

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

На правах рукописи

ВИШНИЦКИЙ ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**АНАЛИЗ ИНФОРМАЦИОННОЙ ЗНАЧИМОСТИ
НЕКОТОРЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ЭНДОТОКСИКОЗА И
ШКАЛ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ
ПРИ СЕПСИСЕ.**

ДИССЕРТАЦИЯ

На соискание ученой степени кандидата медицинских наук

(14.00.37 – анестезиология и реаниматология)

научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор Руднов В.А.

ОГЛАВЛЕНИЕ.

	Стр.
Введение	3
Глава 1 (обзор литературы)	
1.1. Природа эндотоксикоза при СПОН инфекционного генеза	10
1.2. Подходы к оценке тяжести состояния при сепсисе	15
1.3. Оценка качества жизни у пациентов в отдаленном периоде.	37
Глава 2	
Общая характеристика больных и методов исследования.	
2.1. Общая клиническая характеристика групп больных.	41
2.2. Краткая характеристика методов исследования	48
2.3. Методы интенсивной терапии.	53
Глава 3	
Сравнительный анализ информационной ценности шкал APACHE-II, SOFA, веществ низкой и средней молекулярной массы в оценке течения системного воспаления и прогноза у пациентов с сепсисом	56
Глава 4	
Сравнительный анализ информационной ценности некоторых свойств альбумина, шкал APACHE-II и SOFA в оценке течения системного воспаления и прогноза у пациентов с сепсисом.	75
Глава 5	
Оценка и возможности прогноза качества жизни у пациентов с тяжёлым сепсисом в отдаленном периоде.	85
Заключение	92
Выводы	97
Практические рекомендации	99
Список сокращений	100
Указатель литературы	101

Введение.

Одна из важнейших задач медицины критических состояний — объективное разделение больных по степени тяжести патологического процесса. Специалисту в области реанимации и интенсивной терапии необходимо иметь четкие критерии, позволяющие как можно точнее оценить тяжесть состояния пациента, определить «мощность» и длительность терапии, и, что весьма существенно, прогноз течения болезни.

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) — главная причина летальности пациентов палат интенсивной терапии на протяжении последних 20 лет. При этом в качестве ведущей причины развития тяжёлых органических повреждений, прежде всего, выступает сепсис (Б.Р.Гельфанд, 1997; 2000; В.А.Гологорский, 1998; Т. Buchman, 1993; А.Е.Ваue et al., 2000 и др.). В целом, смертность, связанная с сепсисом, за последние 50 лет снизилась лишь на 20% и к началу XXI века составляет около 35-40%, что ставит сепсис на 13-е место среди причин смерти населения (В.С.Савельев и соавт., 2000). При этом средняя длительность нахождения в ОРИТ составляла 7-9 дней, а в стационаре 35 дней (В.А.Руднов, 2000). В этой связи, весьма существенны затраты которые несёт общество, оказывая помощь больным с сепсисом. Разнонаправленность функциональных нарушений и периодичность доминирования расстройств того или иного органа на различных этапах лечения, существенно затрудняют определение прогноза и выбора оптимальной схемы терапии. Введение в клиническую практику понятия «эндотоксикоз» послужило основанием для измерения у септических больных в различных биологических средах организма массы биохимических ингредиентов – метаболитов, медиаторов, токсинов, биологически активных веществ, роль которых остаётся неясной.

Наибольшее распространение получили: определение токсичности плазмы на простейших (Ерьюхин И.А., Шашков А.А., 1986), содержания среднемолекулярных олигопептидов (Я.М.Малахова, 1995), общей

протеолитической активности плазмы крови (Ивашкевич Г.А., 1974), расчёт лейкоцитарного индекса интоксикации (К.Калиф, 1941) и индекса Фишера (Жадкевич М.М., 1985), измерение уровня липополисахарида по ЛАЛ-тесту (Fine J., Reinold, 1971) и С-реактивного белка (Mustard RA at all., 1987)

В последнее время к ним предложено добавить оценку параметров, характеризующих связывающую способность альбумина крови (Гринберг А.А., Грызунов Ю.А, 1998, Добрецов Г.Е., Грызунов Ю.А. 1997).

Вместе с тем, несмотря на наличие большого количества биохимических маркеров, которые предлагается использовать для оценки тяжести состояния и прогноза течения сепсиса отсутствуют исследования, использующие современную методологию анализа их информационной ценности, в частности ROC-анализ, расчет специфичности и чувствительности, а также сопоставление их количественных значений с клинико-лабораторными проявлениями генерализованной воспалительной реакции, лежащей в основе формирования органной дисфункции, при данном патологическом процессе.

Более глубокое проникновение в суть механизмов обуславливающих возникновение и прогрессирование органной несостоятельности, и появление новых концептуальных представлений о природе сепсиса ставят под сомнение целесообразность использования в клинической практике самого понятия «эндотоксикоз» при сепсисе и требуют дополнительного исследования необходимости повседневного измерения составляющих его отдельных характеристик.

Другим подходом оценки тяжести состояния и прогноза при генерализованном инфекционно-воспалительном процессе является использование количественных оценочных систем – шкал. Наиболее хорошие аттестации специалистов в этом плане получили следующие из них: APACHE-II и OTC (Руднов В.А., 1995); SOFA (J.-L. Vincent, 1995; Золотухин К.Н., 2000 и др.); MODS (Marchall J., 1995); SAPS-II (Le Gall J.R., 1993, Гельфанд Б.Р. 1999). Между тем, дискуссионным остаётся вопрос об информационной значимости

шкал в плане оценки индивидуального прогноза, не ясна их способность при выполнении отдалённого прогнозирования у выживших в ОРИТ и стационаре больных, а также возможности предсказания последующего качества жизни.

В итоге, постоянный поиск наиболее информативных маркеров и конструирование новых систем оценки тяжести привели к весьма значительному объёму методик, призванных решить поставленные задачи, без предоставления аргументированного выбора. В результате создается впечатление мощного, достаточно затратного, диагностического процесса, провоцирующее в свою очередь необходимость проведения разнообразного и интенсивного лечения. Остаётся неясным, имеет ли преимущество подход, связанный с детекцией целого ряда промежуточных метаболитов и прочих маркеров, указывающих на повреждения гомеостаза, по сравнению с расчетом индексов тяжести состояния, построенных на определении традиционных биохимических параметров и измерении общепринятых функциональных характеристик, используемых в повседневной клинической практике.

Почти полностью отсутствуют исследования, направленные на сравнительную оценку информационной значимости обозначенных направлений оценки тяжести у пациентов с тяжелым сепсисом. Практическому врачу все сложнее становится выбрать оптимальную диагностическую программу, что ведет к необоснованному применению, как неинвазивных так и инвазивных методик инструментального лечения, медикаментозной полипрагмазии.

Становится все более очевидным, что одной из актуальных проблем современной интенсивной терапии сепсиса является и задача стандартизация диагностического процесса. В арсенал диагностики должны входить лишь те параметры, получение результатов которых будет влиять на выбор лечебно-тактических решений врача.

Таким образом, отсутствие четкой, аргументированной рациональной программы диагностики, позволяющей наилучшим образом оценить тяжесть и

динамику гомеостатических расстройств, направленность течения реакции системного воспаления, а также ближайший и отдалённый прогноз у пациентов с тяжёлым сепсисом определяет актуальность предпринятого исследования.

Цель исследования:

Сравнение информационной ценности ряда биохимических характеристик эндотоксикоза и некоторых современных шкал в оценке течения реакции генерализованного воспаления, и определении ближайшего и отдалённого прогноза у пациентов с тяжёлым сепсисом.

Задачи исследования:

1. Изучить информационную значимость показателя концентрации веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в плазме, на эритроцитах и моче на различных длинах волн для определения динамики развития реакции системного воспаления у пациентов с сепсисом.
2. Исследовать информационную значимость некоторых характеристик связывающей способности альбумина для описания клинического течения реакции системного воспаления у пациентов с сепсисом.
3. Провести сравнительный анализ способности шкал оценки тяжести состояния (APACHE-II и SOFA), веществ низкой и средней молекулярной массы и некоторых параметров связывающей способности альбумина для характеристики ближайшего прогноза у больных с тяжёлым сепсисом.
4. Установить возможности шкал оценки тяжести состояния APACHE-II и SOFA для прогнозирования уровня качества жизни и выживаемости в течение первого года у пациентов, перенесших тяжёлый сепсис

Научная новизна:

Впервые, для больных с тяжелым сепсисом:

- определена прогностическая значимость таких показателей как некоторые свойства альбумина и субстраты средней молекулярной массы в сравнении со шкалами оценки тяжести состояния.
- выполнена оценка взаимосвязи индексов APACHE-II и SOFA, отдаленной выживаемости и качества жизни после нахождения в ОРИТ.
- Создана стратегия определения направления течения ГВР у больных с тяжелым сепсисом, способная облегчить процесс принятия тактических решений.

Практическая значимость

1. Для вынесения заключения о динамике развития инфекционно-воспалительного процесса в ходе проведения интенсивной терапии у пациентов с тяжёлым сепсисом необходимо определение реакции связывания альбумина и расчёт тяжести состояния по шкалам APACHE-II и SOFA:

— на прогрессирование генерализованного воспаления указывает увеличение индекса тяжести по шкалам SOFA и APACHE-II, а также снижение показателя реакции связывания альбумина;

— о регрессе реакции системного воспаления можно судить на основании снижения балла по шкале SOFA;

— при исходно невысоком индексе тяжести состояния (менее 4-х баллов по шкале SOFA и 9 баллов по шкале APACHE-II) следует ориентироваться на количество и выраженность симптомов ГВР.

2. С целью определения глобального прогноза исхода сепсиса с полиорганной дисфункцией до начала лечения и в процессе его проведения целесообразно использовать шкалу SOFA, без измерения параметров связывания альбумина и ВНСММ.
3. Прогнозирование отдалённой выживаемости (в течение года) в общей популяции больных и уровня качества жизни пациентов с абдоминальным

сепсисом, получавших плановые санации брюшной полости, может быть выполнено на основании исходных значений балла по шкале APACHE-II

Внедрение результатов исследования в практику: полученные результаты внесены в российский проект рекомендаций по лечению сепсиса (г.Москва, 2001), внедрены в практику работы отделений реанимации и интенсивной терапии: городской клинической больницы скорой медицинской помощи, городской клинической больницы №33 г.Екатеринбурга, отделения реанимации и интенсивной терапии городской клинической больницы №40 г.Екатеринбурга. Полученные результаты используются в учебно-методическом процессе кафедры анестезиологии и реаниматологии Уральской государственной медицинской академии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Содержания веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в плазме, на эритроцитах и моче на длинах волн от 242 до 300 нм и количественные характеристики связывающей способности альбумина крови (эффективная концентрация альбумина — ЭКА и индекс токсичности — ИТ) не отражают направленность и динамику развития реакции системного воспаления у пациентов с сепсисом.

Снижение показателя реакции связывания альбумина (РСА) совпадает с прогрессированием системного воспаления и нарастанием тяжести органной дисфункции.

2. Увеличение числовых значений индексов тяжести шкал APACHE-II и SOFA у больных с сепсисом и мультиорганной дисфункцией позволяет достаточно надёжно фиксировать процесс нарастания системного воспаления. Информационная ценность измерительных систем APACHE-II и SOFA снижается при исходном индексе тяжести состояния (менее 3-х баллов по SOFA и менее 8 баллов по APACHE-II) в оценке степени регресса генерализованной воспалительной реакции.

3. Наибольшей информационной значимостью для определения ближайшего популяционного прогноза у пациентов с сепсисом и полиорганной дисфункцией обладает шкала SOFA. Комбинированные прогностические системы «APACHE-II + ВНСММэр.» и «SOFA + ВНСММэр.» не обладают преимуществом в сравнении с классическими шкалами.

4. Выживаемость пациентов перенесших тяжёлый сепсис в течение первого года зависит от возраста пациентов и величины индекса тяжести шкал APACHE-II и SOFA. Наиболее информативной в этом отношении является шкала APACHE-II.

5. Балл по шкале APACHE-II отражает последующий уровень качества жизни только в группе пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом, получавших плановые санации брюшной полости.

Апробация диссертации. Материалы диссертации доложены на Всероссийском съезде анестезиологов и реаниматологов (г. Санкт-Петербург, 2000), обсуждены и внесены в российский проект рекомендаций по лечению сепсиса (г.Москва, 2001), научном обществе анестезиологов и реаниматологов (г.Екатеринбург, 2001), научно-практической конференции «интенсивная терапия неотложных состояний» (г.Екатеринбург,2000).

По материалам диссертации опубликовано 6 работ, из них 2 в центральной печати.

Диссертация выполнена на 119 страницах содержит 34 таблицы, 17 рисунков и 5 графиков.

Глава 1

Литературный обзор

1.1. Природа эндотоксикоза при сепсисе.

Еще Х.Х.Планельс и З.А.Попененкова [65] рассматривали активную инфекцию, прежде всего, как нарастающую интоксикацию. Она возникает и развивается как совокупность реакций организма на прямое токсическое действие продуктов жизнедеятельности патогенов и действие активных эндогенных веществ, которые высвобождаются из клеток и тканей макроорганизма под действием токсических субстанций, образующихся в связи с жизнедеятельностью микроорганизмов.

На протяжении нескольких десятков лет в отечественной литературе ответ макроорганизма на микробную нагрузку рассматривался в свете синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ).

Синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) — является неременной составляющей критических состояний и ряда тяжелых острых и хронических заболеваний. Несмотря на наличие существенных противоречий и определенной условности в концепции эндотоксикоза, сам термин весьма основательно вошел в теорию и практику клинической медицины. Мы руководствовались следующим определением СЭИ – напряженное функционирование с последующей дисфункцией основных систем жизнеобеспечения организма (В.В.Чаленко, Ф.Х.Кутушев). Принято выделять следующие виды эндотоксикоза: травматический, ишемический, инфекционно-воспалительный, метаболический и дисгормональный (И.А.Ерьюхин и Б.В.Шашков, 1995).

Природа инфекционно-воспалительного эндотоксикоза весьма активно изучается в ряде ведущих отечественных хирургических клиник [38,39,44].

В.К.Гостищев и соавт. [77] считают необходимым выделение 3-х компонентов эндогенной интоксикации при тяжелой хирургической инфекции:

микробного, иммунологического и биохимического. Основными же ее источниками являются очаги первичной и вторичной воспалительной деструкции, ишемизированные ткани, а также зоны естественной вегетации микрофлоры [7, 47,48].

В.В.Чаленко и Ф.Х.Кутушев [79] связывают формирование эндотоксикоза уже с 7-ю группами факторов: продуктами жизнедеятельности патогенной, нормальной и условно-патогенной микрофлоры; диссеминацией органо- и цитолокализованных субстанций; накоплением в патологических концентрациях компонентов и эффекторов регуляторных систем (биогенные амины, продукты ПОЛ, ЦИК, факторы свертывания крови и др.); проникновением во внутреннюю среду токсичных ингредиентов полостей (индол, фенол); иммунологически чужеродными продуктами расщепления пластического материала организма; продуктами извращенного обмена (альдегиды, кетоны); высокой концентрацией промежуточных и конечных веществ нормального обмена (креатинин, билирубин, лактат и др.).

Процесс развития эндотоксикоза динамичен и реализуется в несколько стадий.

- 1 стадия — транзиторная эндотоксинемия
- 2 стадия — накопление продуктов первичного аффекта
- 3 стадия — декомпенсация регуляторных систем и аутоагрессии
- 4 стадия — извращение метаболизма
- 5 стадия — дезинтеграция организма как единого целого

Однако, сам термин «эндотоксикоз» достаточно упрощенно представляет ситуацию патологического процесса, проистекающего вплоть до развития СПОН. Только лишь одним увеличением концентрации медиаторов невозможно объяснить суть происходящих событий.

Накопление новых знаний и технологий в области фундаментальных наук позволило в последние 10-12 лет углубить понимание сути явлений, наблюдаемых на начальных стадиях эндотоксикоза, расшифровать механизмы

взаимодействия в цепи «инфект-токсин-макроорганизм», когда имеются клинические признаки интоксикации, но отсутствует органная дисфункция [98,154,186].

Параллельно с существованием в отечественной литературе термина «эндотоксикоз» возникла концепция зарубежных авторов.

Расшифровка первичных изменений гомеостаза в организме при многих остро возникающих заболеваниях, в том числе и критических состояниях различной природы привела к созданию понятия SIRS (systemic inflammatory response syndrome) – синдром системного воспалительного ответа (ССВО) или генерализованная воспалительная реакция (ГВР), который объединяет тождественно протекающие процессы при исходно различной патологии (такие, как сепсис, панкреонекроз, обширные механические и термические поражения и др.). Однако, рассмотрение развития данного процесса только лишь в виде системного ответа на воспаление с неконтролируемым выбросом медиаторов не принесло ожидаемых результатов. Антимедиаторный подход в лечении данной категории больных потерпел неудачу. К 1995 году были опубликованы результаты мультицентровых контролируемых клинических исследований по четырем различным методам противодействия провоспалительным медиаторам [98,99,171,180]. Все они показали отсутствие каких-либо преимуществ подобного воздействия перед общепринятым лечением.

