

На правах рукописи

САФРОНОВА
Наталья Николаевна

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

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Руднов Владимир Александрович

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Прудков Михаил Иосифович

Официальные оппоненты:

Кон Екатерина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии

Лукач Валерий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ЦПК и ПП

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

Защита диссертации состоится «__» _____ 2014 г. в ____ часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.01, созданного при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке им. В.Н. Климова ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации: vak2.ed.gov.ru, и на сайте университета: www.usma.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2014 г.

Ученый секретарь совета

Д 208.102.01

доктор медицинских наук, профессор

Руднов

Владимир Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Острый панкреатит является одним из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта и приводит к огромным эмоциональным, физическим и финансовым расходам во всем мире (Peery A. E. et al., 2012). Распространенность острого панкреатита колеблется от 4,9 до 73,4 случаев на 100 000 населения в год во всем мире (Fagenholz P.J. et al., 2007). Острый деструктивный 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 (Затевахин И.И., 2007). Поскольку в структуре летальности при остром панкреатите преобладают деструктивные формы, осложнённые присоединением инфекции, задача раннего выявления гнойно-некротических осложнений течения остается актуальной. 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 (Лебедев Н.В., 2008). 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 (Лебедев Н.В., 2006; Литвин А.А., 2007; Стойко Ю.М., 2006; Halonen K.I. et al., 2003; Mettu S.R. et al., 2003; Riche F.C. et al., 2003). Проблема динамики балльной оценки тяжести пациентов с панкреонекрозом спустя 48 часов с момента поступления в стационар также мало отражена в литературе. Поскольку у 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.

Совершенствование лечебной тактики позволило уменьшить летальность при панкреонекрозе, но не настолько, чтобы считать проблему решенной (Недашковский Э.В., 2009; Fagenholz P.J. et al., 2007). Специфических подходов в лечении панкреонекроза к настоящему времени не существует. Улучшение результатов может быть достигнуто за счет реализации современных протоколов поддерживающей терапии (Руднов В.А., Зубарев А.С., 2005). 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 (Сепсис в начале XXI века РАСХИ, 2004; Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Гельфанд Е.Б., 2005; Козлов В.К., 2008; Garg P.K. et al., 2005). 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). 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.

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.

Научная новизна

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.

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.

Практическая значимость

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 в фазу гнойных осложнений, 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%.

Доказана эффективность тактики интенсивной терапии для больных с панкреонекрозом по принципу ранней целенаправленной терапии сепсиса, реализация которой уменьшает риск присоединения гнойно-септических осложнений, сопровождается более быстрым регрессом тяжести общего состояния, уменьшением частоты развития шока и синдрома полиорганной недостаточности, сокращением длительности проведения ИВЛ и ассоциирует с уменьшением относительного риска смерти.

Основные 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 ИВЛ и снижает показатель 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.

Апробация работы и публикации

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); на Областном семинаре анестезиологов-реаниматологов, посвященном проблемам хирургической инфекции (Челябинск, 2011); на отчетно-выборной конференции хирургического общества, посвященной 73-летию Челябинской областной клинической больницы (Челябинск, 2011); на научно-практической конференции «Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии» Уральского форума 2012 (Екатеринбург, 2012); на заседании объединенной проблемной комиссии по анестезиологии и реаниматологии Уральского государственного медицинского университета (Екатеринбург, 2014).

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), одна в электронном журнале «Современные проблемы науки и образования» (№1 2014), рекомендованных ВАК для кандидатских диссертаций.

Объем и структура диссертации

Работа представлена на 140 страницах машинописного текста, иллюстрирована 24 рисунками и 20 таблицами. 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В исследование включено 123 больных с острым деструктивным панкреатитом, находившихся на лечении в период с 2004 по 2011 гг. в отделении интенсивной терапии и реанимации ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница».

Исследование выполнено в два этапа. Первый этап исследования (2004-2008 г.г.) по дизайну - ретроспективное нерандомизированное одноцентровое исследование, (n=88); второй этап (2009-2011 г.г.) – проспективное когортное исследование, типа «случай – контроль», (n=70).

