования [92].

Распространенность некротического процесса определяет тяжесть состояния. Судить о распространенности некроза можно по находкам компьютерной томографии – «Acute Pancreatitis Graded with CT» (Таблица 1):

Таблица 1

Шкала распространенности некротического процесса по данным компьютерной томографии [109, 152]

Grade	CT Finding
A	Normal pancreas
B	Pancreatic enlargement
C	Pancreatic inflammation and/or peripancreatic fat
D	Single peripancreatic Fluid collection
E	Two or more Fluid collection and/or peripancreatic air

Группой авторов во главе с J.K. Carroll в 2007 году выделены биохимические маркеры для дифференциального диагноза тяжести и прогноза острого панкреатита – Serum Markers for Determining Diagnosis in Acute Pancreatitis, представленные в таблице 2.

Лабораторные маркеры тяжести и прогнозирования исхода острого панкреатита в момент поступления в стационар (J.K. Carroll et al., 2007)

Laboratory test	Time of onset (hours)	Purpose	Clinical observation/ limitations
Alanine transaminase	12 to 24	Diagnosis and etiology	Associated with gallstone pancreatitis; threefold elevation or greater in the presence of acute pancreatitis has a positive predictive value of 95 percent in diagnosing acute gallstone pancreatitis.
Amylase	2 to 12	Diagnosis	Most accurate when at least twice the upper limit of normal; amylase levels and sensitivity decrease with time from onset of symptoms.
C-reactive protein	24 to 48	Predictive of severity	Late marker; high levels associated with pancreatic necrosis.
Interleukin-6	18 to 48	Predictive of severity	Early indication of severity
Interleukin-8	12 to 24	Predictive of severity	Early indication of severity
Lipase	4 to 8	Diagnosis	Increased sensitivity in alcohol-induced pancreatitis; more specific and sensitive than amylase for detecting acute pancreatitis.
Phospholipase A2	24	Predictive of severity	Associated with development of pancreatic necrosis and pulmonary failure.
Procalcitonin	24 to 36	Predictive of severity	Early detection of severity; high concentrations in infected necrosis.
Trypsinogen activation peptide	Within a few hours	Diagnosis and predictive of severity	Early marker for acute pancreatitis and close correlation to severity.

В зарубежной практике находят применение упрощенные шкалы неблагоприятного исхода острого панкреатита – «Simplified Prognostic Criteria

in Acute Pancreatitis». Критическими значениями в прогнозе неблагоприятного исхода считают следующие: снижение систолического артериального давления ниже 90 мм ртутного столба, тахикардию свыше 130 ударов в минуту, снижение парциального давления кислорода в артериальной крови ниже 50, уменьшение почасового диуреза менее 50 мл/ч, снижение уровня кальция менее 2 ммоль/л и снижение уровня альбумина менее 32 г/л.

В практике отечественного здравоохранения прогностикаторами и предикторами тяжелого течения при остром панкреатите являются:

а) клинические – индекс массы тела, уровень глюкозы и мочевины, шкала тяжести панкреатита по Ranson, шкала тяжести панкреатита по Ranson-Imrie;

б) мультифакторные предикторы – APACHE II, APACHE III, SAPS, шкалы полиорганной дисфункции MODS, LOD, SOFA;

в) КТ-критерии – КТ – степень поражения по Balthazar, КТ- индекс тяжести; данные тонкоигольной аспирации под контролем КТ;

г) биохимические и лабораторные маркеры – С-реактивный белок, трипсиноген-активирующий пептид, эластаза полиморфоядерных клеток, прокальцитонин.

Критериями распространенности служат: сумма баллов по APACHE II более 13, по Ranson более 4-х, уровень СРБ более 150 мг/л и повышение прокальцитонина более 1 нг/л.

Критериями инфицирования панкреонекроза может служить совокупность суммы баллов по APACHE II более 13, по Ranson более 5-ти, уровень СРБ более 200 мг/л и повышение прокальцитонина более 2 нг/л [92].

Прогностическим маркером инфицирования панкреонекроза является совокупность повышения уровня прокальцитонина более 1,4 нг/л и С-реактивного белка более 400 мг/л. Прогностическим критерием летального

исхода является повышение уровня прокальцитонина более 3,8 нг/л. Эти признаки являются чувствительными, специфичными и точными [40]. Но при этом, определение их затратно, недоступно для большинства стационаров и не позволяет судить об эффективности лечения в динамике. Отсюда, сохраняется необходимость в более простых критериях тяжести состояния при панкреонекрозе в случае уточненного и распространённого процесса (по уровню СРБ и ПКТ).

1.4. Принципы лечения острого некротизирующего панкреатита на современном этапе

Лечение острого некротического панкреатита – сложная, трудоёмкая и высокочатратная проблема ургентной хирургии, отличающаяся многокомпонентностью [45, 66, 73, 98, 184]. Ведение пациентов с острым панкреатитом основано на дифференцированном подходе к выбору консервативной или оперативной тактики лечения в зависимости от клинкоморфологической формы заболевания, фазы развития патологического процесса, степени тяжести больного. Определелись три принципиально различных подхода к лечению этого заболевания, которые можно охарактеризовать как строго консервативный, активно-выжидательный и активный хирургический [5]. Если в результате проводимой интенсивной терапии в фазе острой ферментативной токсемии состояние пациента улучшается, стихают и уменьшаются признаки синдрома полиорганной недостаточности, синдрома эндогенной интоксикации и панкреатогенного шока, то консервативную интенсивную терапию необходимо продолжать вплоть до полного стихания процесса [10, 90, 168, 194]. В Методических рекомендациях РАСХИ сформулированы главные цели терапии ОП и стратегические направления ведения больных с точки зрения доказательной медицины [40]. По классификации пациентов интенсивной терапии больные с панкреонекрозом относятся к IV классу тяжести, а именно: пациенты с нестабильными/декомпенсированными витальными функциями, органной

недостаточностью в острой критической, нестабильной стадии и с неопределенным прогнозом, которым необходим интенсивный уход, инвазивный мониторинг, многопрофильные консультации, постоянное врачебное наблюдение [3]. Поэтому, при развитии панкреонекроза показано лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [40, 92]. Поскольку острый деструктивный панкреатит опасен даже не сам по себе, сколько своими тяжелыми осложнениями, лечить и предупреждать надо системные нарушения, а именно: панкреатогенный шок, тяжелый сепсис (инфицированный панкреонекроз, панкреатогенный абсцесс), септический шок, полиорганную дисфункцию и/или недостаточность. Конкретная лечебная тактика определяется фазой течения и наличием осложнений. Задача реаниматолога – лечение токсемии, так как это требует интенсивной терапии [64]. Исходя из современных представлений о патогенезе и танатогенезе заболевания, краеугольным камнем преткновения остается надежная профилактика и эффективное лечение системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности. Многочисленные исследования зарубежных и отечественных коллег убедительно показали, что выраженная воспалительная реакция и полиорганная недостаточность при панкреонекрозе являются естественным и безусловным атрибутом распространенного поражения брюшинной клетчатки [92, 115, 124].

Специфических критериев для госпитализации в ОРИТ пациентов с ОДП не установлено. Поэтому для принятия решения в конкретной клинической ситуации рекомендуется ориентироваться на наличие предикторов тяжелого течения заболевания, указанных в таблице 3 [81, 167, 184, 188, 191]. Кроме того, особое внимание следует уделять пожилым, а также пациентам с большим объемом панкреонекроза – более 30% объема железы. Принципиально важно, чтобы на реанимационном этапе была возможность выполнения компьютерной томографии (лучше – с внутривенным контрастным усилением), возможность выполнения эндоскопических исследований и

хирургических вмешательств под радиологическим контролем, а также обеспечения адекватного обезболивания пациентов, в том числе посредством продленной эпидуральной инфузии местных анестетиков [10, 19, 76, 107].

Таблица 3

Предикторы тяжелого течения острого панкреатита

Время оценки	Клинико-лабораторные показатели
При поступлении	Клинические проявления тяжести состояния Индекс массы тела > 30 кг/м ² Наличие плеврального выпота на рентгенограмме APACHE-II > 8 баллов
Через 24 часа после поступления	Клинические проявления тяжести состояния APACHE-II > 8 баллов Персистенция органной недостаточности С-реактивный протеин > 150 мг/л
Через 48 часов после поступления	Клинические проявления тяжести состояния Сохраняющаяся или прогрессирующая органная недостаточность С-реактивный протеин > 150 мг/л

Интенсивное лечение в условиях реанимации включает комплексную терапию, направленную на стабилизацию гемодинамики, коррекцию нарушений кислотно-основного состояния и доставки кислорода, волемии, адекватное обезболивание, рациональное антибактериальное лечение, нутритивную поддержку, купирование эндотоксемии [92]. Базисная консервативная терапия острого панкреатита включает в себя: подавление секреции поджелудочной железы, желудка и 12-перстной кишки; ликвидацию гиповолемии, водно-электролитных и метаболических расстройств; снижение

активности ферментов; устранение гипертензии в желчевыводящих и панкреатических протоках; улучшение реологических свойств крови и минимизацию микроциркуляторных расстройств; профилактику и лечение функциональной недостаточности желудочно-кишечного тракта; поддержание оптимальной доставки кислорода путем кардиотонизирующей и респираторной терапии; купирование болевого синдрома [64, 92].

Основу стандартизации проводимой консервативной терапии, по мнению Савельева В.С. и соавторов, должны составлять в первую очередь протокольные методы [92]. Конкретно по основным пунктам базисной интенсивной терапии следует выделить важность отдельных моментов. Инфузионно-трансфузионная терапия выполняет сразу несколько задач: коррекция гемодинамических расстройств, водно-электролитных нарушений и метаболических расстройств, снижение эндотоксикоза, обеспечивает адекватную тканевую и органную перфузию, обеспечивает доставку кислорода в ткани в условиях повышенного потребления, путем парентерального питания обеспечивает организм энергетическими ресурсами [69].

Раннее начало инфузионной терапии будет в определенной мере способствовать предупреждению или более быстрому разрешению органо-системной дисфункции [36, 72, 81]. Коррекция водно-электролитных расстройств: переливание изотонических растворов с препаратами калия. Но применение для коррекции водно-электролитного баланса и объема циркулирующей крови одного только изотонического раствора у больных острым некротическим панкреатитом не оправдано. Наиболее оптимальны сбалансированные кристаллоидные растворы [69]. В целях детоксикации инфузионную терапию проводят в режиме форсированного диуреза. Критериями адекватного объема инфузионных сред считают восполнение нормального уровня объема циркулирующей крови, гематокрита и центрального венозного давления. Восстановление микроциркуляции и

реологических свойств крови достигают назначением декстранов с пентоксифиллином [81, 117].

С позиций патогенеза органных расстройств, при ОДП можно сформулировать ряд требований к оптимальным инфузионным средам: способность повышать коллоидно–осмотическое давление, минимальный риск «утечки» в интерстиций, длительный волемический эффект, снижение содержания молекул адгезии, управляемый реологический эффект, повышение потребления кислорода, инертность в отношении лекарственных средств. В этом отношении в период до 2012 года наиболее хорошую аттестацию получали растворы гидроксиэтилкрахмалов (ГЭК). Полезной для всех клинических ситуаций, включая ПН, сопровождающихся формированием СВР, является способность ГЭК ограничивать секрецию провоспалительных цитокинов циркулирующими макрофагами и адгезивных молекул эндотелием. Наибольшее количество подобных доказательств получено для ГЭК – 130/0,4 и 200/0,5 [127, 137, 149]. Для обеспечения объема и темпа инфузионного лечения и парентерального питания растворы лекарственных препаратов вводят одновременно в центральную вену и селективно через аортальный катетер в чревный ствол [67]. По темпу введения инфузионных сред в первые часы интенсивного лечения речь идет от 50-60 мл/кг в сутки до 70-100 мл/кг, под контролем почасового диуреза, ЦВД, параметров инвазивного или неинвазивного мониторинга центральной гемодинамики [64]. Адекватная гемодилюция находится в пределах 30-50% от объема циркулирующей крови. На фоне управляемой гемодилюции показатели гемодинамики более стабильные, чем при обычной трансфузионной тактике, быстро ликвидируются явления гиперкоагуляции и сгущения крови, улучшаются реологические свойства крови, интенсифицируется периферическое кровообращение и системная микроциркуляция. Все эти факторы вместе приводят к ликвидации гипоксии, что стабилизирует течение заболевания и улучшает его прогноз [68].

Чрезвычайная сложность, многообразие и неоднородность морфологических и функциональных нарушений гомеостаза не позволяет предложить однозначной и четко очерченной схемы инфузионно-трансфузионной терапии для всех пациентов. Дискуссия относительно преимущества кристаллоидов или коллоидов при некротизирующем панкреатите не закончена до сих пор. Преимущество коллоидов: быстрее достигаются необходимые значения давлений заполнения и долго удерживаются на оптимальном уровне. Однако кристаллоидами быстро и точно восполняется объем. При применении коллоидов чаще развивается почечная недостаточность вследствие экссудации гипертонической жидкости в интерстиций почек, чаще развивается РДСВ [68]. С позиций сегодняшних знаний, мы вправе говорить лишь о ее основополагающих принципах: схема ИТТ может включать в себя сочетания различных искусственных (кристаллоиды, коллоиды) инфузионных сред, крови или ее компонентов, альбумина. Ее реальное содержание определяется клинико-лабораторной ситуацией у конкретного больного на данный момент времени. Для оптимального выбора объема и содержания ИТТ необходим мониторинг PaO_2/FiO_2 , параметров кислородного транспорта, концентрации альбумина, коллоидно-осмотического давления, осмолярности плазмы, гематокрита, уровня гемоглобина, центральной гемодинамики (МОС, ЦВД, САД, давление заклинивания), показателей системы гемостаза (ПТИ, фибриноген, тромбоциты и АЧТВ), не говоря уже о важности измерения ряда рутинных показателей, не требующих обсуждения (диурез, электролиты и др.). Отсутствие возможности мониторинга какого-либо из перечисленных показателей затрудняет правильный выбор терапии и повышает риск развития ятрогенных осложнений [79].

Больные, у которых сохраняется гипотония, несмотря на адекватную инфузионную терапию, нуждаются в лечении инотропными и/или вазоактивными препаратами. Препараты выбора: добутамин, норадреналин.

Использование сердечных гликозидов при тяжелом панкреонекрозе обычно ограничено [68].

Для снижения секреции поджелудочной железы используют сандостатин или его отечественный аналог – октреотид - в дозе 300-600 мг/сутки болюсным или микроструйным путем в центральную вену или фракционно подкожно. Препарат является ингибитором базальной секреции поджелудочной железы, он обеспечивает функциональный покой здоровых участков железы. Существует пролонгированная форма – ланреотид (соматулин); его вводят подкожно однократно в дозе 30 мг, ожидаемый эффект наступает через 6 часов и составляет до 6-14 суток, благодаря длительному периоду полураспада. Помимо воздействия на поджелудочную железу, препараты этой группы подавляют секрецию соляной кислоты, снижают спланхничный кровоток и давление в воротной вене и уменьшают риск эрозивно-язвенного кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Для усиления защиты слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта применяют H₂-блокаторы (фамотидин) или ингибиторы протонной помпы (омепразол) [64, 67]. С точки зрения доказательной медицины, на сегодняшний день эффективность антисекреторной терапии с использованием соматостатина и октреотида не доказана. Октреотид не включен ни в один из опубликованных в мире протоколов ведения больных панкреонекрозом [92]. Однако, по мнению В.С. Савельева и соавторов, применение соматостатина и его аналогов целесообразно, особенно в ранние сроки заболевания (в период активной гиперферментемии) и при проведении программируемых вмешательств при распространенном стерильном панкреонекрозе [92].

С целью дезинтоксикации в разные годы, помимо форсированного диуреза, было предложено использовать перитонеальный диализ, дренирование грудного лимфатического протока, лапароскопическая санация брюшной полости, гемосорбция, плазмоферез, гемодиализ и низкопоточная гемодиализация [68]. Злободневной остается проблема оценки

целесообразности и эффективности различных методов экстракорпоральной детоксикации. Не найден алгоритм выбора и последовательности применения этих методов. В мировой практике не существует ни одного рандомизированного исследования по этому вопросу [81,92].

В плане респираторной поддержки, необходимо констатировать, что течение ОДП может осложниться развитием синдрома острого легочного повреждения (СОЛП) или острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Показания к проведению ИВЛ определяются степенью тяжести дыхательной недостаточности: при снижении респираторного индекса ниже 200 показаны интубация трахеи и проведение ИВЛ. При респираторном индексе выше 200 показания определяются в индивидуальном порядке. Наличие адекватного сознания, отсутствие высоких затрат на работу дыхания, выраженной тахикардии (ЧСС до 120 в минуту), нормализация венозного возврата крови и $SpO_2 > 90\%$ на фоне кислородной поддержки спонтанного дыхания вполне позволяет воздержаться от перевода на ИВЛ, но не от строгого контроля за динамикой состояния больного. Оптимальный уровень насыщения крови кислородом ($\sim 90\%$) можно поддерживать с помощью различных методов кислородотерапии (лицевые маски, носовые катетеры) при использовании нетоксичной концентрации кислорода ($FiO_2 < 0,6$) [81, 95]. Наиболее современными формами механической вентиляции легких является ИВЛ с двухфазным положительным давлением (ВІРАР) и вентиляция с ослаблением давления. При лечении РДСВ необходимо избегать не только высоких легочных объемов (не более 5-8 мл/кг) и давления, но и поддерживать минимальный легочный объем. Применение ПДКВ предотвращает спадение альвеол в вовлеченных областях, что ведет к увеличению остаточной емкости легких, улучшению оксигенации и легочного комплайнса [68].

Профилактика системных и локальных гнойных осложнений. Учитывая ведущую роль септических осложнений в структуре летальности при остром панкреатите, основное значение приобретает рациональная

антибиотикотерапия, выбор конкретного препарата, путей его введения и дозировки [4, 68]. Использование антибактериальных препаратов при панкреонекрозе имеет большую и интересную историю в неотложной панкреатологии. К 2006 году в мире опубликовано более 300 работ по этой проблеме, из которых, к сожалению, только 6 отвечают современным правилам доказательности проводимых клинических исследований. В последнее пятилетие проведены важные метааналитические исследования, доказывающие необходимость применения антибиотиков при инфицированном некротическом процессе. Однако, в отношении целесообразности антибиотикопрофилактики септических осложнений дискуссия продолжается [92]. Профилактическое назначение антибиотиков широкого спектра действия уменьшает частоту развития инфекции при подтвержденном с помощью КТ некротизирующем панкреатите, но, возможно, не улучшает выживаемость (ACG, guidelines for management of acute pancreatitis, 2013) [183]. Проведенная серия из 4-х проспективных контролируемых исследований (КИ) и их последующее объединение в мета-анализ показали снижение риска локальных инфекций, связанных с поджелудочной железой на 14% ($p=0,04$); сепсиса на 25% ($p=0,0002$) и смертности - на 13% ($p=0,007$) [79, 120, 151]. Источник инфицирования очагов некроза – ЖКТ, и микробный спектр представлен грамотрицательной анаэробной флорой и грибами [67]. Развитие кандидозной инфекции является неблагоприятным фактором в эволюции заболевания, что требует пересмотра режимов комплексного лечения с использованием противогрибковых препаратов и пробиотиков. Антибактериальная профилактика и терапия при панкреонекрозе эффективны только при использовании антибактериальных препаратов строго определенных групп: карбапенемов, фторхинолонов, цефалоспоринов последних поколений, назначенных в соответствии с категорией тяжести состояния больного [92]. Оставаясь принципиальными сторонниками ограничительной политики по использованию АБП в ОРИТ, нам представляется более оправданной практика

их назначения по аргументированным клиническим показаниям. В связи с отсутствием убедительных доказательств преимущества какой-либо схемы АБП, подход к ее выбору должен быть основан на знании этиологической структуры и фармакокинетических характеристик антибиотиков. В целом, приемлемые варианты сходны с таковыми при интраабдоминальных инфекциях, обусловленных другими причинами: цефалоспорины 2-4-й генерации или фторхинолоны + метронидазол; ингибитор-защищенные пенициллины +/- аминогликозиды; карбапенемы. Инфекционные осложнения со стороны забрюшинного пространства и брюшной полости при ДП, развившиеся в ОРИТ в процессе интенсивной терапии и требующие хирургического вмешательства, по определению попадают в разряд нозокомиальных. В этих условиях высока вероятность обнаружить в качестве возбудителей микроорганизмы с множественной устойчивостью к антибиотикам: *A. coli* и *E. pneumoniae* - продуценты БЛРС, неферментирующие бактерии, MRSA, *Enterococcus faecium*. При достаточно стабильном состоянии нет необходимости смены препаратов (карбапенемов и цефепима) до получения результатов бактериологического исследования. В случае нарастания проявлений СВР в сочетании с утяжелением полиорганного синдрома, в особенности на фоне длительного введения цефалоспоринов 2–3-й генерации или фторхинолонов, следует сделать акцент на препараты с более высокой активностью в отношении обозначенных выше возбудителей ГИ (включая грампозитивные бактерии), не дожидаясь микробиологических аргументов. Кроме того, оправдана смена режимов дозирования карбапенемов – приоритет инфузионному пути введения. Между тем, в ситуации инфицированного НП, когда зачастую невозможна одномоментная санация очага и требуется выполнение этапных некросеквестрэктомий, не следует переоценивать эффект от АБП. Динамический контроль за течением локального инфекционного процесса и своевременная адекватная хирургическая санация имеют, вне всякого сомнения, приоритетное значение [79]. В Методических

рекомендациях по диагностике и лечению деструктивного панкреатита авторы констатируют, что раннее адекватное назначение антибиотиков при панкреонекрозе значительно улучшает прогноз и снижает риск летального исхода. При выборе АБПТ следует учитывать локальные данные о госпитальной флоре. Основой объективного определения тактики АБПТ при панкреонекрозе является оценка тяжести состояния больного по интегральным шкалам: APACHE II, Ranson, Glasgow + PCT. Рекомендуют режимы монотерапии и комбинированной терапии, включая режимы АБПТ при риске инфекций, вызванной «проблемными» микроорганизмами [36, 40]. Там же представлены результаты мета-анализов по использованию антибиотикопрофилактики при панкреонекрозе, подтверждающие, что дискуссия продолжается.

Нутритивная поддержка, НП, как правило, сопровождается проявлениями гиперметаболизма. В этой ситуации покрытие энергетических потребностей происходит за счет деструкции собственных клеточных структур, что усугубляет органно–системную дисфункцию. Нутритивная поддержка рассматривается в качестве метода, предотвращающего развитие тяжелого истощения. Эксперты пяти международных медицинских ассоциаций формулируют следующие принципы ее проведения [17, 56, 58, 80, 139].

* Отдавать предпочтение энтеральному питанию (ЭП) перед парентеральным.

* По возможности ЭП должно осуществляться через зонд, проведенный в тонкий кишечник.

* Парентеральное питание назначают, если не могут в течение 5–7 дней наладить ЭП.

* При назначении ПП целесообразно использовать среды, обогащенные глутамином.

* Контроль уровня глюкозы в крови в пределах 4,4–6,1 ммоль/л.

* Смеси, содержащие в своем составе иммуномодуляторы и пробиотики для рутинного использования, не рекомендуются [172].

В Национальном руководстве по интенсивной терапии пациентам с острым деструктивным панкреатитом рекомендовано в первые 5 суток проводить полное парентеральное питание, включая добавки препаратов глутамина; с 6-х суток начинать раннее энтеральное питание через назоеюнальный зонд с добавками пробиотиков (лактобактерий) [35]. Назогастроинтестинальный зонд можно использовать с первых часов после операции в режиме декомпрессии, лаважа и энтеросорбции. Начинают с олигомерных диет, сбалансированных низкокалорийных смесей, постепенно увеличивая концентрацию. Искусственное лечебное питание помогает быстро справиться с метаболическими нарушениями, восполнить энергетические и пластические потребности, сохранить барьерную, моторную и всасывающую функцию кишки, предотвратить транслокацию микроорганизмов из толстой кишки в вышележащие отделы ЖКТ и свободную брюшную полость, способствует восстановлению иммунного статуса [55, 56, 59, 67]. Если нутритивная поддержка необходима, должен использоваться энтеральный путь, если он не противопоказан (уровень рекомендации А). Назогастральный путь введения может использоваться, поскольку он может быть эффективен в 80 % случаев (уровень рекомендации В) [184].

Отдельными вопросами комплексного лечения деструктивного панкреатита являются проблемы иммунокоррекции и коррекции коагулопатии. Вопросы остаются дискуссионными, строгих рекомендаций нет.

За два последних десятилетия в хирургической тактике при остром тяжелом панкреатите произошли существенные изменения: конверсия в пользу малоинвазивных и органосохраняющих методик. Основные принципы хирургической тактики при остром панкреатите сформулированы в Методических рекомендациях РАСХИ (2010) и Американского общества гастроэнтерологов (ACG, guidelines for management of acute pancreatitis, 2013) [183]. Сущность рекомендаций сводится к следующим принципам:

- Умеренный острый панкреатит не является показанием для панкреатической хирургии.
- Тонкоигольная аспирация на бактериологию должна быть выполнена для дифференцирования между стерильным инфицированным и панкреонекрозом у пациентов с синдромом сепсиса.
- Инфицированный панкреонекроз у пациентов с клиническими признаками и симптомами сепсиса является показанием для вмешательства, включая хирургию и дренирование под УЗИ-контролем.
- Пациенты со стерильным панкреонекрозом (с отрицательной бактериологией из тонкоигольной аспирации) должны вестись консервативно и подвергаться вмешательству только в избранных случаях.
- Хирургические и другие формы инвазивного ведения должны быть по возможности - органосохраняющими, заключающимися в опорожнении или некрэктомии, дополненными соответствующим послеоперационным ведением, направленным на максимальную эвакуацию ретроперитонеальной некротической ткани и выпота.
- Холецистэктомия должна быть выполнена, чтобы избежать повторения ассоциированного с холелитиазом острого панкреатита.
- При умеренном ассоциированном с холелитиазом острым панкреатите, холецистэктомия должна быть выполнена, как только пациент выздоровел и идеально, в течение той же самой госпитализации.
- При тяжелом ассоциированным с холелитиазом острым панкреатите, холецистэктомия должна быть отсрочена до тех пор, пока не будет достигнуто достаточное разрешение воспалительного ответа и клиническое восстановление [183].

Эффективность проводимого комплексного лечения контролируют ежедневной оценкой клинической картины, динамикой лабораторных показателей, показателей интегральных шкал [67].

Таким образом, специфических подходов в лечении панкреонекроза к настоящему времени не существует. Улучшение результатов при этом заболевании может быть достигнуто за счет стратификации больных по риску осложнений, внедрения современных методов диагностики, ранней, адекватной хирургической санации очагов инфекции и реализации современных протоколов поддерживающей терапии. При инфицированном панкреонекрозе необходимо придерживаться существующих рекомендаций интенсивной терапии абдоминального сепсиса [79].

Резюме. Несмотря на то, что за многие десятилетия сложились определенные принципы оценки тяжести состояния пациентов с панкреонекрозом, выработаны прогностические критерии неблагоприятного исхода этого заболевания, сложились традиции в использовании многопараметрических шкал в отечественной и зарубежной практике, считать проблему полностью решенной не следует. Оценка тяжести и прогноз исхода, как правило, используются в момент постановки диагноза и в первые 48 часов наблюдения. Остается актуальным выбор оптимальных и наиболее информативных систем оценки тяжести и выраженности полиорганной дисфункции в динамике, для своевременной коррекции комплексного лечения.

В основе проводимой консервативной терапии должны лежать протокольные методы, прежде всего, существует необходимость в стандартизации подходов к лечению инфицированного панкреонекроза. При инфицированном панкреонекрозе целесообразно придерживаться существующих рекомендаций интенсивной терапии абдоминального сепсиса.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика исследования по структуре и по обследованному контингенту больных

В исследование включены 123 больных с острым деструктивным панкреатитом, находившихся на лечении в период с 2004 по 2011 гг. в отделениях интенсивной терапии и реанимации ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», являющихся клинической базой кафедры хирургических болезней, реаниматологии и интенсивной терапии (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Андриевских И.А.) ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Исследование выполнено в два этапа. Первый этап исследования (2004-2008 гг.) по структуре является ретроспективным нерандомизированным одноцентровым исследованием, (n=88); второй этап (2009-2011 гг.) – проспективным когортным исследованием, типа «случай – контроль», (n=70). Отсюда, дизайн исследования - ретроспективно-проспективное нерандомизированное когортное клиническое исследование с подпором пар.

На первом этапе по архивным данным сформированы две группы больных с острым деструктивным панкреатитом: основная (n=50) из пациентов с благоприятным исходом и контрольная (n=38) – из умерших больных. У каждого пациента верифицирован панкреонекроз и синдром системной воспалительной реакции согласно критериям синдрома системной воспалительной реакции (ССВР). Ретроспективно определена степень тяжести пациента в момент поступления в ОПИТ по шкалам APACHE II, SAPS, Ranson и SOFA. Оценка тяжести по Ranson выполнена повторно через 48 часов, согласно рекомендации авторов; динамика степени тяжести по шкалам APACHE II, SAPS и SOFA прослежена через 48, 96 и 144 часа наблюдения в отделении реанимации с момента поступления. Полученные данные занесены в специально разработанный электронный вариант информационно-

регистрационной карты, электронную базу данных, наряду с клиническими и лабораторными переменными, взятыми из историй болезни и карт реанимационного наблюдения. Для оценки возможностей стандартных шкал в прогнозировании исхода панкреонекроза расчёты проводили по показателям, полученным в первые 5 суток с момента поступления в стационар, ежедневно. В электронную базу данных внесены клинические и лабораторные показатели, характеризующие функциональное состояние сердечнососудистой системы, дыхательной, системы коагуляции и показатели гипоперфузии. Показатели внесены в базу данных с момента поступления в стационар до перевода из ОРИТ или до летального исхода, ежедневно, принимая в расчет наихудшие величины в течение суток. Клинические и лабораторные показатели мы использовали, с одной стороны, для определения степени тяжести по интегральным шкалам; с другой стороны, с целью выявления среди данных показателей дополнительных маркеров тяжести состояния больных.