Ко второй половине 90-х годов сформировалось отчетливое представление о том, что характер биологического ответа организма на повреждение определяется не только выраженностью SIRS реакции, а прежде всего изменениями баланса секреции и выброса в системный кровоток про- (TNF, IL-1, -6, -8 и др.) и противовоспалительных (IL-4,-10,11,-13 и др.) цитокинов. Это позволило R.Bone [96,97,98] ввести термин «компенсаторный противовоспалительный ответ» (compensatory antiinflammatory response syndrome)

и понятие о септическом процессе, как динамическом взаимодействии SIRS и CARs, со следующими клиническими последствиями:

1. Превалирование SIRS компонента выражается в:
 - Кардиоваскулярной компроментации (септический шок)
 - Органной дисфункции
 - Апоптозе (программированная клеточная гибель)
2. Превалирование CARs ведет к супрессии иммунной системы, что выражается в анергии и/или повышенной чувствительности к инфекции.
3. Сбалансированность SIRS и CARs – гомеостатическое состояние (возврат к здоровью).

Персистирующее высокое содержание противовоспалительных медиаторов предполагает неблагоприятный исход, так же как и длительное повышение концентрации провоспалительных медиаторов указывает на увеличение риска развития летального исхода [96,98].

Наличие ССВО характеризуется двумя или более из следующих признаков:

- температура тела >38 С или <36 С
- ЧСС > 90 /мин
- ЧД > 20 /мин
- Лейкоциты крови > 12000 /мм³ или < 4000 /мм³, или незрелых форм более 10%.

Современные взгляды на ССВО включают следующие классификационные подходы, а, следовательно, и новое понимание механизмов развития этого патологического состояния:

Суммарные эффекты, оказываемые медиаторами, формируют системную воспалительную реакцию или синдром системного воспалительного ответа - SIRS (ССВО) [46,96,97,98,]. В его течении стали выделять три стадии:

Стадия 1. Локальная продукция цитокинов в ответ на травму или инфекцию. Цитокины способны выполнять ряд защитных функций, участвуя в процессах заживления ран и защиты клеток организма от патогенных микроорганизмов.

Стадия 2. Выброс малого количества цитокинов в системный кровоток. Даже малые количества медиаторов способны активировать макрофаги, тромбоциты, выброс из эндотелия молекул адгезии, продукцию гормона роста. Развивающаяся острофазовая реакция контролируется провоспалительными медиаторами (интерлейкинами: IL-1,IL-6,IL-8, фактором некроза опухоли-TNF и др.) и их эндогенными антагонистами, такими как IL-4,IL-10,IL-13, растворимые рецепторы к TNF и др., получивших название противовоспалительных медиаторов. За счет поддержания баланса и контролируемых взаимоотношений между про- и противовоспалительными медиаторами, в нормальных условиях, создаются предпосылки для заживления ран, уничтожения патогенных микроорганизмов, поддержания гомеостаза.

Стадия 3 . Генерализация воспалительной реакции.

В том случае, если регулирующие системы не способны поддерживать гомеостаз, деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов начинают доминировать, что приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, запуску синдрома ДВС, формированию отдаленных очагов системного воспаления, развитию моно- и полиорганной дисфункции.

1.2. Подходы к оценке тяжести состояния при сепсисе.

Участие в реализации синдрома эндогенной интоксикации огромного количества компонентов поставило перед клиницистами задачу выделения параметров, обладающих наибольшей информационной ценностью. Объективная оценка степени тяжести состояния необходима для выбора места и тактики лечения, и определения прогноза заболевания.

В отечественной и зарубежной литературе существуют два направления, призванных охарактеризовать степень тяжести и развитие СЭИ. Одно основано на использовании разнообразных маркеров и индексов (цитокины, эндотоксин, белки острой фазы, ЛИИ и др.), другое основано на использовании систем оценки тяжести состояния. Оба направления имеют своих последователей и обладают способностью в той или иной мере решать данные задачи.

Острофазовая реакция является составляющей СЭИ, что проявляется возрастанием в крови уровня белков острой фазы воспаления (БОФ). Современная лабораторная техника относит к БОФ – представителей α -глобулиновой фракции: α 1-антитрипсин, α 2-макроглобулин, α 1-гликопротеин или орозомукоид, а также такие белки как церулоплазмин, трансферрин, гаптоглобин, преальбумин. Их основная задача – организация процессов репарации в зоне повреждения через воспаление. Синтез БОФ α -глобулиновой фракции осуществляется, главным образом, в печени, но α 1-антитрипсин может продуцироваться моноцитами, α 1-орозомукоид – лимфоцитами.

Важной составляющей СЭИ является индукция макрофагов и поступление в системную циркуляцию медиаторов воспаления [6].

Адекватный микробной агрессии ответ лейкоцитарного ростка костного мозга с выбросом значительного количества нейтрофилов приводит к нарастанию системного протеолиза (Ивашкевич Г.А.,1974). Существующая методика определения общей протеолитической активности крови по изменению остаточного азота в сыворотке крови позволяет делать косвенные

выводы о выраженности СЭИ. Наряду с патогенным воздействием лейкоцитарных протеиназ как фактора эндотоксикоза, показана токсическая роль неферментных катионных белков (Ивашкевич Г.А., 1984). Допускают, что достигая определенной концентрации во внутренней среде катионные белки могут оказывать разрушительное действие не только на оболочку патогенов, но и на мембраны соматических клеток [41,42].

Наибольшее значение в генезе СЭИ принято отводить трем группам медиаторов воспаления: продуктам превращения арахидоновой кислоты (лейкотриенам, простагландинам) и цитокинам. Причем из медиаторов воспаления ведущее значение придают цитокинам, в частности фактору некроза опухоли (ФНО), провоспалительным интерлейкинам – ИЛ-1 и ИЛ-6 [46,47,63,98,143,176].

Одновременно с факторами первичной микробной токсинемии и медиаторного ответа в формировании СЭИ приобретают значение факторы вторичной токсической аутоагрессии. К ним можно отнести лизосомальные ферменты, продукты неферментного протеолиза (в том числе и белков крови: фибриногена, альбумина, тромбина) и олигопептиды, которые входят в состав пула так называемых «молекул средней массы» или вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ). Отдельные компоненты этого пула БАВ ингибируют эритропоэз и угнетают продукцию гемоглобина, тормозят глюконеогенез и синтез ДНК, оказывают цитотоксическое действие, обладая выраженными свойствами нарушать проницаемость клеточных мембран и мембранный транспорт веществ, углубляя нарушения микроциркуляции и лимфодинамики в легких с развитием их отека (Владыка А.С. и соавт., 1987).

Исходя из современного понимания генеза СЭИ при сепсисе, особого рассмотрения заслуживает возможность использования в качестве маркеров эндотоксикоза непосредственно эндотоксин и отдельные цитокины. Первые попытки оценить выраженность СЭИ по специфическим маркерам относятся к середине 60-х годов, когда была выяснена способность лизата амебоцитов

сухопутного краба *Limulus Polyphemus* образовывать гель при добавлении минимальных количеств эндотоксина [153]. По Reinold и Fine J. (1971), чувствительность этого теста, названного по реагенту ЛАЛ-тестом, допускает возможность выявлять количество эндотоксина, сопоставимое только с физическими методами лабораторного анализа, до 0,002 мг/л. Основное препятствие к широкому использованию ЛАЛ-теста – его высокая стоимость и высокая специфичность при каждом конкретном патологическом процессе. Прочие методики определения концентрации эндотоксина показали разнонаправленные результаты в определении направления развития СЭИ и исхода [92].

На целесообразность измерения концентрации эндотоксина указывает корреляция клинических проявлений с уровнем эндотоксинемии [176,186,191]. Так при менингококковой инфекции у пациентов с концентрацией LPS<25пг/мл летальных исходов не наблюдалось, 25-700пг/мл — 14%, а при концентрации > 1000пг/мл — 86%.

Однако, присутствие LPS в кровотоке у больных с сепсисом подвержено колебаниям. R.Danner et al. [121] обнаружили его только в 43% из 600 проб от 100 лиц с септическим шоком.

Оказалось, что различные микроорганизмы имеют различную плотность эндотоксина в структуре клетки, а чувствительность LAL-теста на его определение зависит от микробного штамма [97]. D.Foster et al. [135] не обнаружили корреляции концентрации LPS с летальностью и индексом тяжести АРАСНЕ-II. Кроме того доказано повышение концентрации эндотоксина в крови больных с локальным инфекционным процессом и после малотравматичных хирургических вмешательств [161].

Против использования цитокинов (TNF, IL-1, IL-6) в качестве маркеров эндотоксикоза свидетельствует нестабильность их концентрации в крови, различная последовательность «всплеска» при разной локализации очага, этиологии сепсиса, фоновых заболеваниях, необходимость сопоставления с

уровнем противовоспалительных цитокинов, возможность повышения при манипуляциях минимальной травматичности [98].

Очень трудно провести грань между нормой и патологией для лиц с сопутствующими хроническими заболеваниями, с такими как бронхиальная астма, гепатит, ИБС, диабет, ревматоидный артрит и др. при которых описано повышение уровня цитокинов [98].

Существование ключевых провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1, IL-6) в форме свободно циркулирующих субстанций и связанных с мембраной клетки, между которыми существует динамичный обмен, на который оказывает влияние значительное число факторов (гипоксия, катехоламины, глюкокортикоиды и др.) вносит дополнительные сложности в интерпретацию полученных данных [98,176].

Другой интересный маркер весьма интенсивно изучающийся в последнее время – прокальцитонин. Сейчас можно сказать, что существует достаточно солидный объем информации по данному маркеру, который показывает, что прокальцитонин в пределах многих патологических состояний обладает преимуществом перед цитокинами в плане прогноза и оценки тяжести состояния [108,137].

В практической медицине в картине микробной интоксикации существенное значение придается БОФ и если для местного очага инфекции достаточную информацию представляют α 1-антитрипсин, α 1-гликопротеин, α 2-макроглобулин [32], то при системной реакции достаточно простым методом считается определение С-реактивного белка [169].

Другим критерием прогрессирования СЭИ может быть исследование уровня фибронектина. Это нерастворимый глобулин плазмы и других тканевых жидкостей, который связывает микроорганизмы, фибрин с мембраной фагоцитов. Стабильно низкий уровень фибронектина связывают с неблагоприятным прогнозом [45].

Для определения выраженности СЭИ предложен также ряд биологических тестов, например тестирование токсичности плазмы или сыворотки крови на простейших (парамециях, тетрахименах). Несмотря на доступность, этот метод не дает достаточно определенных результатов [34, 85].

Аналогично общепринятым методом для оценки тяжести микробного СЭИ до недавнего времени считали лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), первый вариант которого был предложен отечественным хирургом Я.Я.Кальф-Калифом в 1941г [43]. Впоследствии использовали различные модификации этого индекса, но на настоящем этапе развития интенсивной терапии выяснена достаточно невысокая информативность этого метода. Это может быть связано с влиянием длительной антибиотикотерапии и использованием других лекарственных веществ.

Изучение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов также предлагается в качестве мониторинга выраженности СЭИ. Оно проводится в тесте нитросиним тетразолом (НСТ-тест) или по содержанию катионных белков, что по ряду авторов может помогать ориентироваться в эффекте лечения и получать прогностическую информацию (Ерюхин И.А. и др., 1994).

Важное значение на протяжении нескольких лет придается изучению результатов ультрафиолетовой спектрофотометрии кислотоустойчивых фракций плазмы крови на разных длинах волн.

В качестве универсального маркера многие отечественные авторы называют средне-молекулярные олигопептиды или вещества низкой и средней молекулярной массы ВНСММ (300-5000 дальтон), считая, что они отражают уровень белкового метаболизма и тесную взаимосвязь с рядом биохимических критериев СЭИ при тяжелой хирургической инфекции [8,44,45,70,77,84,86,87].

Наиболее точно фракцию ВНСММ можно выделить методом гель-хроматографии. Однако этот метод очень дорогостоящий и трудоемкий, в связи с чем не может широко использоваться.

Предложено несколько методик определения ВНСММ, наиболее известные из них по Н.И.Габриелян и соавт. (1981, 1983), методика определения ВНСММ и олигопептидов в плазме крови, на эритроцитах, моче по М.Я.Малаховой и др. (1995). Регистрация спектра в зоне ультрафиолетовой части от 238 до 310 нм позволяет произвести комплексную оценку токсичных продуктов и более 200 наименований веществ, образующихся при нормальном и нарушенном метаболизме.

Спектрограмма плазмы крови каждого человека определяет его метаболический статус и достаточно индивидуальна. Изменения характера спектрограмм характеризуют меру метаболического ответа организма на любую агрессию.

Нормальная спектрограмма плазмы крови при длинах волн 238 и 242 нм имеет нулевые значения экстинкции. Как правило, в указанном диапазоне регистрируются вещества катаболического происхождения, ксенобиотики, продукты распада клеток. В биологических жидкостях здорового человека такие вещества, если и имеются, то в незначительном количестве, т.е. ниже порога чувствительности метода. Поэтому появление высоких экстинкций при этих длинах волн всегда свидетельствует о патологических процессах в организме. Начиная с 246 нм, в норме спектрограмма имеет равномерно восходящие значения экстинкций с максимальными значениями при длине волны 282 нм (0.25-0.35 е.о.п.).

Спектрограмма эритроцитов имеет вид параболы с максимумом экстинкции при длине волны 258 нм (0.7-0.8 е.о.п.). Увеличение высоты параболы свидетельствует о возрастании количества метаболитов, сорбированных на гликокаликсе или находящихся внутри эритроцитов. Уменьшение позволяет предположить снижение гематокрита вследствие гемодилюции, увеличение проницаемости мембран эритроцитов и выхода части содержимого из клетки, нарушении гликокаликса эритроцитов, снижении в них количества макроэргических соединений и др.

Спектрограмма мочи имеет два максимума: первый при длине волны 240-244 нм, соответствующий пику содержания мочевой кислоты, креатинина и др, и второй, соответствующий максимуму основных веществ плазмы крови. В зависимости от концентрационной функции почек у здоровых лиц может различаться лишь высота кривой.

На основании характера спектрограмм плазмы крови, эритроцитов и мочи в процессе развития и прогрессирования эндотоксикоза выделяют 5 биохимических фаз эндогенной интоксикации (Малахова М.Я.). В первой начальной фазе интоксикации наблюдается увеличение высоты эритроцитарного пика при неизменной спектрограмме плазмы (компенсаторная фаза). Во второй фазе увеличивается концентрация метаболитов как в плазме, так и в эритроцитах (фаза накопления продуктов из очага агрессии). Для третьей фазы характерна стабилизация спектрограммы эритроцитов (полное насыщение) и дальнейшее увеличение высоты спектрограммы плазмы (фаза обратимой декомпенсации органов). Для четвертой фазы свойственно снижение высоты эритроцитарного пика до нормы и ниже (вероятно, вследствие изменения структуры мембраны эритроцитов) и продолжающийся рост количества оптически активных веществ в плазме (фаза несостоятельности систем гомеостаза и необратимой декомпенсации). Довольно редко удается наблюдать пятую, терминальную стадию, когда отмечается значительное повреждение мембран, сопровождающееся снижением содержания метаболитов как на эритроцитах, так и в плазме [53,54]. Также существует 3-стадийная классификация по И.Н.Коничевой, 2000 [45].

Неизменно существующий интерес к данной методике стимулирует более глубокие исследования, направленные в частности на изучение способности этого метода к прогнозу течения заболевания, определению исхода и возможности коррекции терапии.

Пристальное внимание отечественными исследователями уделяется свойствам альбумина. Одним из важнейших свойств альбумина является

связывание низкомолекулярных веществ – жирных кислот, билирубина, разнообразных метаболитов, токсинов, лекарственных веществ и транспорт их к органам детоксикации [77]. В литературе на протяжении нескольких десятков лет появляются эпизодические сведения и том, что свойства связывающих центров альбумина могут заметно изменяться при многих заболеваниях: ожогах, почечной недостаточности и сепсисе, операционных осложнениях, механической травме и др. [1,2,3,26,27,28,29,31, 59].