Критерии включения в исследование: пациенты с доказанным повреждением поджелудочной железы и верифицированной системной воспалительной реакцией организма в виде сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока. Наличие панкреонекроза у пациентов подтверждали, используя: данные УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства; данные компьютерной томографии с внутривенным контрастным усилением; результаты видеолaparоскопии (14 случаев, по показаниям). У каждого пациента верифицирован синдром системной воспалительной реакции, согласно критериям ССВР (ACCP/SCCM/PACXI).

Критерии исключения из исследования: острый панкреатит, легкое течение, с нормализацией состояния на фоне консервативной терапии в течение 72 часов; молниеносное развитие фатальной полиорганной недостаточности и летальным исходом в течение 24-48 часов с момента верификации острого тяжелого панкреатита; больные, поступившие в стационар из других лечебных

учреждений Челябинской области с развернутой картиной полиорганной недостаточности.

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) – группа умерших больных. Группы сопоставимы по возрасту, полу, этиологии и исходной степени тяжести. В выборках преобладали мужчины, с пусковым моментом заболевания вследствие алкогольной интоксикации, трудоспособного возраста (средний возраст пациентов составил $45,7 \pm 2,8$ лет). Заболевание сопряжено, помимо риска смерти, с длительной утратой трудоспособности.

Ретроспективно определена степень тяжести пациента в момент поступления в ОРИТ по шкалам APACHE II, SAPS, Ranson и SOFA. Оценка тяжести по Ranson повторена, согласно рекомендации авторов, через 48 часов; динамика степени тяжести по 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).

В электронную базу данных внесены клинические и лабораторные показатели, характеризующие функциональное состояние сердечнососудистой и дыхательной системы, коагуляции и показатели тканевой гипоперфузии. Параметры вносились с момента поступления в стационар до перевода из ОРИТ или до летального исхода, по каждому пациенту, ежедневно, принимая в расчет наихудшие величины в течение суток. Клинические и лабораторные показатели мы использовали как для определения степени тяжести по интегральным шкалам, так и с целью выявления среди данных показателей дополнительных маркеров тяжести состояния больных.

На втором этапе исследования (2009-2011 гг.) 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». 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 по этиологии, полу, возрасту, по исходной тяжести состояния и по сходной сопутствующей патологии.

Для сравнительной оценки комплексного лечения между основной и контрольной группами «парного» исследования «случай-контроль» использовали данные по шкалам, полученные в период 8-14 суток с момента поступления. Ключевым моментом, определяющим различия основной и контрольной групп, является лечебная тактика. Прежде всего, использовали принципы ранней целенаправленной терапии сепсиса и антибиотикопрофилактики в первые 6 часов с момента поступления, в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Основные пункты различий в лечебной тактике у исследуемых (основной и контрольной) групп «парного этапа» исследования:

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 для внесения коррекции в программу лечения;

3. Раннее энтеральное питание в назоюнональный зонд у пациентов основной группы начинали на 2 -3-и сутки (в среднем -2,1 дня) с момента госпитализации в ОРИТ;

4. Хирургическая тактика предполагала приоритетное использование малоинвазивных методик и вмешательств из минидоступа.

В ходе статистического анализа использовали описательную статистику, выборочные сравнения, анализ выживаемости и оценку диагностической эффективности. При сравнении выборок использовали «среднее арифметическое (95%-ный доверительный интервал)», «медиану», t-критерия Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни, T-критерий Уилкоксона, односторонний вариант критерия Фишера. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $P \leq 0,05$, незначимыми – при $P > 0,10$; в промежуточных случаях ($0,05 < P < 0,10$) обнаруженные эффекты обсуждали как тенденции. 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 (Metz С.Е. et al., 1998). Крайние значения AUROC: 0,5 – худшее качество прогноза (не отличается от случайного); 1,0 – отличная разрешающая способность (Metz С.Е. , 2006; Yoshioka К., 2002).

Результаты сравнительного анализа информационной ценности интегральных шкал тяжести состояния в прогнозе летального исхода при панкреонекрозе.

В момент поступления в стационар у большинства пациентов (70,5% из $n=88$) 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. По исходному индексу тяжести как в группе «выживших» ($n=50$), так и в группе «умерших» ($n=38$): среднее значение и медиана по АРАСНЕ II превышали 8 баллов. Результаты проведенного исследования диагностической эффективности шкал в прогнозе летального исхода при панкреонекрозе отразили в таблице 1.