На втором этапе исследования (2009-2011 гг.) мы проводили анализ эффективности комплексной терапии больных с острым деструктивным панкреатитом. Для этого были составлены две группы, основная и контрольная; всего 35 пар, подобранных по принципу «случай-контроль». При этом подбор пары к 35 пациентам, пролеченным в период 2009-2011 гг. (основная группа), производили из 88 пациентов первого этапа исследования (контрольная группа) с учетом этиологии панкреонекроза, исходной тяжести состояния по АРАСНЕ II и Ranson. Дополнительно учитывали пол, возраст и наличие сопутствующей патологии. Для оценки комплексного лечения между основной и контрольной группами «попарного» исследования «случай-контроль» использовали данные оценки тяжести состояния по шкалам, за период 8-14 суток с момента поступления. Ключевым моментом, определяющим различия основной и контрольной групп на втором этапе исследования, является лечебная тактика. До 2009 года консервативное лечение проводили, учитывая рекомендации Савельева В.С. и соавторов

«Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения» [85, 87]. С 2009 года, приравняв понятия «инфицированный панкреонекроз» и «абдоминальный сепсис», в комплексном лечении больных деструктивным панкреатитом мы придерживались Методических рекомендаций по лечению тяжелого сепсиса и септического шока (Surviving Sepsis Campaign guidelines, 2004) [134]. Прежде всего, использовали в лечении больных острым деструктивным панкреатитом принципы ранней целенаправленной терапии сепсиса и антибиотикопрофилактики в первые 6 часов с момента поступления, в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [179, 180].

2.1.1. Критерии включения/исключения больных в исследование

Наличие панкреонекроза у пациентов подтверждали, используя: данные УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства; данные компьютерной томографии с внутривенным контрастным усилением; результаты видеолaparоскопии. Компьютерная томография в специальном режиме для панкреонекроза, то есть с внутривенным контрастным усилением, выполнена у всех 123 пациентов в течение первых 6 часов с момента поступления в стационар или с момента предположения о наличии острого деструктивного панкреатита в послеоперационном периоде по поводу желчекаменной болезни. У 14 пациентов с признаками перитонита при поступлении применена методика видеолaparоскопии с ревизией сальниковой сумки.

Кроме подтвержденного диагноза панкреонекроза, у каждого пациента верифицирован синдром системной воспалительной реакции согласно критериям ССВР (АССР/SCCM/РАСХИ). Диагностика синдрома СВР базировалась на основании регистрации, по крайней мере, двух из четырёх клинико-лабораторных параметров:

1. Температура $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$;
2. ЧСС > 90 ударов/мин;
3. ЧД > 20 дыхательных движений/мин или $\text{PaCO}_2 < 32$ мм рт ст;

4. Лейкоциты периферической крови $> 12 \times 10^9/\text{л}$ или $< 4 \times 10^9/\text{л}$ или число палочкоядерных форм более 10 (критерии ACCP/SCCM) [119].

Таким образом, критерии включения в исследование: пациенты с доказанным повреждением поджелудочной железы и верифицированной системной воспалительной реакцией организма в виде сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока.

Критерии исключения из исследования следующие:

1. острый панкреатит, легкое течение, то есть признаки синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) купированы в течение 72 часов, консервативно; индекс тяжести минимальный;

2. молниеносное развитие фатальной полиорганной недостаточности вследствие позднего обращения в лечебные учреждения и наличия недренированных очагов инфекции в сальниковой сумке и забрюшинном пространстве, наступление неблагоприятного исхода в течение 24-48 часов с момента верификации острого тяжелого панкреатита;

3. больные, поступившие в стационар из других лечебных учреждений Челябинской области, с развернутой картиной полиорганной недостаточности (более 4-5 органных систем), для которых время «золотого часа» ранней целенаправленной терапии было упущено.

2.1.2 Общая характеристика пациентов с панкреонекрозом

Анализируя распределение пациентов, включенных в исследование, по причине заболевания и по возрасту, мы выявили, что, полученные нами данные по этиологии и возрасту пациентов совпадают с результатами исследований других авторов [67, 69, 92].

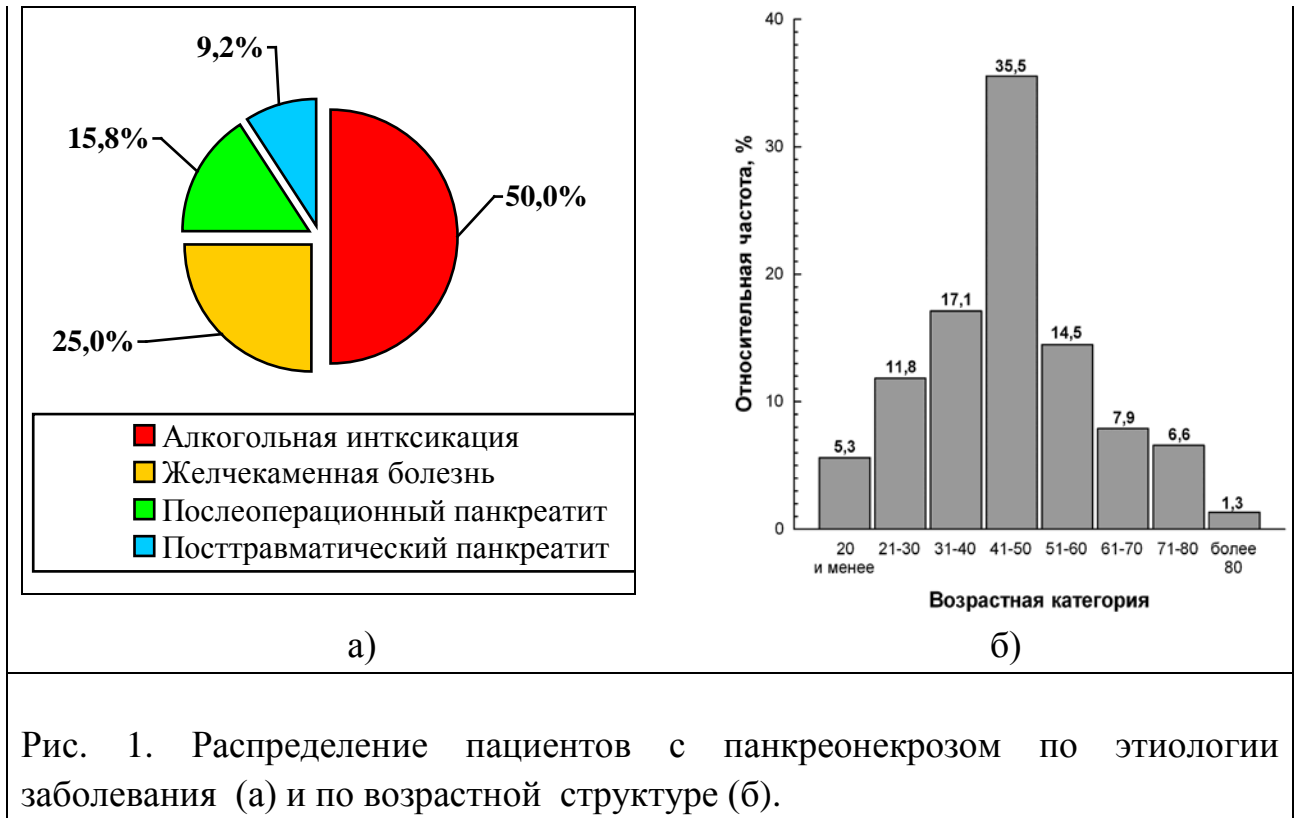


Рис. 1. Распределение пациентов с панкреонекрозом по этиологии заболевания (а) и по возрастной структуре (б).

Из диаграмм 1а и 1б видно, что по этиологии острого панкреатита превалирует алкогольная интоксикация, и средний возраст пациентов составил $45,7 \pm 2,8$ лет, то есть наиболее трудоспособная часть населения. Заболевание сопряжено, помимо риска смерти, с длительной утратой трудоспособности. В качестве сопутствующих заболеваний зарегистрированы: гипертоническая болезнь (23,7%), ишемическая болезнь сердца (9,2%), сахарный диабет (9,2%), гепатит и цирроз печени (по 5,3%), алкоголизм, острая почечная недостаточность и язвенная болезнь желудка (по 3,9%).

Как видно из рисунка 2, у каждого четвертого общей выборки в качестве сопутствующей патологии выступала гипертоническая болезнь, 2-3 стадии, у каждого восьмого – ишемическая болезнь сердца в форме кардиосклероза с нарушениями ритма и нарушения углеводного обмена в виде сахарного диабета. Остальные нозологические единицы сопутствующей патологии встречались гораздо реже, у 21 пациента исходно не выявлено значимой сопутствующей патологии.

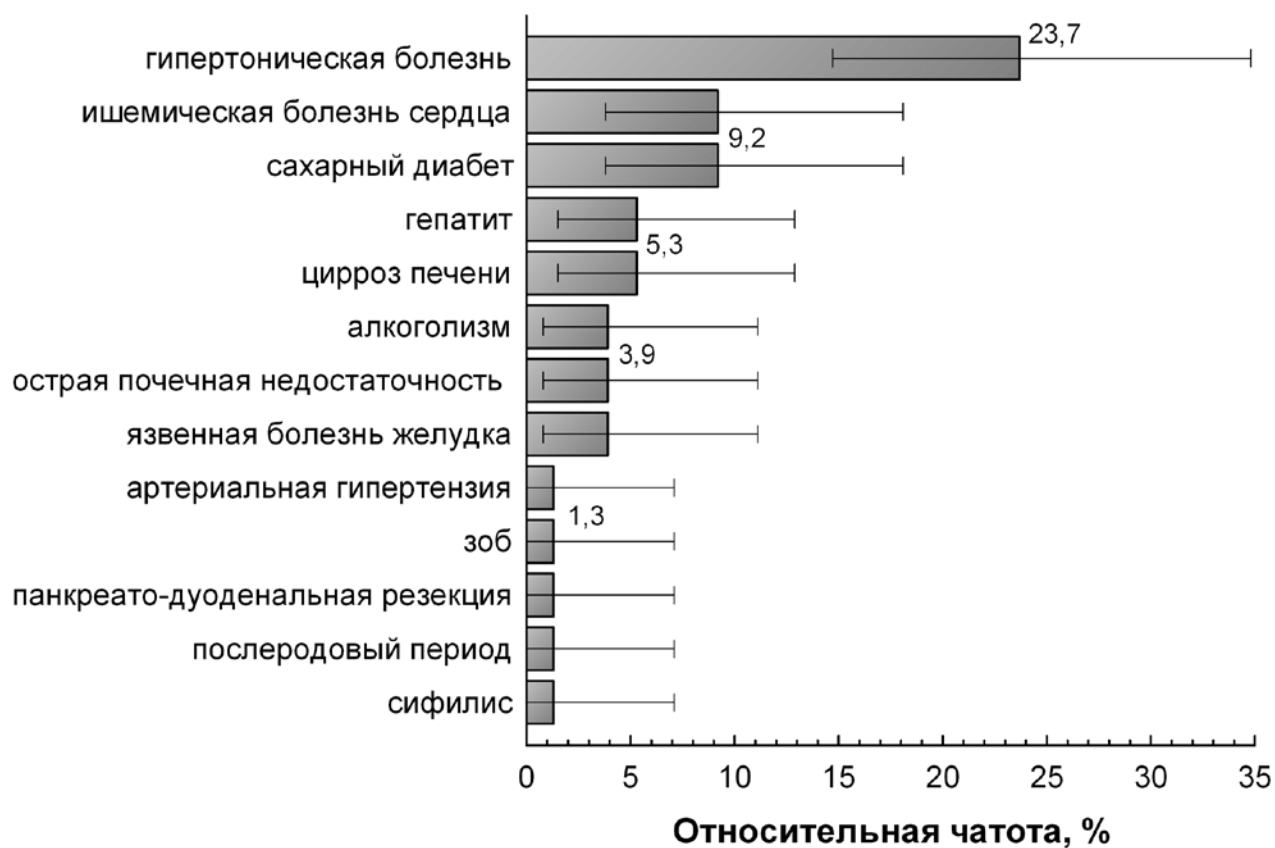


Рис. 2. Сопутствующие заболевания у пациентов с деструктивным панкреатитом ($n=67$).

Пациенты, включенные в первый этап исследования, поделены на две группы: основную группу с благоприятным исходом, ($n=50$), и контрольную группу с летальным исходом, ($n=38$). Выявленные различия между основной и контрольной группами незначимы, минимальное значение коэффициента различий $p \geq 0,548$. Отсюда, основная и контрольная группы первого этапа исследования сопоставимы по возрасту, полу, этиологии и исходной степени тяжести, что показано в таблице 4.

Таблица 4

Характеристика групп первого этапа исследования (n=88) с оценкой сопоставимости по полу, возрасту, этиологическому фактору и наличию исходной сопутствующей патологии

Показатель	Группа Сравнения (n=38)	Основная Группа (n=50)	Оценка значимости различий
Пол, абсолютная (относительная) частота			
мужчины	21 (55,2%)	29 (58,0%)	$G_{[1]}=0,120; P=0,809$
женщины	17 (44,7%)	21 (42,0%)	
Возрастная структура, абсолютная (относительная) частота			
до 20 лет	2 (5,2%)	3 (6,0%)	$G_{[7]}=7,05; P=0,548$
21 – 30	4 (10,5%)	5 (10,0%)	
31 – 40	8 (21,1%)	11 (22,0%)	
41 – 50	13 (34,2%)	15 (30,0%)	
51 – 60	4 (10,5%)	9 (18,0%)	
61 – 70	3 (7,8%)	3 (6,0%)	
70 – 80	2 (5,2%)	3 (6,0%)	
более 80	0 (0,0%)	1 (2,0%)	
Возраст, годы			
Средний возраст	45,7 ± 2,87	44,8 ± 2,14	$t_{[74]}=0,241; P=0,875$
Этиология, абсолютная (относительная) частота			
алкоголизм	20 (52,6%)	24 (48,0%)	$G_{[3]}=0,752; P=0,874$
ЖКБ	9 (23,7%)	12 (24,0%)	
послеоперационная	5 (13,2%)	9 (18,0%)	
посттравматическая	4 (10,5%)	5 (10,0%)	
Сопутствующая патология, абсолютная (относительная) частота			
отсутствует	21 (55,2%)	21 (42,0%)	$G_{[1]}=0,120; P=0,809$
имеется, в т.ч.:	19 (50,0%)	29 (58,0%)	
- алкоголизм	4 (10,5%)	1 (2,0%)	
- АГ	0 (0,0%)	1 (2,0%)	
- гепатит	1 (3,8%)	3 (6,0%)	
- ГБ, ГБ2, ГБ3	9 (23,7%)	13 (26,0%)	
- Зоб	1 (3,8%)	0 (0,0%)	
- ИБС	2 (7,7%)	5 (10,0%)	
- ОПН	3 (11,5%)	0 (0,0%)	
- ПДР	0 (0,0%)	1 (2,0%)	
- п/род п-д	0 (0,0%)	1 (2,0%)	
- СД	4 (10,5%)	6 (12,0%)	
- сифилис	0 (0,0%)	1 (2,0%)	
- цирроз	2 (7,7%)	2 (4,0%)	
- ЯБ желудка	1 (3,8%)	2 (4,0%)	

Полученные данные были сопоставлены со статистическими данными, представленными В.С. Савельевым по России [92], что показано в таблице 5.

Таблица 5

Сравнительная характеристика пациентов с острым деструктивным панкреатитом на примере собственных данных и результатов других исследований

Показатель	Собственные данные (в процентах от $n=88$)	Данные Савельева В.С. (по России), 2008 (в процентах)
Пол		
мужчины	57	67
женщины	43	33
Этиология		
алкогольная	50	Более 50
билиарная	25	25-30
Возраст		
Средний возраст	45,7 ± 2,87	47,0 ± 17,0

Из представленной таблицы 5 видно, во-первых, что панкреонекрозом чаще заболевают мужчины; во-вторых, средний возраст 45-47 лет; в-третьих, в России преобладает алкогольный генез патологии поджелудочной железы. Таким образом, наши данные хорошо согласуются с данными по России. Кроме того, как видно из таблицы 5, имеются 10%-ные различия в соотношении полов, но они укладываются в выборочную погрешность исследования, т.к. 95%-ный ДИ содержит общероссийские показатели.

Возраст, пол, этиологический фактор и наличие сопутствующей патологии определяют характер течения болезни, усугубляют тяжесть состояния и увеличивают риск неблагоприятного исхода. Панкреонекроз является наиболее тяжелым проявлением острого панкреатита с высоким уровнем летальности.

2.1.3. Характеристика исследуемого контингента больных панкреонекрозом на этапе «попарного» исследования по принципу «случай-контроль»

На втором этапе исследования, для анализа эффективности комплексной терапии больных с деструктивным панкреатитом были составлены две группы, всего 35 пар, подобранные по принципу «случай-контроль». В основную группу включили пациентов с верифицированным панкреонекрозом, получившим лечение в стационаре в период 2009-2011 гг.; в контрольную группу вошли 35 пациентов из 88, пролеченных в 2004-2008 гг., подобранные в пару к каждому из пациентов основной группы, с учетом этиологии, половой принадлежности, возраста, исходной тяжести состояния и наличием сходной сопутствующей патологии.

Пациенты «попарного» этапа исследования не различались по соотношению полов, по возрастной структуре и среднему возрасту, по структуре этиологии заболевания, по тяжести состояния на момент поступления в отделение, а также по наличию и характеру сопутствующей патологии, что отражено в таблице 6. Достоверные различия по группам определены только по прогностической системе Ranson, что связано с возможностями лабораторной службы больницы в разные периоды исследования. С 2009 года анализаторы и реактивы, используемые в лабораториях больницы, относятся к более современным, чем таковые в первый этап исследования. Отсюда, полученные результаты гарантируют большую точность прогноза по шкале Ranson.

Оценка сопоставимости парных выборок по основным клинически важным показателям

Показатель	Основная группа (n=35)	Группа сравнения (n=35)	Значимость различий
Пол, абсолютная (относительная) частота			
мужчины	19 (54,0%)	16 (45,7%)	Критерий Мак-Немара: $\chi^2_{[1]}=0,25; P=0,617$
женщины	16 (45,7%)	19 (54,3%)	
Возраст, годы			
Средний возраст	44,3 ± 3,16	42,5 ± 2,42	$t_{[21]}=0,241; P=0,875$
Этиология абсолютная (относительная) частота			
алкоголизм	19 (54,0%)	20 (57,1%)	Критерий Бокера: $\chi^2_{[6]}=1,0; P=0,986$
ЖКБ	8 (22,9%)	8 (22,9%)	
послеоперационная	5 (14,3%)	5 (14,3%)	
посттравматическая	3 (8,6%)	2 (5,7%)	
Шкалы тяжести, медиана (квартили $Q_1 - Q_3$) / среднее			
APACHE II	$\frac{10 (8 - 13)}{10,9}$	$\frac{10 (8 - 13)}{10,8}$	$T = 43; P = 0,180$
SOFA	$\frac{3,5 (3 - 6)}{4,3}$	$\frac{5 (3 - 6)}{4,8}$	$T = 23; P = 0,466$
Ranson	$\frac{2,5 (2 - 3)}{2,7}$	$\frac{2,0 (2 - 3)}{2,1}$	$T = 148; P = 0,010$
Сопутствующая патология			
отсутствует	19 (54,0%)	19 (54,0%)	Критерий Мак-Немара: $\chi^2_{[1]}=0,17; P=0,683$
имеется, в т.ч.:	16 (46,0%)	16 (46,0%)	

Как видно из таблицы 6, основная и контрольная группы не различались по соотношению полов, по возрастной структуре и среднему возрасту, по структуре этиологии заболевания, по тяжести состояния на момент поступления в отделение, а также по наличию сопутствующей патологии.

Ключевым моментом, определяющим различия групп, является лечебная тактика. До 2008 года консервативное лечение проводили, учитывая рекомендации Савельева В.С. и соавторов «Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения» [84]. С 2008 года, приравняв понятия

«инфицированный панкреонекроз» и «абдоминальный сепсис», в комплексном лечении больных деструктивным панкреатитом мы придерживались Протокола лечения тяжелого сепсиса (Surviving Sepsis Campaign guidelines, 2004) [134].

Основные пункты различий в лечебной тактике у пациентов основной и контрольной групп «попарного этапа» исследования заключались в следующем:

1. Реализация протокола РЦТ и АБТ в течение 6 часов от момента госпитализации в стационар, направленного на быстрое устранение гемодинамических расстройств, тканевой гипоперфузии и вероятной колонизации железы микрофлорой кишечника;
2. Регулярная оценка тяжести и степени полиорганной дисфункции по SOFA и APACHE II для определения ответа на проводимую терапию и внесения коррекции в программу лечения;
3. Раннее энтеральное питание в назоеюнальный зонд у пациентов основной группы начинали на 2-3 сутки (в среднем, 2,1) с момента госпитализации в ОРИТ, в контрольной не ранее 5-х суток;
4. Хирургическая тактика предполагала приоритетное использование малоинвазивных методик и вмешательств из минидоступа. Пациентам, включенным в исследование, первоначально выполнены сходные операции. В динамике, пациентам в основной группе повторные расширенные операции понадобились в 1,35 раза реже, чем в контрольной группе.

Острый деструктивный панкреатит имеет фазовое течение, причем каждой его фазе соответствует определенная клиническая форма (Шевченко Ю. Л., 2008). 1 фаза – ферментативная, длительностью от 1 до 5 суток, причем, чем тяжелее процесс, тем короче 1 фаза;

2 фаза – реактивная, начинается со 2-ой недели заболевания и характеризуется реакцией организма на сформировавшиеся очаги некроза в железе и парапанкреатической клетчатке (перипанкреатический инфильтрат);

3 фаза – расплавления и инфильтрации, начиная с 14 суток заболевания.

Для реаниматолога наиболее значимы распространенность воспалительного процесса и системные осложнения, а именно: панкреатогенный шок, забрюшинная флегмона, абсцесс поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки, аррозивное кровотечение из прилежащих сосудов, панкреатодигестивные свищи [67]. Обобщенных статистических данных по России по стратификации осложнений ОДП и по распространенности процесса в поджелудочной железе нет. Распространенность процесса определяется на компьютерной томографии поджелудочной железы и перипанкреатической клетчатки. Согласно принципам классификации деструктивного панкреатита, принятой на Международной согласительной конференции в Атланте в 1992 г., с дополнениями, предложенными на Международном конгрессе хирургов в Петрозаводске в 2002 году, панкреонекроз делят на интерстициальный, билиарный, очаговый, массивный и тотально-субтотальный. При очаговой форме панкреонекрозе повреждено менее 30% железы, при распространенном процессе повреждено более 30% железы [76,100, 129, 192]. Распространенный процесс Урсов С.В. и соавторы (2002) дополнительно делят на две формы: при массивной повреждено от 30 до 60%, при тотально-субтотальной форме – более 60% ткани поджелудочной железы. Клиническое течение любой формы заболевания могут утяжелить осложнения панкреонекроза, которые условно делят на местные и системные [100].

В Методических рекомендациях РАСХИ 2010 года «Деструктивный панкреатит: доказательные методы диагностики и лечения» более конкретно рекомендовано для стартовой оценки тяжести использовать критерии по шкалам APACHE II и Ranson, а для динамической оценки тяжести – APACHE II

и SOFA [40]. В таблице 7 обозначены рекомендуемые критерии распространенности процесса при остром деструктивном панкреатите.

Таблица 7

Критерии распространенности панкреонекроза согласно Рекомендациям РАСХИ [40].

Критерий	Панкреонекроз	Распространенный панкреонекроз	Инфицированный панкреонекроз
APACHE II, баллы	> 8	> 13	> 15
Ranson, баллы	>2	> 4	> 5
СРБ, мг/л	> 120	> 150	> 200
РСТ, нг/мл	> 0,5	> 1	> 2

Объективная оценка степени тяжести состояния больного с острым панкреатитом должна проводиться у всех пациентов с первых суток госпитализации с целью правильного выбора лечебной тактики [19, 65, 92].

Существенное значение для определения лечебной тактики имеют осложнения панкреонекроза: местные и системные. Для реаниматолога наиболее значимы системные осложнения, а именно: панкреатогенный шок, распространенная брюшинная флегмона, инфильтрат или отграниченный абсцесс поджелудочной железы и брюшинной клетчатки, аррозивное кровотечение из прилежащих сосудов, панкреатодигестивные свищи [67].

2.2. Методы исследования

2.2.1. Формирование базы данных. Аппаратура и методики измерения клинических и лабораторных показателей

Для того, чтобы исследовать информативность (чувствительность, специфичность и точность) существующих оценочных шкал - Ranson, APACHE II, SAPS, SOFA и ШПОН на примере ретроспективной группы больных с

деструктивным панкреатитом, мы проанализировали информативность отдельных клинических и лабораторных параметров, используемых в указанных шкалах.

В перечень изучаемых переменных включены количественные (числовые) и порядковые (категорийные) критерии, измерение которых возможно в стационаре, являющемся клинической базой исследования. К количественным показателям относятся непрерывные интервальные: артериальное давление (АД) систолическое, АД среднее, АД диастолическое, частота сердечных сокращений, центральное венозное давление, частота дыхательных движений, сатурация, респираторный индекс; к порядковым величинам, отражающим степень выраженности признака, относятся уровень гемоглобина, гематокрита, амилазы крови, лейкоцитов, тромбоцитов, уровень лактата, прокальцитонинового теста, глюкозы крови, билирубина, креатинина, рН плазмы, значения температуры тела, почасовой и суточный диурез, количество содержимого в желудке как свидетельство гастроплегии.

Все переменные были сведены в таблицы формата Microsoft Office Excel. В описательной части таблицы зафиксированы пол, возраст пациентов, пусковой этиологический фактор заболевания, длительность консервативной терапии, срок поступления в стационар, через какой интервал времени пациент госпитализирован в реанимационное отделение и начата ранняя целенаправленная терапия сепсиса, количество реанимационных койко-дней и исход заболевания.

Клинические параметры, вносимые в базу данных, измерены с помощью гемодинамических мониторов «Drager Infinity Vista XL» и «Agilent M3046A» (Германия), а также - «Nihon Kohden BSM-2351K» (Япония).

Лабораторные данные получены с помощью аппаратов:

- показатели гемоглобин, гематокрит, уровень лейкоцитов и тромбоцитов определяют на гематологическом анализаторе «Sysmex 2000i Roche» (Япония);
- уровень глюкозы, амилазы, мочевины, креатинина, билирубина и лактата определяют на фотометрическом (кинетическом) анализаторе «Flexor-E» (Германия);
- показатели кислотно-щелочного состояния – на анализаторе «ADK-825 Radiometr» (Дания);
- уровень прокальцитонина – иммунохроматографическим планшетным полуколичественным методом наборами Brahms (Германия);
- показатель C-реактивного белка – с помощью наборов DiaSis на иммунотурбидиметрическом анализаторе «Hitachi-902» (Германия).

Верификация панкреонекроза выполнена на аппаратах КТ 64-х спиральных, производства компаний General Electric и Siemens, на аппаратах УЗИ высокого класса точности типа «Toshiba Aplio 500 V», «Hitachi» (Япония) и «Logiq pro espekt 5» (США).

Объективная оценка тяжести состояния и органной дисфункции проводилась с помощью интегральных шкал: Ranson, APACHE II, SAPS и SOFA [92]. Дополнительно, оценка тяжести состояния в момент поступления и через 96 часов по шкале полиорганной недостаточности – ШПОН (Екатеринбург-2000) [54]. Для оценки возможностей данных шкал в прогнозировании исхода заболевания расчёты проводили по показателям, полученным в первые 5 суток и в период 8-13 суток с момента поступления в стационар, ежедневно, учитывая, что к концу 2-й недели процесс может приобрести гнойно-некротический характер. Лишь по специфической для панкреатита шкале Ranson индекс тяжести определяли дважды: при поступлении и через 48 часов, согласно рекомендациям автора шкалы.

2.2.2. Статистические методы обработки результатов исследования

Для сравнительного анализа данных все показатели делили на: (1) искажающие (вмешивающиеся, confounding), по которым проводилась характеристика и оценка сопоставимости выборок, и (2) главные, результирующие клинические показатели, по которым проводилась оценка эффективности способов лечения.

В ходе статистического анализа использовали описательную статистику, выборочные сравнения, анализ выживаемости и оценку диагностической эффективности. При описании данных количественные показатели с близким к нормальному распределением представляли в виде «среднее арифметическое (95%-ный доверительный интервал)», порядковые – «медиана (нижняя квартиль Q1 – верхняя квартиль Q3)», качественные признаки – в виде абсолютных и относительных (в %) частот, иногда с 95%-ными ДИ, рассчитанными по Клопперу – Пирсону.