Регистрация таких изменений особенно удобна с помощью флуоресцирующих молекул («флуоресцентные зонды») и среди них флуоресцентный зонд К-35 (Андреева О.Л., 1996). Оказалось, что интенсивность флуоресценции зонда К-35 в плазме крови больных различными заболеваниями может снижаться в десятки раз при незначительных колебаниях общей концентрации альбумина (ОКА). Исследования таких свойств как эффективная концентрация альбумина (ЭКА) (концентрация альбумина при физиологическом рН, найденная с помощью зонда К-35) (Добрецов Г.Е., 1993), а также индекса токсичности (ИТ)=(ОКА/ЭКА-1) и реакции связывания альбумина (РСА) могут быть использованы для установления способности к прогнозу течения заболевания и исхода [26,27,29,59].

Среди других критериев СЭИ выделяют ТБФ-тест (определение уровня триптофана в безбелковом фильтрате сыворотки); кардиотоксический индекс; индекс Фишера [37] и коэффициент альбумин\фибриноген [57].

Следует отметить, определение указанных маркеров не снимало необходимости анализа водно-электролитного гомеостаза, биохимических констант, отражающих функционирование жизненно важных органов. Ни в одном из исследований в проспективном режиме не показано (или не было попыток показать), что ориентация на параметры, претендующие на роль интегральных, ускоряла принятие решения с улучшением результатов лечения или сокращала сроки пребывания на больничной койке. Кроме того, стало

очевидным влиянием на содержание ВНСММ факторов интенсивной терапии (антибиотики, плазмозаменители и др.) [54,55].

Таким образом, обсуждение в предыдущем разделе природы эндотоксикоза и методик, основанных на определении степени тяжести этого патологического процесса ставят под сомнение сам термин «эндотоксикоз». Сам термин не позволяет охватить параллельно протекающие процессы аутоагрессии и аутозащиты, тем самым подвигая нас пользоваться другими инструментами, а именно Синдром Системного Воспалительного Ответа (ССВО) или Генерализованная Воспалительная Реакция (ГВР), более удовлетворяющими уровень наших знаний на данный момент.

Столь широкий спектр взглядов на проблему ГВР и представленных методик, призванных оценить тяжесть и направление развития ГВР служит доказательством того, что далеко не все еще ясно в этом вопросе.

Очевидно, что в современной клинической практике в оценке степени тяжести и направления развития ГВР, следует прежде всего исходить из тех клиничко-лабораторных данных, которые позволяют оценить выраженность реакции системного воспаления и функциональную сохранность наиболее значимых органов и систем. [66, 95, 117, 164, 175].

О синдроме системного воспаления, по современной классификации, судят по ЧСС, ЧД, температуре тела, лейкоцитозу или величине палочкоядерного сдвига в формуле крови. При заключении о наличии органной дисфункции целесообразно опираться на параметры, обладающие наибольшей информационной значимостью. Доказано [191], что для легких таковым является коэффициент оксигенации — PaO_2/FiO_2 ; для почек — величина креатинина; печени — концентрация билирубина; оценки кровообращения — среднее артериальное давление; системы гемостаза — степень тромбоцитопении. Уровень повреждения функционального состояния ЦНС определяют с помощью шкалы Глазго.

Мониторинг указанных характеристик дает возможность понять ситуацию в целом, направленность патологических процессов, его специфику, а также эффективность лечения.

Другой подход для оценки степени тяжести ССВО существующий в настоящее время основан на использовании систем оценки тяжести состояния.

Шкалы состоят из параметров, полученных исходя из отдельных факторов риска. Факторы риска – это прогностические показатели, например, клинические характеристики и объективные результаты (естественные факторы риска, физиологические данные, лабораторные данные). Их значимость рассчитана математическим анализом или определена экспертами. Некоторые отдельные факторы риска, например органная недостаточность (дисфункция), являются важными показателями летальности. Шкалы – суммируют факторы риска, выраженные численно, предсказывают вероятность летальности от какого-либо заболевания.

Попытки создания объективных систем, позволяющих сравнивать тяжесть состояния больного при конкретном заболевании, появились достаточно давно. Например, попытки сравнить тяжесть состояния при перитоните относятся к 1920 гг. [151]. Те ранние исследования сравнивали возрастные группы, продолжительность болезни, анатомический источник перфорации, то есть использовались опытным путем выбранные клинические данные и естественные факторы риска. Одной из первых наиболее удачно задачу оценить тяжесть состояния решила V.Argar. Ее классификация степени тяжести асфиксии стала классической и получила широкое распространение. Не менее известна шкала степени комы Глазго. Polk [174] распознавал отдаленную недостаточность органа как признак интраабдоминальной инфекции. Eiseman и другие [129] был уверен, что основные данные, которые требуются для прогноза вероятности выживания это возраст, фон заболевания, органная недостаточность, продолжительность органной недостаточности и вероятность устранения источника сепсиса. В 1980, Fry [136] заключил, что

полиорганная недостаточность (MSOF) оставалась, основной причиной смерти и была связана прежде всего с инфекцией.

Возникновение ранних классификаций характерно для начального этапа развития реаниматологии и интенсивной терапии, когда были попытки оценить тяжесть конкретного патологического процесса. Однако по мере становления реаниматологии как клинической дисциплины и с расширением сети отделений реанимации и интенсивной терапии для практического здравоохранения на первый план выходит необходимость стандартизации оценки тяжести состояния критических больных. Это обусловлено, прежде всего, прогрессивно возрастающей дороговизной лечения больных в ОРИТ [189,191].

Изучение факторов, влияющих на исход лечения в ОРИТ, показало, что наиболее прогностически значимыми являются тяжесть состояния больного при поступлении, его возраст, вид заболевания и исходное состояние здоровья. Из них важнейшее значение имеет тяжесть состояния, а не сама нозологическая форма [157]. В свою очередь оценка тяжести должна быть основана на степени дисфункции органов и систем. Кроме того, необходимо, чтобы сама система количественной оценки тяжести состояния основывалась на доступных клинико-лабораторных данных, отражающих степень недостаточности витальных функций, была проста в вычислении и достаточно тесно коррелировала с прогнозом для жизни больного.

Вначале были опубликованы описательные качественные системы оценки тяжести, включающие наиболее общую характеристику состояния больного и краткое описание сущности терапии и мониторинга. Наиболее известная из них система CCS (Clinical Classification System) [155].

Затем появились количественные системы. Первой количественной системой, предназначенной исключительно для ОРИТ, явилась Therapeutic Intervention Scoring System (TISS) [119, 120]. Оценочные системы отличаются друг от друга числом, набором клинико-лабораторных признаков и их градациями. В настоящее время наибольшее распространение получили шкалы:

оценки острых физиологических и хронических расстройств здоровья APACHE-II [153] и шкала оценки органной дисфункции SOFA [185]. Шкала APACHE-II включает в себя 12 обычных физиологических параметров, возраст больного, преморбидный фон и экстренность оперативного вмешательства. Однако развитие в практическом использовании шкал идет по пути упрощения и доступности используемых параметров, поэтому все большее применение находит шкала SOFA, использующая параметры уже только 6-ти систем органов.

Таким образом, существующие на данный момент системы оценки тяжести состояния можно классифицировать по следующим группам:

1. Шкалы, оценивающие инвазивность лечения (TISS₇₆, TISS₂₈) [166,167].

2. Шкалы, основанные на анализе отклонений физиологических констант, характеризующих прежде всего органную дисфункцию (SOFA, LOD, MOD) [165].

3. Шкалы, базирующиеся на анализе отклонений физиологических параметров, учете преморбидного фона и возраста (SAPS-I, II, APACHE-II, III, PRISM, MPM) [158,159,160].

4. Шкалы, основанные на клинической симптоматике (Glasgow, Apgar) [149].

5. Шкалы, базирующиеся на оценке степени тяжести патологического процесса (MPI, PIA, шкала Ренсона, ISS, PTS) [177,188]

Обсуждая цели, для достижения которых используются системы оценки тяжести состояния, прежде всего стоит обратить внимание на вопросы которые могут решаться с помощью шкальных систем.

1.2.1 Оценка результата интенсивной терапии.

Результат интенсивной терапии может быть соотнесен со смертностью или связан с болезненностью. Стационарная смертность - объективный показатель и широко используется. Смертность в ОРИТ, стационарная

смертность или смертность в более позднем периоде (например через 6 месяцев или через 1 год после нахождения в ОРИТ) могут также быть приняты к использованию.

28-дневная летальность принята к использованию во многих рандомизированных испытаниях. В то время как нет никаких уникальных особенностей 28-дневного отрезка. Модели предсказания летальности, производя отношение наблюдаемой к ожидаемой смертности (то есть Стандартизированная смертность) для определенных случаев заболеваний, могут предоставлять полезную информацию для клиницистов, исследователей и администраторов [156,157].

1.2.2. Точность определения тяжести заболевания у пациентов в ОРИТ.

Теоретически, точное определение тяжести состояния требует определения тяжести конкретных заболеваний, а также определение функциональных резервов пациента. В дополнение к расстройству физиологических функций, понятие тяжести включает, и обратимость патофизиологических механизмов и их возможное воздействие на состояние здоровья и качество жизни пациента.

Поэтому, наиболее всесторонний подход к оценке тяжести заболевания должен включать совокупность физиологических признаков, вызванных болезнью и воздействием их на состояние здоровья. Тяжесть связана с текущим состоянием здоровья, и/или с прогнозом. Хотя состояние здоровья и прогноз не всегда связаны друг с другом. Например, пациент с субдуральной гематомой может иметь очень тяжелые расстройства здоровья, но весьма хороший прогноз при своевременном хирургическом лечении. Из-за трудностей, связанных с увязкой тяжести состояния, текущего состояния здоровья и прогноза, определение тяжести состояния имеет тенденцию сосредотачиваться исключительно на риске одного специфического результата — смерти [155,157]. Это должно учитываться, когда используются системы оценки

тяжести, так как они приравнивают тяжесть заболевания к вероятности летального исхода.

Характеристики некоторых шкал оценки тяжести состояния.

Таблица 1.1

	Время измерения	Параметры	Использованные данные при построении модели
APACHE-III Chest 1991; 100:1619	24 часа после поступления	79 диагност. Категорий 16 физиолог. Параметров возраст и др.	17440 пациентов из 40 госпиталей
MPM 0 JAMA 1993; 270:2478	При поступлении	3 физиолог. Параметра 8 параметров хрон. и остр. Заболеваний ИВЛ, возраст и др.	19124 пациентов из Канады и Европы
MPM 24 JAMA 1993; 270:2478	24 часа после поступления	5 физиолог. Параметров 4 параметра хрон. и остр. Заболеваний возраст ИВЛ и вазоактивные препараты и др.	15925 пациентов из Канады и Европы
SAPS II JAMA 1993; 270:2957	24 часа после поступления	12 физиолог. Параметров возраст тип поступления и др.	13152 пациента из Европы и Сев. Америки

В таблице 1.1, показаны некоторые из распространенных систем оценки тяжести состояния. Они были построены, посредством математической модели наиболее показательных переменных, коррелирующих со смертностью, которые были определены, после обследования исходных характеристик нескольких тысяч пациентов и их уровня летальности. Поэтому, очень важно рассмотреть, как точно эти шкальные системы могут оценивать риск смерти в различных ОРИТ или странах, в определенных группах пациентов или индивидуально.

В настоящее время доступные общие шкальные системы для прогноза исхода в ОРИТ, типа APACHE [153], SAPS [159], MPM [160], являются высоко специфичными (способными предсказать выживание в 90 %), но не очень чувствительными (менее точны в прогнозе смерти, 50-70 %).

Это обстоятельство выдвигает на первый план различие между калибровкой (как близко предсказания коррелируют с фактическим результатом в группах пациентов, вычисление стандартизированной смертности (SMR)) и дискриминацией (то есть как хорошо модель различает пациентов, с положительным или летальным исходами).

В пределах некоторых категорий заболеваний, системы оценки тяжести состояния могут обладать слабой прогнозирующей способностью. Например, у пациентов с сепсисом. Уросепсис может быть связан с намного меньшей вероятностью смертности, чем сепсис при перитоните [157,162].

В настоящее время доступные шкалы тяжести, связанные с определенными заболеваниями (Шкала Ranson, Шкала тяжести повреждений, TRISS, Шкала Сепсиса) [129, 177] имеют менее прогнозирующую способность, чем общие шкалы тяжести. Это может быть частично объяснено тем, что они не были обновлены много лет, а также тем, что оценка конкретных повреждений не учитывает в полной мере ответную реакцию организма. Шкалы тяжести специфичны для некоторых групп пациентов (например, передозировка лекарственных средств, пациенты, перенесшие сердечно-легочную

реанимацию), должны развиваться, потому что общие системы тяжести (APACHE, SAPS или MPM) не подходят в данной ситуации [157].

Обсуждая вопрос точности прогноза систем оценки тяжести состояния нужно помнить, что субъективная оценка иногда все еще необходима (например, выбор первичного диагноза при остром заболевании, подсчет шкалы комы Глазго, в том случае, когда пациент глухой, седатирован или находится на ИВЛ).

Еще одна проблема, касающаяся точности использования моделей прогноза состоит в том, что модели не приспособивали для использования в различных странах и поэтому наблюдаемая смертность может быть существенно выше или ниже чем прогнозируемая. Например, APACHE-II была слабо калибрована при использовании на японском населении [157].

Хотя использование шкал тяжести демонстрирует способность влиять на управление больными, эти решения не обязательно изменяют смертность или течение заболевания [157,162,177].

При рассмотрении точности шкальных систем, вопрос, на который мы должны стремиться ответить – это будет ли шкала обеспечивать увеличение точности оценок, сделанных врачами? Это требует одинаково строгого анализа точности клинических оценок без шкальных систем.

1.2.3. Возможности систем оценки тяжести состояния при прогнозе исхода в группах пациентов РАО и в индивидуальных случаях.

Прогноз в группах

Системы оценки тяжести предназначены для прогноза в больших группах пациентов ОРИТ общего профиля. Таким образом, шкальные системы могут быть полезны при оценке группы пациентов в ОРИТ, например, при проверке работы отделения (аудит), качества лечения и клинической оценке [157,162,134].

Прогноз в индивидуальных случаях.

Так как шкальные системы созданы для прогноза в больших группах, они должны использоваться для прогноза результата в группах пациентов. Согласно этим принципам, прогноз в индивидуальных случаях ограничен, что определяется такими параметрами прогнозирующих моделей как чувствительность и специфичность [157,162,135].

1.2.4. Использование шкал при различных нозологиях:

Исследования свойств шкал при перитоните: В настоящее время используется несколько шкальных систем при оценке тяжести состояния при перитоните. Как показывают исследования некоторые из них могут с успехом использоваться для прогнозирования результата при этой нозологии (APACHE-II, SSS, MPI (перитонеальный индекс Mannheim), PIA II (перитонеальный индекс Altona)).

В свою очередь продолжается поиск лабораторных маркеров, которые могут использоваться в качестве прогностических моделей или же повышать прогностическую способность уже существующих шкальных систем.

Шкала сепсиса Elebute и Stoner [128], которая включает количество тромбоцитов, уровень эндотоксина и АТ III хорошо коррелировала в изучении Grundmann [144] с тяжестью болезни, но не могла с достаточной точностью предсказать заключительный результат.

Другие авторы связывали [148] количество тромбоцитов ниже $0,1 \cdot 10^{12}$ в течение более чем 4 дней с риском летального исхода. Также известно, что, например, увеличенный уровень С-реактивного белка (CRP) может указывать на постоперативные септические осложнения, но прогнозирующая ценность - только 69 % [169], кроме того, острофазовый белок значимо не улучшал прогноз результата выше, чем это делала шкала сепсиса Elebute и Stoner [128].

Ни один из маркеров или медиаторов системной или местной воспалительной реакции изучаемые Schoffel [181] не имел преимуществ перед системами, упомянутыми выше. В другом крупном мультицентровом

испытании [187] принимал участие 271 пациент из 12 центров в Германии (1987/88), где их состояние было оценено с помощью шкальных систем при перитоните. Определяли данные индексов APACHE-II, MPI (Mannheim индекс перитонита) и PIA (индекс перитонита Altona). Также были исследованы дискриминационная способность, четкость (чувствительность) и надежность (специфичность). APACHE-II имела лучшее дискриминационное разделение чем другие.

Относительно надежности шкал, APACHE-II не показала существенных различий между наблюдаемыми и предсказанными случаями смертности, принимая во внимание, что MPI оценил слишком высоко риск смерти в более высоких группах рисков, и недооценил в самой низкой группе рисков. В заключении следует сказать, что APACHE-II в данном исследовании превосходила другие шкалы относительно дискриминационной способности и специфичности, но менее эффективна по чувствительности, что является общим для всех шкальных прогностических моделей.