Таблица 1 - 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 P
	Среднее \pm станд. ошибка	95% ДИ	Критерий, ед. шкалы	Чувствительность, %	Специфичность, %	
АРАСНЕ II	0,683 \pm 0,0604	0,575 – 0,778	> 8	90,91	42,42	0,0023
SAPS	0,765 \pm 0,0550	0,662 – 0,848	> 4	75,76	76,36	<0,0001
Ranson	0,707 \pm 0,0591	0,600 – 0,799	> 2	51,52	87,27	<0,0001
SOFA	0,832 \pm 0,0482	0,728 – 0,897	> 3	84,85	81,82	<0,0001
ШПОН	0,708 \pm 0,0590	0,602 – 0,800	>162	51,52	85,45	0,0004
ШПОН 96	0,862 \pm 0,0443	0,772 – 0,926	>234	57,58	96,36	<0,0001

Как видно из таблицы 1, для всех пяти шкал оценка качества прогноза по площади под характеристической кривой (ROC-кривой) превышает значение 0,5. Максимальная чувствительность, по нашим данным, свойственна шкалам SOFA (84,85) и АРАСНЕ II (90,91), однако при этом у системы АРАСНЕ II наблюдается минимальная специфичность (42,42). Максимальной же специфичностью обладает шкала Ranson (87,27), но она имеет минимальную чувствительность (51,52). В момент поступления в стационар система ШПОН (Екатеринбург-2000) 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, так как шкала ШПОН не предназначена для прогнозирования исхода заболевания. Наиболее сбалансированными оказались шкалы SAPS и SOFA, которые, в итоге, и имели максимальную диагностическую эффективность.

Результаты анализа информативной значимости отдельных клинических и лабораторных показателей в прогнозе исхода панкреонекроза в фазу гнойных осложнений.

В момент поступления пациента в стационар и через 48 ч оценка тяжести по интегральным системам в прогнозировании течения и исхода заболевания информативна. Собственные данные по динамике индекса тяжести больных в группах сравнения в период 8-14 суток лечения в ОРИТ демонстрируют сглаженность балльной оценки (таблица 2).

Таблица 2 - Динамика индекса тяжести по шкале APACHE 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 APACHE II	14 сутки наблюдения, в баллах по APACHE 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 2 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 составили графики динамики клинических и лабораторных величин отдельно для пациентов с благоприятным исходом, отдельно – для больных с летальным исходом, всего

для 88 пациентов. С помощью методов описательной статистики выявили различия между группами «выживших» и «умерших» для всех показателей в период 1-7 суток до исхода. 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 не менее 30% от всего периода наблюдения в ОРИТ и позволяет внести коррективы в проводимое комплексное лечение.

Результаты анализа диагностической значимости отдельных клинических и лабораторных показателей мы представили в ROC-кривых с расчетом величины площади под кривой (AUROC), а также чувствительности и специфичности в точке максимальной диагностической ценности.

На рисунке 1 представлена динамика респираторного индекса в группах сравнения.