Сравнения выборок по количественными показателям с близким к нормальному распределением проводили с помощью t-критерия Стьюдента для независимых или зависимых выборок, а в случае порядковых данных использовали U-критерий Манна-Уитни (независимые выборки) или T-критерий Уилкоксона для разностей пар (зависимые выборки) (Закс, 1976). Данные по качественным признакам сводили в таблицы частот, которые в случае независимых выборок анализировали G-критерием отношения правдоподобия (Аптон, 1982), а в случае зависимых – тестами на симметрию: Мак-Немара (таблицы 2x2) или Бокера (таблицы 4x4) [187]. При сравнении показателей в парных выборках использовали критерий Фишера, односторонний вариант, рассчитываемый по программе «Статистика 6». В случаях слабой насыщенности таблиц частот, когда имелись ячейки со

значениями менее 5, расчёт величины P проводили с использованием точных перестановочных (permutation) тестов в пакете StatXact (version 8, Cytel Inc.).

Оценку диагностической значимости интегральных шкал тяжести состояния проводили путем расчёта чувствительности и специфичности, а также в ходе построения характеристической кривой (ROC-кривой) и вычисления площади под ней [170]. Оценку диагностической значимости отдельных клинических и лабораторных показателей проводили путем расчёта чувствительности и специфичности, а также прогностической ценности отнесения к группе риска неблагоприятного исхода, прогностической ценности отсутствия риска неблагоприятного исхода и точности прогноза. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $P \leq 0,05$.

Расчеты и графические построения выполнены в пакетах KyPlot (v.2.0 beta 15; Yoshioka, 2002), МН (v. 1.2; Uebersax, 2006), ROCKIT (v. 1.0.1 beta 2, Metz, 2006) и StatXact (version 8, Cytel Inc.). Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $P \leq 0,05$, незначимыми – при $P > 0,10$; в промежуточных случаях ($0,05 < P \leq 0,10$) обнаруженные эффекты обсуждали как тенденции.

На этапе исследования «случай-контроль» мы использовали описательную статистику, выборочные сравнения, анализ выживаемости, относительный риск летальности и оценку диагностической эффективности. При описании данных количественные показатели с близким к нормальному распределением представляли в виде «среднее арифметическое (95%-ный доверительный интервал)», порядковые – «медиана (нижняя квартиль Q1 – верхняя квартиль Q3)», качественные признаки – в виде абсолютных и относительных (в %) частот, иногда с 95%-ными ДИ, рассчитанными по Клопперу – Пирсону. Сравнения выборок по количественным показателям с близким к нормальному распределением проводили с помощью t-критерия Стьюдента для независимых или зависимых выборок, а в случае порядковых данных использовали U-

критерий Манна-Уитни (независимые выборки) или Т-критерий Уилкоксона для разностей пар (зависимые выборки). Данные по качественным признакам сводили в таблицы частот, которые в случае независимых выборок анализировали G-критерием отношения правдоподобия, а в случае зависимых – тестами на симметрию: Мак-Немара (таблицы 2x2) или Бокера (таблицы 4x4) [187]. В случаях слабой насыщенности таблиц частот, когда имелись ячейки со значениями менее 5, расчёт величины P проводили с использованием точных перестановочных (permutation) тестов в пакете StatXact (version 8, Cytel Inc.). Анализ 28-дневной выживаемости проводили по кривым выживания, рассчитанным методом Каплана-Мейера. Для оценки статистической значимости различий использовали односторонний вариант критерия Фишера (программа «Статистика 6»), по 28-дневной выживаемости в сравниваемых группах использовали лог-ранговый критерий и критерий Гехана [187]. Аналогично первому этапу исследования, во всех случаях различия считали статистически значимыми при $P \leq 0,05$, незначимыми – при $P > 0,10$; в промежуточных случаях ($0,05 < P \leq 0,10$) обнаруженные эффекты обсуждали как тенденции.

Глава 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИНФОРМАЦИОННОЙ ЦЕННОСТИ ИНТЕГРАЛЬНЫХ ШКАЛ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ В ПРОГНОЗЕ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА

3.1. Характеристика исследуемого контингента больных по индексу тяжести на основе интегральных систем-шкал

Реальная практика оценки тяжести больных панкреонекрозом в большинстве стационаров России к началу исследования, к 2008 году, сводилась к констатации тяжелого, крайне тяжелого и среднетяжелого состояния на основе субъективной оценки. Бальная система оценки тяжести применялась редко. При этом наиболее распространенными системами интегральной оценки тяжести состояния больного и прогноза острого панкреатита считались шкалы Ranson (1974), Glasgow (1984), APACHE II (1984). При значениях шкалы Ranson/Glasgow более 4 баллов, APACHE II более 8 баллов развитие деструктивного панкреатита носило преимущественно осложненный характер.

Характеристика исследуемого контингента больных на основе собственных данных по распространенности некротического процесса в момент поступления и по формированию осложненных форм в процессе болезни панкреонекроза представлена в таблицах 8 и 9. По клинико-морфологической классификации панкреонекроз мы придерживались деления на 2 основные формы: очаговую (поражение поджелудочной железы объемом до 30%) и распространенную (объем поражения железы свыше 30%).

Характеристика пациентов по распространенности воспалительных изменений на момент поступления в стационар (n=88)

Форма панкреонекроза	Мужчины	Женщины	Всего
Очаговый	35 (39,8%)	27 (30,7%)	62 (70,5%)
Распространенный	15 (17,0%)	11 (12,5%)	26 (29,5%)
Всего	50 (56,8%)	38 (43,2%)	88 (100%)

Из таблицы 8 следует, что у большинства пациентов (70,5%) в момент поступления в стационар сформировалась очаговая клинико-морфологическая форма панкреонекроза с благоприятным исходом, у каждого третьего из больных деструкция выходила за пределы парапанкреатической клетчатки, определяя высокий риск неблагоприятного исхода.

Поскольку течение деструктивного панкреатита носит фазовый характер, изменение индекса тяжести по объективным системам в динамике зависит от формирования осложнений. Некрозы формируются с первых дней заболевания, но вначале они носят асептический характер. Лишь в случае инфицирования формируются гнойно-некротические осложнения, повышающие индекс тяжести в динамике состояния пациентов. Раннее выявление гнойных осложнений позволяет вносить своевременную коррекцию в комплексное лечение больных панкреонекрозом.

В таблице 9 представлена характеристика пациентов по присоединившимся осложнениям острого тяжелого панкреатита в результате лечения к 7 - 14-м суткам с момента поступления. Наиболее значимыми являются системные осложнения, угрожающие жизни больного: распространенная флегмона, аррозивное кровотечение, разлитой перитонит, септический шок и полиорганная недостаточность.

Характеристика пациентов по осложнениям острого деструктивного панкреатита (n=88) на 2-й неделе заболевания

Осложнение панкреонекроза	Абсолютная (относительная) частота
Забрюшинная флегмона	41 (53,9 %)
Абсцесс поджелудочной железы и забрюшинного пространства	32 (42,1 %)
Аррозивное кровотечение из прилежащих сосудов	11 (14,5 %)
Панкреатодигестивные свищи (несформированные свищи желудка и кишечника)	8 (10,5 %)
Перитонит	34 (44,7 %)
Формирование псевдокисты	11 (14,5 %)
Панкреатогенный инфильтрат	19 (25,0 %)
Септический шок (без ПОН)	38 (50,0 %)
Полиорганная недостаточность (2 и более систем: РДСВ, ОПН, ОПечН, СЭП, ДВСК).	55 (72,4 %)

Как видно из таблицы 9, у пациентов могло развиваться не одно, а одновременно несколько осложнений. Например, развитие септического шока приводило к быстрому присоединению полиорганной недостаточности (ПОН); иногда, наоборот, медленное прогрессирование ПОН на фоне длительного алиментарного и раневого истощения вследствие кишечных свищей приводило к шоку, рефрактерному к инфузионной нагрузке и вазопрессорной поддержке. При перитоните в 11% случаев сформировались панкреатодигестивные свищи

(несформированные свищи желудка и кишечника). На фоне забрюшинной флегмоны и воспалительных изменений в корне брыжейки в 11 случаях (14,5%) возникало аррозивное кровотечение из сосудов корня брыжейки или из селезеночных сосудов. Так же из таблицы 9 видно, что нашу выборку составили пациенты с тяжелыми осложненными формами деструктивного панкреатита.

Учитывая необходимость выбора рациональной лечебной тактики в зависимости от тяжести состояния больного на основе объективных многопараметрических систем, мы проанализировали информационную ценность отдельных шкал в прогнозе неблагоприятного исхода при остром панкреатите. Анализ динамики тяжести по APACHE II, SAPS и SOFA с момента поступления до 144 часа наблюдения в отделении реанимации позволил обосновать диагноз острого тяжелого панкреатита и определить прогноз заболевания.

Для определения индекса тяжести в группе выживших пациентов, (n=50), и в группе умерших, (n=38), мы ориентировались на стандартные интегральные шкалы: APACHE II, SAPS, Ranson и SOFA. Получили результат, подтверждающий, что в исследование включены больные с деструктивным панкреатитом, имеющим осложненное течение: среднее значение и медиана по APACHE II превышали 8 баллов. В таблице 10 представлена стратификация пациентов по индексу тяжести согласно шкалам в момент поступления.

Таблица 10

Характеристика пациентов по индексу тяжести (n=88) в момент поступления в стационар

Шкалы тяжести	Минимум – максимум	Медиана (квартили)	Среднее
APACHE II	5 – 19	10 (8 – 12)	10,7
SOFA	1 – 9	3,5 (3 – 6)	4,3
SAPS	1 – 15	4 (3 – 5)	4,5
Ranson	1 – 5	2 (2 – 3)	2,2

Из таблицы 10 видно, что согласно критериям распространенности панкреонекроза, среднее значение степени тяжести, определенное по шкале АРАСНЕ II (10,7) и по шкале Ranson (2,2), подтверждает наличие острого тяжелого панкреатита у всех пациентов нашей выборки (n=88).

Судя по исходной степени тяжести пациентов по шкале АРАСНЕ II, уже в момент поступления у всех больных по клинико-морфологическому принципу диагностирован острый деструктивный панкреатит (панкреонекроз), так как у всех пациентов групп сравнения тяжесть состояния составляла не менее 8 баллов. И уже в момент поступления в стационар наличие признаков полиорганной дисфункции по шкале SOFA (4,3), равно как средний балл по системе АРАСНЕ II, предполагали срочную госпитализацию в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Проводя оценку тяжести пациентов по стандартным системам, мы преследовали следующие цели: 1. обосновать наличие острого тяжелого панкреатита и выявить критерии для своевременной госпитализации в ОРИТ; 2. объективно оценивать динамику состояния с целью коррекции проводимого лечения (для чего дополнительно проанализировали степень тяжести пациентов по стандартным шкалам в период 8-14 суток, ежедневно).

В момент поступления мы оценивали индекс тяжести по нескольким шкалам. Собственные данные по оценке степени тяжести и полиорганной дисфункции у пациентов исследуемых групп мы отразили в таблице 11. Результаты, представленные в таблице 11, демонстрируют сопоставимость групп в момент поступления по индексу тяжести, согласно шкалам АРАСНЕ II и SOFA. Оценка тяжести по шкале Ranson в контрольной и основной группах значительно различается, что связано с тем, что возможности стационара в период проведения проспективного исследования (2009-2011 гг.) значительно превысили возможности лабораторного контроля в период 2004-08 гг. (Таблица 11)

Характеристика групп по тяжести состояния и степени полиорганной недостаточности в момент поступления в ОРИТ:
медиана (квартили $Q_1 - Q_3$)/ среднее

Показатель	Группа сравнения (n=38)	Основная группа (n=50)	Оценка значимости различий по критерию Манна – Уитни
APACHE II	$\frac{10 (8 - 14)}{11,2}$	$\frac{10 (8 - 12)}{10,4}$	$U=593,5; P=0,533$
SOFA	$\frac{3,5 (3 - 6)}{4,2}$	$\frac{3,5 (3 - 6)}{4,3}$	$U=636,0; P=0,875$
Ranson	$\frac{2,5 (2 - 3)}{2,6}$	$\frac{2,0 (2 - 2)}{2,0}$	$U=447,0; P=0,017$

Итак, наличие большого количества шкал, специфических и неспецифических для панкреатологии, свидетельствующее о том, что нет единого мнения, и не существует единой универсальной шкалы, побудило нас определить, какие именно стандартные системы оценки тяжести имеют преимущество перед другими в прогнозе неблагоприятного исхода при остром деструктивном панкреатите. В литературных источниках недостаточно освещена проблема выбора оценочной шкалы при панкреонекрозе, с точки зрения информационной ценности, сравнения чувствительности, специфичности и точности прогноза. С нашей точки зрения, нет необходимости создавать новую единую шкалу оценки тяжести для панкреонекроза, есть необходимость выделить по статистической значимости шкалу или шкалы, приемлемые для оценки динамики состояния и прогнозирующие исход болезни с учетом их информационной значимости.

3.2. Сравнение диагностической ценности специфических и неспецифических интегральных шкал при панкреонекрозе на основе методики ROC-анализа

Мы провели анализ информационной значимости 4-х стандартных шкал (APACHE II, SAPS, Ranson и SOFA) и, дополнительно, шкалы «Екатеринбург-

2000» (ШПОН), для прогнозирования течения заболевания на примере исследуемых групп за весь период 2004-2011 гг. По классификации шкал все эти системы относятся к физиологическим. Они основаны на принципе, что количество и степень физиологической дисфункции связаны с риском летального исхода. Слабое место физиологических шкал заключается в том, что сбор данных для окончательной оценки занимает много времени. Чем длиннее период, за который оценивается состояние пациента, тем более полными будут данные, но тем большее влияние на них будет оказывать проводимое лечение (успешное или безуспешное), т. е. тем меньше оценка по шкале будет отражать состояние пациента при поступлении.

Оценку диагностической значимости шкал APACHE II, SAPS, Ranson, SOFA и ШПОН («Екатеринбург-2000») проводили путем построения характеристической кривой (ROC-кривой) и вычисления площади под ней [170]. Информационная ценность любого диагностического признака определяется его значениями чувствительности и специфичности. Чувствительность определяет долю больных пациентов с положительным результатом теста. Специфичность определяет долю здоровых пациентов с отрицательным результатом теста. В идеале прогностический тест (шкала, система) должен быть одновременно высокочувствительным и высокоспецифичным. Золотым стандартом определения диагностической ценности является ROC- анализ, осуществляемый посредством построения характеристических кривых (Receiver Operator Curve - ROC). График отражает взаимозависимость частоты истинноположительных (чувствительность), ложноположительных (специфичность) результатов и позволяет определить прогностическое значение (точку разделения) [170]. У систем, обеспечивающих качественный прогноз, характеристические кривые вытянуты в сторону левого угла графика (т. е. отличаются большой площадью), а точка разделения располагается в области перегиба графика в левом верхнем ряду. Простейшая оценка качества прогноза – его разрешающая способность,

которую определяют по площади под характеристической кривой (Area Under Curve – AUC), Крайние значения AUROC: 0,5 – худшее качество прогноза (не отличается от случайного); 1,0 – отличная разрешающая способность [170]. Результаты проведенного исследования диагностической эффективности шкал в прогнозе летального исхода при панкреонекрозе отразили в таблице 12.

Таблица 12

Диагностическая ценность шкал в прогнозе летального исхода (по 38 случаям летального исхода лечения и 50 случаям положительного исхода)

Шкала	Площадь под ROC-кривой		Диагностическая эффективность в оптимальной точке			Значимость <i>P</i>
	Среднее ± станд. ошибка	95% ДИ	Критерий, ед. шкалы	Чувствительность, %	Специфичность, %	
APACHE II	0,683 ± 0,0604	0,575 – 0,778	> 8	90,91	42,42	0,0023
SAPS	0,765 ± 0,0550	0,662 – 0,848	> 4	75,76	76,36	<0,0001
Ranson	0,707 ± 0,0591	0,600 – 0,799	> 2	51,52	87,27	<0,0001
SOFA	0,832 ± 0,0482	0,728 – 0,897	> 3	84,85	81,82	<0,0001
ШПОН	0,708 ± 0,0590	0,602 – 0,800	>162	51,52	85,45	0,0004
ШПОН 96	0,862 ± 0,0443	0,772 – 0,926	>234	57,58	96,36	<0,0001

Наглядное представление о качестве оценки прогноза каждой из шкал мы отразили на рисунке 3. По оси ординат показана чувствительность теста, по оси абсцисс – специфичность шкалы для острого панкреатита.

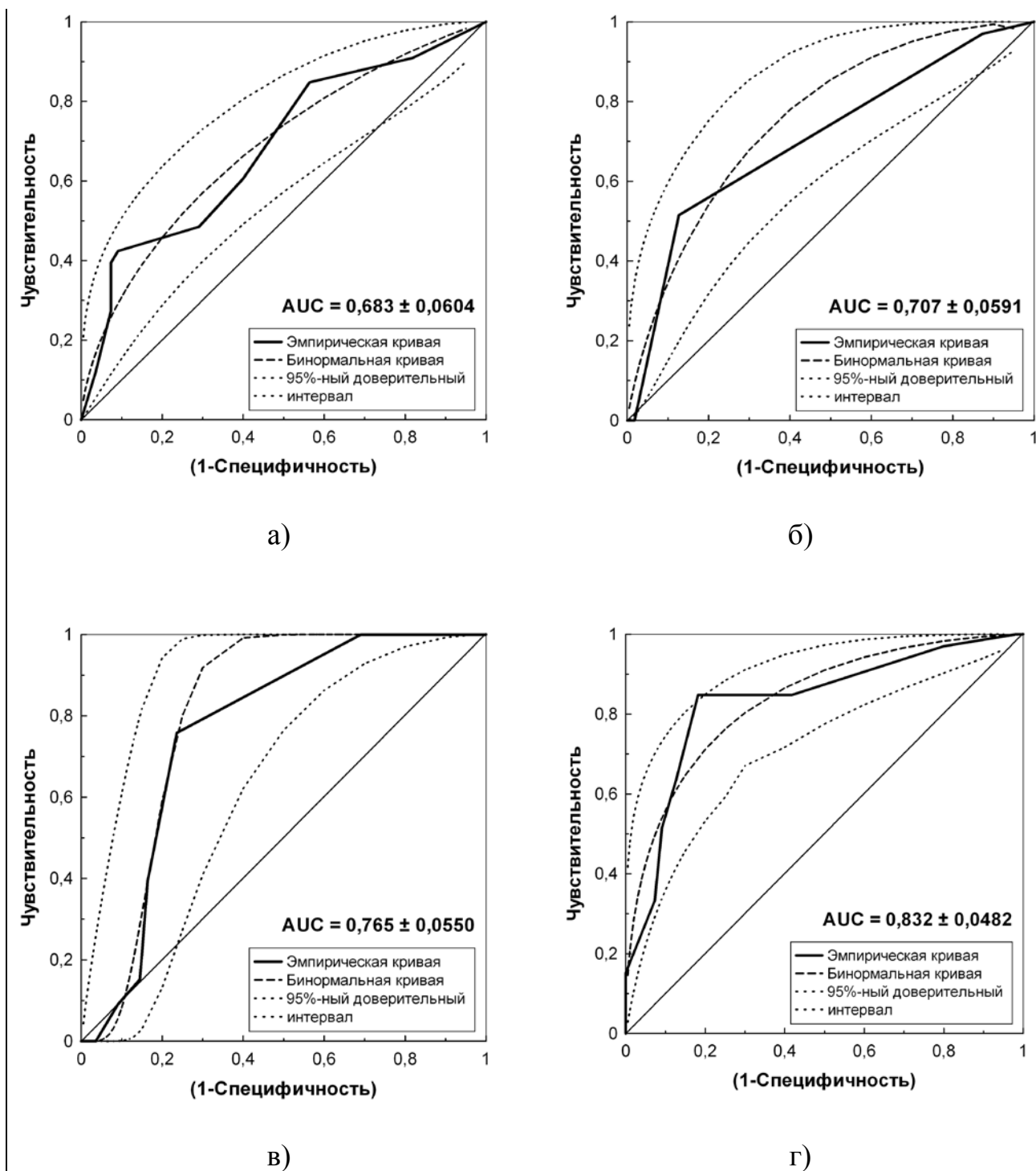
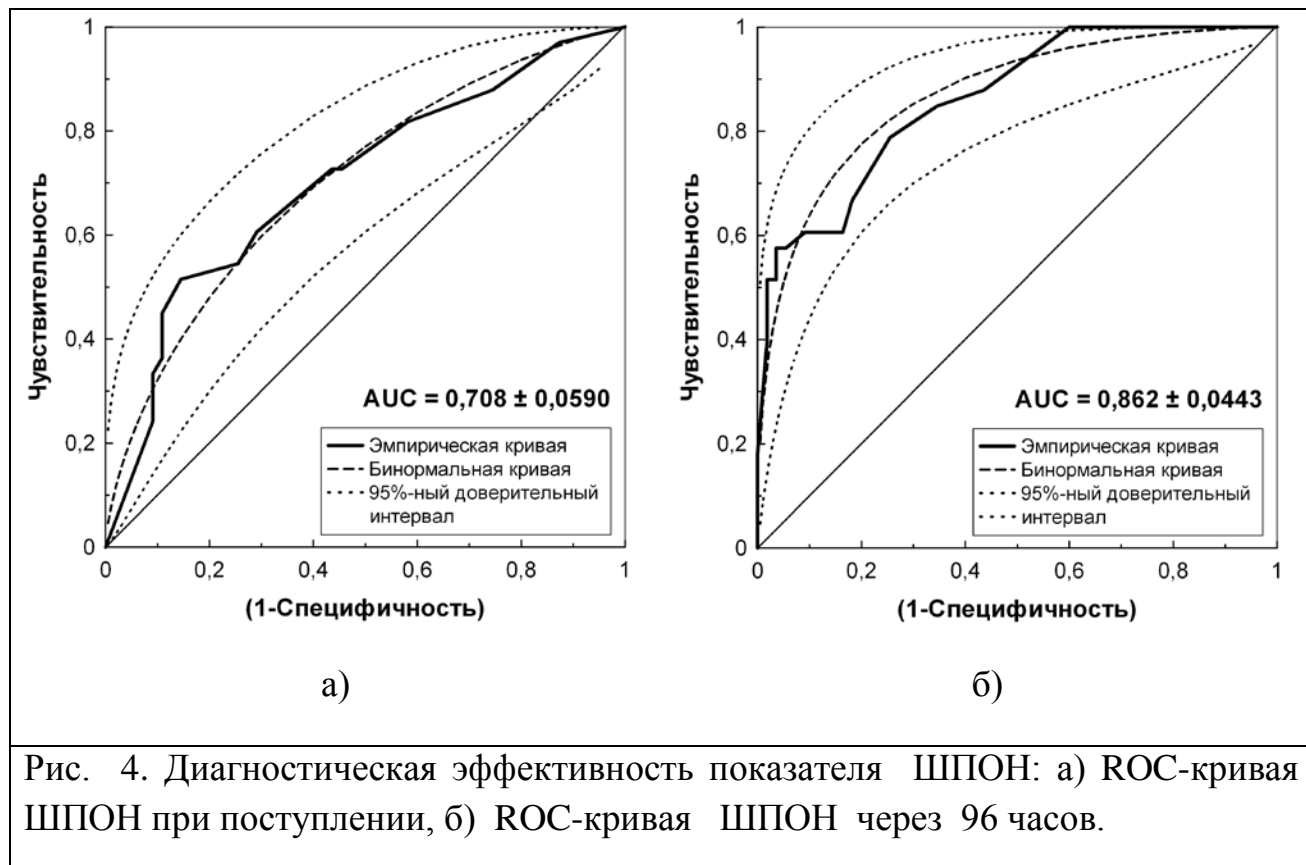


Рис. 3. Характеристические ROC-кривые и площади под ними (AUC) для четырех шкал тяжести: а) APACHE II; б) Ranson; в) SAPS.; г) SOFA.

Как видно из таблицы 12 и рисунка 3, оценка качества прогноза по площади под характеристической кривой для всех четырех шкал превышает

значение 0,5. Кроме того, если в качестве критерия риска летального исхода принимать значения шкалы APACHE II более 8, то чувствительность диагностики составит 90,91% при специфичности в 42,2%. Аналогично, для системы SOFA: при критерии риска летального исхода более 3, чувствительность диагностики составит 75,76% при высокой специфичности в 76,36%; для шкалы Ranson соответственно - 51,52 и 87,27. Для системы SOFA одинаково высоки и чувствительность, и специфичность системы: 84,85% и 81,82% соответственно. Нужно отметить, что максимальная чувствительность, по нашим данным, свойственна шкалам SOFA и APACHE II, однако, при этом у системы APACHE II наблюдается минимальная специфичность. Максимальной же специфичностью обладает шкала Ranson, но она имеет минимальную чувствительность. Наиболее сбалансированными по чувствительности и специфичности оказались шкалы SAPS и SOFA, которые, в итоге, и имели максимальную диагностическую эффективность.

Из достаточно большого количества интегральных систем, предложенных к использованию в отдельных клиниках России, например: Критериальная система оценки прогнозирования тяжести острого панкреатита (Толстой А.Д., 1999); шкала тяжести физиологического состояния больного (Филимонов М.И., 1997), шкала полиорганной недостаточности «Екатеринбург-2000» [54] - мы выбрали систему- шкалу полиорганной недостаточности (ШПОН) и построили ROC-кривую ее диагностической ценности. Результат представлен на рисунке 4а и 4б: а) чувствительность и специфичность шкалы в момент поступления в стационар; б) диагностическая эффективность шкалы в прогнозе исхода панкреонекроза в динамике наблюдения и лечения, через 96 часов.



Как видно из рисунка 4а, в момент поступления в стационар система ШПОН демонстрирует высокую специфичность в прогнозе неблагоприятного исхода панкреонекроза (85,45%) при низкой чувствительности (51,52%). То есть, с большой долей вероятности заподозрить неблагоприятный исход мы могли только у половины пациентов. Через 96 часов наблюдения и лечения система ШПОН демонстрирует еще большую специфичность. При этом чувствительность теста возрастает незначительно, до 57,58%. Точность прогноза невелика. Полученные данные не противоречат цели создания системы ШПОН: шкала не предназначена для прогнозирования исхода заболевания, она применяется для мониторинга эффективности лечения в динамике. Отсюда, система ШПОН высоко специфична для острого панкреатита, но мало чувствительна в прогнозировании исхода панкреонекроза.

Резюме. Изучив статистическую значимость стандартных интегральных систем для прогнозирования исхода и течения болезни на примере пациентов с деструктивным панкреатитом, мы пришли к выводу, что для оценки тяжести приемлемо использование как неспецифичных, так и специфичных шкал. При этом, для определения тяжести состояния пациента оптимальна шкала APACHE II, для оценки степени полиорганной дисфункции – шкала SOFA. Обе шкалы рекомендованы РАСХИ для динамической оценки тяжести при панкреонекрозе. Шкалы общей оценки тяжести состояния APACHE II и SAPS, а также шкала оценки тяжести органной дисфункции SOFA обладают сравнимой информационной ценностью со шкалой Ranson в прогнозировании исхода панкреонекроза. Наилучший компромисс между чувствительностью и специфичностью демонстрируют шкалы SOFA и SAPS, которые, в итоге, и имеют максимальную диагностическую эффективность. Достоверно высокий риск неблагоприятного исхода при остром панкреатите можно прогнозировать при оценке по системе SOFA более 4,3 балла.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ИНФОРМАЦИОННОЙ ЗНАЧИМОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПРОГНОЗЕ ИСХОДА ПАНКРЕОНЕКРОЗА В ФАЗУ ИНФИЦИРОВАНИЯ И ГНОЙНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

В момент поступления пациента в стационар и через 48 ч оценка тяжести по интегральным системам в прогнозировании течения и исхода заболевания информативна. В период 8-14 суток лечения в ОРИТ балльная оценка тяжести по шкале АРАСНЕ II сглажена. В таблице 13 представлены собственные данные по динамике индекса тяжести больных в группах сравнения на второй неделе наблюдения в ОРИТ.

Таблица 13

Динамика индекса тяжести по шкале АРАСНЕ II в группе с благоприятным исходом и в группе «умерших» на 8-14 сутки лечения в ОРИТ

Индекс тяжести	8 сутки наблюдения, в баллах по АРАСНЕ II	14 сутки наблюдения, в баллах по АРАСНЕ II	Значимость различий, критерий Уилкоксона
Основная группа (n=50)	<u>10 – 11</u> 10,2 ± 0,42	<u>8 – 12</u> 10,0 ± 1,41	P=0,612
Группа сравнения (n=38)	<u>12 – 14</u> 12,9 ± 0,73	<u>11 – 15</u> 13,2 ± 1,32	P=0,345

Из таблицы 13 следует, что в обеих группах сравнения на второй неделе наблюдения в ОРИТ индекс тяжести меняется статически незначимо. В этот

период требуются дополнительные маркеры тяжести для прогнозирования исхода заболевания и оценки эффективности проводимого лечения.