Исследования свойств шкал при панкреонекрозе:

Первая широко распространенная система оценки тяжести панкреатита была описана и внедрена Ренсоном и соавт. [49,177]. Эта шкала включала 11 прогностических факторов, 6 из которых определялись прямо после поступления больного, другие 5 лабораторных (сывороточный кальций, мочевины мочи, падение гематокрита, дефицит оснований, артериальный рО₂ и тканевая секвестрация) и клинических факторов определялись в течение 24 часов после поступления. Шкала Ranson тем самым не могла полностью описывать первые 2 дня заболевания. Imgie с соавт. ввел так называемую модифицированную шкалу Ranson, и позже он модифицировал собственную шкалу для того, чтобы лучше определять прогноз при билиарных панкреатитах, но тем не менее модификация Imgie не позволяла определять прогноз в первые 2-е суток после поступления. Последующие исследования стали включать

использование шкалы APACHE-II в прогнозе панкреонекроза. Шкала APACHE-II является более сложной по сравнению со шкалой Imrie или Ranson для клинической практики. Было показано [49,177], что только пиковые значения шкалы APACHE-II в течение первых 3-х дней после поступления являются наиболее важными характеристиками для оценочной системы. Тем не менее, диагностическое использование шкалы APACHE-II имеет большее значение, чем все предыдущие системы.

Некоторые работы продемонстрировали, что шкала APACHE-II наиболее точно предсказывает исход и ответ на проводимое лечение [157,188]. Другим преимуществом шкалы APACHE-II является ее доступность сразу после поступления пациента.

Исследования свойств шкал при сепсисе:

Полиорганная недостаточность (ПОН) - главная причина заболеваемости и смертности у пациентов с критическими состояниями. Появившаяся в 1970-гг. концепция ПОН была связана с современными событиями в [94] интенсивной терапии. Хотя прогрессирующая инфекция может вести к ПОН [136], так бывает не всегда. Большое количество медиаторов и постоянная гипоксия ткани подразумевались в развитии ПОН. Кишечник выступал как возможный «двигатель» ПОН. Однако, наши знания относительно патофизиологии ПОН ограничены. Кроме того, развитие новых терапевтических вмешательств, способных изменять внутренний гомеостаз и тяжесть органной недостаточности побуждает к более качественному определению тяжести органной дисфункции/недостаточности. Соответственно, важно было урегулировать некоторые простые, но объективные критерии, чтобы определять степень органной дисфункции/недостаточности, что обязательно имеет место при сепсисе.

Развитие знаний по органной дисфункции/недостаточности привело к обоснованию нескольких принципов [157,184,185,186]:

1. Органная дисфункция/недостаточность – это скорее процесс, чем констатация факта. Следовательно, она должна быть замечена в развитии и не должна быть описана просто как «присутствует» или «отсутствует». Оценка должна быть представлена во временном масштабе.

2. Так как ПОН динамический процесс, следовательно важна очередность развития недостаточности/дисфункции того или иного органа. Важен ежедневный сбор данных.

3. Оценка органной дисфункции/недостаточности должна быть основана на ограниченном числе простых, но объективных переменных, которые легко и ежедневно определяются в каждом лечебном учреждении. Сбор этой информации не должен увеличивать дополнительные вмешательства кроме тех, которые обычно делаются в каждом ОРИТ. Используемые переменные должны быть по возможности независимыми от терапии, так как терапевтические программы могут изменяться в разных клиниках и даже у пациентов с одной нозологией.

До определенного времени, ни одна из существующих систем, описывающих органную недостаточность, не выполняла эти критерии, так как эти системы были основаны на категориальных определениях или описывали органную недостаточность по типу присутствует или отсутствует.

В октябре 1994 под руководством ESICM была организована встреча, с целью создания шкалы оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом (SOFA), описывающую количественно и объективно насколько возможно степень органной дисфункции/недостаточности через определенное время в группах пациентов или даже индивидуально [185].

Важно понимать, что шкала SOFA была разработана, чтобы не предсказывать исход, а описывать последовательность осложнений у больных в критических состояниях. Хотя любая оценка болезненности до некоторой степени должна быть связана со смертностью, SOFA не предназначена только

для того, чтобы описывать органную дисфункцию/недостаточность связанную со смертностью.

Таблица 1.2

Различия между обычно используемыми шкальными системами и шкалой SOFA [157].

Шкальные системы	Шкала SOFA
1. Оценивают риск летального исхода	Оценивает тяжесть заболевания
2. Цель — прогноз	Цель — описание
3. Часто используют большое количество критериев	Простая, легко расчетная
4. Не индивидуализирует, степень дисфункции/недостаточности каждого из органов.	Индивидуализирует степень дисфункции/недостаточности органов ежедневно.

Следовательно, шкала SOFA не конкурирует с существующими индексами тяжести, но дополняет их (Таблица 1.2). Индексы тяжести были разработаны прежде всего, чтобы оценить риск смерти при начальной оценке. Наиболее важно, что существующие индексы тяжести не позволяют проводить индивидуальную оценку функции каждого органа.

Так как летальность непосредственно связана со степенью органной дисфункции, очевидно, что она также должна быть связана со шкалой SOFA.

· Отношение между шкалой SOFA при поступлении в ОРИТ и летальностью изучалось у 1643 пациентов с сепсисом Европейским/Северо-Американским исследованием Систем Тяжести (ENAS). Была показана увеличивающаяся летальность с увеличением балла по SOFA для каждого органа. Также была показана хорошая прогнозирующая способность по сравнению с другими шкалами.

Существуют другие подобные шкалы по оценке органной дисфункции/недостаточности: «Шкала полиорганной дисфункции» созданная J. Marshall. [165], «Брюссельская Шкала», которая была создана G.Bernard [95].

Главное различие между этими тремя шкалами в определении сердечно-сосудистой дисфункции/недостаточности. «Шкала полиорганной дисфункции», основана на сложном вычислении давления посредством определения частоты сердечных сокращений, правопредсердного (центрального венозного) давления и среднего артериального давления. В «Брюссельской Шкале» определение дисфункции сердечно-сосудистой системы основано на гипотензии и ацидемии, но ацидемия может быть вызвана факторами отличными от сердечно-сосудистой недостаточности. В шкале SOFA, сердечно-сосудистая недостаточность основана на степени адренергической поддержки. Хотя тип адренергической поддержки может отличаться в разных клиниках, но диапазон поддержки достаточно широк, чтобы избежать воздействия местных протоколов в этой оценке.

Неврологическая оценка осложняется частым использованием седативных средств у больных с критическими состояниями.

Хотя Шкала Комы Глазго (Jennett & Teasdale, 1974) [157], которая используется в SOFA является наиболее полезной в этой оценке, все же не ясно, должен использоваться фактический или принятый (в отсутствии наркотиков, седативных препаратов, миорелаксантов) неврологический статус, поэтому было решено включить оба, по крайней мере первоначально.

Шкала SOFA создавалась исходно для оценки тяжести состояния у больных с сепсисом, но как показывают клинические исследования она с успехом может использоваться и у других категорий больных [165, 163, 164]

Определение органной дисфункции/недостаточности остается трудной задачей, но представляется, что более широкое внедрение шкалы SOFA является одним из важных подходов в оценке тяжести состояния больных с критическими состояниями.

1.3. Оценка качества жизни у пациентов в отдаленном периоде.

Определение отдаленного прогноза, качества проведенной интенсивной терапии укладываются в новое направление исследований – оценка качества жизни.

Интерес к проблеме качества жизни людей, страдающих каким-либо заболеванием, возник в середине прошлого века, когда при обследовании населения Ирландии и Австралии во время голода 1851-1891гг. изучали не только распространение болезней, но и их влияние на профессиональную деятельность [171].

Термин качество жизни был впервые введен Pigou в 1920г. в книге о экономике и благосостоянии. Он обсуждал правительственную поддержку для бедных классов общества и его воздействие на их жизнь [61].

Следует отметить, что до недавнего времени основное внимание уделялось «количеству жизни» (продолжительность, переживаемость). При этом упускалось, что для конкретного пациента гораздо более значимым является улучшение самочувствия и повышение удовлетворенности жизнью в психозомоциональном и социальном аспектах. [61, 138,140].

Исследовательская группа ВОЗ предложила рассматривать вопросы эффективности и качества медицинской помощи с учетом трех основных критериев: адекватности, экономичности и научно-технического уровня. При этом под адекватностью медицинской помощи следует понимать необходимость достижения приемлемого для больного уровня качества жизни. [19,62,111,112,113,114]. В связи с этим качество жизни исследователи определяют как степень удовлетворения человека своим физическим, психическим и социальным состоянием. [19,62,68,122,124,130].

Преимущественно в зарубежной литературе представлен значительный спектр работ, посвященный изучению различных медицинских аспектов проблемы качества жизни [102,104,105,114, 125].

Анализируя данные можно выделить следующие перспективные направления:

1. определение качества жизни как критерия долговременной выживаемости.
2. определение качества жизни для оценки эффективности различных методов лечения.
3. использование индекса качества жизни для определения исходного состояния больного и показаний к тому или иному методу лечения.

В процессе исследований, по мнению многих авторов, следует особое внимание уделять 3-м основным компонентам качества жизни:

1. Восприятие больным своего здоровья, степени удовлетворенности жизнью.
2. Функциональная способность, т.е. социальная и эмоциональная функции больного, экономическая обеспеченность.
3. Симптомы заболевания, являющиеся следствием основного страдания, которые способны изменяться в результате медикаментозной терапии и (или) хирургического вмешательства.

В специальной литературе представлено большое количество методик оценки качества жизни, которые можно разделить на 2-е группы: общие и частные.

Общие методики используют для изучения всех компонентов качества жизни в целом. С помощью частных оценивают какой-либо один компонент качества жизни или обследуют пациентов с определенным заболеванием.

Наиболее часто используемые общие методики – анкеты: Nottingham Health Profil (NHP) [139, 151], Quality of Well-Being Scale (QWBS) [107, 110], Euro Qol [103, 125, 130], SF-36. SF-12 [102] и др.

Частные методики: оценка преимущественно физической активности [107,115] – Specific Activity Scale (SAS), боли – Melzack Pain Scale (MPS).

Таким образом, сейчас появился инструмент, с помощью которого мы можем оценить отдаленные последствия лечения пациента, эффективность методов лечения, а также определить направление развития, по которому должна развиваться наша терапия.

Представленные два подхода к оценке тяжести состояния при ССВО ставят перед нами новые задачи. Которому из этих подходов отдавать предпочтение? Как обсуждалось выше, каждый из этих подходов имеет свои недостатки. Результат интенсивной терапии должен включать не только уровень летальности, но и такие параметры как инвалидизация и качество жизни; эти факторы реализуются в составе специальных шкал оценки качества жизни.

Совершенно очевидно, что значение шкальных систем впервые 24ч ограничено по отношению к конкретному пациенту, поэтому использование шкальных систем в динамике повышает их чувствительность и информационную ценность.

Если шкалы оценки тяжести состояния по праву могут считаться «золотым стандартом» в этом вопросе, то ряд тестов и параметров, характеризующих степень тяжести ССВО и его направление, требуют дополнительного исследования в плане сравнения своих прогнозирующих свойств со шкалами и принятия окончательного решения о целесообразности их использования в клинической практике. На принятие решения о целесообразности использования той или иной методики должно оказывать влияние не только способность конкретной методики к решению поставленной задачи, но и учет такого важного параметра как «стоимость-эффективность» (т.е. затраты персонала, стоимость реактивов, аппаратуры и т.д.). Возможно, тогда мы уйдем от полипрагмазии и будем пользоваться методиками, польза и эффективность которых доказана.

Резюме.

На протяжении последних десятилетий прогресс в развитии медицины и, прежде всего интенсивной терапии, поставил перед клиницистами новые вопросы, касающиеся точности прогноза, направления развития заболевания, сравнительной эффективности разных методов лечения и др.

Вместе с тем, предлагаются разнообразные способы решения поставленных задач, в виде биохимических маркеров и интегральных систем оценки тяжести состояния. Зарубежные авторы в подавляющем количестве публикаций пользуются шкальными системами, хотя не оставляют попыток поиска и биохимических маркеров, это связано с ограниченными возможностями систем оценки тяжести состояния.

С другой стороны, отечественные исследователи широко используют для этих целей такие биохимические маркеры, как ВНСММ, некоторые параметры альбумина. Отсутствуют аргументированные сравнительные исследования, направленные на изучение информационной ценности таких биохимических маркеров и интегральных систем оценки тяжести состояния.

Таким образом, отсутствие четкой, аргументированной рациональной программы диагностики, позволяющей наилучшим образом оценить тяжесть и динамику гомеостатических расстройств у больных с тяжелым сепсисом, определяет актуальность предпринятого исследования.

Глава 2. Общая характеристика больных и методов исследования.

2.1. Общая клиническая характеристика групп больных.

Работа основана на изучении результатов ретроспективного и проспективного исследований в ходе интенсивной терапии и анализа течения патологического процесса 105 больных с сепсисом, у которых течение заболевания осложнилось развитием синдромов органной (системной) дисфункции.

Диагноз ССВО устанавливался на основании критериев ACCP/SCCM [100].

Для включения больных в разработку мы ориентировались на одновременное присутствие инфекционно-воспалительного очага, симптомов системного ответа на инфект, клинико-лабораторных проявлений органной дисфункции.

О присутствии синдрома системного воспалительного ответа судили по наличию двух или более из следующих признаков: центральная температура тела $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$, тахикардия более 90 в минуту, тахипное выше 20 в минуту или $\text{PaO}_2 < 32$ мм.рт.ст., лейкоцитоз – более $12 \cdot 10^9/\text{л}$ или лейкопения – менее $4 \cdot 10^9/\text{л}$ или незрелые формы $> 10\%$.

О наличии органной дисфункции заключали по следующим клинико-лабораторным признакам (Классификация R.Vone et al. испр. и доп.) [66]; для диагностики достаточно одного из перечисленных критериев:

1. Дисфункция в системе гемостаза (коагулопатия потребления)

- Продукты деградации фибриногена $> 1/40$; д-димеры > 2 ;
- ПТИ $< 70\%$, тромбоцитов $< 150 \cdot 10^9/\text{л}$, фибриногена < 2 г/л.

2. Повреждение газообменной функции лёгких

- $\text{PaO}_2 < 71$ мм рт. ст. (искл. лиц с хроническими заболеваниями лёгких);
- Билатеральные легочные инфильтраты на рентгенограмме;
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$;

- Необходимость ИВЛ с ПДКВ >5 см вод.ст.;

3. Почечная дисфункция

- креатинин крови >0,176 ммоль/л;

- натрий мочи <40 ммоль/л;

- темп диуреза <30 мл/час.

4. Печеночная дисфункция

-Билирубин крови >34 мкмоль/л;

-Увеличение АСТ, АЛТ или щелочной фосфатазы в два раза и более от нормы

5. Дисфункция ЦНС:

- менее 15 баллов по шкале Глазго

6. Гастро-интестинальная недостаточность

- кровотечение из острых язв («стресс-язвы») желудка

- илеус длительностью более 3-х суток

- диарея (жидкий стул более 4-х раз в сутки)

Среди наблюдавшихся нами больных мужчины составили – 53,7%, женщины – 46,3%.

Все пациенты распределялись по возрасту следующим образом (таблица 2.1.)

Таблица 2.1

Распределение больных по возрасту

	Возраст от 18 до 30 лет	Возраст от 31 до 50 лет	Возраст от 51 до 60 лет	Возраст свыше 60 лет
Количество больных	32	25	34	14
%	30,5	23,8	32,4	13,3

Таблица 2.2

Распределение больных по локализации инфекционного очага

Локализация	n, %
Органы брюшной полости	92 (87,6%)
Средостение	2 (1,9%)
Почки	5 (4,8%)
Матка	6 (5,7%)

Все больные находились на лечении в поливалентной реанимации Городской Клинической Больницы Скорой Медицинской Помощи им.Мартынова Ю.Л. г.Екатеринбург, куда они поступали после выполненной операции из отделений неотложной хирургии, неотложной гинекологии и урологии, отделении ЛОР-болезней и из отделения неотложной терапии со следующей локализацией инфекционного очага, таблица 2.2.

В таблицах 2.3-2.5 отражена частота встречаемости синдромов органной дисфункции (Классификация R.Vone et al. испр. и доп.) [66] в наблюдаемой группе в целом и соответственно группах выживших и умерших пациентов. В целом наиболее часто встречались синдромы острого повреждения легких, энцефалопатии, шоковый синдром, синдром почечной дисфункции в порядке снижения частоты наблюдений. В группе выживших лидировали синдром острого повреждения легких, энцефалопатии, синдром почечной дисфункции. В группе умерших - синдромы острого повреждения легких, энцефалопатии и шоковый синдром.