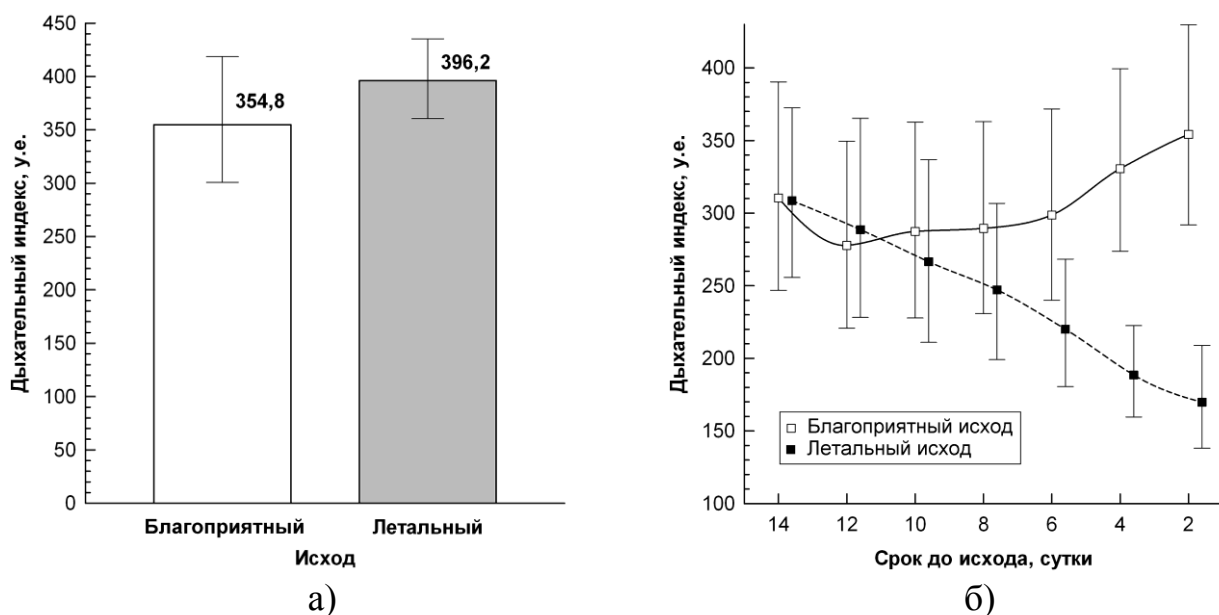


Рис. 1. Различия между группами выживших и умерших пациентов по величине респираторного индекса на разных сроках: а) при поступлении в отделение, б) последние 7 суток до смерти или выписки из отделения.

Как видно из рис. 1а, на момент поступления в отделение группы пациентов не различались по уровню респираторного индекса в крови. 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 значимы: $F[6/90]=19,934$; $P<0,001$.

На рисунке 2 площадь под ROC-кривой составляет более 0,5, а чувствительность и специфичность в точке максимальной диагностической эффективности равна 192. Таким образом, оптимальное пороговое значение, ниже которого возрастает риск неблагоприятного исхода, составляет для респираторного индекса 192.