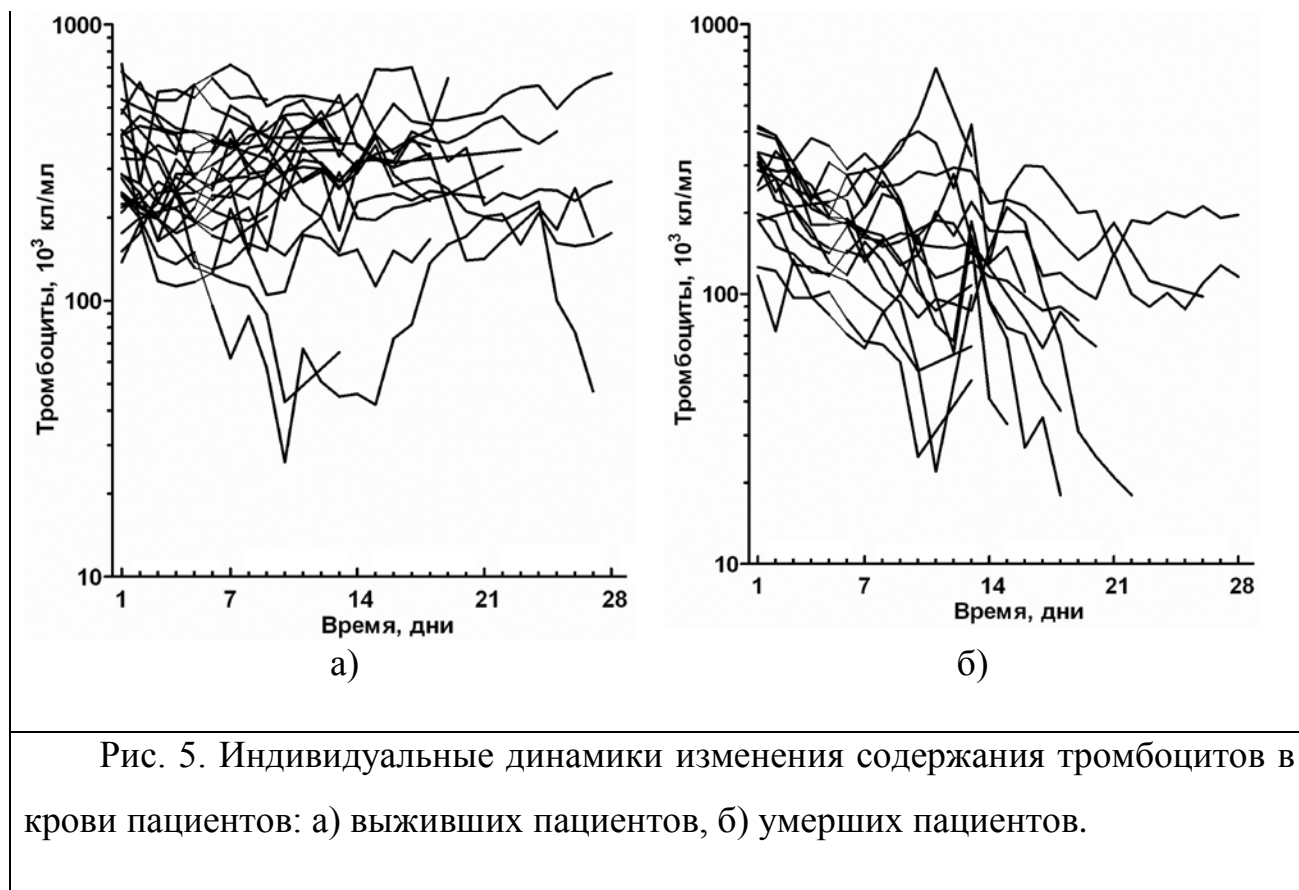
В целях проведения анализа информационной ценности отдельных лабораторных и клинических показателей в прогнозе исхода острого тяжелого панкреатита в период инфицирования мы внесли в электронную базу данных ежедневные значения исследуемых параметров, наихудшие в течение суток и характеризующие функциональное состояние дыхательной, сердечно-сосудистой системы, системы коагуляции и показатели гипоперфузии. По каждому конкретному показателю составили график динамики с момента поступления до исхода заболевания. Составили графики динамики клинических и лабораторных величин отдельно для пациентов с благоприятным исходом ($n=50$), отдельно – для больных с летальным исходом ($n=38$), всего для 88 пациентов. Сравнили динамику каждого показателя в отдельности и выявили с помощью методов описательной статистики различия между группами выживших и умерших (рисунок 5). Получили, что для каждого показателя различия между группами выживших и умерших отчетливо видны в период 1-7 суток до исхода. Исходом считали перевод из ОРИТ в профильное отделение (благоприятный) или смерть (неблагоприятный). Ранее 7 суток до исхода четких различий между группами выживших и умерших для всех показателей не прослеживается.

Из всей выборки ($n=88$) цензурированные наблюдения (свыше 28 дней) в ОРИТ составили 62,5% или 55 больных. Наблюдения в течение 21-27 дней составили 19,3% или 17 больных. Наблюдения до 20 дней составили 18,2% или 16 пациентов. То есть, почти 72% наблюдаемых больных провели в ОРИТ не менее 3-х недель. А, значит, 7-ми суточный период наблюдения составляет для каждого пациента, включенного в исследование, не менее 30% от всего периода наблюдения в ОРИТ. Все пациенты из выборки $n=88$ были прооперированы в срок до 14 суток с момента поступления стационар. По результатам выполненных оперативных вмешательств (посев из раны), инфицирование и

наличие гнойных осложнений к концу 2-й недели наблюдения составило 76,1% (67 больных), к 21 дню наблюдения практически у всех пациентов отмечены гнойно-некротические изменения в поджелудочной железе и в парапанкреатической клетчатке. Отсюда следует, что установленный нами минимальный 7-ми суточный период наблюдения выявляет различия в динамике лабораторных и клинических показателей в фазу инфицирования и гнойно-некротических изменений. Кроме того, 7-ми суточный интервал может позволить внести коррекцию в комплексную терапию панкреонекроза.

В результате данного исследования мы статистически подтвердили различный характер динамики ряда показателей в группах выживших и умерших пациентов с острым деструктивным панкреатитом и выбрали наиболее перспективные маркеры тяжести состояния пациента для последующего использования в прогнозе благоприятного или летального исхода панкреонекроза в фазу инфицирования и гнойных осложнений.

Анализ всей базы данных по динамике имеющихся показателей состояния пациентов был сильно затруднён ввиду различных сроков пребывания пациентов в отделении. Тем не менее, для ряда показателей благоприятный или неблагоприятный характер динамики был очевиден ещё за несколько дней до летального исхода или выздоровления пациента. Так, например, на рисунке 5 изображены индивидуальные динамики изменения содержания тромбоцитов в крови умерших и выживших пациентов. На рисунке 5а каждая кривая соответствует динамике уровня тромбоцитов одного из пациентов с благоприятным исходом; на рисунке 5б - каждая кривая соответствует динамике уровня тромбоцитов одного из пациентов с летальным исходом.



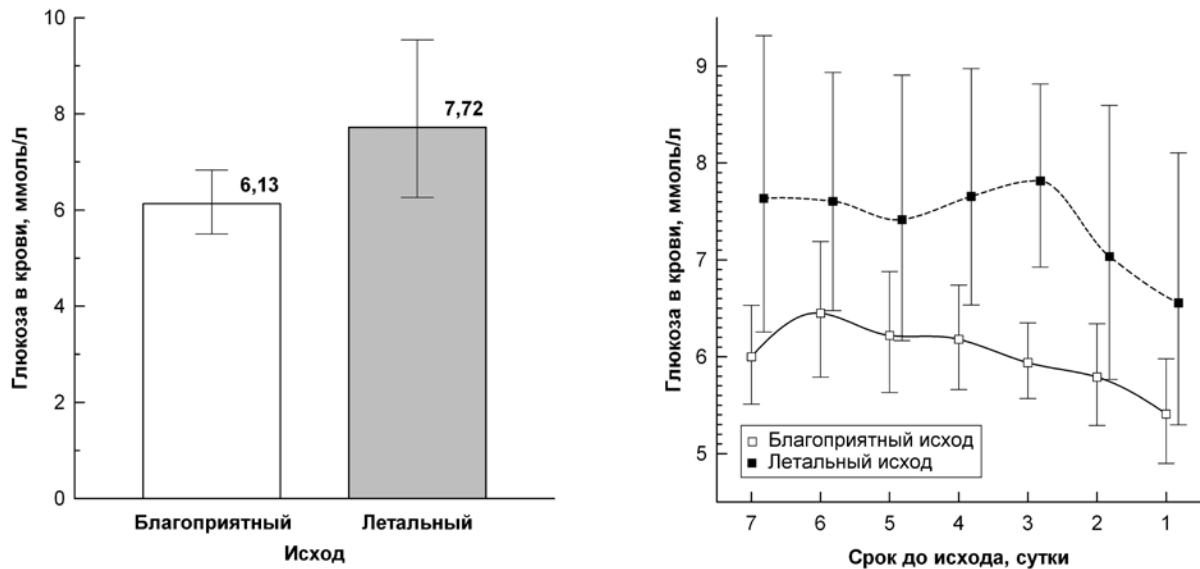
Из рисунка 5 видно что, несмотря на значительную индивидуальную вариабельность показателя, прослеживалась тенденция к более частому и резкому снижению уровня тромбоцитов на последних сроках наблюдения в группе умерших пациентов. Аналогичная картина наблюдалась по показателям: частота сердечных сокращений (ЧСС), уровню систолического артериального давления (САД), сатурации, дыхательному индексу, уровню тромбоцитов, по температуре тела. Поэтому было принято решение: анализировать не все имеющиеся данные, а только данные, собранные на последних сроках перед выпиской или смертью пациента, а именно - за последние 7 суток.

Анализ информационной значимости в прогнозе неблагоприятного исхода (по 38 случаю летального исхода лечения и 50 случаям выздоровления) выполнили по клиническим и лабораторным количественным и порядковым критериям, доступным для большинства отечественных стационаров. С позиций доказательной медицины, параметры относятся к категории

дискретных. Информационную ценность в прогнозе благоприятного или летального исхода определяли по следующим показателям: глюкоза крови, лейкоцитоз, уровень тромбоцитов крови и гемоглобина, респираторный индекс, сатурация, частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, температура тела. Различия между группами умерших и выживших пациентов оценивали на момент поступления в реанимационное отделение и за последние 7 суток до исхода (смерть или выписка из отделения реанимации и интенсивной терапии). Оценку диагностической значимости отдельных клинических и лабораторных показателей проводили путем расчёта чувствительности и специфичности, а также прогностической ценности отнесения к группе риска неблагоприятного исхода, прогностической ценности отсутствия риска неблагоприятного исхода и точности прогноза. Результаты анализа диагностической значимости отдельных клинических и лабораторных показателей мы представили в ROC-кривых с расчетом величины AUROC, а также чувствительности и специфичности в точке максимальной диагностической ценности.

Ниже представлены результаты сравнительного анализа динамики отдельных показателей между группами умерших и выживших пациентов с острым тяжелым панкреатитом.

Анализ динамики глюкозы крови показал, что уровень глюкозы крови у пациентов обеих групп в момент поступления в стационар составляет от 6,13 до 7,72 ммоль/л. Значимых различий между выжившими пациентами и пациентами с летальным исходом по уровню глюкозы в момент поступления в стационар не выявлено. За 7 суток до исхода (перевода из ОРИТ или смерти) есть различия в средних значениях уровня глюкозы крови: в группе с неблагоприятным исходом средний показатель глюкозы выше, чем у выздоровевших пациентов (рисунок 6).



а)

б)

Рис. 6. Различия между группами выживших и умерших пациентов по содержанию глюкозы в крови на разных сроках: а) при поступлении в стационар, б) последние 7 суток до смерти или выписки из отделения реанимации и интенсивной терапии.

Как видно из рисунка ба, на момент поступления в стационар группы пациентов не различались по уровню содержания глюкозы в крови. Однако за 7 суток до исхода различия проявились более отчётливо и были статистически значимыми: $F[1/50]=10,826$; $P=0,002$. Вместе с тем, динамика изменения показателя была сходна в обеих группах: $F[6/300]=0,327$; $P=0,923$, различия в динамике между группами сравнения статистически незначимы.

Наиболее наглядно информационная ценность показателя видна по площади под ROC-кривой. Мы определили для каждого исследуемого показателя величину AUROC и дополнительно нашли точку максимальной информационной значимости, то есть уровень показателя, отклонения от которого имеет существенное значение в дальнейшей динамике состояния

пациента. Так на рисунке 7 представлена ROC-кривая для глюкозы крови за 7 суток до исхода заболевания и выявлена точка максимальной диагностической эффективности, равная 6,1 ммоль/л. Величина 6,1 ммоль/л является оптимальным пороговым значением уровня глюкозы крови, выше которого увеличивается риск неблагоприятного исхода заболевания.

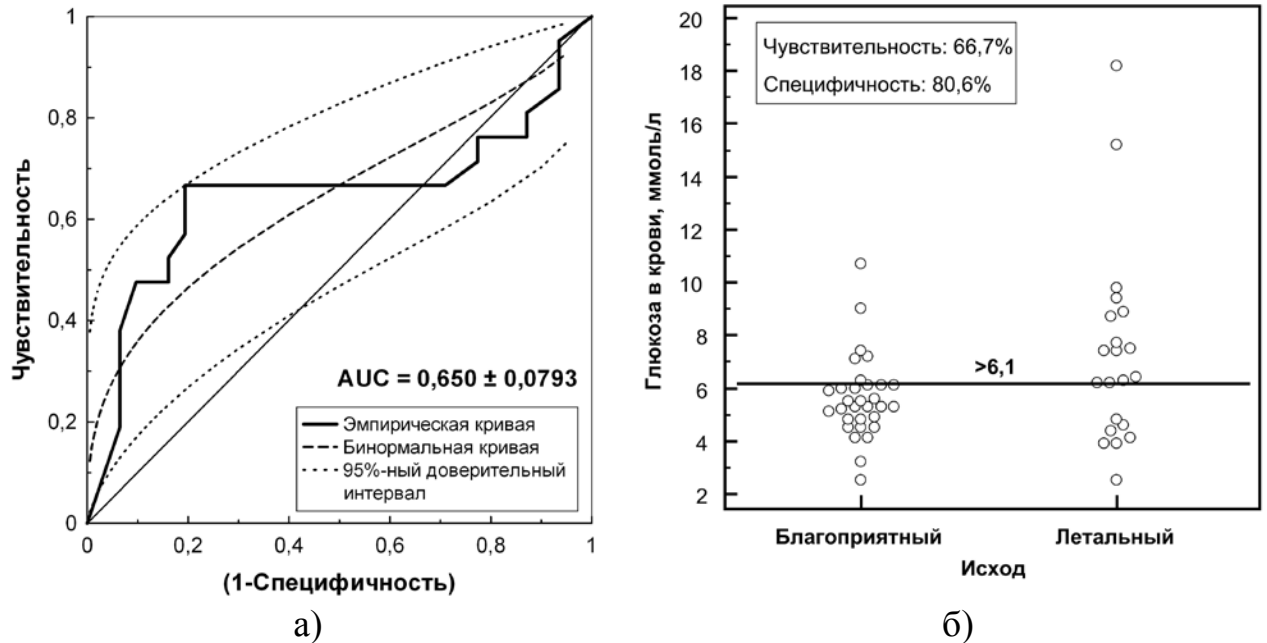


Рис. 7. Информационная значимость показателя глюкозы за 7 суток до исхода: а) ROC-кривая, б) чувствительность и специфичность в точке максимальной диагностической ценности.

Из рисунка 7а следует, что площадь под ROC-кривой составляет $0,660 \pm 0,0793$, значит, точность прогноза исхода по уровню глюкозы крови невелика.

По величине респираторного индекса в момент поступления в стационар различий между группами сравнения также не выявлено (354,6 против 396,2). Значимые различия проявляются уже за 10 суток до исхода: у пациентов с благоприятным исходом респираторный индекс выше, чем в группе умерших (рисунок 8).

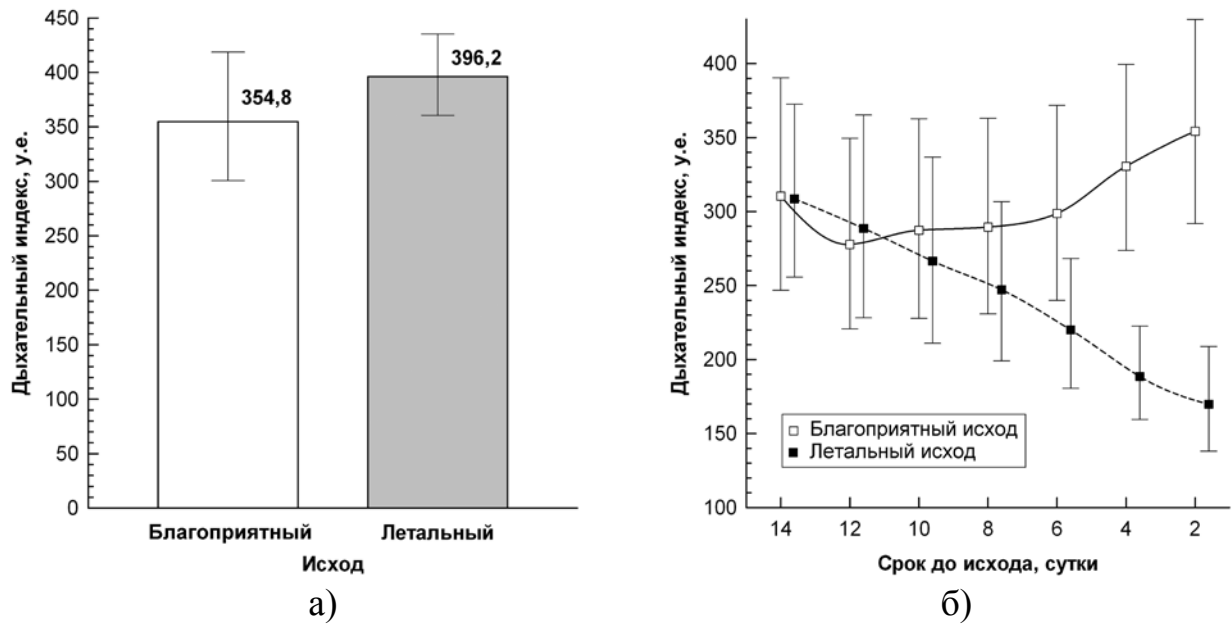


Рис. 8. Различия между группами выживших и умерших пациентов по величине респираторного индекса на разных сроках: а) при поступлении в ОРИТ, б) последние 7 суток до смерти или выписки из отделения.

Как видно из рис. 8а, на момент поступления в отделение реанимации группы пациентов не различались по уровню респираторного индекса. Однако, следует указать, что кривые динамики начинают расходиться уже за 10 суток до исхода, а за 4 суток эти различия носят устойчивый характер и статистически значимы. Различия в средних значениях значимы: $F[1/15]=5,171$; $P=0,038$. Различия в динамике показателя также значимы: $F[6/90]=19,934$; $P<0,001$. На рисунке 9 площадь под ROC-кривой составляет чуть более 0,5, а чувствительность и специфичность в точке максимальной диагностической эффективности равна 192. Оптимальное пороговое значение, ниже которого возрастает риск неблагоприятного исхода, составляет для респираторного индекса 192. Несмотря на то, что площадь под ROC-кривой составляет всего $0,650\pm 0,0793$, показатель обладает достоверной информационной значимостью по различиям в средних значениях и по различиям в динамике.

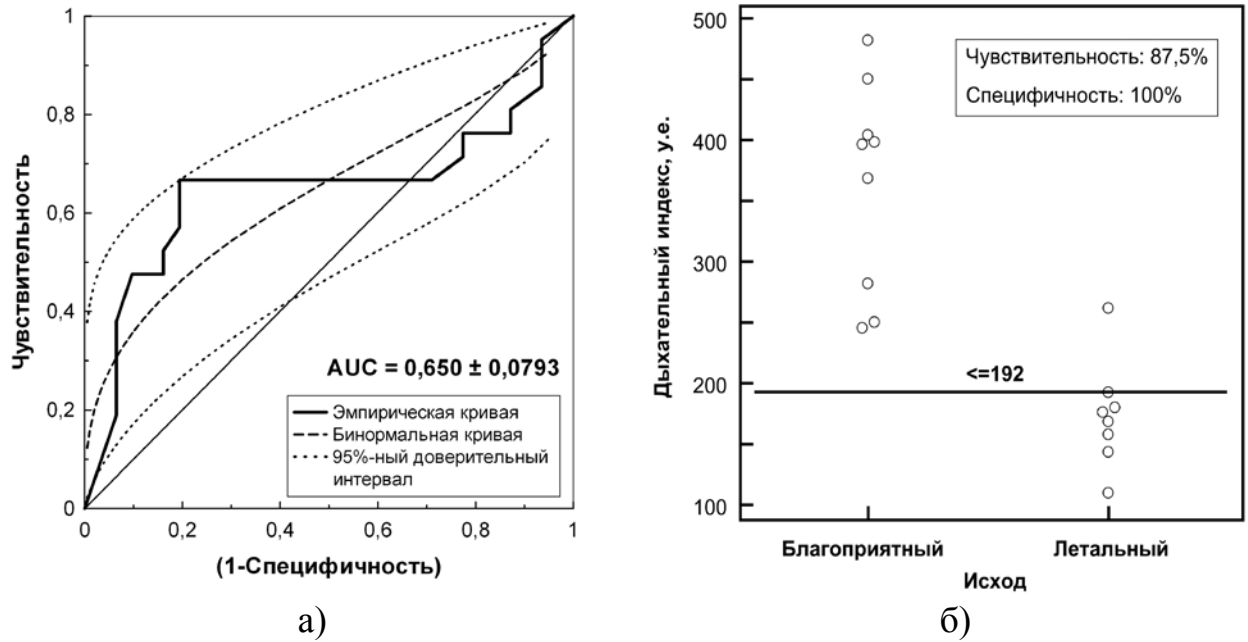


Рис. 9. Информационная значимость респираторного индекса за 7 суток до исхода: а) ROC-кривая, б) чувствительность и специфичность в точке максимальной диагностической ценности.

По уровню лейкоцитов, аналогично, в момент поступления различий между группами не выявлено (рисунок 10).

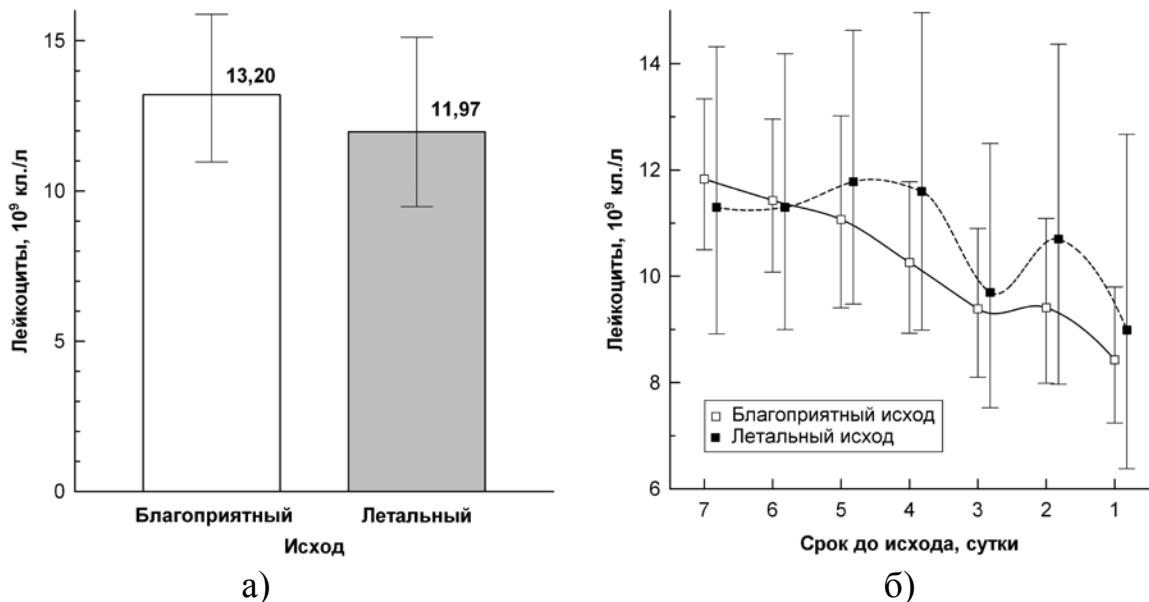


Рис. 10. Различия между группами по содержанию лейкоцитов в крови: а) при поступлении в отделение, б) последние 7 суток до исхода

Различия в средних значениях уровня лейкоцитов в момент поступления между группами выживших и умерших незначимы: $F[1/45]=0,252$; $P=0,618$. Различия в динамике уровня лейкоцитов также незначимы: $F[6/270]=0,465$; $P=0,834$. Площадь под ROC-кривой незначительно превышает 0,5, что означает низкий уровень чувствительности и специфичности. Использование динамики показателя лейкоцитов в прогнозе неблагоприятного исхода панкреонекроза неперспективно (рисунок 11).

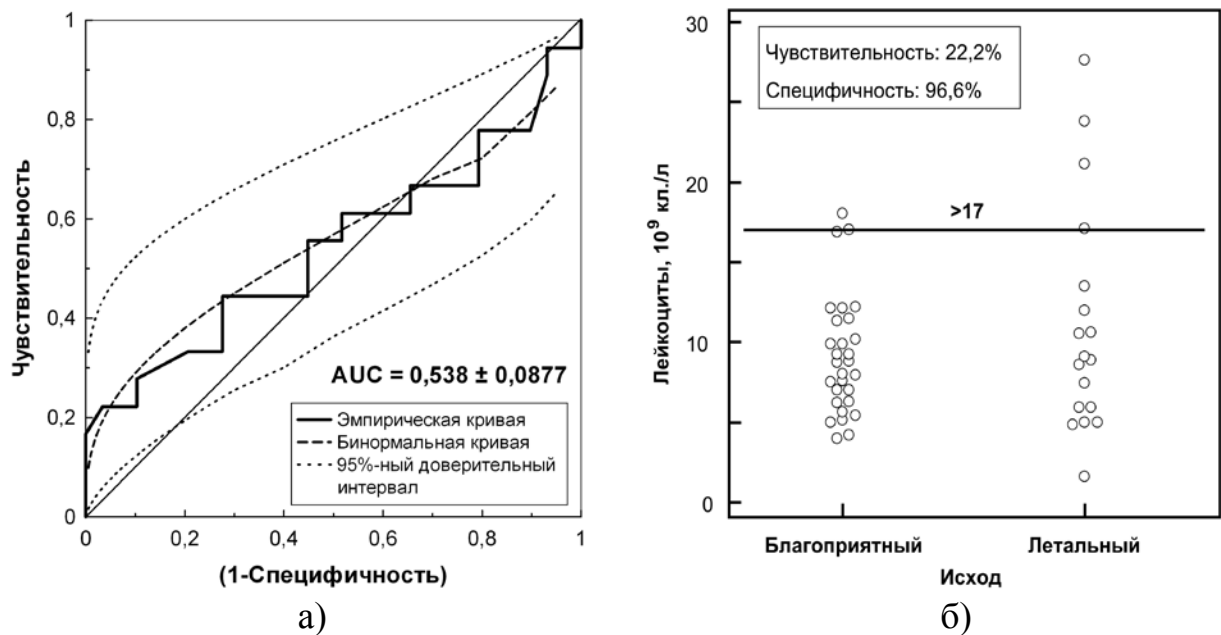


Рис. 11. Информационная значимость уровня лейкоцитов за 7 суток до исхода: а) ROC-кривая, б) чувствительность и специфичность в точке максимальной диагностической ценности.

Показатель сатурация (насыщение периферической крови кислородом) не имеет значимых различий у выживших и умерших пациентов при поступлении. В динамике средние значения различаются близко к достоверному ($P=0,051$). В группе с благоприятным исходом динамика показателя ровная; в группе умерших – значительная тенденция к снижению сатурации (рисунок 12).

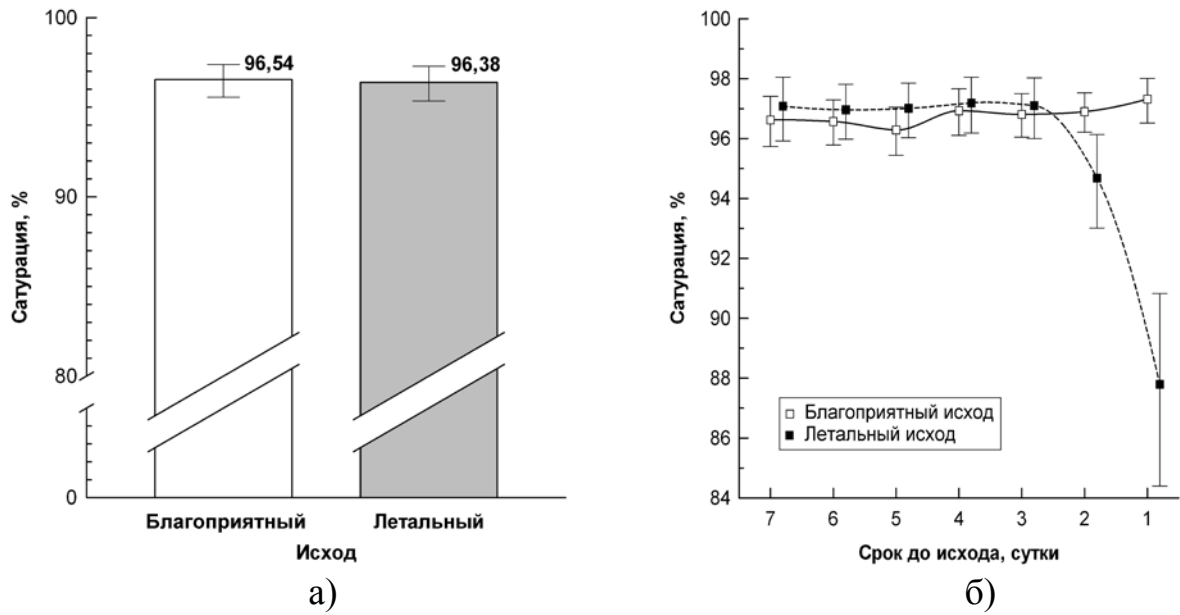


Рис. 12. Различия между группами по показателю сатурации на разных сроках: а) при поступлении, б) последние 7 суток до исхода.