Таблица 2.3

Частота встречаемости синдромов органной дисфункции в наблюдаемой группе

Синдром	Количество больных (n=105)
Синдром острого повреждения легких	73 (69,5%)
Шоковый синдром	56 (53,3%)
Синдром энцефалопатии	63 (60,0%)
Синдром почечной дисфункции	51 (48,6%)

Продолжение Таблица 2.3

Синдром печеночной дисфункции	22 (21,0%)
Синдром недостаточности желудочно-кишечного тракта	18 (17,1%)
ДВС-синдром (коагулопатия потребления)	9 (8,6%)

Таблица 2.4

Частота встречаемости синдромов органной дисфункции среди выживших
пациентов

Синдром	Количество больных n=65
Синдром острого повреждения легких	34 (52,3%)
Шоковый синдром	20 (30,7%)
Синдром энцефалопатии	26 (40,0%)
Синдром почечной дисфункции	22 (33,8%)
Синдром печеночной дисфункции	12 (18,5%)
Синдром недостаточности желудочно-кишечного тракта	8 (12,3%)
ДВС-синдром (коагулопатия потребления)	4 (6,1%)

Таблица 2.5

Частота встречаемости синдромов органной дисфункции среди умерших
пациентов

Синдром	Количество больных n=40
Синдром острого повреждения легких	39 (97,5%)
Шоковый синдром	36 (90,0%)
Синдром энцефалопатии	38 (95,0%)

Продолжение Таблица 2.5

Синдром почечной дисфункции	29 (72,5%)
Синдром печеночной дисфункции	10 (25,0%)
Синдром недостаточности желудочно-кишечного тракта	10 (25,0%)
ДВС-синдром (коагулопатия потребления)	5 (12,5%)

Также мы оценили органную недостаточность в целом и ее структуру по шкале SOFA, которая позволяет присвоить балльную оценку каждой системе в отдельности таблицы 2.6-2.7.

Таблица 2.6.

Структура органной дисфункции по шкале SOFA.

Параметр	Умершие n=40	Выжившие n=65
Общий балл по SOFA	7,8±0,44*	3,6±0,30
Сердечно-сосудистая система (балл)	1,92±0,28*	0,75±0,17
Дыхательная	2,32±0,16*	1,03±0,16
ЦНС	1,44±0,20*	0,48±0,16
Почечная	1,76±0,26*	0,66±0,19
Печеночная	0,52±0,15	0,57±0,13
Система гемостаза	0,22±0,06	0,21±0,04

* - достоверная разница с группой умерших

Таблица 2.7

Летальность в зависимости от количества
поврежденных систем по SOFA

Количество систем	2	3	4	5	6
Летальность %	7,69 4/52	53,8 14/26	75,0 12/16	87,5 7/8	100 3/3

Можно заметить, что кроме достоверных различий по общему баллу SOFA подобная картина отмечается и по отдельным системам (сердечно-сосудистой, дыхательной, ЦНС, почечной). Это позволяет дифференцировать больных по степени тяжести дисфункции каждой из этих четырех систем. Не мало важно и то, что мы наблюдаем достаточно четкую взаимосвязь между количеством дисфункциональных систем и летальностью (таблица 2.7).

Следующим шагом, который подчеркнул особенность шкалы SOFA в оценке органной дисфункции, стало исследование взаимосвязи уровня летальности с количеством баллов по каждой из систем (рис.2.1-2.6).

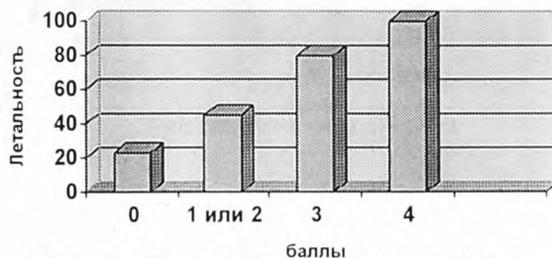


Рис. 2.1. Сердечно-сосудистая система

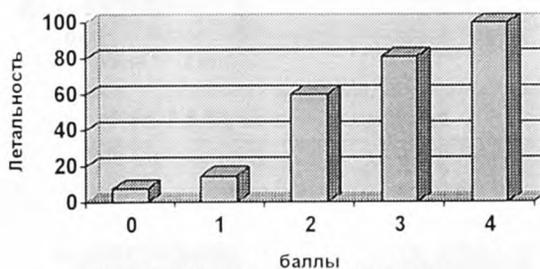


Рис. 2.2 Дыхательная система

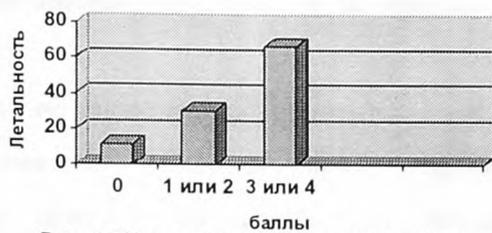


Рис. 2.3 Центральная нервная система

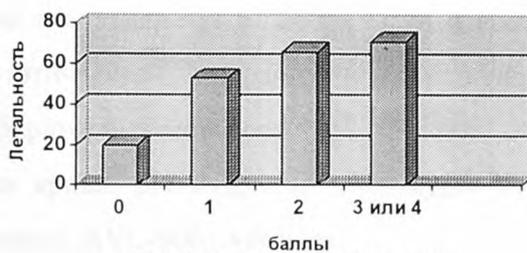


Рис. 2.4. Почечная система

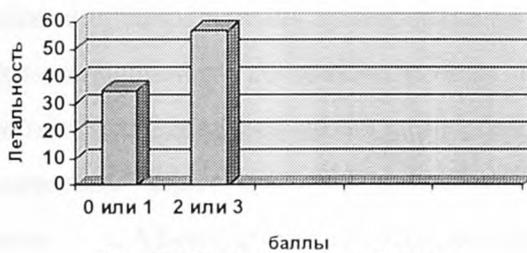


Рис. 2.5 Печеночная система

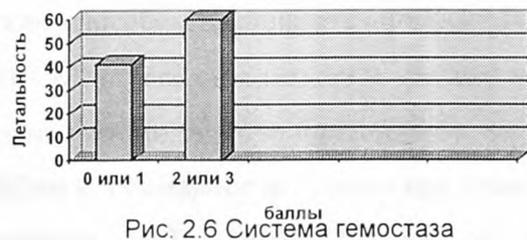


Рис. 2.6 Система гемостаза

Таким образом, анализ взаимосвязи выраженности степени органной дисфункции и уровня летальности, который позволяет делать шкала SOFA,

указывает на достаточную степень информативности по четырем основным системам: сердечно-сосудистой, дыхательной, центральной-нервной, почечной, рис.2.1.-2.6.

В исследование не включались пациенты с терминальной стадией хронического заболевания, нерадикально прооперированные или неоперированные по поводу онкологического заболевания, больные с хронической печеночной, почечной недостаточностью.

2.2. Краткая характеристика методов исследования.

Для разрешения поставленных в работе задач и контроля за состоянием основных гомеостатических параметров использовался комплекс инструментально-лабораторных методов.

Газовый состав крови, рН и другие параметры КОС определялись на аппаратах ABL-3 (Дания), AVL-900 (Австрия).

Количество тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов и гематокрит определялось автоматическим способом на аппарате Digicell (Швейцария) с графическим отображением распределения эритроцитов по объему.

Для оценки функционального состояния печени и почек, степени и динамики их дисфункции исследовалось количество общего белка сыворотки крови рефрактометрическим способом, концентрацию билирубина крови, клеточных ферментов: АсАТ-аспартат-аминотрансферазы, АлАТ-аланин-аминотрансферазы спектрофотометрическим методом. Мочевина крови определялась с помощью реакции с диацетилмонооксимом в кислой среде фотокалометрическим способом на аппарате «ФЕК-1-М»

Определение ВНСММ (вещества низкой и средней молекулярной массы) в плазме крови, на эритроцитах, в моче проводилось на разных длинах волн (238, 242, 258, 280, 300нм и суммарное значение) при спектрофотометрическом измерении по Малаховой М.Я. (1989) [20, 53, 54, 55] в лаборатории иммунологии и эндогенной интоксикации кафедры хирургических болезней №1 УрГМА. Суть методики заключается в осаждении крупномолекулярных

частиц плазмы крови и эритроцитов раствором трихлоруксусной кислоты (ТХУ) 150 г/л и регистрации спектральной характеристики водного раствора супернатанта в зоне длин волн от 238 до 310 нм. Для определения находящихся в и на эритроцитах ВНСММ эритроцитную массу доводили до исходного объема крови изотоническим раствором натрия хлорида, перемешивали, отбирали 1 мл и производили осаждение ТХУ в концентрации 150 г/л, как и при исследовании плазмы крови. Через 5 мин центрифугировали при 3000 об/мин в течение 30 мин. Супернатант разводили дистиллированной водой в соотношении 1:9 и фотометрировали против контроля на спектрофотометре СФ-26.

Определение параметров альбумина (эффективная (ЭКА) и общая концентрация альбумина (ОКА)) проводили посредством метода флуоресцирующих зондов К-35 [3, 29] на базе ЦНИЛ УГМА. Измерения интенсивности флуоресценции проводили на флуоресцентном анализаторе АКЛ-01 с помощью набора реактивов «Зонд-альбумин». Флуоресценцию возбуждали через светофильтр (440 ± 20 нм) и регистрировали в полосе 550 ± 20 нм. Приведенные интенсивности флуоресценции выражены в г/л альбумина, поскольку при измерении анализатор был калиброван с помощью флуоресцентных имитаторов состава сыворотки ГСО 6196-91. Связывающую способность альбумина (ССА) или реакцию связывания альбумина (РСА) определяли: $(ЭКА/ОКА) \cdot 100\%$, индекс токсичности: $ИТ = (ОКА/ЭКА) - 1$.

Функциональное состояние центральной нервной системы оценивалось по шкале Глазго.

Практически у всех больных выполнялись бактериологические исследования. Режим бактериологического мониторинга включал в себя ежедневные исследования гемокультуры, мочи, раневого экссудата в период интенсивной терапии, а также раневого и перитонеального экссудата в период проведения хирургической санации. Определение антибактериальной чувствительности грам-положительных и грам-негативных аэробов осуществляли

методом диффузии в агаре Мюллер-Хинтона с использованием стандартных дисков.

С целью определения интегральной количественной оценки тяжести состояния при поступлении и процессе интенсивной терапии больных с полиорганной недостаточностью септического генеза применяли шкалы APACHE-II, учитывающую комплекс физиологических параметров, возраст, сопутствующую патологию и шкалу SOFA. Определение уровня качества жизни проводили с помощью оригинальной шкалы QOL-1 (Quality Of Life - 1), созданную на основе двух систем оценки качества жизни: CARE (Comprehensive Assessment and Referral Evaluation) Marsha Fretwell [134] и SF-12 (Physical and Mental Health Summary Scales) John E. Ware. Jr, 1992 [102].

Таблица 2.8

Шкала оценки качества жизни (QOL-1)

Вопросы	1	2	3	4	5	6
1. Оценка состояния здоровья самим пациентом	Лучшее	очень хорошее	Хорошее	плохое	очень плохое	
2. Присутствие боли	Нет	нестоящая, не требующая анальгетиков	Нестоящая, требующая анальгетиков	постоянная, контролируемая анальгетиками	боль создаст ограничение дневной двигательной активности	постоянная неконтролируемая
3. Количество медикаментов	Нет	1-2	3-4	5-6	3-6 с противоположными влияниями	>6
4. Познавательная деятельность (умственная) (последние 4 недели)	Без нарушения	слабое снижение памяти	Умеренное	сильное	острые нарушения ментального статуса, галлюцинации	без сознания
5. Эмоции (последние 4 недели)	Без нарушения	симптомы смены настроения	Симптомы беспокойства	симптомы депрессии	Сонливость, нарушение аппетита или слабость	психоз, галлюцинации

Продолжение Таблица 2.8

6. Двигательная активность	<без нарушения активной деятельности	без нарушения передвижения на машине или в общественном транспорте	Посещает поликлинику по соседству, пешком или с тростью	передвигается только по дому пешком или с тростью	<нуждается в помощи 1 человека	нуждается в помощи 2х человек
7. Как физическое здоровье или эмоциональные проблемы влияли на социальную активность (визиты к друзьям, родственникам) (в течение последних 4-х недель)	<не влияли	очень редко	Иногда	большинство времени	Постоянно	
8. Самообслуживание	Полнос	нуждается в помощи при приготовлении пищи	Нуждается в помощи при мытье	при одевании	При посещении туалета	при приеме пищи
Уровень качества жизни	1. Высшая оценка	2	3	4	5	6. Низшая оценка

Основной принцип, по которому была создана шкала QOL-1 – это доступность и реальность вопросов, составляющих шкалу, таблица 2.8.

Для определения информационной ценности шкал, характеризующих тяжесть состояния пациентов использовали метод ROC-анализа (Receiving Operating Characteristics), учитывая истинно- и ложноположительные результаты и вычисляя зону под ROC-кривыми [146, 147, 192].

Метод ROC-анализа позволяет наиболее полно и достоверно оценить качество используемых шкал и исследуемых лабораторных данных.

Исходными данными являются значения оценок по выбранной шкале и исход (положительный или отрицательный).

Метод заключается в вычислении специальных показателей чувствительности и специфичности. Для этого вводится пороговое значение балла. Строится гипотеза, что при значении балла больше порогового, исход отрицательный, а меньше порогового – положительный. Далее гипотеза проверяется при всех возможных пороговых значениях (от 0 до максимального) для данной группы. Всю выборку разбивают на 4 группы:

A – истинноположительная группа

(прогноз положительного исхода подтвердился)

B – ложноположительная группа

(прогноз положительного исхода не подтвердился)

C – ложноотрицательная группа

(прогноз отрицательного исхода не подтвердился)

D – истинноотрицательная группа

(прогноз отрицательного исхода подтвердился)

Чувствительность вычисляется по формуле

$$\text{Sensitivity} = A/(A+B)$$

$$\text{Specificity} = D/(C+D)$$

При проверке гипотезы находится такое значение балла, при котором сумма B+C минимальна. Это пороговое значение следует использовать уже при прогнозе исхода на основе полученного балла.

Зависимость чувствительности от специфичности оценивает качество шкалы в целом: чувствительность характеризует отношение достоверных положительных прогнозов к общему числу положительных прогнозов, а специфичность – отношение достоверных отрицательных прогнозов к общему числу отрицательных прогнозов. В случае идеальной шкалы специфичность и

чувствительность будут равны единице. Построив на графике кривую зависимости чувствительности от специфичности (ROC-кривую), можно ввести специальное понятие площадь под ROC-кривой. Она будет больше, если значения чувствительности и специфичности будут максимальны на некотором интервале пороговых значений. В идеальном случае площадь равна 1, т.е. значения чувствительности и специфичности стремятся к единице, а значит, суммарная ошибка прогнозов стремится к нулю. Если площадь под ROC-кривой равна 0,5, то прогностическая система не может разделять исходы на положительные и отрицательные.

Таким образом, площадь под ROC-кривой – это интегральный показатель, характеризующий качество шкалы в целом (то есть насколько значения баллов при положительном и отрицательном исходе удалены друг от друга).

2.3. Методы интенсивной терапии.

У всех 105 пациентов имелся гнойно-воспалительный очаг той или иной локализации, требовавший выполнения оперативной санации. Своевременная и полноценная хирургическая коррекция закладывает основу для эффективности интенсивной терапии. В плане хирургической тактики придерживались следующих принципов: хирургическая обработка гнойных очагов с иссечением всех нежизнеспособных тканей и вскрытием затеков, создание активного дренирования раны либо ее длительное проточное промывание, быстрое закрытие раневой поверхности с помощью наложения швов или кожной пластики. У больных с разлитым перитонитом хирургическое лечение проводилось по методу программируемых санационных релапаротомий, разработанному и внедренному в клиническую практику на кафедре госпитальной хирургии №1 Уральской государственной медицинской академии.

После выполненной операции интенсивный этап лечения включал:

1. Оптимизацию кислородного транспорта посредством респираторной поддержки (оксигенотерапия, ИВЛ), нормализацию сердечного выброса, сосудистого тонуса, периферического кровообращения. Признаки острой дыхательной недостаточности имелись у 73 больных, которым потребовалось проведение искусственной вентиляции легких длительностью от 24 часов до 32 суток. Для осуществления ИВЛ использовали респираторы: «РО-6», «ФАЗА-9», «Infrasonic», «Puritan Companion». Всем больным, находящимся на ИВЛ более 3-х суток выполнялись диагностические или лечебные бронхоскопии. Для проведения длительной вентиляции легких 12 больным потребовалось наложение трахеостомы в сроки от 2 до 7 суток. Адаптировать больного к респиратору, прежде всего, стремились за счет подбора режимов вентиляции. Контроль за уровнем артериальной сатурации гемоглобина осуществлялся с помощью пульсоксиметрии («Тритон», «Nellcor») или инвазивной оценки. У пациентов проводился неинвазивный мониторинг уровней артериального давления, сатурации, частоты дыхания и сердечных сокращений, электрокардиография с помощью прикроватного монитора «Nellcor». Использовались относительно невысокие концентрации кислорода в воздушно-кислородной смеси (FiO_2 до 0,5), достигая приемлемых значений парциального напряжения кислорода ($PaO_2 > 70$ мм.рт.ст.) повышением ПДКВ.
2. Рациональную антибиотикотерапию, которая строилась на принципах начала лечения с момента поступления в отделение реанимации, комбинированного назначения антибиотиков в максимальных дозировках. Препарат выбирался с учетом основного патологического очага. Схема менялась в зависимости от бактериологических данных.
3. Нормализацию сердечного выброса, которую осуществляли посредством адекватной инфузионной программы. При необходимости включались средства инотропной поддержки (допмин, добутрекс, адреналин). Скорость

инфузии катехоламинов и вариант их сочетания определялись, исходя из конкретной гемодинамической ситуации. Доступ для длительной инфузионной терапии осуществляли посредством катетеризации центральных вен.