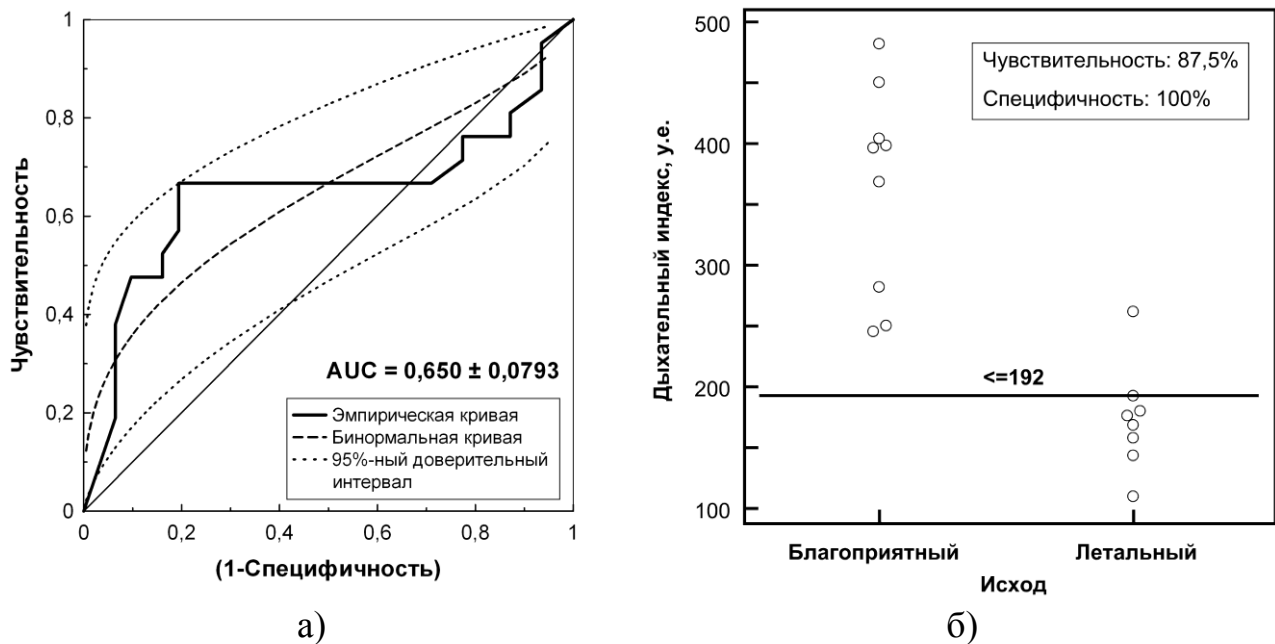


Рис. 2. Информационная значимость респираторного индекса за 7 суток до исхода: а) ROC-кривая, б) чувствительность и специфичность в точке максимальной диагностической ценности.

Аналогичные результаты по информационной значимости мы получили по показателям: систолического артериального давления (различия в средних значениях значимы: $F[1/51]=18,038$; $P<0,001$; и различия в динамике также значимы: $F[6/306]=57,199$; $P<0,001$; точка максимальной диагностической ценности равна 105 мм ртутного столба); частоты сердечных сокращений (различия в средних значениях значимы: $F[1/50]=34,978$; $P<0,001$, различия в динамике также значимы: $F[6/300]=12,820$; $P<0,001$; точка максимальной диагностической ценности равна 112 ударов в минуту); по уровню тромбоцитов (различия в средних значениях значимы: $F[1/37]=41,400$; $P<0,001$ и различия в динамике также значимы: $F[6/222]=11,145$; $P<0,001$; максимальная чувствительность и специфичность в точке, равной 195 тысячам в кубическом миллиметре); и по сатурации гемоглобина кислородом

(тенденция к различиям в средних значениях: $F[1/49]=4,016$; $P=0,05$ и значимые различия в динамике: $F[6/294]=36,391$; $P<0,001$ с критической точкой, равной 91 проценту).

По уровню глюкозы плазмы и лейкоцитоза мы не получили значимых различий между группами сравнения ни в момент поступления в стационар, ни в динамике средних значений, ни в динамике наблюдения в целом

Полученные данные сведены в таблицу 3. По значимости различий в динамике отдельных клинических и лабораторных показателей выявлены дополнительные маркеры неблагоприятного исхода панкреонекроза, установлены их потенциальные прогностические возможности.

Таблица 3 - Сводная таблица результатов дисперсионного анализа различий групп «выживших» и «умерших» пациентов в динамике 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	+++

Из таблицы 3 следует, что дополнительными показателями с потенциально высокими возможностями для оценки тяжести состояния пациента и прогнозирования исхода могут служить: уровень систолического артериального давления, частота сердечных сокращений, количество тромбоцитов, величина респираторного индекса и сатурация гемоглобина.

Результаты оценки эффективности реализации протокола ранней целенаправленной терапии сепсиса, ранней антибиотикопрофилактики и малоинвазивной хирургической тактики в лечении острого тяжелого панкреатита.

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, подобранных попарно к пациентам основной группы по этиологии, по индексу тяжести, возрасту, полу и сопутствующей патологии.

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.

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. Динамика распространенности деструктивного процесса представлена в таблице 4.

Таблица 4 - 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%)	

Из таблицы 4 следует, что в момент поступления в стационар, перед началом комплексной терапии, пациенты основного этапа исследования и группы сравнения имели сходную клиническую картину. На фоне проводимой интенсивной терапии, на 7-е сутки с момента поступления в стационар, в основной группе распространенность некротического процесса достоверно меньше, чем в контрольной ($P=0,007$).

При остром деструктивном панкреатите к концу первой недели заболевания возможна трансформация асептического некроза в инфицированный, формируются осложнения. В результате проведенного исследования мы установили, что к концу 7-х суток комплексного лечения у всех пациентов закончилась фаза ферментной токсемии, более чем у половины больных присоединились признаки инфицирования, подтвержденные при хирургических вмешательствах. Тем не менее, применение тактики ранней целенаправленной терапии сепсиса и антибиотикопрофилактики в качестве ключевого аспекта консервативного лечения панкреонекроза позволило 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; $P=0,05$).