Прослежена тенденция к различиям в средних значениях: $F[1/49]=4,016$; $P=0,051$. На рисунке 13 видно, что по AUROC статистическая значимость сатурации практически максимальна, а критическая точка равна 91%.

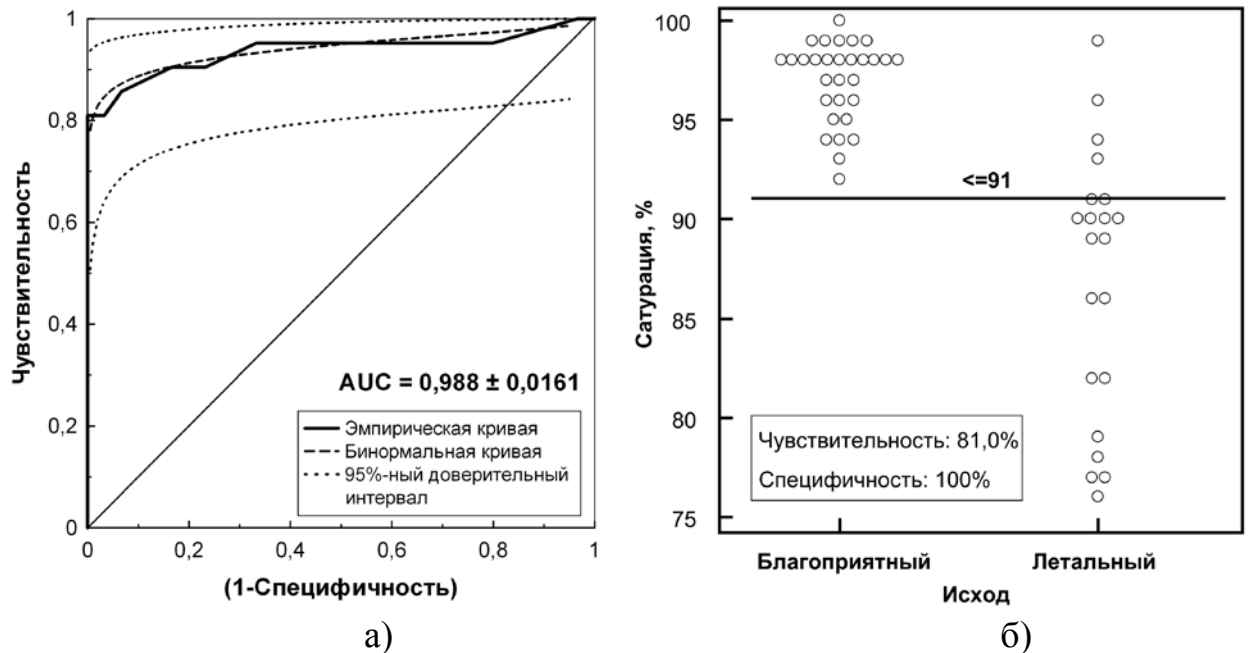


Рис. 13. Информационная значимость сатурации за 7 суток до исхода: а) ROC-кривая, б) чувствительность и специфичность теста.

Уровень систолического артериального давления в группах при поступлении не различается (114,6 против 120,9 мм ртутного столба).

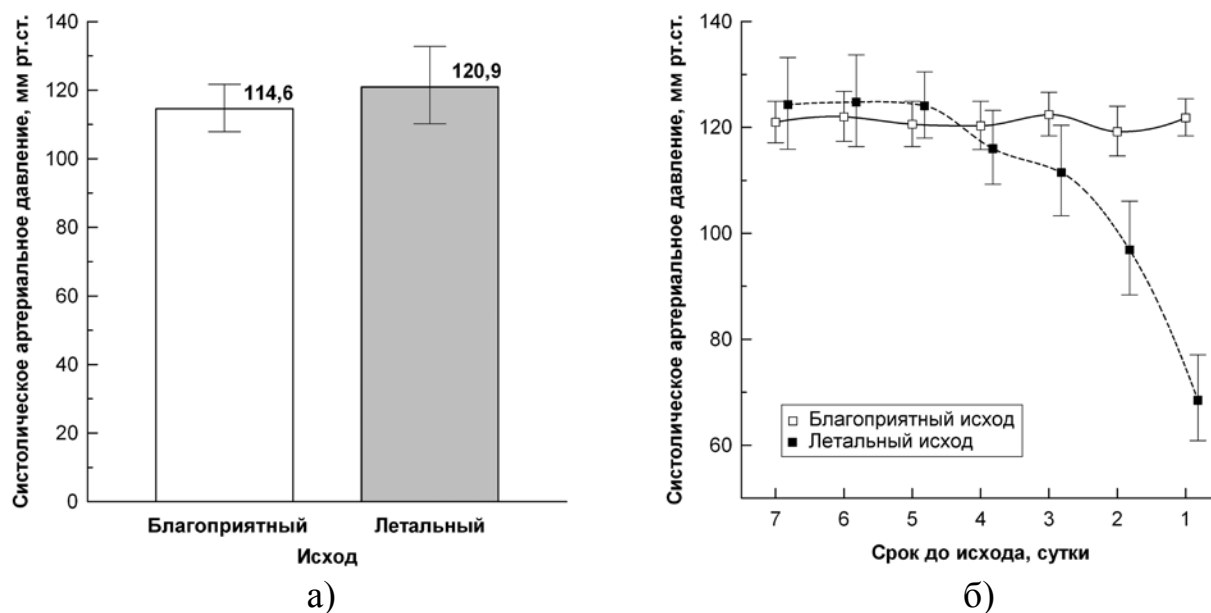


Рис. 14. Различия между группами выживших и умерших пациентов по величине систолического артериального давления на разных сроках: а) при поступлении в стационар, б) последние 7 суток до смерти или выписки из отделения.

В момент поступления в стационар различий между группами выживших и умерших пациентов по величине систолического артериального давления нет. Различия в средних значениях значимы: $F[1/51]=18,038$; $P<0,001$; и различия в динамике также значимы: $F[6/306]=57,199$; $P<0,001$. Аналогично, статистическая значимость систолического артериального давления в прогнозе исхода панкреонекроза очевидна из рисунка 15: площадь под ROC-кривой максимальна; критической точкой можно считать артериальное давление ниже 105 мм ртутного столба (при условии лечения).

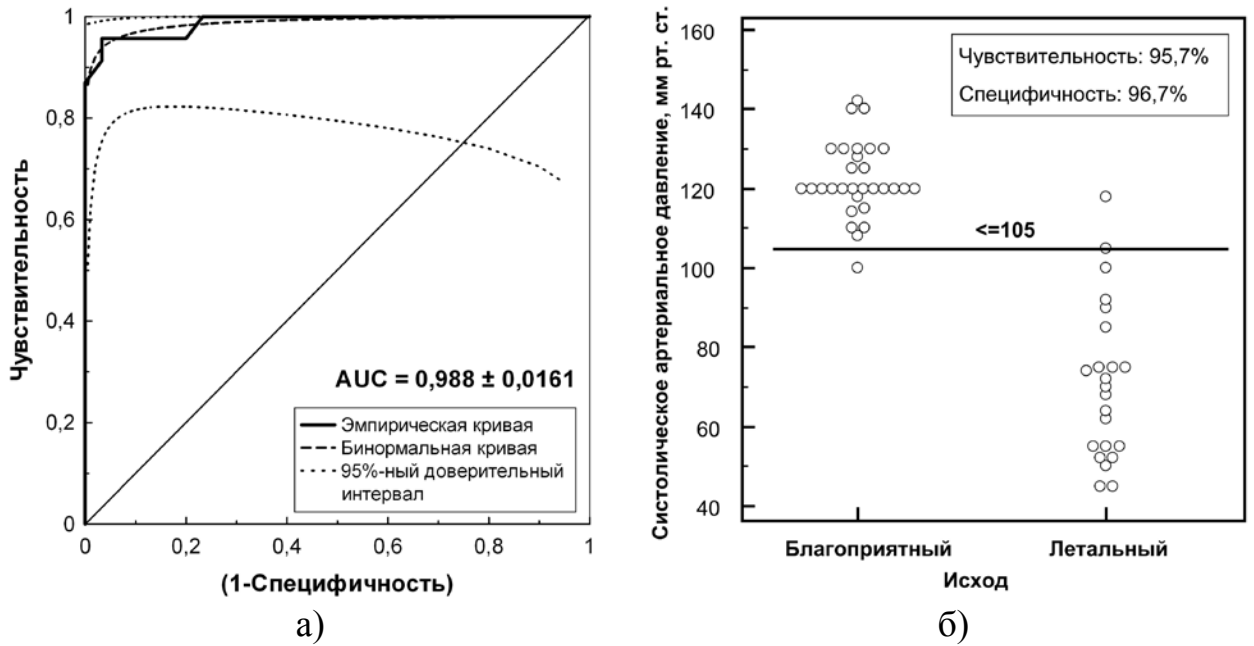


Рис.15. Информационная значимость показателя систолического артериального давления за 7 суток до исхода: а) ROC-кривая, б) чувствительность и специфичность в точке максимальной диагностической ценности.

По значению температуры тела группы при поступлении не различаются (рисунок 16). Динамика изменения температурной кривой сходна в обеих группах, то есть различия в динамике показателя незначимы ($P=0,308$).

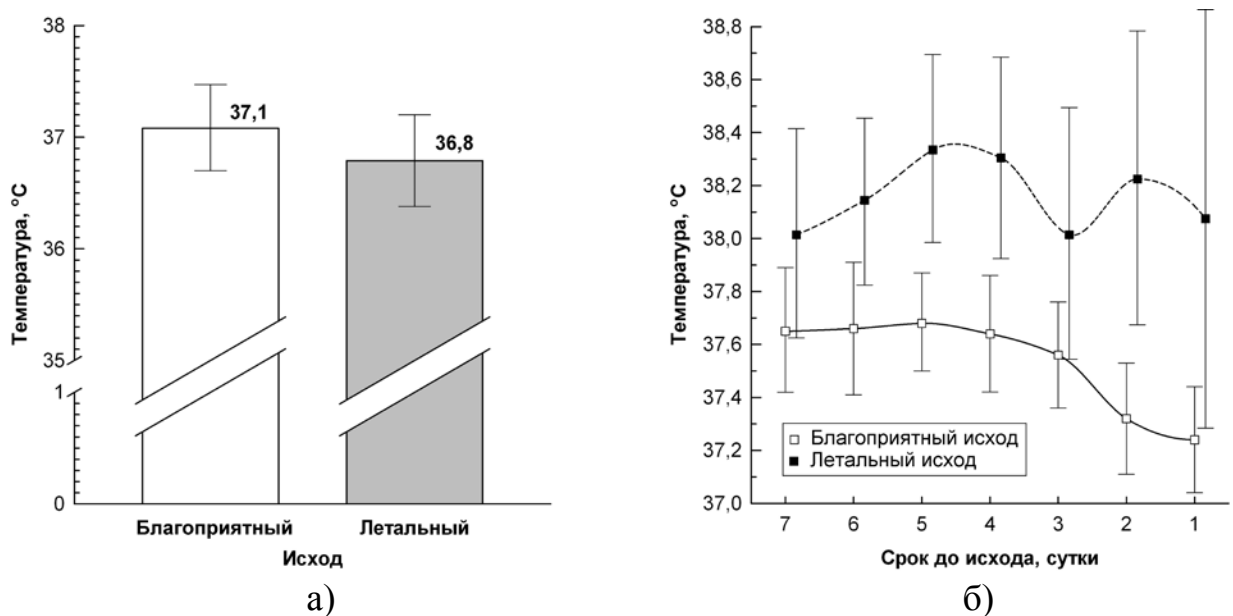


Рис. 16. Различия между группами по величине температуры тела на разных сроках: а) при поступлении, б) последние 7 суток до исхода.

Различия в средних значениях значимы: $F[1/49]=15,268$; $P<0,001$. Однако, различия в динамике незначимы: $F[6/294]=1,196$; $P=0,308$. По ROC-кривой тест умеренно чувствительный и специфичный, может быть использован в качестве прогностического критерия при панкреонекрозе. Критическим уровнем температурной кривой является температура тела выше 38 градусов. Данные представлены на рисунке 17.

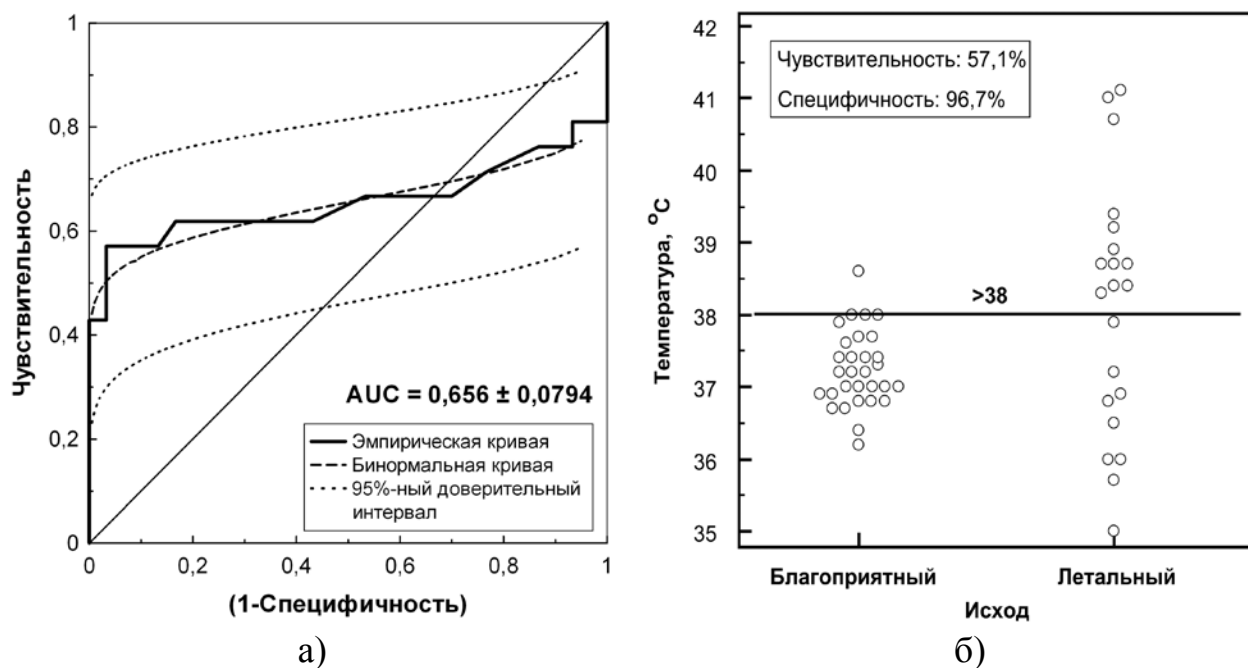
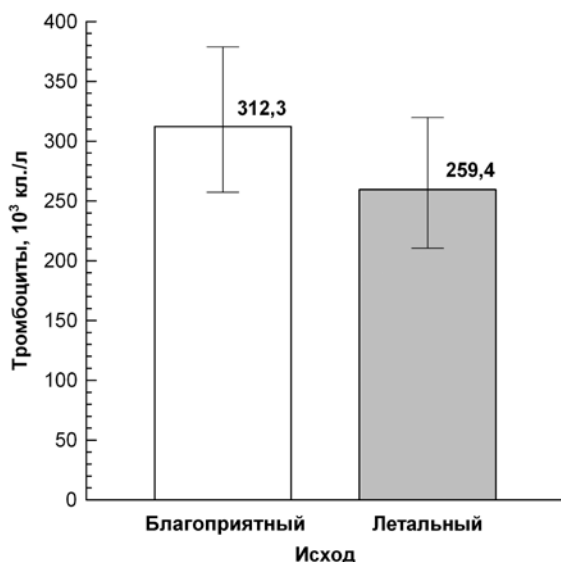


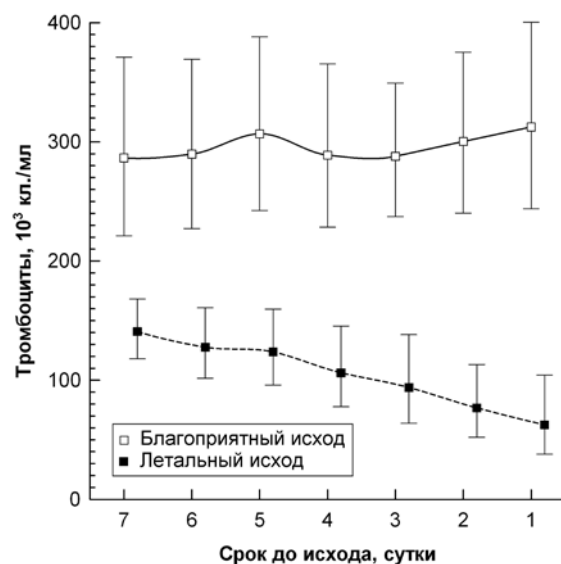
Рис. 17. Информационная значимость показателя температуры тела за 7 суток до исхода: а) ROC-кривая, б) чувствительность и специфичность.

Уровень тромбоцитов при поступлении в группах сравнения не различается.

На рисунке 18 представлена динамика уровня тромбоцитов на разных сроках течения заболевания. Очевидно, что в группе умерших за 7 суток до исхода прогрессирует тромбоцитопения, у пациентов с благоприятным исходом уровень тромбоцитов растет, различия приобретают значимый характер.



а)

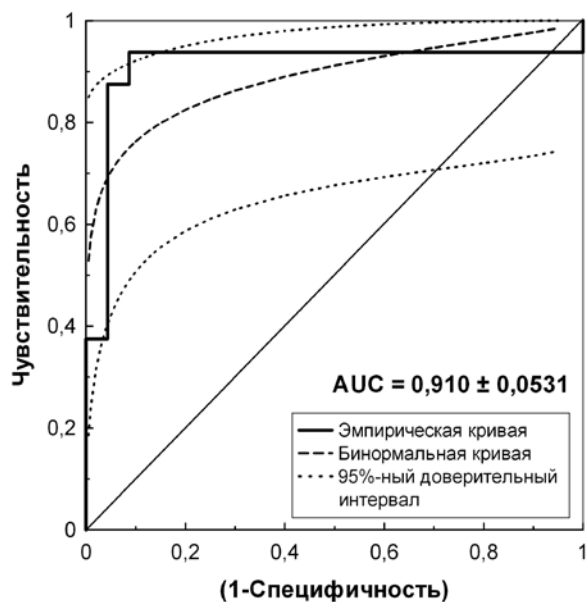


б)

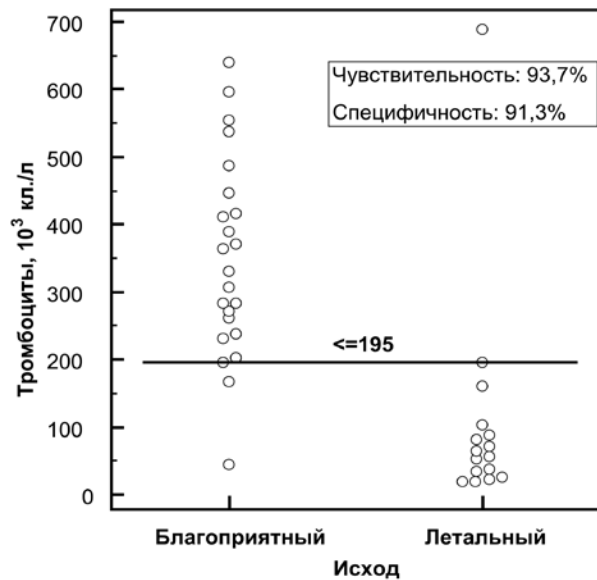
Рис. 18. Различия между группами выживших и умерших пациентов по содержанию тромбоцитов в крови: а) при поступлении, б) последние 7 суток до смерти или выписки из отделения реанимации.

Различия в средних значениях значимы: $F[1/37]=41,400$; $P<0,001$.

Различия в динамике значимы: $F[6/222]=11,145$; $P<0,001$.



а)



б)

Рис. 19. Информационная значимость уровня тромбоцитов за 7 суток до исхода: а) ROC-кривая, б) чувствительность и специфичность теста.

Из рисунка 19 следует подтверждение высокой информационной ценности уровня тромбоцитов для прогноза исхода панкреонекроза. Чувствительность и специфичность в точке максимальной диагностической ценности, равной 195 тысяч тромбоцитов - 91,3% и 93,7% соответственно.

По частоте сердечных сокращений различия представлены на рисунке 20.

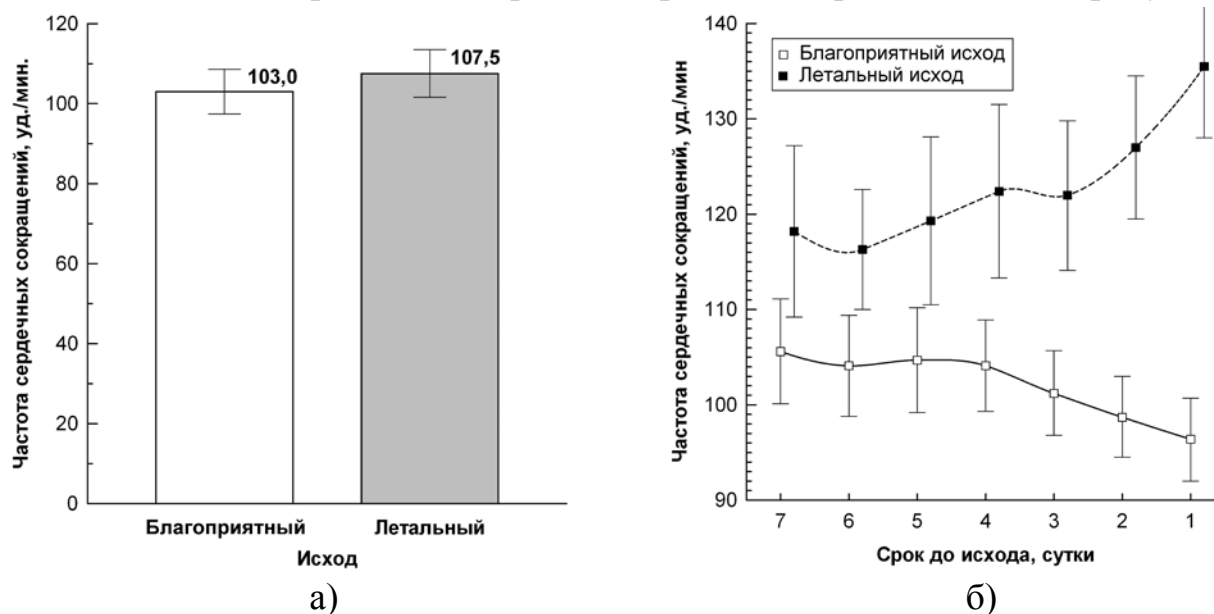


Рис. 20. Различия между группами выживших и умерших пациентов по частоте сердечных сокращений на разных сроках: а) при поступлении в стационар, б) последние 7 суток до смерти или выписки из отделения.

Различия в средних значениях значимы: $F[1/50]=34,978$; $P<0,001$. Различия в динамике между группами значимы: $F[6/300]=12,820$; $P<0,001$.

Информационная ценность показателя частоты сердечных сокращений максимальна. Показатель может быть прогностическим критерием при панкреонекрозе. Уровень 112 ударов в минуту критичен в динамике состояния, что подтверждено на рисунке 21.

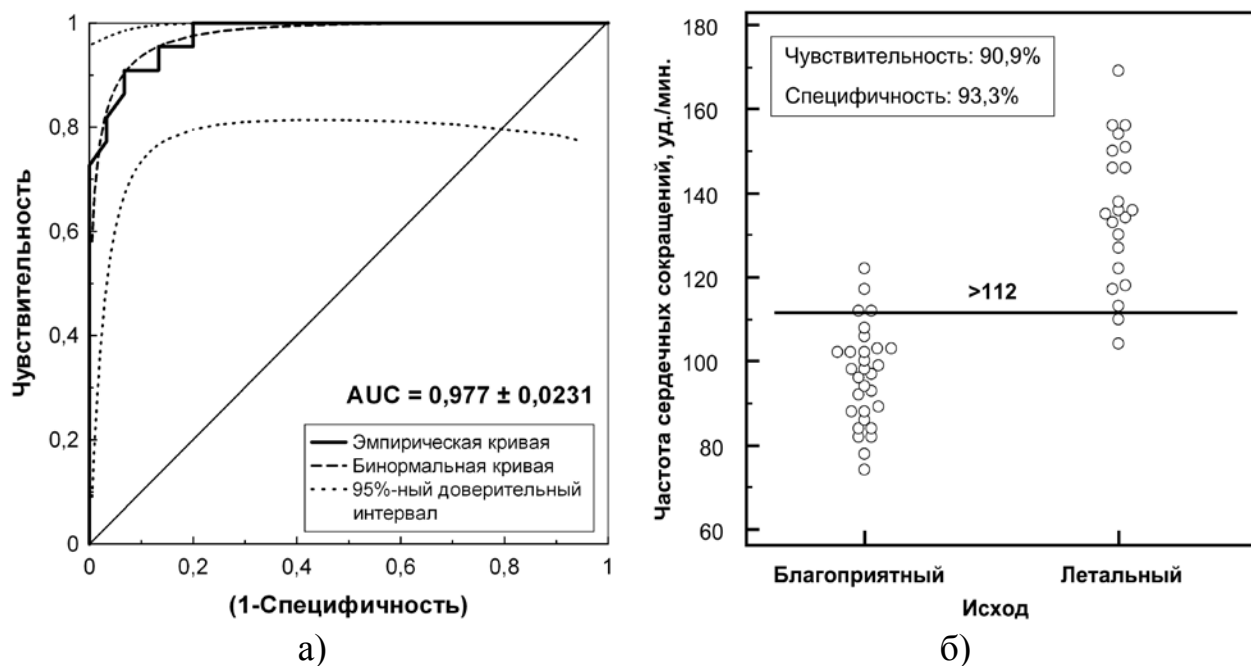


Рис. 21. Информационная значимость показателя частоты сердечных сокращений за 7 суток до исхода: а) ROC-кривая, б) чувствительность и специфичность в точке максимальной диагностической ценности.

Суммируя все вышесказанное, в таблицу 14 сведены результаты всех дисперсионных анализов с целью выявления наиболее перспективных прогностических показателей. Различия по средним значениям важны для отдалённой оценки риска летального исхода без учёта динамики показателя, а различия в динамике между группами важны для учёта индивидуальных динамик показателя в прогнозе исхода. Площадь под ROC-кривой за 7 суток до исхода (благоприятного или неблагоприятного) указывает на информационную ценность показателя. Таким образом, обе эти характеристики дополняют друг друга и наиболее перспективный показатель должен демонстрировать различия в средних значениях, различия в динамике и обладать высокой информационной ценностью по чувствительности и специфичности.

Сводная таблица результатов дисперсионного анализа различий групп «выживших» и «умерших» пациентов за 7 суток до исхода

Показатель	Различие средних значений	Различия в характере динамики	Площадь под ROC-кривой	Потенциальные прогностические возможности
Глюкоза	$P=0,002$	$P=0,923$	0,650	+-
Респираторный индекс	$P=0,038$	$P<0,001$	0,972	+++
Лейкоцитоз	$P=0,618$	$P=0,834$	0,538	---
Сатурация	$P=0,051$ (тенденция)	$P<0,001$	0,937	++
САД	$P<0,001$	$P<0,001$	0,988	+++
Температура	$P<0,001$	$P=0,308$	0,656	+-
Тромбоциты	$P<0,001$	$P<0,001$	0,910	+++
ЧСС	$P<0,001$	$P<0,001$	0,977	+++

Как видно из таблицы 14, к показателям с потенциально высокими прогностическими возможностями следует отнести систолическое артериальное давление, число тромбоцитов, частоту сердечных сокращений, респираторный индекс, сатурацию и, возможно, температуру тела.

Резюме. На момент поступления в стационар ни по одному показателю группы умерших и выживших пациентов, пролеченных за первый период исследования ($n=88$), не различались статистически значимо (рисунки а, б). Это указывает на невозможность прогноза исхода заболевания на момент поступления ни по одному из использованных показателей в отдельности и на необходимость одновременного учёта нескольких показателей на более поздних сроках. Определены дополнительные показатели с высокими возможностями для оценки тяжести состояния пациента и прогнозирования исхода заболевания за 7 суток до исхода: уровень систолического артериального давления, частота сердечных сокращений, количество тромбоцитов, респираторный индекс и сатурация гемоглобина кислородом.

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОТОКОЛА РАННЕЙ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЙ ТЕРАПИИ СЕПСИСА, РАННЕЙ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКИ И МАЛОИНВАЗИВНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ТЯЖЕЛОГО ПАНКРЕАТИТА

Принимая во внимание, что с позиций этиопатогенеза, инфицированный панкреонекроз следует рассматривать как вариант абдоминального сепсиса, на втором этапе исследования, в период 2009-2011 гг., мы придерживались в лечебной тактике при остром тяжелом панкреатите принципа ранней целенаправленной терапии сепсиса, согласно клиническим рекомендациям «Surviving Sepsis Campaign, 2004».