4. Нутритивную поддержку, которую получали все больные. Схему нутритивной поддержки корректировали с учетом тяжести гиперкатаболической реакции, особенностью операции, клиники. Придерживались комбинированного варианта питания (энтеральный+парентаральный).
5. 10 больным с ОПН проводился гемодиализ.

Результаты клинических и биохимических исследований обрабатывались с помощью специализированного пакета программ «SPSS v.8.0», «MedCalc» [182].

Во всех группах для каждого исследуемого показателя определяли среднее значение параметра со стандартным отклонением, среднее квадратичное отклонение, ошибку среднего, достоверность различия между двумя средними по Манну-Уитни. Разницу в структуре исходных данных определяли по критерию χ^2 Пирсона. Для расчета корреляционных коэффициентов и доверительных интервалов для них использовали Z-преобразование Фишера. Статистические и функциональные зависимости изучали методом корреляционного (по Пирсону) и регрессионного анализа с использованием общепринятых методик. Достоверность изменений средних величин признавалась при вероятности ошибки p меньшей или равной 0,05.

Глава 3.

Сравнительный анализ информационной ценности шкал APACHE-II, SOFA, веществ низкой и средней молекулярной массы в оценке течения системного воспаления и прогноза у пациентов с сепсисом.

Нами проведено исследование содержания веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме, на эритроцитах и в моче у 50 больных с тяжелым сепсисом, имеющих помимо инфекционного очага и синдрома системного воспалительного ответа органную дисфункцию по одной и более системам.

Исследование проводилось на 1, 3 и 5 сутки от поступления в ОРИТ. Параллельно выполнялась интегральная оценка тяжести состояния и органной дисфункции по шкалам APACHE-II и SOFA. Динамика изменения тяжести состояния по этим оценочным системам приведена в таблице 3.1.

Таблица 3.1

Динамика индексов тяжести состояния пациентов с сепсисом и органной дисфункцией на 1, 3 и 5 сутки (M±σ)

Параметры	Выжившие (n=32)	Умершие (n=18)	p
Возраст	59,27±5,3	58,37±6,7	
APACHE-II 1-е сутки	7,44±2,05	15,30±2,40*	<0,05
APACHE-II 3-и сутки	9,52±2,43	19,10±3,28	<0,05
APACHE-II 5-е сутки	8,93±2,74	22±2,26*	<0,05
SOFA 1-е сутки	3,04±0,99	7,57±1,11*	<0,05
SOFA 3-и сутки	3,17±1,06	9,17±0,5	<0,05
SOFA 5-е сутки	2,7±0,96	11,66±1,15*	<0,05

* — статистически значимая разница между 1 и 5-ми сутками.

Из таблицы 3.1 видно, что по обеим шкалам индексы тяжести состояния между выжившими и умершими пациентами достоверно отличались на всех этапах наблюдения.

Между тем, в группе выживших не обнаружено достоверного различия в тяжести состояния по обеим шкалам на протяжении всех пяти суток, несмотря на позитивную динамику по целому ряду клинико-лабораторных параметров (уменьшение тахикардии, одышки, палочкоядерного сдвига, активизация и восстановление возможности самостоятельного энтерального питания и др.), что в целом могло быть определено как регресс синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). В то же время, у погибших больных с персистенцией и прогрессированием синдрома СВО отмечалась статистически значимая разница в индексах тяжести по обеим шкалам на пятые сутки терапии. Увеличение балла по АРАСНЕ-II отмечалось за счет нарастания тахикардии, температуры тела, палочкоядерного сдвига, повышения уровня креатинина и степени расстройств сознания.

Таблица 3.2

Содержание ВНСММ на разных длинах волн в плазме крови на 1 сутки поступления в ОРИТ ($M \pm \sigma$).

Параметр	Выжившие (n=32)	Умершие (n=18)	p
ВНСММ 242 нм	0,17±0,12	0,23±0,15	>0,05
ВНСММ 258 нм	0,35±0,11	0,4±0,24	>0,05
ВНСММ 280 нм	0,24±0,21	0,4±0,19	>0,05
ВНСММ 300 нм	0,33±0,29	0,31±0,27	>0,05
ВНСММ общ.	1,09±0,29	1,35±0,75	>0,05

Таблица 3.3

Содержание ВНСММ на разных длинах волн в плазме крови на 3 сутки от поступления в ОРИТ ($M \pm \sigma$).

Параметр	Выжившие (n=32)	Умершие (n=18)	p
ВНСММ 242 нм	0,27±0,11	0,73±0,45	>0,05

Продолжение Таблица 3.3

ВНСММ 258 нм	0,25±0,12	0,72±0,37	>0,05
ВНСММ 280 нм	0,38±0,17	0,51±0,29	>0,05
ВНСММ 300 нм	0,16±0,14	0,61±0,37	>0,05
ВНСММ общ.	1,19±0,49	2,57±0,92	>0,05

Таблица 3.4

Содержание ВНСММ на разных длинах волн в плазме крови на 5 сутки от поступления в ОРИТ ($M \pm \sigma$).

Параметр	Выжившие (n=32)	Умершие (n=18)	p
ВНСММ 242 нм	0,19±0,13	0,63±0,35	>0,05
ВНСММ 258 нм	0,31±0,12	0,71±0,33	>0,05
ВНСММ 280 нм	0,29±0,23	0,61±0,29	>0,05
ВНСММ 300 нм	0,38±0,29	0,72±0,37	>0,05
ВНСММ общ.	1,17±0,27	2,67±0,91	<0,05

В таблицах 3.2-3.4. отражены изменения ВНСММ в плазме крови на 1, 3 и 5 сутки от поступления в ОРИТ.

Из представленного материала видно: в отличие от балльных измерительных систем не выявлено статистически достоверной динамики изменения концентрации ВНСММ в плазме как в группах выживших, так и умерших больных на всех этапах наблюдения. В частности, по концентрации ВНСММ в плазме крови в группе умерших наблюдалась лишь тенденция увеличения этого показателя, но изменения не были достоверными ввиду большого разброса данных, что можно объяснить заметными индивидуальными различиями данного показателя у конкретных пациентов. На данное обстоятельство указывало среднее квадратическое отклонение, значения которого варьировали от 0,29 до 0,95 при крайне небольших значениях среднеарифметических величин – 0,63-2,67.

Принимая во внимание, что гибель пациентов с сепсисом наступала на фоне нарастания тяжести синдрома полиорганной дисфункции, можно констатировать, что динамика содержания ВНСММ в плазме крови на

отдельных длинах волн не отражала ни усиление генерализованной воспалительной реакции, ни её регресс. Статистически значимое различие регистрировалось между этими группами лишь на 5 сутки и только по общей концентрации ВНСММ в плазме крови.

По-видимому, на содержание ВНСММ в плазме крови оказывает влияние значительное число факторов: гетерогенность метаболического ответа при сепсисе, степень тяжести и характер органных нарушений, особенности используемых фармакологических и инфузионных средств.

В дальнейшем нами сопоставлено содержание ВНСММ на эритроцитах, измеренных на следующих длинах волн: 242нм, 258нм, 280нм, 300нм, а также их суммарное количество (табл.3.5- 3.8).

Таблица 3.5

Содержание ВНСММ при разных длинах волн на эритроцитах на 1 сутки поступления в ОРИТ ($M \pm \sigma$).

Параметр	Выжившие (n=32)	Умершие (n=18)	p
ВНСММ 242 нм	0,22±0,08	0,25±0,07	>0.05
ВНСММ 258 нм	0,89±0,11	1,28±0,39	>0.05
ВНСММ 280 нм	0,36±0,21	0,41±0,17	>0.05
ВНСММ 300 нм	0,11±0,08	0,19±0,14	>0.05
ВНСММ общ.	1,54±0,29	2,59±0,31	<0.05

Таблица 3.6

Содержание ВНСММ при разных длинах волн на эритроцитах на 3 сутки от поступления в ОРИТ ($M \pm \sigma$).

Параметр	Выжившие (n=32)	Умершие (n=18)	p
ВНСММ 242 нм	0,22±0,11	0,31±0,15	>0.05
ВНСММ 258 нм	0,81±0,23	1,40±0,37	>0.05
ВНСММ 280 нм	0,32±0,17	0,48±0,29	>0.05
ВНСММ 300 нм	0,08±0,04	0,13±0,07	>0.05
ВНСММ общ.	1,43±0,29	2,32±0,24	<0.05

Таблица 3.7

Содержание ВНСММ при разных длинах волн на эритроцитах на 5 сутки от поступления в ОРИТ ($M \pm \sigma$).

Параметр	Выжившие (n=32)	Умершие (n=18)	p
ВНСММ 242 нм	0,21±0,13	0,39±0,35	>0,05
ВНСММ 258 нм	0,74±0,12	1,01±0,33	>0,05
ВНСММ 280 нм	0,28±0,23	0,51±0,29	>0,05
ВНСММ 300 нм	0,07±0,29	0,12±0,37	>0,05
ВНСММ общ.	1,30±0,27	2,03±0,28	<0,05

Таблица 3.8

Динамика изменения ВНСММ (общая) на эритроцитах у пациентов с тяжелым сепсисом на 1, 3 и 5 сутки ($M \pm \sigma$)

Параметр	Выжившие	Умершие	p
ВНСММ на эритроц. 1-е сутки	1,54±0,27	2,59±0,31	<0,05
ВНСММ на эритроц. 3-и сутки	1,43±0,29	2,32±0,24	<0,05
ВНСММ на эритроц. 5-и сутки	1,30±0,27	2,03±0,28	<0,05

Как следует из представленных данных, полученные результаты измерения ВНСММ на эритроцитах в динамике течения септического процесса в целом соответствовали характеру изменений ВНСММ в плазме крови.

Нам не удалось зарегистрировать значимых изменений содержания ВНСММ на эритроцитах, измеренных на различных длинах волн, как при благоприятном, так и неблагоприятном течении сепсиса. Статистически значимыми оказались лишь различия между группой выживших и умерших пациентов на все сутки исследования по общей концентрации ВНСММ на эритроцитах (таблица 3.8). Между тем, значения данного параметра оставались

стабильными и в случае затихания генерализованного воспаления и в случае его нарастания. Данное обстоятельство указывает на его низкую информационную ценность в плане оценки динамики реакции системного воспаления при сепсисе.

При изучении концентрации ВНСММ в моче не отмечено статистически значимых изменений в динамике течения сепсиса как в группе выживших, так и погибших больных.

Причём, в отличие от содержания ВНСММ в плазме крови и на эритроцитах это касалась и общего пула веществ низкой и средней массы в моче (таблицы 3.9-3.11).

Таблица 3.9

Содержание ВНСММ при разных длинах волн в моче на 1 сутки поступления в ОРИТ ($M \pm \sigma$).

Параметр	Выжившие (n=32)	Умершие (n=18)	p
ВНСММ 242 нм	0,82±0,28	1,31±0,47	>0,05
ВНСММ 258 нм	1,5±0,31	1,34±0,39	>0,05
ВНСММ 280 нм	1,0±0,21	1,06±0,37	>0,05
ВНСММ 300 нм	0,41±0,28	0,83±0,24	>0,05
ВНСММ общ.	4,14±0,92	4,92±0,91	>0,05

Таблица 3.10

Содержание ВНСММ при разных длинах волн в моче на 3 сутки поступления в ОРИТ ($M \pm \sigma$).

Параметр	Выжившие (n=32)	Умершие (n=18)	p
ВНСММ 242 нм	0,92±0,38	1,01±0,37	>0,05
ВНСММ 258 нм	1,4±0,31	1,04±0,33	>0,05
ВНСММ 280 нм	0,87±0,27	1,16±0,47	>0,05
ВНСММ 300 нм	0,31±0,18	0,63±0,31	>0,05
ВНСММ общ.	3,94±0,82	3,72±0,91	>0,05

Таблица 3.11

Содержание ВНСММ при разных длинах волн в моче на 5 сутки поступления в ОРИТ ($M \pm \sigma$).

Параметр	Выжившие (n=32)	Умершие (n=18)	p
ВНСММ 242 нм	0,92±0,28	1,11±0,45	>0,05
ВНСММ 258 нм	1,6±0,29	1,44±0,33	>0,05
ВНСММ 280 нм	0,96±0,21	1,06±0,27	>0,05
ВНСММ 300 нм	0,51±0,29	0,63±0,34	>0,05
ВНСММ общ.	4,12±0,82	4,62±1,41	>0,05

Таблица 3.12

Значения ВНСММ в плазме крови, на эритроцитах и в моче у практически здоровых лиц (по Малаховой М.Я., 1995).

Параметр	нормальные значения
ВНСММ общ. в плазме	0,39-0,58
ВНСММ общ. на эритроцитах	1,35-1,7
ВНСММ общ. в моче	3,0-3,2

Если оценивать полученные результаты по ВНСММ с таковыми в среднестатистической популяции практически здоровых людей (таблица 3.12), то достоверные отличия отмечаются на все сутки исследования ВНСММ в плазме, на эритроцитах только в группе умерших на все сутки исследования. Достоверные отличия по ВНСММ в моче между среднестатистической популяцией и исследуемой группой обнаружены только на 5 сутки.

Принимая во внимание, что на концентрацию ВНСММ может оказывать состояние системы почек в случае развития острой почечной недостаточности (ОПН), мы проанализировали группу больных с ОПН. Были определены показатели общей концентрации ВНСММ в плазме крови, на эритроцитах и в моче для данной группы больных (таблицы 3.13, 3.14, 3.15). Полученные данные говорят о весьма незначительном влиянии дисфункции почечной системы на общую концентрацию ВНСММ. В группе больных с ОПН при исходно несколько больших значениях общей концентрации ВНСММ, чем в

общей группе, мы не обнаружили способности данного показателя определять направление патологического процесса. В плане прогноза показатель ВНСММ в плазме крови был полезным на 5 сутки пребывания больных в ОРИТ, а показатель ВНСММ на эритроцитах с 3-их суток пребывания. Таким образом, почечная дисфункция у больных с сепсисом если и оказывает, то весьма неопределенное влияние на показатель ВНСММ.

Таблица 3.13

Содержание ВНСММ в группе больных с ОПН в плазме крови на 1, 3 и 5 сутки поступления в ОРИТ ($M \pm \sigma$).

Параметр	Выжившие (n=14)	Умершие (n=11)	p
ВНСММобщ. 1 сутки	1,89±0,42	1,49±0,45	>0,05
ВНСММобщ. 3 сутки	1,57±0,39	2,02±0,24	>0,05
ВНСММобщ. 5 сутки	1,01±0,64	2,43±0,69	<0,05

Таблица 3.14

Содержание ВНСММ в группе больных с ОПН на эритроцитах на 1, 3 и 5 сутки поступления в ОРИТ ($M \pm \sigma$).

Параметр	Выжившие (n=14)	Умершие (n=11)	p
ВНСММобщ. 1 сутки	1,57±0,42	2,17±0,35	>0,05
ВНСММобщ. 3 сутки	1,47±0,31	2,33±0,24	<0,05
ВНСММобщ. 5 сутки	1,53±0,41	2,83±0,49	<0,05

Таблица 3.15

Содержание ВНСММ в группе больных с ОПН в моче на 1, 3 и 5 сутки поступления в ОРИТ ($M \pm \sigma$).

Параметр	Выжившие (n=14)	Умершие (n=11)	p
ВНСММобщ. 1 сутки	4,69±0,82	4,89±0,65	>0,05
ВНСММобщ. 3 сутки	4,57±0,71	4,42±0,84	>0,05
ВНСММобщ. 5 сутки	4,01±0,91	4,73±0,99	>0,05

С практической точки зрения, помимо ближайшего прогноза, для принятия решений по внесению коррекции в лечение пациента с тяжелым сепсисом, крайне важно иметь критерии, отражающие направленность изменений в течение септического процесса.