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 применение ранней целенаправленной терапии на выбор хирургической тактики при возникновении гнойных осложнений и необходимости выполнения оперативной санации. По хирургической тактике группы сравнения были сопоставимы по первоначальной методике: пациентам в обеих группах в первую очередь выполнены малоинвазивные дренирующие операции (таблица 6). Далее, на фоне консервативного лечения в условиях ОРИТ, пациентам основной группы после малоинвазивных методик повторное хирургическое вмешательство потребовалось в 11 случаях из 19. 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 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 применяли активную хирургическую тактику.

Таблица 5 - 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%)	

В результате проведенного исследования 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 шкале АРАСНЕ II представлена на рис.3.

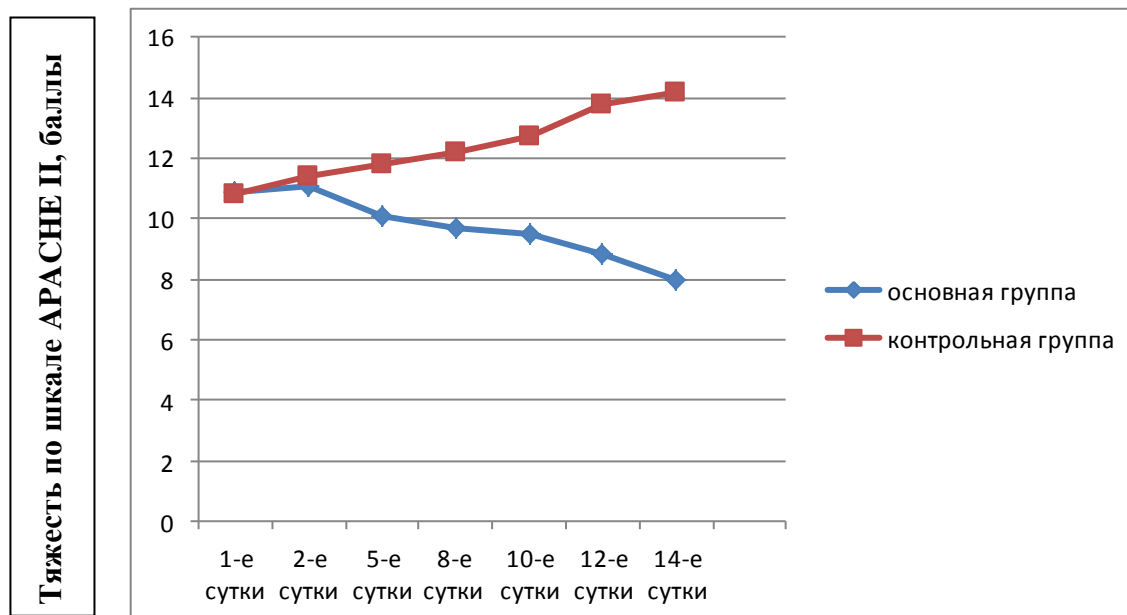


Рис. 3. Динамика тяжести состояния пациентов основной и контрольной группах по шкале АРАСНЕ II.

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 6 и на рисунке 4.

Таблица 6 - 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	$P=0,339$	

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 рис. 4, 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.

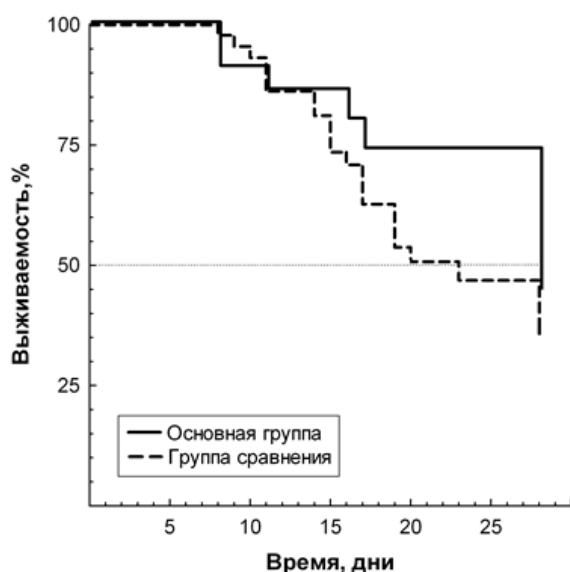


Рис. 4 Выживаемость пациентов в течение 28 дней.