Основную группу второго этапа исследования составили 35 пациентов с верифицированным острым деструктивным панкреатитом, соответствующих критериям включения в исследование, пролеченных в период 2009-2011 гг. В группу сравнения вошли 35 из 88 пациентов с острым деструктивным панкреатитом, пролеченных в период 2004-2008 гг., соответствующих критериям включения в исследование и сопоставимых с пациентами основной группы по этиологии, индексу тяжести, возрасту, полу и сопутствующей патологии, попарно, по принципу «случай-контроль». В таблице 15 представлена характеристика пар, отражающая сопоставимость основной и контрольной групп сравнения. Статистически значимые различия определяются только по стратегии интенсивной терапии: по сроку госпитализации в отделение реанимации (в среднем, 5,5 ч от момента поступления в стационар) и по сроку начала ранней целенаправленной терапии (в среднем, 6,1 ч).

Оценка сопоставимости парных выборок по основным клинически важным показателям

Показатель	Основная группа (n=35)	Группа сравнения (n=35)	Значимость различий
Пол, абсолютная (относительная) частота			
мужчины	19 (54,0%)	16 (45,7%)	Критерий Мак-Немара: $\chi^2_{[1]}=0,25; P=0,617$
женщины	16 (45,7%)	19 (54,3%)	
Возраст, годы			
Средний возраст	44,3 ± 3,16	42,5 ± 2,42	$t_{[21]}=0,241; P=0,875$
Этиология абсолютная (относительная) частота			
алкоголизм	19 (54,0%)	20 (57,1%)	Критерий Бокера: $\chi^2_{[6]}=1,0; P=0,986$
ЖКБ	8 (22,9%)	8 (22,9%)	
послеоперационная	5 (14,3%)	5 (14,3%)	
посттравматическая	3 (8,6%)	2 (5,7%)	
Шкалы тяжести, медиана (квартили $Q_1 - Q_3$) / среднее			
APACHE II	$\frac{10 (8 - 13)}{10,9}$	$\frac{10 (8 - 13)}{10,8}$	$T = 43; P = 0,180$
SOFA	$\frac{3,5 (3 - 6)}{4,3}$	$\frac{5 (3 - 6)}{4,8}$	$T = 23; P = 0,466$
Сопутствующая патология			
отсутствует	19 (54,0%)	19 (54,0%)	Критерий Мак-Немара: $\chi^2_{[1]}=0,17; P=0,683$
имеется, в т.ч.:	16 (46,0%)	16 (46,0%)	
Стратегия интенсивной терапии			
Срок госпитализации в ОРИТ, ч от момента поступления в стационар	$\frac{5,5 (2,9 - 8,0)}{0 - 24}$	$\frac{18,2 (5,7 - 30,8)}{1 - 96}$	$T = 153; P = 0,013$
Начало РЦТС, ч от момента поступления в стационар	$\frac{6,1 (3,3 - 8,9)}{0 - 24}$	$\frac{26,1 (13,8 - 38,4)}{1 - 72}$	$T = 227; P < 0,001$

Как видно из таблицы 15, основная и контрольная группы не различались по гендерной принадлежности, возрасту, по структуре этиологии заболевания, по тяжести состояния на момент поступления в стационар, а также по структуре сопутствующей патологии. Сопоставляя характеристики наших пациентов из общей выборки (n=88) и пациентов парного исследования «случай-контроль» (n=70), мы видим, что сохраняются следующие тенденции: во-первых, по соотношению полов преобладают мужчины (почти на 10%); во-вторых, средний возраст сохраняется на уровне трудоспособного возраста; в-третьих, по этиологическому фактору лидирует популяция с алкогольной интоксикацией.

Согласно цели исследования, в лечении пациентов основной мы использовали клинические рекомендации по терапии сепсиса и септического шока. Главное различие в интенсивной терапии состояло в реализации протокола РЦТ и АБТ в течение 6 часов от момента госпитализации в стационар, направленного на быстрое устранение гемодинамических расстройств, восстановление адекватной тканевой перфузии и предупреждении колонизации железы микрофлорой кишечника. То есть, составляющие терапии сходны с рекомендациями РАСХИ, но начало лечения более раннее.

При проведении оценки эффективности обозначенной стратегии интенсивной терапии были выделены временная точка – 7 суток и временной период 7-14 дней от начала лечения. Избранная методология анализа связана с существующей периодизацией риска инфекционных осложнений.

Итак, если при поступлении, в момент верификации диагноза острого деструктивного панкреатита, по клинико-морфологической классификации в обеих группах с одинаковой частотой преобладала очаговая форма панкреонекроза, то на 7-е сутки комплексной терапии процесс приобрел распространенный характер в основной группе у 16 (45,7%) больных, тогда как в группе сравнения число пациентов с распространенной формой панкреонекроза составило 27 (77,1%). Динамика распространенности деструктивного процесса представлена в таблице 16.

Характеристика исследуемого контингента по распространенности воспалительных изменений в момент поступления и на 7-е сутки лечения

Форма панкреонекроза	Основная группа (n=35)	Группа сравнения (n=35)	Значимость различий
В момент поступления в стационар			
Очаговый	30 (85,7%)	31 (88,6%)	Критерий Фишера P= 0,500
Распространенный	5 (14,3%)	4 (11,4%)	
ВСЕГО:	35 (100%)	35 (100%)	
На 7-е сутки интенсивной терапии в условиях ОРИТ			
Очаговый	19 (54,3%)	8 (22,9%)	Критерий Фишера P= 0,007
Распространенный	16 (45,7%)	27 (77,1%)	
ВСЕГО:	35 (100%)	35 (100%)	

Очевидно, что в результате выполнения протокола ранней целенаправленной терапии наблюдается ограничение деструктивного процесса в поджелудочной железе. Доля больных с поражением 2-3 отделов поджелудочной железы и (или) с поквadrантным распространением некротических изменений за пределы перипанкреатической клетчатки статистически значимо меньше, чем в группе сравнения.

Учитывая, что при остром деструктивном панкреатите к концу первой недели заболевания возможна трансформация асептического некроза в инфицированный, мы сравнили группы по фазам течения тяжелого панкреатита и проанализировали характер осложнений в группах сравнения, присоединившихся к концу 7-х суток комплексного лечения (таблица 17).

Характеристика исследуемого контингента по клиническому течению заболевания в момент поступления в стационар и на 7-е сутки лечения

Фаза течения тяжелого панкреатита	Основная группа (n=35)	Группа сравнения (n=35)	Значимость различий
В момент поступления в стационар			
Панкреатогенный шок (фаза ферментной токсемии)	3 (8,6%)	5 (14,3%)	Критерий Фишера P= 0,354
Асептический некроз (фаза «мнимого» благополучия)	24(68,5%)	23 (65,7%)	Критерий Фишера P= 0,466
Инфицированный панкреонекроз (фаза гнойно-септических осложнений и ПОН)	8 (22,9%)	7 (20,0%)	Критерий Фишера P= 0,55
ВСЕГО:	35 (100%)	35 (100%)	
На 7-е сутки интенсивной терапии в условиях ОРИТ			
Панкреатогенный шок (фаза ферментной токсемии)	-	-	-
Асептический некроз (без проявлений ПОН)	13 (37,1%)	6 (17,1%)	Критерий Фишера, P= 0,05
Инфицированный панкреонекроз	22 (62,9%)	29 (82,9%)	
ВСЕГО:	35 (100%)	35 (100%)	
Примечание. Факт инфицирования подтвержден при оперативном вмешательстве по поводу локальной и/или распространенной перипанкреатической флегмоны.			

По данным, представленным в таблице 17, можно констатировать, что в момент поступления в стационар, перед началом комплексной терапии, пациенты основного этапа исследования и группы сравнения имели сходную клиническую картину. Большинство больных поступило в период асептического некроза и фазу «мнимого» благополучия. К концу первой недели заболевания, на фоне проводимого комплексного лечения, клиническая картина в исследуемых группах изменилась следующим образом: у всех пациентов закончилась фаза ферментной токсемии, однако более чем у половины больных присоединились признаки инфицирования. Тем не менее, применение тактики ранней целенаправленной терапии сепсиса и антибиотикопрофилактики в качестве ключевого аспекта консервативного лечения панкреонекроза позволяет уменьшить частоту развития инфекционных осложнений панкреонекроза к седьмому дню от начала заболевания на 20% (82,9% инфицирования в группе сравнения против 62,9% в основной группе).

Между тем, в период с 7 по 14-е сутки заболевания (вторая неделя) статистически значимое различие исчезало, но всё-таки при сохраняющейся устойчивой тенденции к снижению локальных инфекционных осложнений в виде распространенной брюшинной флегмоны и панкреатогенного абсцесса. По всей вероятности, профилактический эффект АБП не может быть распространён на всю популяцию больных с панкреонекрозом, он будет зависеть от нескольких составляющих: времени поступления в стационар от начала заболевания, распространённости деструктивного процесса в железе, тяжести общего состояния, массивности транслокации микрофлоры, а в ряде случаев уже имеющейся предлеченности антибиотиками. Однако, в качестве позитивного момента в этот период времени следует отметить существенное снижение числа пациентов, имеющих тяжёлый синдром СВР в варианте тяжёлого сепсиса и септического шока (таблица 18).

Характеристика пациентов по осложнениям острого деструктивного панкреатита, присоединившимся в период второй недели заболевания

Осложнение панкреонекроза	Основная группа (n=35)	Группа сравнения (n=35)	Значимость различий
Панкреатогенная флегмона (флегмона забрюшинного пространства)	16 (45,7%)	21 (60,0%)	Критерий Фишера P= 0,169
Панкреатогенный абсцесс	4 (11,4%)	3 (8,6%)	P= 0,500
Аррозивное кровотечение из прилежащих сосудов	3 (8,6%)	9 (25,7%)	P= 0,055
Панкреатодигестивные свищи	3 (8,6%)	8 (10,5 %)	P= 0,093
Перитонит	16 (45,7%)	21 (60,0%)	P= 0,169
Формирование псевдокисты	5 (14,3%)	1 (2,9%)	P= 0,099
Септический шок	11 (31,4%)	23 (65,7 %)	P= 0,004
Синдром полиорганной недостаточности, без шока	13 (37,1%)	23 (65,7 %)	P= 0,015
Примечание. Достоверность различий рассчитана с помощью точного критерия Фишера, одностороннего варианта. Различия статистически значимы при $P \leq 0,05$.; при $0,05 < P \leq 0,1$ различие обсуждается как тенденция.			

Комплексное лечение больных панкреонекрозом включает в себя две взаимосвязанные составляющие: интенсивная терапия в условиях ОРИТ и рациональная хирургическая тактика. Задачи интенсивной терапии состоят в том, чтобы уменьшить проявления полиорганной недостаточности и сохранить витальные функции пациента до полной хирургической санации очага инфекции и ликвидации угрозы фатальных осложнений в последующем периоде течения заболевания. В этих условиях нам представлялось важным понять, оказывает ли влияние РЦТ на выбор хирургической тактики при возникновении гнойных осложнений и необходимости выполнения оперативной санации.

Различия в хирургической тактике между группами сравнения отображены в таблице 19. При этом мы учитывали, какой вид хирургического вмешательства выполнен первым. Хирургические вмешательства дифференцированы на малоинвазивные (лапароскопия, бурсооментоскопия и дренирование сальниковой сумки), на вмешательства из минидоступа (вскрытие абсцесса сальниковой сумки и локальной флегмоны), а также на лапаротомию с широким доступом (вскрытие распространенной панкреатогенной флегмоны, включая операции с корпокаудальной/дистальной резекцией поджелудочной железы).

В таблице 19 показано, что группы сопоставимы по первой выполненной операции: применены малоинвазивные методики хирургического лечения и вмешательства из минидоступа. А повторная хирургическая операция в основной группе на фоне консервативного лечения в условиях ОРИТ потребовалась в 11 случаях из 19. При этом к контрольной группе больным после проведения малых операций и повторной КТ брюшной полости были выполнены лапаротомии из широкого доступа в 10 из 14 случаев. То есть, в контрольной группе потребность в широкой лапаротомии превысила таковую в основной группе в 2 раза. При улучшении клинической картины и подтверждения положительной динамики по данным КТ, продолжали консервативную терапию, при отрицательной динамике лечащие врачи-

хирурги применяли активную хирургическую тактику. В основной группе, вследствие эффективной интенсивной терапии, отрицательная динамика по КТ брюшной полости отмечена в 2 раза реже, чем в контрольной (таблица 19).

Таблица 19

Хирургическая тактика в группах сравнения с учетом стратегии ранней целенаправленной терапии сепсиса

Вид хирургического вмешательства	Основная группа (n=35)	Группа сравнения (n=35)	Значимость различий, критерий Фишера
Малоинвазивные операции			
Лапароскопия, дренирование сальниковой сумки	6 (17,1%)	1 (2,9%)	P= 0,05
Операции из минидоступа			
Вскрытие абсцесса сальниковой сумки	5 (14,3%)	3 (8,6%)	P= 0,354
Вскрытие локальной перипанкреатической флегмоны срединным доступом	8 (22,9%)	10 (28,6%)	P= 0,392
Лапаротомия из широкого доступа			
Вскрытие распространенной флегмоны забрюшинного пространства, включая резекцию ПЖ	16 (45,7%)	21 (60,0%)	P= 0,169
ВСЕГО:	35 (100%)	35 (100%)	

Отмеченное нами различие между группами в клиническом течении патологического процесса и частоте развития тяжёлого сепсиса и шока на фоне очага инфекции в поджелудочной железе побудило нас оценить динамику тяжести общего состояния на фоне 2-х вариантов интенсивной терапии (по срокам начала) при малоинвазивной хирургической тактике.

В результате было установлено, что ранняя целенаправленная терапия сепсиса в комплексе с малоинвазивными методиками хирургического лечения способствует более быстрому снижению общей тяжести состояния при панкреонекрозе. Сопоставляя динамику интегрального индекса тяжести состояния АРАСНЕ II можно утверждать, что на фоне РЦТ, начиная с 5-х суток, наблюдается устойчивая тенденция к снижению значений данного параметра, чего не отмечалось в контрольной группе. При этом, через 48 часов после госпитализации значимых различий в динамике тяжести пациентов не выявлено ($T=122$; $P=0,62$). Статистически значимые различия в динамике зарегистрированы на 8-е сутки ($T=150$; $P=0,015$) и позже (10-е сутки - $T=178$; $P=0,004$; 12-е сутки – $T=226$; $P=0,002$; 14-е сутки – $T=274$; $P=0,001$). Динамика тяжести состояния по АРАСНЕ II представлена на рис.22.

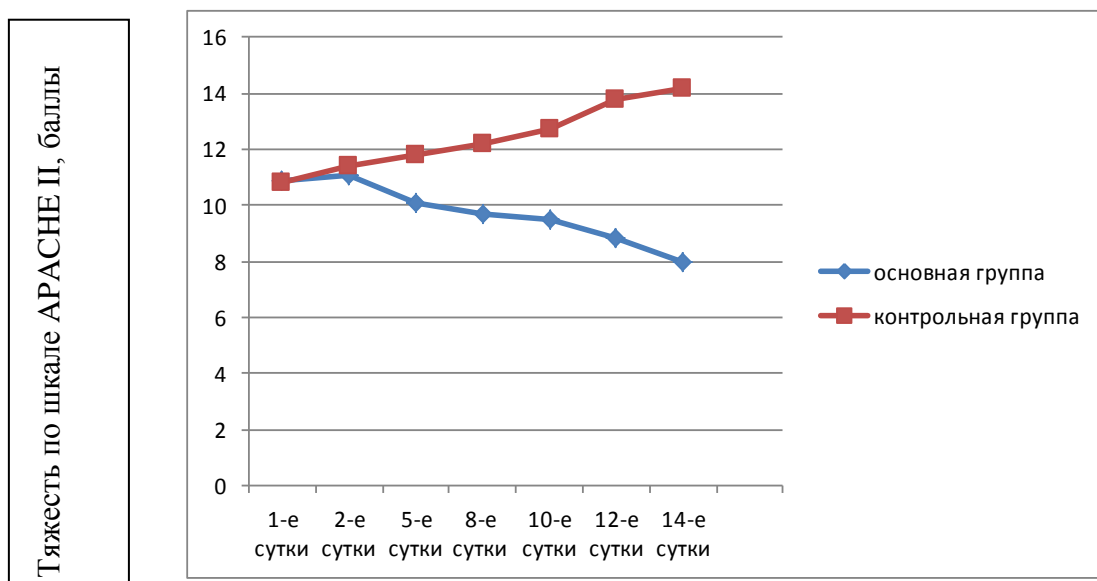


Рис. 22. Динамика тяжести состояния пациентов основной и контрольной группах по шкале АРАСНЕ II.

Получив данные о более быстром регрессе общей тяжести состояния в основной группе, нами выполнен динамический анализ летальности и выживаемости в парном исследовании. Его результаты представлены в таблице 20 и на рисунке 23.

Таблица 20

Анализ летальности пациентов на примере исследуемых групп

Показатели	Основная группа	Контрольная группа
Количество наблюдений	35	35
Цензурированные наблюдения	19 (54,3%)	17 (48,6%)
Летальность, %	5 (14,3%)	14 (40,0%)
Относительный риск летальности в основной группе составил 0,35 .		
Значимость различий в продолжительности жизни в течение 28 дней лечения		
- критерий Гехана	$P=0,422$	
- лог-ранговый критерий	$P=0,339$	

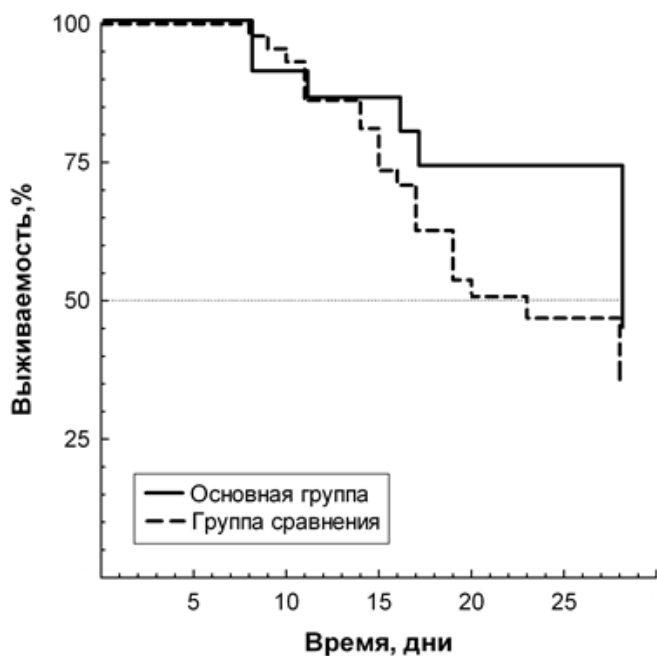


Рис. 23. Выживаемость пациентов в течение 28 дней.

Из таблицы 20 следует, что число цензурированных (неполных по отношению к 28 суточной выживаемости) наблюдений составляет половину в

каждой группе. Сравнение продолжительности жизни в течение 28 дней лечения не выявило статистически значимых различий между группами: для основной и контрольной групп прогноз выживаемости составил, соответственно, 74,8% и 47,6% ($P=0,636$). Вместе с тем, в самом характере динамики выживаемости обнаруживаются определённые различия. Как видно из рисунка 23, результаты лечения по протоколу РЦТ и АБП начинают сказываться на 14 сутки лечения и проявляются увеличением времени жизни пациентов вплоть до 28 суток. Полагаем, что именно на этом отрезке, на фоне проводимой интенсивной терапии в условиях ОРИТ, формируются предпосылки для более устойчивого течения заболевания и исхода в последующие сроки.

Снижение частоты развития септического шока и сепсиса с ПОН наряду с увеличением возможности выполнения малоинвазивных вмешательств отразились на длительности проведения искусственной респираторной поддержки и исходе заболевания (рис. 24).

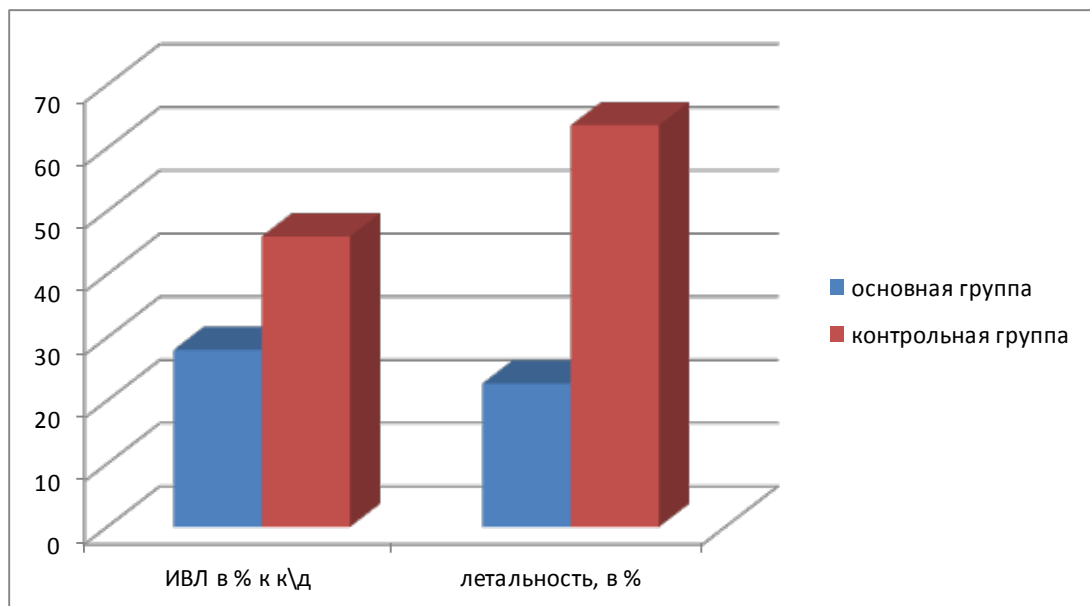


Рис. 24. Сравнение между основной и контрольной группами по длительности проведения респираторной поддержки и по уровню летальности.

В этом отношении нами установлены значимые различия по сокращению времени нахождения на ИВЛ: в процентном отношении к общему койко-дню

в ОРИТ данного конкретного пациента: 28% в основной группе против 46% в контрольной (**P=0,05**).

Главное же различие между группами сравнения заключается в исходе заболевания (рисунок 24). Что касается летальности, эти различия между группами высоко статистически значимы: критерий Мак-Немара равен 7,11. В основной группе наблюдалось 5 летальных случаев, что составило 14,3%, в контрольной группе число летальных исходов превышала 40,0% - 14 больных (**P=0,008**). По-видимому, это различие в выживаемости связано как с ранней РЦТ, так конверсией хирургической тактики к малоинвазивным вмешательствам. На фоне РЦТ расширенные операции для санации очага инфекции потребовались реже, чем в контрольной группе. По критерию отношения шансов выживаемости, шансы выжить в основной группе были в 5,95 (95%-ный ДИ: 1,35-28,05) раз выше, чем в контрольной.

Резюме. Результаты выполненного нами исследования аргументируют необходимость срочной госпитализации в ОРИТ в случае верификации острого тяжелого панкреатита и целесообразность полноценной реализации протокола ранней целенаправленной терапии и ранней антибиотикопрофилактики с приоритетным использованием малоинвазивных методик и вмешательств из минидоступа.

Применение протокола ранней целенаправленной терапии и антибиотикопрофилактики при верификации острого тяжелого панкреатита предупреждает распространение зоны некроза и переход очаговой клинικο-морфологической формы в распространенный панкреонекроз (**P= 0,007**).

При использовании тактики ранней целенаправленной терапии сепсиса и антибиотикопрофилактики в качестве ключевого аспекта консервативного лечения панкреонекроза, уменьшается риск инфицирования и присоединения гнойно-септических осложнений на 20% (**P= 0,05**).

Хирургическая тактика с приоритетным использованием малоинвазивных методик и вмешательств из минидоступа на фоне РЦТ позволяет уменьшить необходимость в повторных хирургических вмешательствах в 2 раза.

Реализация протокола РЦТ и АБТ в первые 6 часов с момента верификации острого тяжелого панкреатита сопровождается более быстрым регрессом индекса тяжести общего состояния АРАСНЕ II, начиная с 5-х суток лечения, уменьшением частоты развития шока и синдрома ПОН, сокращением длительности проведения ИВЛ и ассоциирует с уменьшением относительного риска смерти **(0,35)**.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы лечебно-диагностической тактики при деструктивном панкреатите остаются актуальными ввиду не имеющего тенденции к снижению уровня заболеваемости, тяжести течения, инвалидизации трудоспособного населения и высокой летальности. Острый панкреатит составляет, в среднем, от 3 до 10% случаев среди неотложных заболеваний органов брюшной полости, у 20-25% больных развитие заболевания носит деструктивный характер, при котором летальность составляет 30-40% [19,66, 71,92]. Остается актуальной и проблема раннего выявления гнойно-некротических осложнений панкреатита у каждого конкретного пациента. Одним из перспективных путей для оценки направленности системной воспалительной реакции и принятия оптимального решения в конкретной клинической ситуации при ведении пациентов с панкреонекрозом на этапе интенсивной терапии служит использование шкал оценки тяжести состояния, интегрирующих в количественную систему комплекс гомеостатических нарушений [53]. Вопрос выбора наиболее сбалансированной по чувствительности и специфичности интегральной системы при остром деструктивном панкреатите остается актуальным.

Благодаря совершенствованию методов диагностики и лечения, число больных, доживающих до фазы инфицированного панкреонекроза, увеличивается, отсюда, актуальными остаются вопросы оценки тяжести, прогнозирования дальнейшего течения и исхода, а также проблема лечения именно в этот «хронически критический» период заболевания. Балльная оценка тяжести у «хронически критических» пациентов остается на одном уровне в течение нескольких дней, поэтому требуется определить дополнительные клинические и лабораторные маркеры тяжести для прогнозирования течения заболевания, потенциального исхода и своевременной коррекции лечения на данном этапе заболевания. Сохраняется необходимость в дополнительных

критериях тяжести состояния при панкреонекрозе в случае уточненного и распространённого процесса

Специфических подходов в лечении панкреонекроза к настоящему времени не существует. Улучшение результатов может быть достигнуто за счет реализации современных протоколов поддерживающей терапии [79]. Таковым может быть Протокол, разработанный в рамках медицинского объединения «За Выживание больных сепсисом» (Surviving Sepsis Campaign guidelines, 2004) [134]. Однако, результатов исследований, оценивающих его эффективность при панкреонекрозе, до настоящего времени не приведено.

Целью нашего исследования является повышение эффективности комплексного лечения больных панкреонекрозом посредством использования протокола ранней целенаправленной терапии сепсиса и усовершенствования подходов к оценке тяжести состояния.

Исследование выполнено в два этапа. На первом этапе в исследование включено 88 пациентов с верифицированным панкреонекрозом. Ретроспективно определена степень тяжести пациента по шкалам APACHE II, SAPS, Ranson и SOFA в момент поступления в ОРИТ. Для оценки возможностей стандартных шкал в прогнозировании исхода панкреонекроза расчёты проводили по показателям, полученным в первые 5 суток с момента поступления в стационар, ежедневно. В электронную базу данных внесены клинические и лабораторные показатели, характеризующие функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, дыхательной, системы коагуляции и показатели гипоперфузии. Показатели внесены с момента поступления в стационар до перевода из ОРИТ или до летального исхода, ежедневно, принимая в расчет наихудшие величины в течение суток. Клинические и лабораторные показатели мы использовали, с одной стороны, для определения степени тяжести по интегральным шкалам; с другой стороны, с целью выявления среди данных показателей дополнительных маркеров тяжести

состояния больных. Оценку диагностической значимости интегральных шкал тяжести состояния проводили путем расчёта чувствительности и специфичности, а также в ходе построения характеристической кривой (ROC-кривой) и вычисления площади под ней. Аналогично, проводили оценку диагностической значимости отдельных клинических и лабораторных показателей.

На втором этапе исследования мы изучили эффективность ранней целенаправленной терапии сепсиса на примере 35 пар пациентов, подобранных, с учетом этиологического фактора, исходного индекса тяжести, возраста и наличия сопутствующей патологии («случай-контроль»). При анализе эффективности лечения учитывали следующие показатели: сроки госпитализации в ОРИТ и своевременность начала ранней целенаправленной терапии сепсиса, сроки пребывания в ОРИТ, методику оперативного вмешательства, длительность проведения ИВЛ и продолжительность нахождения на ИВЛ в процентном отношении от сроков пребывания в отделении, долю летальных исходов. На этапе исследования «случай-контроль» мы использовали описательную статистику, выборочные сравнения, анализ выживаемости, относительный риск летальности и оценку диагностической эффективности. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $P \leq 0,05$.

Результаты исследования. На обоих этапах исследования группы сравнения сопоставимы по основным факторам: этиологии, полу, возрасту и наличию сопутствующей патологии. Характеристика исследуемого контингента больных на основе собственных данных по распространенности процесса показывает, что в момент поступления в стационар у большинства пациентов (70,5%) сформировалась очаговая клиничко-морфологическая форма панкреонекроза с благоприятным исходом, у каждого третьего из больных деструкция выходила за пределы парапанкреатической клетчатки, определяя высокий риск неблагоприятного исхода. По индексу тяжести (APACHE

$П=10,7$; $SOFA=4,3$; $SAPS=4,5$) у всех пациентов установлен острый тяжелый панкреатит. Оценку информационной значимости шкал APACHE II, SAPS, Ranson, SOFA и ШПОН («Екатеринбург-2000») проводили путем построения характеристической кривой (ROC-кривой) и вычисления площади под ней (AUC). Полученные результаты по соотношению чувствительности и специфичности интегральных систем при панкреонекрозе (APACHE II=0,0023; SAPS, SOFA и Ranson= $<0,0001$; ШПОН = 0,0004) свидетельствуют о том, что все шкалы диагностически эффективны при панкреонекрозе, но наиболее сбалансированы SOFA и SAPS (площадь под ROC-кривой равна $0,832 \pm 0,0482$ и $0,765 \pm 0,0550$ соответственно).