Недостаточно высокая информационная ценность шкал для выживших больных и её отсутствие для показателя ВНСММ в общих группах умерших и выздоровевших пациентов на эритроцитах и в плазме крови в динамике от 1-х к 5 суткам побудила нас к проведению субпопуляционного анализа.

Вся наблюдаемая группа выживших больных с сепсисом была разбита на 3 подгруппы в зависимости от степени тяжести состояния при поступлении по показателю APACHE-II. Данные точки разделения были выбраны с учётом средних значений балла по APACHE-II в группах умерших и выживших при поступлении. Мы выполнили сопоставление динамики индексов тяжести состояния APACHE-II, SOFA и общего содержания ВНСММ у пациентов с отчётливой клинико-лабораторной картиной регресса генерализованного системного воспаления.

Результаты представлены в таблицах 3.16, 3.17, 3.18.

Таблица 3.16

Динамика общей концентрации ВНСММ на эритроцитах и балла по APACHE-II в подгруппе с исходной тяжестью состояния до 9 баллов ($M \pm \sigma$).

Параметр	1 сутки от поступления в ОРИТ	3 сутки	5 сутки
APACHE-II	5,5±2,0	3,16±1,2	3,2±1,5
SOFA	2,20±0,60	1,90±0,50	1,20±0,40
ВНСММ на эритроцитах	1,64±0,7	1,44±0,8	1,46±0,3

Таблица 3.17

Динамика общей концентрации ВНСММ на эритроцитах и балла по АРАСНЕ-II в подгруппе с исходной тяжестью состояния от 9 до 14 баллов ($M \pm \sigma$).

Параметр	1 сутки от поступления в ОРИТ	3 сутки	5 сутки
АРАСНЕ-II	11,3±0,98*	9,5±2,8	8,6±1,6*
SOFA	3,58±0,60*	2,91±0,50	2,25±0,40*
ВНСММ на эритроцитах	1,49±0,6	1,15±0,7	1,12±0,3

* - достоверная разница между 1 и 5 сутками.

Таблица 3.18

Динамика общей концентрации ВНСММ на эритроцитах и балла по АРАСНЕ-II в подгруппе с исходной тяжестью состояния более 14 баллов ($M \pm \sigma$).

Параметр	1 сутки от поступления в ОРИТ	3 сутки	5 сутки
АРАСНЕ-II	18,8±2,4	16,8±1,3	16,1±2,3
SOFA	7,20±1,40*	6,25±2,30	4,10±1,40*
ВНСММ на эритроцитах	1,54±0,8	1,34±0,9	1,32±0,3

* - статистически достоверная разница

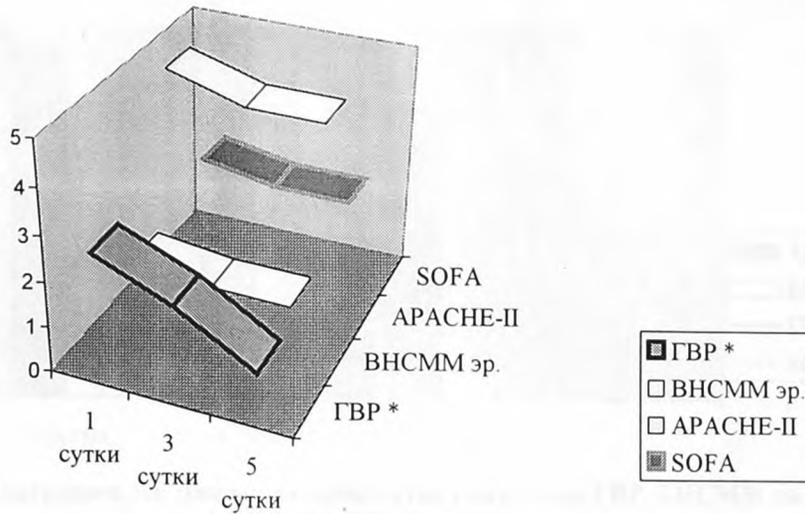


Диаграмма 3.1. Динамика количества симптомов ГВП, ВНСММ на эритроцитах, балла по АРАСНЕ-II, SOFA в группе выживших с баллом до 9 по АРАСНЕ-II.

* - достоверная разница между 1 и 5 сутками

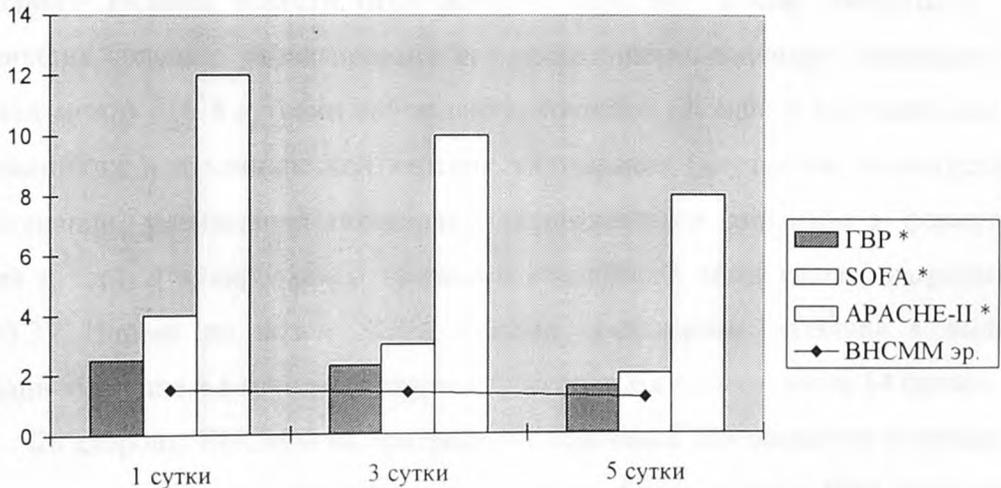


Диаграмма 3.2. Динамика количества симптомов ГВП, ВНСММ на эритроцитах, балла по АРАСНЕ-II и SOFA в группе выживших от 9 до 14 баллов по АРАСНЕ-II.

* - достоверная разница между 1 и 5 сутками

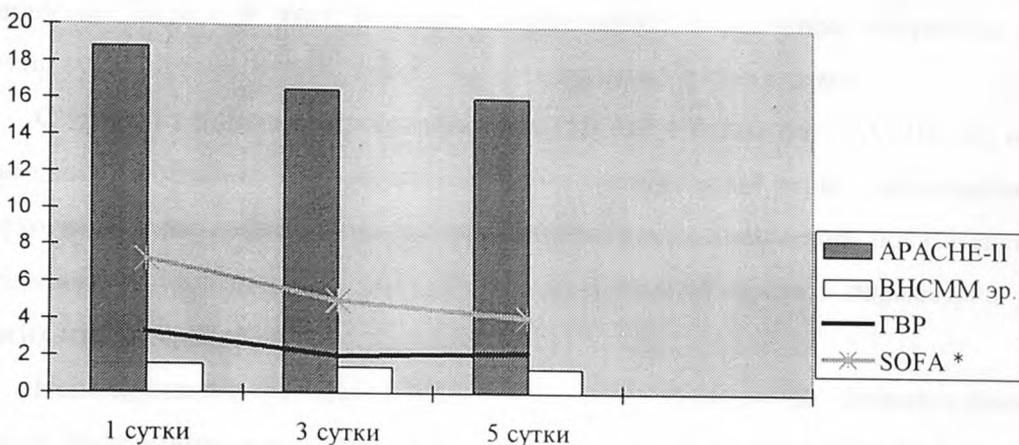


Диаграмма 3.3. Динамика количества симптомов ГВП, WBCMM на эритроцитах, балла по APACHE-II и SOFA, в группе выживших свыше 14 баллов по APACHE-II.

* - достоверная разница между 1 и 5 сутками

Анализируя таблицы 3.16-3.18, можно отметить, что только в диапазоне исходного индекса тяжести от 9 до 14 баллов по шкале APACHE-II, у выживших больных, зафиксированы его статистически значимые изменения в период между 1 и 5 сутками наблюдения, сопровождающиеся параллельными изменениями и в клинической картине заболевания (улучшение показателей оксигенации, уменьшение тахикардии, положительная динамика в формуле крови и т.д.), и купированием признаков системного воспаления (диаграммы 3.1.-3.3). Индекс по шкале SOFA показал достоверные различия в выше указанной группе и в группе с исходной тяжестью состояния свыше 14 баллов.

Со стороны WBCMM на эритроцитах подобных изменений не отмечено: их содержание не претерпевало изменений на фоне регресса ГВП (таблицы 3.16-3.18 и Диаграммы 3.1-3.3).

Отсутствие значимой количественной динамики у относительно нетяжёлых больных (APACHE-II менее 8 баллов) с благоприятным исходом на протяжении пяти суток можно объяснить незначительными отклонениями физиологических переменных, входящих в систему APACHE-II. Общее

количество баллов у этих больных определялось в основном возрастом и сопутствующей патологией, то есть не изменяемыми параметрами.

С другой стороны у крайне тяжёлых ($18,8 \pm 2,4$ балла по APACHE-II), но выживших пациентов, в установленный нами пятидневный период наблюдения далеко не всегда наблюдались значимые позитивные изменения показателей, составляющих шкалу. Для нормализации гомеостатических параметров у многих из них требовалось от 7 до 12 дней.

Использование синдрома ГВР в качестве индикатора сравнительной оценки информационной ценности шкал APACHE-II и SOFA для больных с тяжёлым сепсисом обнаружило ряд закономерностей, позволяющих сделать три промежуточных заключения.

1. Расчёт индексов тяжести по шкалам APACHE-II и SOFA у больных с тяжёлым сепсисом в процессе интенсивной терапии позволяет достаточно надёжно фиксировать процесс нарастания системного воспаления. Вместе с тем при низком исходном индексе тяжести состояния (менее 3-х баллов по SOFA и менее 8 баллов по APACHE-II) регресс ГВР не сопровождался снижением уровня тяжести по исследуемым шкалам.

2. Определение содержания ВНСММ как в плазме, так и на эритроцитах не отражает динамику развития системного воспаления.

3. Шкала SOFA, в сравнении с APACHE-II позволяет в большем диапазоне исходных значений тяжести состояния улавливать позитивные изменения в динамике течения заболевания больных с сепсисом.

В дальнейшем, с целью определения способности ВНСММ на эритроцитах отображать окончательный прогноз исхода заболевания на конкретный момент времени нами использована методика ROC-анализа.

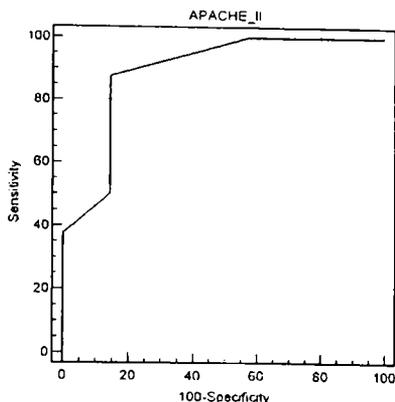


Рис. 3.1 ROC-кривая шкалы APACHE-II (sensitivity – чувствительность, specificity - специфичность).

На рисунке 3.1 отражена ROC-кривая шкалы APACHE-II. Площадь под ROC-кривой составила для APACHE-II $0,857 \pm 0,036$ (0,804 – 0,926), пороговая точка разделения – 15 баллов, чувствительность 91,7% (80,6 – 96,2); специфичность 77,8% (69,7 – 87,5).

Здесь и далее значение площади под ROC-кривой (W) обозначаются следующими статистическими параметрами: $W = M \pm m$ (95%CI). Значения специфичности и чувствительности обозначаются: M (95%CI).

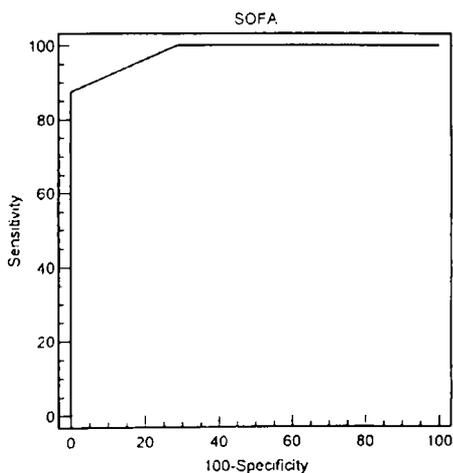


Рис. 3.2. ROC-кривая шкалы SOFA (sensitivity – чувствительность, specificity - специфичность).

Далее по такой же методике мы оценили шкалу SOFA. Площадь под ROC-кривой составила для SOFA $0,931 \pm 0,034$ ($0,894 - 0,966$), пороговая точка разделения – 7 баллов, чувствительность 92,6% ($82,6 - 97,2$); специфичность 83,3% ($75,7 - 89,5$), рис.3.2.

Полученные на основании ROC-анализа данные, подчёркивают достаточно высокую предсказывающую способность шкал APACHE-II и SOFA для исследованных патологических состояний.

При ROC-анализе ВНСММ на эритроцитах обнаружено, что площадь под ROC-кривой для показателя общего пула ВНСММ на эритроцитах составила $0,704 \pm 0,034$ ($0,630 - 0,786$), пороговая точка разделения – 1,72, чувствительность 82,6% ($79,6 - 87,2$); специфичность 65,3% ($55,7 - 79,5$), рис.3.3.

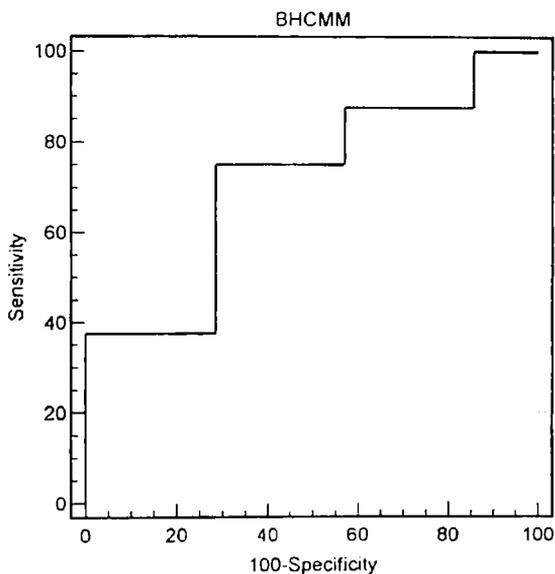


Рис. 3.3. ROC-кривая общего пула ВНСММ на эритроцитах (sensitivity – чувствительность, specificity - специфичность).

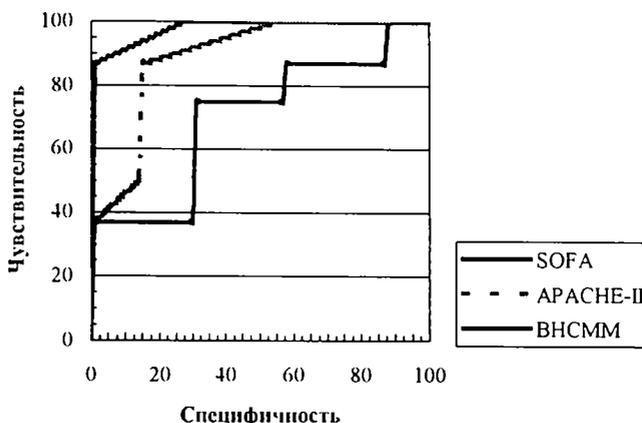


График 3.5. Сравнение прогностических возможностей шкал SOFA, APACHE-II и VHCMM (ROC-анализ)

Представленные данные позволяют сделать вывод, что наиболее информативной в плане глобального прогноза является шкала SOFA, показатель общего пула VHCMM на эритроцитах показал наименьшую ценность. Особенно не может устраивать низкая специфичность показателя VHCMM в 65,3%, указывающая на высокую частоту ложноотрицательных результатов

Вместе с тем, принимая во внимание удовлетворительную площадь под ROC-кривой — $0,704 \pm 0,034$, мы попытались с помощью метода регрессионного анализа создать информационную систему, комбинируя показатель общего пула VHCMM на эритроцитах с количеством баллов по данным шкалам (рис. 3.4-3.5.).

Для варианта APACHE-II+VHCMM (общий пул на эритроцитах) $0,845 \pm 0,046$ ($0,801 - 0,956$), пороговая точка разделения — 14,77, чувствительность 90,7% ($79,6 - 95,2$); специфичность 76,2% ($59,3 - 89,5$).

Для варианта SOFA+VHCMM (общий пул на эритроцитах) $0,855 \pm 0,043$ ($0,811 - 0,936$), пороговая точка разделения — 7,47, чувствительность 89,7% ($77,6 - 96,4$); специфичность 75,8% ($60,2 - 88,4$).