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. 5). 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 (рис.5). 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 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.

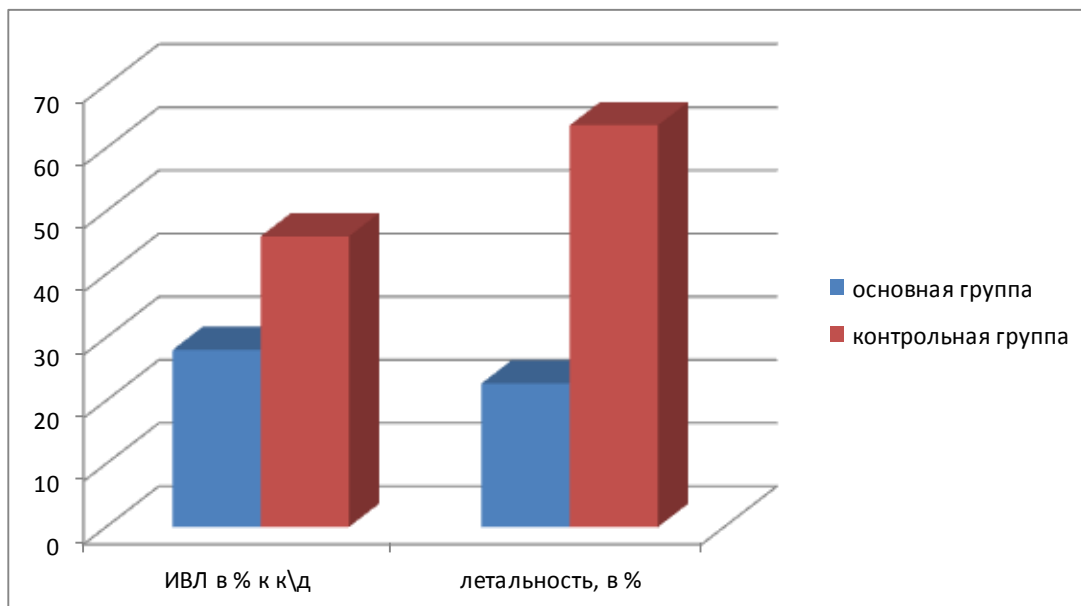


Рис. 5. Сравнение между основной и контрольной группами по длительности проведения респираторной поддержки и по уровню летальности.

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.

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. Ранняя целенаправленная терапия в комплексе с приоритетным использованием малоинвазивных методик и вмешательств из минидоступа 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).

ВЫВОДЫ

1. Сравнение информационной значимости специализированных и неспециализированных шкал оценки тяжести состояния больных панкреонекрозом выявило, что шкала оценки тяжести органной дисфункции SOFA является наиболее сбалансированной по чувствительности и специфичности количественной системой в прогнозировании исхода данного 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. Выполнение протокола ранней целенаправленной терапии и ранней антибиотикопрофилактики с приоритетным использованием малоинвазивных методик и вмешательств из минидоступа у больных с панкреонекрозом уменьшает риск присоединения локальных и системных инфекционных осложнений, сопровождается более быстрым регрессом тяжести общего состояния, сокращением длительности проведения ИВЛ и уменьшением относительного риска смерти.

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 тяжести по шкале SOFA. Объективизация тяжести ПОН позволяет прогнозировать течение заболевания и определить показания к госпитализации в отделение интенсивной терапии - 3 и более баллов по шкале SOFA. Динамическая оценка данного параметра в процессе интенсивной терапии служит также подспорьем в определении ответа на проводимое лечение и принятие решения о необходимости коррекции лечебной тактики.