В целях проведения анализа информационной ценности отдельных лабораторных и клинических показателей в прогнозе исхода острого тяжелого панкреатита в период инфицирования мы составили график динамики каждого показателя с момента поступления до исхода заболевания, отдельно для пациентов с благоприятным исходом, отдельно – для больных с летальным исходом, всего для 88 пациентов. С помощью методов описательной статистики, различия между группами выживших и умерших выявили для всех показателей в период 1-7 суток до исхода. Исходом считали перевод из ОРИТ в профильное отделение (благоприятный) или смерть (неблагоприятный). Ранее 7 суток до исхода четких различий между группами выживших и умерших для всех показателей не прослеживается. Из всей выборки ($n=88$) почти 72% наблюдаемых больных провели в ОРИТ не менее 3-х недель. А, значит, 7-ми суточный период наблюдения составляет для каждого пациента, включенного в исследование, не менее 30% от всего периода наблюдения в ОРИТ. Все пациенты из выборки $n=88$ были прооперированы. По результатам операций и по посевам из раны к 21 дню наблюдения практически у всех пациентов отмечены гнойно-некротические изменения в поджелудочной железе и в парапанкреатической клетчатке. Отсюда, установленный нами минимальный 7-ми суточный период наблюдения до исхода выявляет различия

в динамике лабораторных и клинических показателей в фазу инфицирования и гнойно-некротических изменений. И позволяет внести изменения в терапию.

Результаты анализа диагностической ценности отдельных клинических и лабораторных показателей мы представили в ROC-кривых с расчетом величины AUROC, а также чувствительности и специфичности в точке максимальной диагностической ценности. Получили, что на момент поступления ни по одному показателю группы умерших и выживших пациентов (n=88) не различались статистически значимо. За 7 суток до исхода (перевода из ОРИТ или смерти) определили дополнительные показатели с потенциально высокими возможностями для оценки тяжести состояния пациента и прогнозирования исхода заболевания. К ним относятся тромбоциты (площадь под ROC-кривой $AUC=0,910\pm 0,0531$; чувствительность и специфичность в точке максимальной диагностической ценности равны 93,7 и 97,3 соответственно). Различия в динамике значимы, $P<0,001$. Аналогично, для систолического артериального давления, несмотря на лечение, $AUC=0,988\pm 0,0161$; чувствительность и специфичность в точке максимальной диагностической ценности равны 95,7 и 96,7 соответственно; различия в динамике достоверны, $P<0,001$. Достоверные различия между умершими и выжившими пациентами с панкреонекрозом за 7 дней до исхода получили также по показателю «респираторный индекс» ($P<0,001$; $AUC=0,972$); по частоте сердечных сокращений ($P<0,001$; $AUC=0,977$) и по сатурации ($P<0,001$; $AUC=0,937$).

На втором этапе исследования, оценивая эффективность ранней целенаправленной терапии сепсиса при панкреонекрозе, получили на 7-е сутки лечения в ОРИТ достоверную разницу по распространенности процесса: в основной группе число больных с распространенной формой увеличилось с 5 до 16; в контрольной группе (ретроспективно) – с 4 до 27 больных. Достоверность различий составила $P=0,007$ по критерию Фишера. Очевидно,

что в результате выполнения протокола ранней целенаправленной терапии наблюдается ограничение деструктивного процесса в поджелудочной железе.

Кроме того, на 7-е сутки комплексного лечения с применением РЦТ получили существенные различия по клинической картине: частота развития инфекционных осложнений панкреонекроза меньше на 20% (82,9% инфицирования в группе сравнения против 62,9% в основной группе, $P=0,05$). Также следует отметить существенное снижение числа пациентов, имеющих тяжёлый синдром СВР в варианте тяжёлого сепсиса и септического шока: 11 пациентов основной группы против 23 в контрольной ($P=0,004$).

По хирургической тактике следует отметить, что в обеих группах одинаково часто использованы малоинвазивные методики ($P=0,05$). При этом в 11 случаях из 19 пациентам основной группы не потребовалось повторное хирургическое вмешательство после малоинвазивного. В контрольной группе больным после проведения малых операций и повторной КТ брюшной полости были выполнены лапаротомии из широкого доступа в 10 из 14 случаев, то есть в 2 раза чаще, чем в основной группе.

Сопоставляя динамику интегрального индекса тяжести состояния АРАСНЕ II, можно утверждать, что на фоне РЦТ, начиная с 5-х суток, наблюдается устойчивая тенденция к снижению значений данного параметра, чего не отмечалось в контрольной группе. Статистически значимые различия в динамике зарегистрированы на 8-е сутки ($T=150$; $P=0,015$) и позже (10-е сутки - $T=178$; $P=0,004$; 12-е сутки - $T=226$; $P=0,002$; 14-е сутки - $T=274$; $P=0,001$). Анализ летальности выявил значительную разницу между группами: умерло 5 больных в основной против 14 в контрольной ($P=0,008$). Относительный риск летальности в основной группе составил 0,35. Кроме того, значимые различия получены по сокращению времени нахождения на ИВЛ: в процентном отношении к общему койко-дню в ОРИТ данного конкретного пациента: 28% в основной группе против 46% в контрольной ($P=0,05$).

Таким образом, полученные результаты подтверждают необходимость срочной госпитализации в ОРИТ в случае верификации острого тяжелого панкреатита и целесообразность полноценной реализации протокола ранней целенаправленной терапии и ранней антибиотикопрофилактики с приоритетным использованием малоинвазивных методик и вмешательств из минидоступа.

ВЫВОДЫ

1. Сравнительная характеристика информационной ценности стандартных шкал оценки тяжести состояния больных панкреонекрозом выявила, что шкала оценки тяжести органной дисфункции SOFA является наиболее сбалансированной по чувствительности и специфичности количественной системой в прогнозировании исхода заболевания.
2. В фазу гнойных осложнений деструктивного панкреатита дополнительными прогностическими критериями с высокой чувствительностью и специфичностью служат уровень систолического артериального давления, частота сердечных сокращений, количество тромбоцитов, величина респираторного индекса и сатурация гемоглобина кислородом.
3. Реализация протокола ранней целенаправленной терапии и ранней антибиотикопрофилактики с приоритетным использованием малоинвазивных методик и вмешательств из минидоступа у больных с острым тяжелым панкреатитом позволяет улучшить результаты комплексного лечения: способствует более быстрому снижению общей тяжести состояния, уменьшает потребность в длительной респираторной поддержке и снижает относительный риск неблагоприятного исхода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с острым панкреатитом в момент поступления в приемный покой стационара, наряду с диагностикой характера изменений в поджелудочной железе, необходима оценка тяжести состояния посредством анализа наличия органной дисфункции и её выраженности по шкале SOFA. Объективизация тяжести ПОН позволяет прогнозировать течение заболевания (при значении по шкале SOFA более 4 баллов высок риск неблагоприятного исхода заболевания) и определить показания к госпитализации в отделение интенсивной терапии (более 3 баллов по SOFA). Динамическая оценка данного параметра в процессе интенсивной терапии служит подспорьем в определении ответа на проводимое лечение и принятие решения о необходимости коррекции лечебной тактики.

2. В лечебной тактике у пациентов с угрозой инфицирования следует придерживаться Протокола ранней целенаправленной терапии сепсиса (Surviving Sepsis Campaign). Интенсивная терапия, начатая в первые 6 часов с момента поступления пациента в стационар, включает в себя следующие обязательные составляющие: гемодинамическую поддержку, респираторную поддержку, антибактериальную терапию, антимицетическую, метаболическую, детоксикационную, нутритивную поддержку, коррекцию гомеостаза и профилактику стресс-язв желудочно-кишечного тракта.

3. В фазу гнойных осложнений панкреонекроза, при отсутствии изменений индекса SOFA приоритетное значение в контроле состояния пациента имеет динамическая оценка уровня систолического артериального давления, количества тромбоцитов, частоты сердечных сокращений, сатурации и респираторного индекса.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБП	антибиотикопрофилактика
АД	артериальное давление
АЧТВ	активированное частичное тромбиновое время
ГИ	госпитальная инфекция
ГЭК	гидроксиэтилкрахмал
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИТТ	инфузионно-трансфузионная терапия
КТ	компьютерная томография
МОС	минутный объем сердца
НП	нутритивная поддержка
ОДП	острый деструктивный панкреатит
ОРДС	острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ПН	панкреонекроз
ПП	парентеральное питание
ПОН	полиорганная недостаточность
ПДКВ	положительное давление в конце вдоха

ПКТ	прокальцитониновый тест
ПТИ	протромбиновый индекс
РЦТ	ранняя целенаправленная терапия
РАСХИ	Российская ассоциация хирургов
СОПЛ	синдром острого повреждения легких
СВР	системная воспалительная реакция
СРБ	С-реактивный белок
ССВО	синдром системного воспалительного ответа
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЦВД	центральное венозное давление
ЧДД	частота дыхательных движений
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭП	энтеральное питание
SpO ₂	сатурация гемоглобина кислородом

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдоминальная хирургическая инфекция. Клиника, диагностика, антимикробная терапия / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. – Москва: Литтерра, 2006. – 166 с.
2. Абдоминальный сепсис / Л.Л. Плоткин, И.Л. Подкорытов, Л.А. Габбасова [и др.]. – Челябинск: Книга, 2004. – 127 с.
3. Александрович, Ю.С. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний / Ю.С. Александрович, В.И. Гордеев. – Санкт-Петербург: ЭЛБИ, 2010. - 248 с.
4. Ачкасов, Е.Е. Постнекротические осложнения острого панкреатита: клиника, диагностика, профилактика, лечение: автореф. дис. ...д-ра мед наук / Е.Е. Ачкасов. – Москва, 2008. - 23 с.
5. Багненко, С.Ф. Хирургическая панкреатологии / С.Ф. Багненко, А.А. Курыгин, Г.И. Синенченко. - Санкт-Петербург: Речь, 2009. - 28 с.
6. Белобородов, В.Б. Сепсис – современная проблема клинической медицины / В.Б. Белобородов // Рус. мед. журн. - 1997.- Т. 5, № 24. - С. 1591-1596.
7. Боженков, Ю.Г. Практическая панкреатология / Ю.Г. Боженков. – Нижний Новгород, 2003. – 211 с. - (Сер. «Руководство для врачей»).
8. Бондарев, В.И. Основные принципы комплексного лечения острого деструктивного панкреатита / В.И. Бондарев // Клинич. хирургия. - 2001. - № 9. - С. 28-31.
9. Брехов, Е.И. Диагностика и лечение стерильного панкреонекроза / Е.И. Брехов, Е.А. Решетников, А.С. Миронов [и др.] // Хирургия. - 2006. - № 9. - С. 31-35.
10. Брискин, Б.С. Протокол ведения больных с деструктивным панкреатитом в фазу ферментной токсемии в отделении общей реанимации и интенсивной терапии / Б.С. Брискин, О.Х. Халидов, В.Е. Багдатьяев [и др.] // Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии: сб. науч. работ конф., посвящ. 30-летию каф. анестезиологии и реаниматологии МГМСУ. - Москва, 2005. - С. 21–23.

11. Брискин, Б. С. Профилактика и лечение гнойно-некротических осложнений панкреонекроза / Б.С. Брискин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2005. - Т. 15, № 1. - С. 50-58.
12. Брискин, Б.С. Хирургическое лечение острого панкреатита / Б.С. Брискин, Г.С. Рыбаков // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2005. - № 2. - С. 67-74.
13. Бурневич, С.З. Диагностическая и лечебная тактика при стерильном и инфицированном панкреонекрозе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С.З. Бурневич. – Москва, 2005. – 23 с.
14. Бурчуладзе, Н.Ш. Панкреонекроз и его осложнения: диагностика и лечение / Н.Ш. Бурчуладзе, А.Г. Бебуришвили, М.В. Михайлов [и др.] // Вестн. ВолГМУ. - 2009. – Т. 3, № 31. – С. 110-115.
15. Бутров, А.В. К вопросу о раннем энтеральном питании у больных с деструктивным панкреатитом / А.В. Бугров, А.Е. Шестопалов, А.Ю. Борисов [и др.] // Consilium medicum. - 2005. - Т. 7, № 1. – С. 22.
16. Вашетко, Р.В. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы / Р.В. Вашетко, А.Д. Толстой, А.А. Курыгин. – Санкт-Петербург, 2000. - 320 с.
17. Винник, Ю.С. Острый панкреатит: вопросы патогенеза, клиники, лечения / Ю.С. Винник, М.И. Гульман, В.О. Попов. – Красноярск: Зеленогорск, 1997. - 208 с.
18. Власов, В.В. Введение в доказательную медицину / В.В. Власов. - Москва: Медиа Сфера, 2005. - 392 с.
19. Войновский, А.Е. Диагностика и лечение острого панкреатита: метод. рекомендации /А.Е. Войновский, Ю.В. Лузганов, А.Е. Войновский // – МВД РФ, Москва, 2007. – 29 с.
20. Гаин, Ю.М. Проблема абдоминального сепсиса в хирургии: диагностика, оценка тяжести, прогнозирование / Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев, В.Г. Богдан, Ю.А. Соколов // Белорусский медицинский журнал. - 2002. - № 2. – С. 10-12.
21. Гаин, Ю.М. Проблема абдоминального сепсиса в хирургии: диагностика, оценка тяжести, прогнозирование / Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев, В.Г.

- Богдан, Ю.А. Соколов // Белорусский медицинский журнал. - 2003. - № 1. – С. 21-25.
22. Гаин, Ю.М. Проблема абдоминального сепсиса в хирургии: диагностика, оценка тяжести, прогнозирование / Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев, В.Г. Богдан, Ю.А. Соколов // Белорусский медицинский журнал. - 2003. - № 3. – С. 10-15.
23. Гаин, Ю. М. Синдром абдоминальной компрессии в хирургии / Ю. М. Гаин, С.А. Алексеев, В.Г. Богдан // Белорусский медицинский журнал. - 2004. - № 3. - С. 20-31.
24. Гаин, Ю.М. Синдром энтеральной недостаточности при перитоните: теоритические и практические аспекты, диагностика и лечение / Ю.М. Гаин, С.И. Леонович, С. А. Алексеев. - Минск: Победа, 2005. - 265 с.
25. Галимзянов, Ф.В. Диагностика и санация поражений забрюшинной клетчатки при некротизирующем панкреатите / Ф.В. Галимзянов // Сборник тезисов Международного конгресса хирургов «Актуальные проблемы современной хирургии». - Москва, 2003. – С. 32.
26. Галимзянов, Ф.В. Панкреатогенные флегмоны забрюшинной клетчатки / Ф.В. Галимзянов // Вестник хирургии. - 2005. - Т. 164, № 5. - С. 30-33.
27. Галимзянов, Ф.В. Первичная диагностика инфицированного панкреонекроза / Ф.В. Галимзянов // Хирургия. - 2006. - № 6. - С. 8-10.
28. Гальперин, Э.И. Диагностика и хирургическое лечение панкреонекроза / Э.И. Гальперин, Т.Г. Дюжева, К.В. Докучаев // Хирургия. - 2003. - № 3. – С. 55-59.
29. Гельфанд, Б.Р. Оценка эффективности различных режимов профилактики и терапии при панкреонекрозе / Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов, С.З. Бурневич // Consilium medicum. - 2001. – С. 12-14. – Прил.
30. Гельфанд, Б.Р. Новое в диагностике инфекционных осложнений и сепсиса в хирургии: роль определения концентрации прокальцитонина / Б.Р. Гельфанд // Инфекции в хирургии. - 2005. - № 1. - С. 8-13.
31. Гельфанд, Б.Р. Прокальцитониновый тест в комплексной оценке тяжести состояния больных с острым панкреатитом / Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов, Т.Б. Бражник [и др.] // Consilium Medicum. - 2005. - № 2. - С. 18-21.

32. Гельфанд, Б.Р. Синдром интраабдоминальной гипертензии / Б.Р. Гельфанд, Д.Н. Проценко, О.В. Игнатенко // *Consilium medicum*. - 2005. - С. 20-25. – Прил. 1.
33. Гельфанд, Б.Р. Острый респираторный дистресс-синдром / Б.Р. Гельфанд, В.Л. Кассиль. - Москва, 2007. - 97 с. - (Сер. «Практическое руководство»).
34. Гельфанд, Б.Р. Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т. / Б.Р. Гельфанд; под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 1. – 960 с.
35. Гельфанд, Б.Р. Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т. / Б.Р. Гельфанд; под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 2. – 784 с.
36. Гельфанд, Б.Р. Инфузионная терапия при тяжелом сепсисе и септическом шоке / Б.Р. Гельфанд, А.А. Еременко. // В [интернатуре.ру](http://www.vinternature.ru): медицинское справочное пособие. <http://www.vinternature.ru> – Москва, 29.08.2012.
37. Глабай, В.П. Релапаротомия в абдоминальной хирургии / В.П. Глабай, А.И. Шаров, А.В. Архаров // Сборник трудов международного хирургического конгресса. - Ростов-на-Дону, 2005. - С. 117.
38. Гостищев, В.К. Панкреонекроз и его осложнения, основные принципы хирургической тактики / В.К. Гостищев, В.А. Глушко // *Хирургия*. - 2003. -№ 3. - С. 50.
39. Данилов, М.В. Дискуссионные вопросы хирургии острого деструктивного панкреатита // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2001. - Т. 1. - С. 125–130.
40. Деструктивный панкреатит: доказательные методы диагностики и лечения: методич. рекомендации РАСХИ / под ред. В.С. Савельева. – Москва, 2010. – 12 с.
41. Диагностика и лечение острого панкреатита / А.С. Ермолов, П.А. Иванов, Д.А. Благовестнов [и др.]. – Москва: Видар-М, 2013. – 384 с.
42. Ермолов, А.С. Патогенетические подходы к диагностике и лечению острого панкреатита / А.С. Ермолов, В.А. Иванов, А.В. Гришин [и др.] // *Хирургия*. - 2007. - № 5. - С. 4-8.

43. Ефименко, Н.А. Диагностика и лечение острого панкреатита / Н.А. Ефименко, С.В. Урсов // Воен.-мед. журн. - 2002. - № 9. - С. 89-90.
44. Жариков, О.Г. Прогнозирование инфицированного панкреонекроза методом нейронных сетей / О.Г. Жариков, Ю.В. Мещеряков, А.А. Литвин // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. - 2008. - № 3. - С. 54-58.
45. Клиническая хирургия: национальное руководство: в 3-х т. / под ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - Т. 2. - С. 196-230.
46. Козлов, В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии / В.К. Козлов. - 2-е изд. - Санкт-Петербург: Диалект, 2008. - 296 с.
47. Кон, Е.М. Полиорганная дисфункция и недостаточность при остром деструктивном панкреатите / Е.М. Кон // Вестник интенсивной терапии. - 2000. - № 2. - С. 17-21.
48. Кононенко, С.Н. Диагностический алгоритм при остром панкреатите тяжелого течения / С.Н. Кононенко, И.А. Павленко, А.С. Миронов [и др.] // Хирургия. - 2006. - № 9. - С. 36-40.
49. Костюченко, А.П. Интенсивная терапия послеоперационных осложнений: руководство для врачей / А.П. Костюченко, Г.Я. Гуревич, М.И. Лыткин. - Санкт-Петербург: Спецлитература, 2000. - 575 с.
50. Кубышкин, В.А. Панкреонекроз. Итоги дискуссии / В.А. Кубышкин. // Анналы хирургической гепатологии. - 2002. - № 2. - С. 93-95.
51. Кузнецов, Н.А. Лечение больных панкреонекрозом / Н.А. Кузнецов, Г.В. Родоман, А.Т. Бронтвейн, Т.И. Шанаева [и др.] // Хирургия. - 2004. - № 12. - С. 22.
52. Лебедев, Н.В. Системы объективных оценок тяжести состояния больных панкреонекрозом / Н.В. Лебедев, А.Ю. Корольков // Хирургия. - 2006. - №7. - С. 61-65.
53. Лебедев, Н.В. Оценка тяжести состояния больных в неотложной хирургии и травматологии / Н.В. Лебедев. - Москва: Медицина, 2008. - 144 с.

54. Левит, А.Л. Шкала оценки полиорганной дисфункции у хирургических больных /А.Л. Левит, М.И. Прудков, О.В. Коркин [и др.] // Анестезиология и реаниматология. - 2000. - № 3. - С. 26-28.
55. Левит, Д.А. «Антикатаболическая» нутритивная поддержка при синдроме воспалительной реакции с полиорганной дисфункцией: эффективность и целесообразность / Д.А. Левит, И.Н. Лейдерман, А.Л. Левит // Инфекции в хирургии. – 2008. - № 4. - С. 42.
56. Лейдерман, И.Н. Современная нутритивная поддержка и коррекция комплекса метаболических расстройств при синдроме системного воспалительного ответа у больных в критическом состоянии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.Н. Лейдерман. - Екатеринбург, 2003. – 24 с.
57. Литвин, А.А. Возможности прогнозирования инфицированного панкреонекроза / А. А. Литвин, Л.А. Мауда Шади // Проблемы здоровья и экологии. - 2007. - № 2 (12). - С. 7-14.
58. Лутфарахманов, И.И. Влияние органной дисфункции на исходы острого деструктивного панкреатита и пути оптимизации лечения / И.И. Лутфарахманов, В.М. Тимербулатов, П.И. Миронов [и др.] // Хирургия. - 2006. - № 6. - С. 11-15.
59. Луфт, В.М. Руководство по клиническому питанию больных в интенсивной медицине / В.М. Луфт, А.Л. Костюченко, И.Н. Лейдерман. - Санкт–Петербург - Екатеринбург, 2003. – 310 с.
60. Лысенко, М.В. Оптимизация диагностики и лечения острого панкреатита / М.В. Лысенко, В.Г Пасько, С.В. Урсов [и др.] // Воен.-мед. журн. - 2006. - № 5. - С. 37-44.
61. Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации 25-27 мая 2011. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2011 – С.21-22, 56-57, 76, 91-92.
62. Миронов, А.С. Этиология и патогенез острого панкреатита / А.С. Миронов // Хирургия. - 2004. - № 8. - С. 72.
63. Недашковский, Э.В. Принципы интенсивной терапии острого панкреатита в стадии острой токсемии / Э.В. Недашковский, С.В. Бобовник // Вестник интенсивной терапии. - 2003.- № 5. - С. 32–34. – Прил.

64. Нестеренко, Ю.А. Лечение панкреонекроза / Ю.А. Нестеренко, В.В. Лаптев, С.В. Михайлузов [и др.] // Рос. мед. журн. - 2002. - № 1. - С. 3-10.
65. Нестеренко, Ю.А. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита / Ю.А. Нестеренко, В.В. Лаптев, С.В. Михайлузов. - 2-е изд. - Москва: БИНОМ-ПРЕСС, 2004. – 204 с.
66. Острый панкреатит (протоколы диагностики и лечения) / С.Ф. Багненко, А.Д. Толстой, В.Б. Красногоров [и др.]. - Санкт-Петербург: Знаменитые университеты, 2004. – 12 с.
67. Острый панкреатит: дифференцированная лечебно-диагностическая тактика / М.В. Лысенко, А.С. Девятов, С.В. Урсов [и др.]. – Москва: Литтерра, 2010. – 192 с.
68. Острый панкреатит: патофизиология и лечение / В.В. Бойко, И.А. Криворучко, Р.С. Шевченко [и др.]. - Харьков: Торнадо, 2002. – 288 с.
69. Острый панкреатит: руководство для врачей / под ред. Э.В. Недашковского. – Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2009. – 272 с.
70. Панкреатит. Этиология, патогенез, диагностика, лечение / А.Д. Толстой, В.П. Панов, В.Б. Красногоров [и др.]. - Санкт-Петербург, 2004. - 255 с.
71. Панкреонекроз / И.И. Затевахин, М.Ш. Цициашвили, М.Д. Будурова [и др.]. - Москва, 2007. – 234 с.
72. Полиорганная недостаточность при деструктивном остром панкреатите (патогенез, клиника, диагностика, профилактика и лечение) / С.Ф. Багненко, В.Р. Гольцов, М.И. Андреев [и др.]. - Санкт-Петербург, 2009. – 29 с.
73. Протокол обследования и лечения больных острым панкреатитом: методические рекомендации / под ред. Ю.Л. Шевченко. – Москва, 2008. – 20 с.
74. Протоколы диагностики и лечения острых хирургических заболеваний органов брюшной полости // Ассоциация хирургов Санкт-Петербурга. Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. - Санкт-Петербург, 2007. - С. 58.

75. Прудков, М.И. Минимальноинвазивная хирургия некротизирующего панкреатита / М.И. Прудков, А.М. Шулутко, Ф.В. Галимзянов [и др.]. - Екатеринбург: ЭКС-пресс, 2001. - 48 с.
76. Прудков, М.И. Рекомендуемые протоколы оказания неотложной хирургической помощи населению / М.И. Прудков, С.А. Совцов, В.Н. Барыков [и др.]. - Екатеринбург, 2009. - 68 с.
77. Пугаев, А.В. Острый панкреатит / А.В. Пугаев, Е.Е. Ачкасов. - Москва: ПРОФИЛЬ, 2007. - 336 с.
78. Руднов, В.А. Сепсис на пороге XXI века: основные итоги, новые проблемы и ближайшие задачи / В.А. Руднов, Д.А. Вишницкий // Анестезиология и реанимация. - 2000. - № 3. - С. 64-68.
79. Руднов, В.А. Интенсивная терапия некротизирующего панкреатита: анализ современного состояния проблемы / В.А. Руднов, А.С. Зубарев // Рус. мед журн. - 2005. - № 26. - С. 3-6.
80. Руднов, В.А. Нутритивная поддержка при сепсисе: существуют ли аргументы в пользу специального протокола? / В.А. Руднов // Анестезиология и реаниматология. - 2006. - № 6. - С. 9-13.
81. Руднов, В.А. Современная практика инфузионно-трансфузионной терапии в отделениях реанимации и интенсивной терапии России (результаты многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования КРИСКО) / В.А. Руднов, А.С. Зубарев, А.В. Бутров // Интенсивная терапия. - 2007. - № 1. - С. 4-9.
82. Руднов, В.А. Клинические Рекомендации Surviving Sepsis Campaign 2008 по ведению больных с тяжёлым сепсисом и септическим шоком: анализ и комментарии / В.А. Руднов, П.И. Миронов // КМАХ. - 2008. - № 10 (3). - С. 192-200.
83. Руднов, В.А. Гемодинамическая поддержка при септическом шоке. / В.А. Руднов, Ф.Н. Брискин. - Екатеринбург, 2012. - 24 с.
84. Савельев, В.С. Деструктивный панкреатит - современное состояние проблемы (обзор литературы) / В.С. Савельев // Вестн. хирургии. - 2000. - Т. 159, № 2. - С. 116-123.

85. Савельев, В.С. Лечебная тактика при панкреонекрозе / В.С. Савельев // Тезисы докладов IX Всероссийского съезда хирургов. - Волгоград, 2000. - С. 11-14.
86. Савельев, В.С. Панкреонекроз: актуальные вопросы классификации, диагностики и лечения / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд [и др.] // Consilium medicum. - 2000. - № 2 (7). – С. 293-298.
87. Савельев, В. С. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд [и др.] // Consilium medicum. - 2001. - Т. 3, № 6. - С. 273-279.
88. Савельев, В.С. Роль прокальцитонинового теста в диагностике и оценке тяжести инфицированных форм панкреонекроза / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов [и др.] // Анналы хирургии. - 2001. - № 4. - С. 44-49.
89. Савельев, В.С. Острый панкреатит / В.С. Савельев, В.М. Буянов, Ю.Д. Огнев. - Москва: Медицина, 2003. – 408 с.
90. Савельев, В.С. Хирургическая тактика при панкреонекрозе / В.С. Савельев, В.А. Кубышкин // Клиническая хирургия. - 2004. - № 11. - С. 43-44.
91. Савельев, В.С. Абдоминальный сепсис у хирургических больных / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, В.А. Гологорский [и др.] // Анналы хирургии. - 2005. - № 6. - С. 11-18.
92. Савельев, В.С. Панкреонекрозы / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, С.З. Бурневич. – Москва: Мед. информ. агентство, 2008. – 264 с.
93. Светухин, А.М. Системы объективной оценки тяжести состояния больных. Часть 1 / А.М. Светухин, А.А. Звягин, С.Ю. Слепнев // Хирургия. - 2002. - № 9. – С. 57-61.
94. Светухин, А.М. Системы объективной оценки тяжести состояния больных. Часть 2. / А.М. Светухин, А.А. Звягин, С.Ю. Слепнев // Хирургия.- 2002. - № 10. – С. 60-69.
95. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: практическое руководство. - Москва: Из-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2004. - 130 с.