2. В лечебной тактике у пациентов с панкреонекрозом и угрозой инфицирования следует придерживаться основных принципов Протокола

ранней целенаправленной терапии сепсиса (Surviving Sepsis Campaign). В первые 6 часов с момента поступления пациента в стационар интенсивная терапия включает в себя следующие обязательные составляющие: целенаправленную гемодинамическую и респираторную поддержку (ЦВД – 8-12 мм рт ст., САД \geq 65мм рт ст; диурез более 0,5 мл\кг\час; ScvO₂ \geq 70%), ограничение колонизации железы микрофлорой кишечника (цефалоспорины 3-4-й генерации, ингибитор-защищённые пенициллины широкого спектра), 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сафронова Н.Н. Ретроспективный анализ исходов лечения больных панкреатогенным сепсисом в Челябинской областной клинической больнице в период с 2004 по 2008 годы./ Н.Н. Сафронова, А.Н. Тарасов, М.Ю. Рахманов, В.В. Кутубулатов // Вестник Челябинской областной клинической больницы. — Выпуск №7. - 2010. — С.54 -58.

2. Сафронова Н.Н. Анализ информативности отдельных клинических параметров для оценки степени тяжести на примере пациентов с некротизирующим панкреатитом./ Н.Н. Сафронова, А.Н. Тарасов // Сборник научных работ международной научно-практической конференции, посвященной 200-летию со дня рождения Н.И. Пирогова. – Под ред. проф. А.В. Чукичева. – Челябинск. 2011. – С.110-113.

3. Сафронова Н.Н. Оценка тяжести при панкреонекрозе./ Н. Н. Сафронова, В.А. Руднов // Материалы научно-практической конференции «Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии» Уральского форума 2012. – Екатеринбург, 20-22 апреля 2012.

4. Сафронова Н.Н. Сравнительный анализ диагностической ценности интегральных шкал тяжести в прогнозе неблагоприятного исхода при панкреонекрозе./ Н.Н. Сафронова, В.А. Руднов // **Инфекции в хирургии.** – Том 10. - № 2 2012. – С.34-38.

5. Сафронова Н.Н. Характеристика информативности отдельных клинических и лабораторных параметров в прогнозе неблагоприятного исхода при панкреонекрозе./ Н.Н. Сафронова, В.А. Руднов, Д.Ю. Нохрин // Актуальные вопросы хирургии: сборник научно-практических работ. Под ред. Проф. Бордуновского В.Н. – выпуск 9. – 2012. – С.51-57.

6. Сафронова Н.Н. Сравнительный анализ информационной значимости отдельных стандартных шкал тяжести в прогнозе неблагоприятного исхода при панкреонекрозе./ Н.Н. Сафронова, В.А. Руднов // Тезисы XIII съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов России. – С.-Петербург, 2012. – С.297-298.

7. Сафронова Н.Н. Применение протокола интенсивной терапии сепсиса при панкреонекрозе. / Н.Н. Сафронова, А.Н. Тарасов // **Медицинская наука и образование Урала.** - № 3. – 2013. – С. 39-43.

8. Сафронова Н.Н. Сравнительный анализ эффективности комплексного лечения панкреонекроза в зависимости от характера интенсивной терапии и хирургической тактики. /Н.Н. Сафронова, В.А. Руднов, М.И. Прудков // **Современные проблемы науки и образования.** – 2014. – № 1; URL: <http://www.science-education.ru/115-12157> (дата обращения: 20.02.2014).

9. Сафронова Н.Н. Характеристика оценочных шкал, применяемых в неотложной хирургии и реаниматологии для контроля динамики состояния и коррекции объема лечения (Обзор литературы). /Н.Н. Сафронова// Вестник Челябинской областной клинической больницы. — Выпуск №1 (24). - 2014. — С.54 -57.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АБП - антибиотикопрофилактика

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

НП - нутритивная поддержка

ОДП - острый деструктивный панкреатит

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПОН – полиорганная недостаточность

ПКТ - прокальцитониновый тест

РЦТ - ранняя целенаправленная терапия

РАСХИ - Российская ассоциация хирургов

СВР – системная воспалительная реакция

SpO₂ - сатурация гемоглобина кислородом

САФРОНОВА

Наталья Николаевна

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

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета
Д 208.102.01 от 20.06.2014 г. ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России

Подписано в печать 27.06.2014. Формат 60x84 1/16. Отпечатано на системе печати
bizhab PRO 1051. Уч.-изд. Л.1. Тираж 100 экземпляров. Заказ 525

Отпечатано с файла заказчика в типографии «Студия дизайна и типографии Тета»,
г. Челябинск, ул. Яблочкина, 23.
teta-art@mail.ru