96. Совцов, С.А. Диагностика и лечение панкреатогенного перитонита / С. А. Совцов, О.А. Струнина // Хирургия. – 2001. - № 11. - С. 34-43.
97. Стойко, Ю.М. Особенности диагностики, прогнозирования и комплексного лечения деструктивного панкреатита на ранних стадиях заболевания / Ю.М. Стойко, М.Н. Замятин, А.Л. Левчук // Вестн. Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2006. – Т. 1, №1. – С. 86-91.
98. Толстой, А.Д. Концепция «обрыва» панкреонекроза — ключ к решению проблемы деструктивного панкреатита / А.Д. Толстой, В.Б. Красногоров, В.Р. Гольцов [и др.] // Вестн. хирургии. - 2001. - Т. 160, № 6. - С. 26-30.
99. Толстой, А.Д. Парапанкреатит / А.Д. Толстой. – Санкт-Петербург, 2004. - 200 с.
100. Урсов, С.В. К вопросу о классификации острого панкреатита / С.В. Урсов, Н.А. Ефименко, А.И. Заикин [и др.] // Материалы Международного конгресса хирургов. – Петрозаводск, 2002. – С. 221-222.
101. Филимонов, М.И. Хирургия панкреонекроза / М.И. Филимонов, С.З. Бурневич // 50 лекций по хирургии. - Москва: Медиа Медика, 2003. - С.241-248.
102. Филин, В.И. Неотложная панкреатология / В.И. Филин, А.Л. Костюченко. - Санкт-Петербург, 2004. – 416 с.
103. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология (основы доказательной медицины) / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. - Москва: Медиа Сфера, 1998. - 347 с.
104. Шок при остром панкреатите / А.Д. Толстой, В.П. Панов, Е.В. Захарова [и др.]. - Санкт-Петербург, 2004. - 64 с.
105. Шумейко, Т.В. Критерии диагностики панкреатогенного сепсиса / Т.В. Шумейко // Анналы хирургии. - 2004. - №3. - С. 32-35.
106. Alfonso, V. Value of C-reactive protein level in the detection of necrosis in acute pancreatitis / V. Alfonso, F. Gomez, A. Lopez [et al.] // Gastroenterol. Hepatol. - 2007. - Vol. 26, № 5. - P. 288-293.
107. Ammori, B.J. Pancreatic surgery in the laparoscopic era / B.J. Ammori // J. Pancreas. - 2003. - Vol. 4, № 6. - P. 187–192. Ammori, B.J. Role of the gut

- in the course of severe acute pancreatitis / B J. Ammori // *Pancreas*. - 2005. - Vol. 26, № 2. - P. 122-129.
108. Austrums, E. Postoperative enteral stimulation by gut feeding improves outcomes in severe acute pancreatitis / E. Austrums, G. Pupelis, K. Snippe // *Nutrition*. - 2003. - № 19. – P. 487–491.
109. Balthazar, J.E. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation / J.E. Balthazar // *Radiology*. - 2006. - Vol. 223, № 3. - P. 603-613.
110. Bank, S. Evaluation of factors that have reduced mortality from acute pancreatitis over the past 20 years / S. Bank, P. Singh, N. Pooran [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* - 2004. - Vol. 35, № 1. - P. 50-60.
111. Banks, P.A. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology (2006). Practice guidelines in acute pancreatitis / P.A. Banks, M.L. Freeman // *Am. J. Gastroenterol.* - 2006. - Vol. 101. - P. 2379-2400.
112. Banks, P.A. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of Atlanta classification and definitions by international consensus / P.A. Banks, T.L Bollen, C. Dervenis [et al.] // *Gut*. - 2013. - № 62. – P. 102-111.
113. Beattie, G.C. Outcome of necrosectomy in acute pancreatitis: The case for continued vigilance / G.C. Beattie, J. Mason, D. Swan [et al.] // *Scand J. Gastroenterology* – 2002. – Vol. 137. – P. 1449-1453.
114. Beger, H. G. Natural history of necrotizing pancreatitis / H.G. Beger, B. Rau, R. Isenmann // *Pancreatol.* - 2003. - Vol. 3. - P. 93–101.
115. Beger, H. G. Severe acute pancreatitis: clinical course and management / H. G. Beger, B. M. Ran // *World J. Gastroenterology*.- 2007. – Vol. 13. - P. 5043-5051.
116. Bhatia, M. Pathophysiology of acute pancreatitis /M. Bhatia, F.L. Wong, Y. Cao // *Pancreatology*. - 2005. - Vol. 5, № 1. - P. 132-144.
117. Boldt, J. Influence of different volume therapies and pentoxifylline infusion on circulating soluble adhesion molecules in critically ill patients / J. Boldt, M. Muller, M. Heensen // *Crit Care Med*. - 1996. - Vol. 24. – P. 385-391.
118. Boldt, J. Influence of different volume therapies and pentoxifylline infusion on circulating soluble adhesion molecules in critically ill patients / J. Boldt, M. Muller, M. Heensen // *Crit. Care Med*. - 2006. - № 24. - P. 85-91.

119. Bone, R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS / R.C. Bone // *Critical Care Med.* - 1996. - Vol. 245. - P. 1125-1128.
120. Bosscha, K. Reduced risk of complications associated with severe acute pancreatitis by administration of antibiotics; results from a literature review / K. Bosscha, A. Vos, M. Visser [et al.]. // *Ned Tijdschr Geneeskd.* - 2001. – Vol. 145. - P. 1982-1985.
121. Brealey, D. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock / D. Brealey, M. Brand, I. Hargreaves [et al.] // *Lancet.* - 2002. - Vol. 360. - P. 219-223.
122. Bradley, E.L.III. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis / E.L.III. Bradley, K. Allen // *Am. J. Surg.* - 2005. - Vol. 161. - P. 19-25.
123. Bradley, E.L.III. A clinically based classification system for acute pancreatitis / L.III. Bradley // *Arch. Surg.* - 2006. - Vol. 128. - P. 586-590.
124. Bradley, E.J.III. Surgery of acute pancreatitis / E.J. Bradley // *Am. J. Surg.* - 2007. - Vol. 194. - P. 20-23.
125. Bradley, E.L.III. Intervention in necrotizing pancreatitis / E.L.III. Bradley, T.J. Howard // *J. Gastrointest. Surg.* - 2008. - Vol. 12. - P. 634-639.
126. Buchler, M.W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection / M.W. Buchler, B. Gloor, C.A. Muller [et al.] // *Ann. Surg.* - 2006. - Vol. 232. - P. 619-626.
127. Chatzicostas, C. Comparison of Ranson, APACHE II and APACHE III scoring systems in acute pancreatitis / C. Chatzicostas, M. Roussomoustakaki, I.G. Vlachonikolis [et al.] // *Pancreas.* - 2005. - Vol. 25, № 4. - P. 331-335.
128. Clancy, T.E. Current management of necrotizing pancreatitis / T.E. Clancy, S.W. Ashley // *Adv. Surg.* - 2002. – Vol. 36. – P. 103–121.
129. Connor, S. Surgery in the treatment of acute pancreatitis –minimal access pancreatic necrosectomy / S. Connor, M.G. Raraty, N. Howes // *Scand J. Surg.* - 2005. – № 2. – P. 135-142.
130. Connor, S. Early and late complications after pancreatic necrosectomy / S. Connor, N. Alexakis, M.G. Raraty // *Surgery.* – 2005. - № 137. – P. 499-505.

131. Connor, S. Increasing age and APACHE II scores are the main determinants of outcome from pancreatic necrosectomy / S. Connor, P. Ghaneeh, M. Raraty [et al.] // Br. J. Surg. - 2006. - Vol. 90. - P. 1542-1548.
132. Daniel, R. Surviving the first hours in sepsis: getting the basics right (an intensivist's perspective) / R. Daniel // J. Antimicrob. Chemother. - 2011. - Vol. 66. - P. 1123. - Suppl. 2.
133. De Waele, J.J. Infectious complications of acute pancreatitis / J.J. De Waele, D. Vogelaers, J. Decruyenaere [et al.] // Acta Clin. Belg. - 2005. - Vol. 59. - P. 90-96.
134. Dellinger, R.P. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. 2003 / R.P. Dellinger, M.M. Levy // Crit. Care Med. - 2003. - Vol. 32, № 1. - P. 1760.
135. Dellinger, R.P. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for of severe sepsis and septic shock: 2008 / R.P. Dellinger, M.M. Levy, J. Carlet [et al.] // Crit. Care Medicine. - 2008. - № 36. - P. 296-327.
136. Dellinger, R.P. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 / R.P. Dellinger, M.M. Levy, A. Rhodes [et al.] // Crit. Care Med. - 2013. - Vol. 41, № 2. - P. 580-637.
137. Dietrich, H. Influence different colloids on the expression of endothelial cell adhesion molecules / H. Dietrich, B. Nohe, M. Rothmund // Shock. - 1997. - № 7. - A. 197.
138. Doty, J.M. Effects of increased renal parenchymal pressure on renal function / J.M. Doty, B.H. Saggi, H.J. Sugerman [et al.] // J. Trauma. - 2006. - Vol. 48, № 5. - P. 874-877.
139. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive Care // Clin. Nutr. - 2006. - Vol. 25. - P. 210-230.
140. Fagenholz, P.J. Increasing United states hospital admissions for acute pancreatitis, 1998-2003 / P.J. Fagenholz, C.F. Fernandez-del Castillo, N.S. Harris [et al.] // Ann Epidemiol. - 2007. - Vol. 17. - P. 491-497.
141. Forsmark, C.E. Pancreatitis and its complications / C.E. Forsmark. - New Jersey: Humana Press Inc., 2005. - 349 p.

142. Friedman, G. Sepsis volume reposition with hypertonic saline solution / G. Friedman, F.G. Soriano, E.C. Sarmiento // *Rios. Rev. Bras. Ter. Intensiva.* - 2008. - Vol. 20, № 3. - P. 267-277.
143. Frossard, J.-L. New serum markers for the detection of severe acute pancreatitis in humans / J.-L. Frossard, A. Hadengue, C.M. Pastor // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2007. - Vol. 164. - P. 162-170.
144. Garg, P.K. Association of extent and infection of pancreatic necrosis with organ failure and death in acute necrotizing pancreatitis / P.K. Garg, K. Madan, G.K Pande // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2005. - Vol. 3, № 2. - P. 159-166.
145. Green, R.S. Pentastarch resuscitation in severe sepsis and septic shock / R.S. Green, P.J. Zed, L. McIntyre // *CJEM.* - 2010. - Vol. 12, № 1. - P. 5861.
146. Gurleyik, G. Computed Tomography Severity Index, APACHE II Score, and Serum CRP Concentration for Predicting the Severity of Acute Pancreatitis / G. Gurleyik, E. Seyafi, G. Kilicoglu [et al.] // *JOP. Journal of the Pancreas.* - 2005. - Vol. 6, № 6. - P. 562-567.
147. Halomen, K.I. Predicting fatal outcome in the early phase of severe acute pancreatitis by using novel prognostic models / K.I. Halomen, A.K. Leppaniemi, J.E. Lundin // *Pancreatol.* - 2003. - Vol. 3, № 4. - P. 309-315.
148. Hirota, M. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: Severity assessment of acute pancreatitis / M. Hirota, T. Takada, Y. Kavarada [et al.] // *J. of Hepatobiliary Pancreat Surgery.* - 2006. - Vol. 13. - P. 33-41.
149. Hoffmann, J.N. HES -130/0.4 but not crystalloid volume support improve microcirculation during normotensive endotexemia /J.N. Hoffmann// *Anaesthesiology.* - 2002. – Vol. 57. – P. 463-470.
150. Isenmann, R. Bacterial infection of pancreatic necrosis: Role of bacterial translocation, impact of antibiotic treatment / R. Isenmann, H.G. Beger // *Pancreatology.* - 2001. – Vol. 1. – P. 79-89.
151. Isenmann, R. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial / R. Isenmann, M. Runsi, M. Kron [et al.] // *Gastroenterology.* - 2004. – Vol. 126, №; 4. – P. 997-1004.

152. Karimgani, I. Prognostic factors in sterile pancreatic necrosis / I. Karimgani, K.A. Porter, R.E. Langevin [et al.] // *Gastroenterology*. - 2005. - Vol. 103. - P. 1636-1640.
153. Kiriya, Gabata T. New diagnostic criteria of acute pancreatitis / T. Gabata Kiriya, T. Takada // *Hepatobiliary Pancreat Sci*. - 2010. – Vol. 17. – P. 24-36.
154. Knaus, W. APACHE II: A severity of disease classification system / W. Knaus, E. Drapper, D. Wagner [et al.] // *Crit. Care Med*. - 1985. - Vol. 13. - P. 818.
155. Knaus, W. The APACHE III Prognostic System: Risk Prediction of Hospital Mortality for Critically III Hospitalized Adults / W. Knaus, P. Douglas, D. Wagner [et al.] // *Chest*. - 1991. - Vol. 100. - P. 1619-1636.
156. Koizumi, M. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: Diagnostic criteria for acute pancreatitis / M. Koizumi, T. Takada, Y. Kawarada [et al.] // *J. of Hepatobiliary Pancreat Surgery*. -2006. - Vol. 13. - P. 25-32.
157. Kylanpaa-Back, M.L. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis / M.L. Kylanpaa-Back, A. Takala, E. Kemppainen [et al.] // *Brit. J. Surg*. - 2005. - Vol. 88. - P. 222-227.
158. Lankisch, P.G. The APACHE II score is unreliable to diagnose necrotizing pancreatitis on admission to hospital / P.G. Lankisch, B. Warnecke, D. Bruns // *Pancreas*. – 2002. - № 24. – P. 217-222.
159. Le Gall, J.P. A simplified acute physiology score for ICU patients / J.P. Le Gall, P. Loirat, A. Alperovich [et al.] // *Crit. Care Med*. - 1984. - Vol. 12. - P. 975.
160. Le Gall, J.R. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European / J.R. Le Gall, S. Lemeshow, F. Saulnier; North American multicenter study // *JAMA*. - 2006. - Vol. 270. - P. 2957-2963.
161. Lever, A. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis / A. Lever, I. Mackenzie // *BMJ*. - 2007. - Vol. 335. - P. 879-883.
162. Levy, M.M. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATC/SIS International Sepsis Definitions Conference / M.M. Levy, J. C. Marshall, M.P. Fink [et al.] // *Crit. Care Med*. - 2003. - Vol. 31, № 4. - P. 1250-1256.

163. Liu, T.H Acute pancreatitis in intensive care unit patients: Value of clinical and radiologic prognosticators at predicting clinical course and outcome / T.H. Liu, K.L. Kwong, E.P. Tamm [et al.] // Crit. Care Med.- 2006. - Vol. 31, № 4. - P. 1026-1030.
164. Lusanoff, J.E. Multiple factor scoring system for risk assessment of acute pancreatitis / J.E. Lusanoff, O.K. Fsprouhov, J.W. Jones // J. Surg. Res. - 2006. -Vol. 101, № 1. - P. 73-78.
165. Lussani, A. Comparision of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis / A. Lussani, E. Polati, R. Dorizzi [et al.] // Crit. Care Med. - 2005. - Vol. 31. - P. 1737-1741.
166. Marshall, J.C. Multiple organ dysfunction score / J.C. Marshall, D.J. Cook, N.V. Christou [et al.] // Crit. Care. - 1995. - № 23. – P. 1638-1652.
167. Mayerie, J. Medical treatment of acute pancreatitis / J. Mayerie, P. Simon, M.M. Lerch [et al.] // Gastroenterol. Clin. N Am. – 2004. – Vol. 33. – P. 855-869.
168. Mayumi, T. Management strategy for acute pancreatitis in the JPN Guidelines / T. Mayumi, T. Takada, Y. Kawadara [et al.] // J. of Hepatobiliary Pancreat Surgery. - 2006. - Vol. 13. - P. 61-67.
169. Mettu, S.R. Efficacy of serum nitric oxide level estimation in assessing the severity of necrotizing pancreatitis / S.R. Mettu, J.D. Wig, M. Khullar // Ibid. - № 6. - P. 506-513.
170. Metz, C.E. Maximum-likelihood estimation of receiver operating characteristic (ROC) curves from continuously-distributed data / C.E. Metz, B.A. Herman, J-H. Shen // Statistics in Medicine. – 1998. – Vol. 17. – P. 1033-1053.
171. Muller, C.A. Role procalcitonin and granulocyte stimulating factor in the early prediction of infected necrosis in severe acute pancreatitis / C.A. Muller, W. Uhl , G. Printzen [et al.] // Gut. - 2006. - Vol. 46. - P. 233-238.
172. Nathens, A.B. Management of critically ill patient with severe acute pancreatitis / A.B. Nathens, J. Curtis, R. Beal [et al.] // Crit Care Med. - 2004. – Vol. 32. - P. 2524-2536.

173. Peery, A.E. Burden of gastrointestinal diseases in the United States : 2012 Update / A.E. Peery, E.S. Dellon, J. Lund [et al.] // *Gastroenterology*. - 2012. - Vol. 143. – P. 1179-1187.
174. Perez, A. Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis? / A. Perez, E.E. Whang, D.C. Brooks [et al.] // *Pancreas*. - 2006. - Vol. 25, № 3. - P. 229-233.
175. Pezzilli, R. New Approaches for the Treatment of Acute Pancreatitis / R. Pezzilli, L. Fantini, A. Maria Morselli-Labate // *J. of the Pancreas*. - 2006. - Vol. 1, № 7. - P. 79-91.
176. Poli de Figueiredo, L.F. Mechanisms of Action of Hypertonic Saline Resuscitation in Severe Sepsis and Septic Shock / L.F. Poli de Figueiredo, R.J. Cruz, P. Sannomiya Rocha // *Endocrine metabolic immune disorders drug targets*. - 2006. - Vol. 6, № 2. - P. 201-206.
177. Rau, B. Laboratory markers of acute pancreatitis / B. Rau, M.K. Schilling, H.G. Beger // *Dig. Dis*. – 2004. - № 22. – P. 247-257.
178. Riche, F.C. Inflammatory cytokines, C reactive protein and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis / F.C. Riche, B.P. Cholley, M.J. Laisne // *Surgery*. - 2003. - Vol. 133, № 3. - P. 257-262.
179. Rivers, E.P. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock / E.P. Rivers, B. Nguyen, S. Havstad [et al.] // *New Engl. J. Med*. - 2001. – Vol. 345 (19). – P. 1368-1377.
180. Rivers, E.P. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: converting science to reality / E.P. Rivers // *Chest*. - 2006. - Vol. 129. - P. 217-218.
181. Shapiro, N.I. Implementation and outcomes of the multiple urgent sepsis therapies (MUST) protocol / N.I. Shapiro, M.D. Howell, D. Talmor [et al.] // *Crit. Care Med*. - 2006. - Vol. 34. - P. 1025-1032.
182. Spronk, P.E. Benchto bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation / P.E. Spronk, D.F. Zandstra, C. Ince // *Crit. Care Med*. - 2004. - № 8. - P. 462-468.
183. Tenner, S. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis / S. Tenner, J. Baillie, J. DeWitt [et al.] // *Am J*.

Gastroenterol advance online publication. – 30.07. 2013. – www.nature.publishing.group.

184. Toouli, J. Guidelines for the management of acute pancreatitis / J. Toouli, M. Brooke-Smitc, C. Bassi [et al.] // J. of Gastroenterology and Hepatology. - 2006. - Vol. 17. - P. 15-39.
185. Triester, S.L. Prognostic factors in acute pancreatitis / S.L. Triester, K.V. Kowdley // J. Clin. Gastroenterol. - 2002. - Vol. 34, № 2. - P. 167-176.
186. Trzeciak, S. Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis / S. Trzeciak, E.P. Rivers // Critical Care. - 2005. - Vol. 9. – P. 520-526. - Suppl. 4.
187. Uebersax, J.S. User guide for the MH program. Statistical Methods for Rater Agreement website [Electronic resource] / J.S. Uebersax. - Mode of access: www.john-uebersax.com/stat/mh.htm.
188. Uhl, W. JAP guidelines for surgical management of acute pancreatitis / W. Uhl, A. Warshaw, C. Imrie // Pancreatology. - 2002. - № 2. – P. 565-573.
189. Uhl, W. International Association of Pancreatology guidelines for the surgical management of acute pancreatitis / W. Uhl, P. Büchler, R. Malfertheiner [et al.] // Pancreatology. - 2007. - № 2. - P. 565-573.
190. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. UK Working Party on Acute Pancreatitis // Gut. - 2005. - Vol. 54. - P. 1-9.
191. United Kindom guidelines for the management of acute pancreatitis // Gut. - 1998. - Vol. 42. – P. 1-13. - Suppl. 2.
192. Vege, S.S. Organ failure as an indicator of severity of acute pancreatitis: time to revisit the Atlanta classification / S.S. Vege, S.T. Chari // Gastroenterology. - 2005. - Vol. 128. - P. 1133-1135.
193. Vincent, J.-L. Organ dysfunction as an outcome measure: The SOFA Score / J.-L. Vincent // Sepsis. – 1997. - Vol. 1. - P. 53-54.
194. Werner, J. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care / J. Werner S. Feuerbach, W. Uhl [et al.] // Gut. - 2005. - Vol. 54. - P. 426-436.

195. Werner, J. Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis / J. Werner, W. Hartwig, W. Uhl [et al.] // Pancreatology. - 2005. - Vol. 3, № 2. - P. 115-127.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

Система APACHE II (общая сумма баллов А + Б + В).

А. Экстренная оценка физиологических функций

Показатели	Баллы								
	+ 4	+ 3	+ 2	+ 1	0	+ 1	+ 2	+ 3	+ 4
Температура тела	≥ 41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤ 29,9
АД сред.	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	≤ 39
Пульс	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
ЧДД	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Гематокрит	≥ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		≤ 20
Лейкоциты	≥ 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		≤ 1
Креатинин	≥ 300	170-299	130-169		50-129		≤ 50		
Натрий	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
Калий	≥ 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		≤ 2,5
pH арт. крови	≥ 7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	≤ 7,15
НСО 3	≥ 52	41-51,9		32-40,9	23-31,9		18-21,9	15-17,9	≤ 15
PaO ₂ /FiO ₂	≥ 500	350-499	200-349		>70 <200	60-70		55-60	≤ 55
Шкала Глазго	< 6	6-9	10-12		13-15				

Б. Оценка возраста

Возраст, годы	Баллы
< 44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
>75	6

В. Влияние сопутствующей патологии: цирроз печени; ИБС, Стенокардия напряжения, 4 ф.к.; тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких; хронический диализ; иммунодефицит.

2 балла добавляют терапевтическим больным или плановым хирургическим;

5 баллов – при экстренной операции.

Приложение 2

Система MODS

Физиологический показатель	Баллы				
	0	+ 1	+ 2	+ 3	+ 4
ЧСС-ЦВД/САД	<10	10,1-15	15,1-20	20,1-30	>30
Креатинин	< 100	101-200	201-350	400-570	>570
Шкала Глазго	15	13-14	10-12	7-9	< 6
PaO ₂ /FiO ₂	➤ 300	226-300	151-225	76-150	< 75
Тромбоциты	➤ 120	80-120	50-80	21-50	< 20
Билирубин	< 20	21 -60	60-120	120-240	>240

Система SOFA

Показатели	Баллы				
	0	1	3	4	5
PaO ₂ /FiO ₂	>400	300-399	200-299	100-199	< 100
Тромбоциты	>150000	100000-149000	50000-99999	20000-49999	< 20000
Билирубин	< 20	20-32	33-101	102-204	➤ 204
АД сред.	➤ 70	< 70, без вазопрессоров	Любая доза добутамина	5-15 мкг/кг в мин.	➤ 15
Шкала Глазго	15	13-14	10-12	6-9	3-5
Креатинин	< 100	100-170	171-299	300-400	>440

Система SAPS

Показатели	Баллы								
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Возраст						< 45	46-55	56-75	>75
Пульс	190		150-189		80-149		55-79		55
АД сред.	160	130-159	110-129		70-109		50-69		49
Т тела	40	39-40,9		38,5-38,4	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	29,9
ЧДД	50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		5
Мочеотделение (мл/кг/ч)						0,5-3		< 0,5	
Мочевина	55	36-54	29-35	7,5-28	3,5-7,4	< 3,5			
Гематокрит	60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
ЛИИ	5,0	3,0-4,9		3,5-2,9	1,0-3,0	< 0,5			
Абс. лимфоцитоз		>5,0		3,1-5,0	1,0-3,0			0,5-0,9	< 0,5
Сахар крови	44	27-33,9		14-26,9	3,9-13,9		2,8-3,9	1,6-2,7	< 1,6
Натрий	180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	110
Калий	7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Шкала Глазго					13-15	10-12	7-9	4-6	< 3

ЛИИ = сумма всех форм гранулоцитов / базофилы + эозинофилы + лимфоциты + моноциты.

SAPS	0-5	5-10	10-15	15-58
Вероятность летального исхода,%	0	1-22	22-34	34-100

Система RANSON

Ранние объективные признаки острого тяжелого панкреатита		
При поступлении	Билиарный ОП	«Небилиарный»
Возраст	>70	>55
Число лейкоцитов	>1800/мм куб.	>1600/мм куб.
Глюкоза крови	>220 мг/ дл	>200 мг/ дл
ЛДГ	>400 ед/л	>350 ед/л
АсАТ	>250 ед/л	>250 ед/л
В течение 48 ч		
Рост концентрации мочевины в крови	>2 мг/л	>5 мг/ дл
pO ₂ арт. крови	< 60 мм рт. ст.	< 60 мм рт. ст.
Кальций сыворотки	< 8 мг/дл	< 8 мг/дл
Снижение гематокрита	>10%	>10%
BE	>5 ммоль/л	>4 ммоль/л
Дефицит жидкости	➤ 4 л	>6 л

Шкала оценки тяжести физиологического состояния и полиорганных нарушений при панкреонекрозе (ТФС)

Признак	Баллы								
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
ЧСС в мин	>190	150-189	149-80	-	69-79	-	55-69	40-54	< 40
АД сист.	>190	-	150-189	-	80-149	-	55-79	-	< 55
ЦВД, см вод. столба	-	-	< 0	1-4	4-16	>16	-	-	-
Вазопрессоры	-	-	-	-	-	-	-	Да	-
Температура	>40	39-40,9	-	38-39	36-38	34-35	32-33	30-31	< 30
ЧДД	>50	35-49	-	25-34	12-24	10-11	6-9	-	< 6
ИВЛ	-	-	-	-	-	-	-	Да	-
Диурез, л/сут	-	-	>5	3,5-4,9	0,7-1,4		0,5-0,69	0,2-0,4	< 0,2
Уровень сознания	-	-	-	-	-	Эйфория	-	сопор	кома
Отделяемое из желудка, л/сут	-	-	нет	-	До 0,5	0,5-1	-	>1	-
Кишечные шумы	-	-	-	-	да	-	нет	-	-
МСК	-	-	-	-	нет	-	да	-	-
эффективность МСК	-	-	-	-	да	-	нет	-	-

Примечание: МСК – медикаментозная стимуляция желудочно-кишечного тракта.

Шкала полиорганной дисфункции «Екатеринбург-2000»

параметр	Состояние системы						
	норма	компенсация		субкомпенсация		декомпенсация	
температура	36-37,9	34,5-35,9	38-38,9	30-33,9	39-40	< 29	>41
АД ср.	80-99	70-79	100-119	80-69	120-129	< 59	>130
ЧСС	70-109	55-69	110-139		140-179	< 55	>180
ЦВД	80-120	60-80		0-60	120-140	Отриц.	>140
гемоглобин	>100	80-100		60-80		< 50	
доза допамина		1-3 мг/кг/мин		5-7		Более 10	
ЧДД	12-24	10-11	25-34	6-9	34-49	< 5	>50
РаО ₂	80-96	79-65		64-50		< 50	
РаСО ₂	36-44	46-55		56-90		91-130	
SpO ₂ , %	94-97	93-90		89-80		< 79	
ИВЛ	-	плановая		ДН без РДСВ		РДСВ	
Почасовой диурез	>60 >1	30-60 0,5-1		менее 30 < 0,5		анурия	
креатинин	0,006-0,14	0,15-0,19		0,2-0,34		>0,35	
калий пл.	3,5-5,4	5,5-5,9		6-6,9		>7	
диуретики	-	единично		неоднократно		потребность в ГД	
натрий	130-149	120-129	150-154	110-119	155-159	< 110	>160
pH артер.	7,33-7,49	7,25-7,32	7,5-7,59	7,15-7,24	7,6-7,69	< 7,15	>7,7
BE	0+/- 4,5	-5-7	+5+7	-7-10	+7+10	< -10	>+10
осмолярность	280-290	275-280	290-300	270-275	300-310	< 270	>310
НСО	20-29,9	10-19,9	30-39,9	5-9,9	>40	менее 5	
Печеночная недостат-сть	0	1		2		3	
билирубин	3,4-20	20,1-60		60,1-120		более 120	
ПТИ,%	70-100	>50		30-50		< 30	
фибринолиз	нет	< 40%		40-100		>100	
ПДФ, мг%	нет	нет		До 10		Более 10	
фибриноген	1,5-4	< 1,5>4		Показатели неинформативны			
время св., сек	708-1280	< 780>1280					
АВСК, сек	100-300	< 100>300					
лейкоциты	3,0-10	10,1-15		1-2,9	15,1-25	< 1	>25,1
ЛИИ	0,4-1,4	2-4		Больше 4			
шкала Глазго	15	13-14		9-12		< 8	
диарея	N стул	До 1 л		До 2 л		Более 2 л	
По зонду	До 1 л	До 2 л		До 3 л		Более 3 л	
Парез кишечника, сутки	1	2		3		>3 л	

Прим.: Итоговое значение= число компенсированных + число субкомпенсированных функций*10+число декомпенсированных*100.