Обсуждая данные, представленные на рис. 3.4-3.5 можно утверждать, что созданные новые прогностические системы (APACHE-II+ВНСММэр. и SOFA+ВНСММэр.) не повысили информационную ценность шкал, а комбинация SOFA+ВНСММэр. обладала меньшими прогностическими возможностями, чем шкала SOFA.

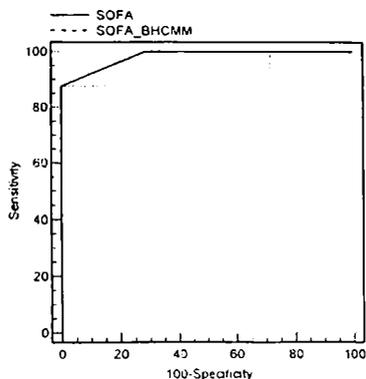


Рис. 3.4 Сравнение ROC-кривых шкалы SOFA и варианта SOFA+ВНСММ общий пул на эритроцитах (sensitivity – чувствительность, specificity – специфичность).

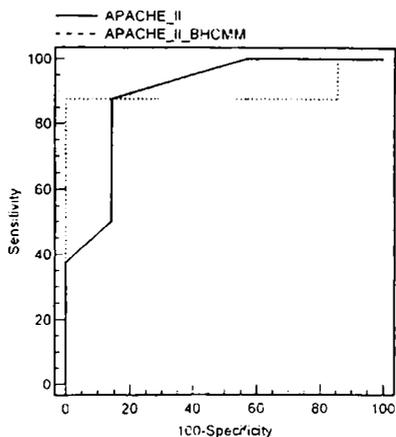


Рис. 3.5 Сравнение ROC-кривых шкалы APACHE-II и варианта APACHE-II+ВНСММ общий пул на эритроцитах (sensitivity – чувствительность, specificity – специфичность).

Резюме.

Современные подходы к проведению интенсивной терапии различных критических состояний диктуют необходимость использования надёжных информационных систем, описывающих прогноз исхода заболевания и направленность течения патологического процесса за конкретный промежуток времени с целью определения оптимального объёма оказания помощи и оценки эффективности проводимого лечения.

Сепсис, как патологический процесс, представляет особый интерес в силу его распространённости и высокого риска развития неблагоприятного исхода. Для реализации данных задач предложено использовать множество подходов, отличающихся друг от друга по степени сложности, материальной затратности и информационной значимости. В этих условиях назрела объективная необходимость проведения сравнительной оценки наиболее часто используемых в клинической практике методов.

В результате сопоставления динамики клинических проявлений септического процесса, индексов шкал APACHE-II и SOFA, а также содержания ВНСММ в плазме, на эритроцитах и моче в процессе проведения развёрнутой интенсивной терапии установлено.

1. Расчёт индексов тяжести по шкалам APACHE-II и SOFA у больных с сепсисом и мультиорганной дисфункцией позволяет достаточно надёжно фиксировать процесс нарастания системного воспаления.
2. Информационная ценность измерительных систем APACHE-II и SOFA снижается при низком исходном индексе тяжести состояния (менее 3-х баллов по SOFA и менее 8 баллов по APACHE-II) в оценке степени регресса генерализованной воспалительной реакции.
3. Содержание ВНСММ в плазме, на эритроцитах и в моче при длинах волн от 242 до 300 нм не отражает динамику и направленность развития системного воспаления у пациентов с сепсисом.

4.В плане определения глобального прогноза исхода сепсиса измерение ВНСММ в плазме крови и на эритроцитах заметно уступает по информационной значимости шкалам SOFA и APACHE-II.

Глава 4

Сравнительный анализ информационной ценности некоторых свойств альбумина, шкал APACHE-II и SOFA в оценке течения системного воспаления и прогноза у пациентов с сепсисом.

Проведено исследование свойств альбумина методом флуоресцентных зондов (эффективная концентрация альбумина (ЭКА), реакция связывания альбумина (РСА), индекс токсичности (ИТ)) у 60 больных с тяжелым сепсисом на 1, 3, 5-е сутки от момента поступления в ОРИТ, а также у группы практически здоровых людей (группа сравнения, $n=13$). Параллельно группа больных оценивалась по шкалам APACHE-II и SOFA в эти же сроки течения патологического процесса.

Динамика изменения тяжести состояния по этим оценочным системам приведена в таблице 4.1.

Таблица 4.1

Динамика индексов тяжести состояния APACHE-II и SOFA у пациентов с тяжелым сепсисом на 1, 3 и 5 сутки ($M \pm \sigma$)

Параметры	Выжившие ($n=36$)	Умершие ($n=24$)	p
Возраст	58,3±6,3	59,4±5,7	
APACHE-II 1-е сутки	7,24±2,05	15,40±2,40*	<0,05
APACHE-II 3-и сутки	9,32±2,45	19,20±3,23	<0,05
APACHE-II 5-е сутки	8,43±2,33	22,4±2,46*	<0,05
SOFA 1-е сутки	3,01±0,89	7,47±1,12*	<0,05

Продолжение Таблица 4.1

SOFA 3-и сутки	3,27±1,05	9,27±0,55	<0,05
SOFA 5-е сутки	2,68±0,96	11,56±1,11*	<0,05

* - достоверная разница между 1 и 5 сутками.

Из таблицы 4.1 видно, что по обеим шкалам балльная оценка тяжести между выжившими и умершими достоверно отличалась на все сутки наблюдений.

При этом в группе выживших достоверной разницы по обеим шкалам не было на всех этапах процесса. В группе умерших, отмечалась достоверная разница по обеим шкалам между 1 и 5-ми сутками. Отметим, что приведённые данные, выполненные на другой выборке больных, полностью соответствовали результатам, представленным в третьей главе.

Таблица 4.2

Динамика изменения некоторых параметров альбумина в группах выживших и умерших больных с тяжелым сепсисом ($M \pm \sigma$).

Параметр	Выжившие	Умершие	P
ЭКА 1-е сутки	20,78±2,59	19,33±4,22	>0,05
ЭКА 3-и сутки	19,00±5,6	15,33±6,05	>0,05
ЭКА 5-е сутки	19,96±2,5	15,23±2,12	<0,05
РСА 1-е сутки	67,2±5,39	69,01±3,90*	>0,05
РСА 3-и сутки	69,62±4,21	64,48±3,77	>0,05
РСА 5-е сутки	67,67±2,12	61,03±3,65*	<0,05
ИТ 1-е сутки	0,53±0,15	0,47±0,13	>0,05
ИТ 3-и сутки	0,54±0,29	0,59±0,2	>0,05
ИТ 5-е сутки	0,55±0,23	0,66±0,16	>0,05

* - достоверная разница между 1 и 5 сутками.

Таблица 4.3

Свойства альбумина у группы сравнения

Параметр	n=13
ЭКА (г/л)	35±3
РСА %	76±4
ИТ	0,31±0,09

Параметры альбумина на 3-5 сутки имели достоверные различия между группой практически здоровых лиц (таб. 4.3) и больными как из группы выживших, так и из группы умерших.

Как видно из табл.4.2, в исходном состоянии у в последствии погибших больных, отмечалось снижение ЭКА и РСА, в то время как индекс токсичности значимо не отличался. При затухании септического процесса по мере выздоровления ещё не наступало изменений показателей характеризующих связывающую способность альбумина. Вероятно, при ощутимо позитивных клинических изменениях ещё сохраняется «метаболическая буря», приводящая к заполнению свободных «площадок» у альбумина.

Нарастание тяжести органной дисфункции сопровождалось очевидной тенденцией к снижению РСА, ЭКА и увеличению индекса токсичности. Однако только изменения РСА оказались статистически достоверными.

Таким образом, появляющееся различие на пятые сутки терапии по показателям РСА и ЭКА между умершими и выжившими пациентами указывает на существование определённой закономерности в изменениях свойств альбумина в связи с развитием системного воспаления. Между тем, динамика по обозначенным параметрам не всегда совпадала с направлением развития генерализованной воспалительной реакции, определяющей исход сепсиса. Так нам не удалось зарегистрировать в динамике значимых изменений ЭКА и индекса токсичности (ИТ) ни умерших, ни у выживших больных.

В целом, обнаруженные нами результаты, подводят к заключению о неспособности таких характеристик альбумина как ЭКА и ИТ описывать индивидуальное течение септического процесса. Реакция связывания

альбумина оказалась в состоянии отражать только прогрессирующее генерализованное воспаление.

По-видимому, альбумин-связывающая способность при развитии критических состояний подвержена множественному воздействию: на неё влияют как продукты межклеточного обмена, медиаторы, гормоны, избыток других биологически активных веществ, так и отдельные компоненты терапии. Все перечисленные факторы изменяют число активных площадок, а, следовательно, и степень «загрузки» альбумина. В этих условиях определение направленности течения тяжёлого патологического процесса по свойствам альбумина у всей гетерогенной популяции септических больных является достаточно сложным и проблематичным, а его конкретные значения в оценке динамики развития системного воспаления становятся малоинформативными.

В связи с недостаточно высокой информативной ценностью характеристик связывающей способности альбумина так же как и индексов тяжести состояния в острый период септического процесса в группе с регрессом ГВР, был предпринят анализ в трёх группах больных, разделённых в зависимости от исходной тяжести состояния при поступлении в ОРИТ. Точки деления больных на 3 группы были выбраны аналогичным способом, что и в главе №3.

Таблица 4.4

Динамика некоторых параметров альбумина в подгруппе выживших пациентов с исходной тяжестью состояния до 8 баллов по АРАСНЕ-II ($M \pm \sigma$).

Параметр	1 сутки от поступления в ОРИТ	3 сутки	5 сутки
АРАСНЕ-II	5,60±1,90	3,26±1,30	3,30±1,60
SOFA	2,20±0,60	1,90±0,50	1,20±0,40
ЭКА	23,50±7,42	20,30±3,61	20,10±3,42
РСА	72,32±10,90	76,26±9,60	73,30±8,3
ИТ	0,45±0,25	0,33±0,19	0,30±0,10

Таблица 4.5

Динамика некоторых параметров альбумина в подгруппе выживших пациентов с исходной тяжестью состояния от 9 до 14 баллов по АРАСНЕ-II ($M \pm \sigma$).

Параметр	1 сутки от поступления в ОРИТ	3 сутки	5 сутки
АРАСНЕ-II	11,35±0,97*	9,40±2,2	8,6±1,50*
SOFA	3,58±0,60*	2,91±0,50	2,25±0,40*
ЭКА	19,50±4,42	21,10±6,61	25,10±5,42
РСА	64,12±9,90	70,16±8,44	65,20±5,30
ИТ	0,52±0,20	0,32±0,12	0,51±0,19

* - достоверная разница между 1 и 5 сутками.

Таблица 4.6

Динамика некоторых параметров в подгруппе выживших пациентов с исходной тяжестью состояния свыше 14 баллов по АРАСНЕ-II ($M \pm \sigma$).

Параметр	1 сутки от поступления в ОРИТ	3 сутки	5 сутки
АРАСНЕ-II	18,90±2,40	16,26±2,30	15,90±1,40
SOFA	7,20±1,40*	6,25±2,30	4,10±1,40*
ЭКА	20,50±5,40	15,16±3,50	17,90±2,41
РСА	65,34±9,4	62,16±6,32	60,92±5,46
ИТ	0,47±0,14	0,70±0,23	0,63±0,11

* - достоверная разница между 1 и 5 сутками.

Рис. 4.1. Динамика количества симптомов ГВР в группе до 8 баллов.

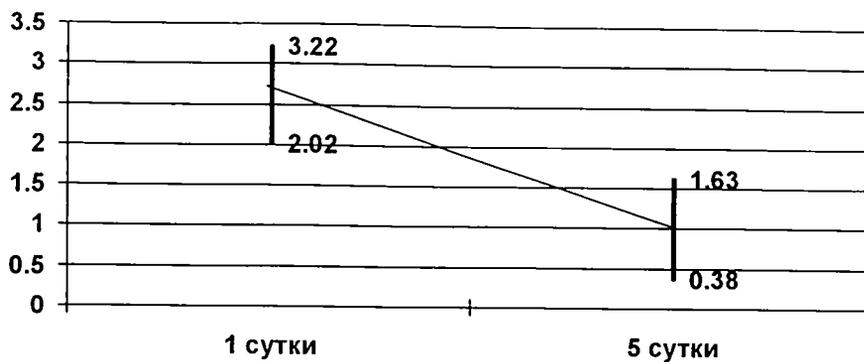


Рис. 4.2. Динамика количества симптомов ГВР в группе от 9 до 14 баллов

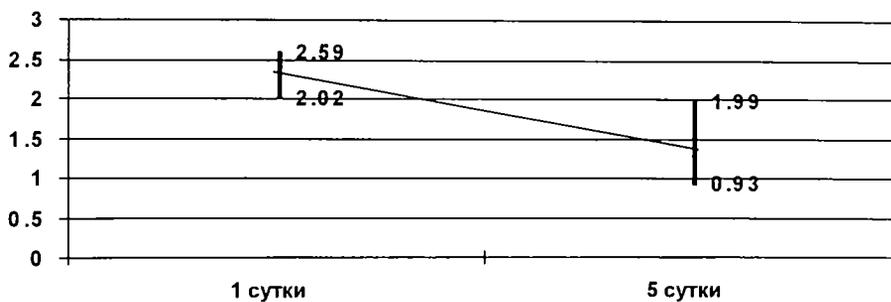
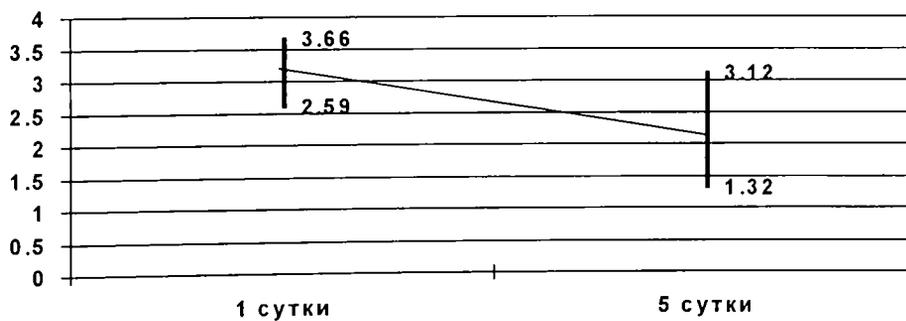
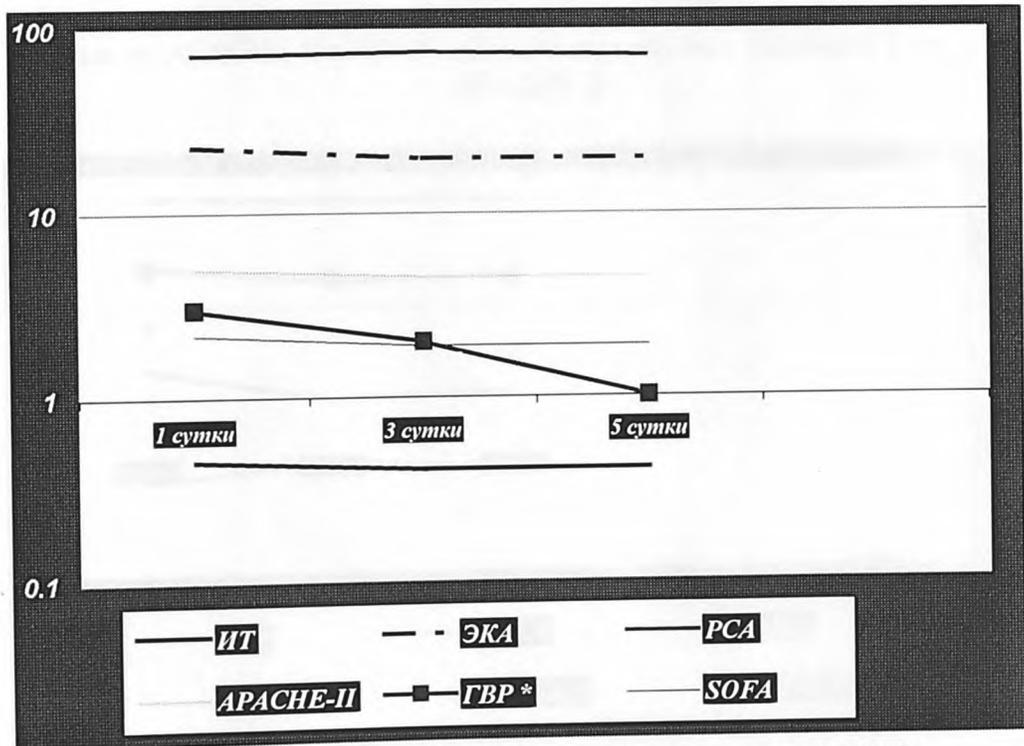


Рис. 4.3. Динамика количества симптомов ГВР в группе более 14 баллов

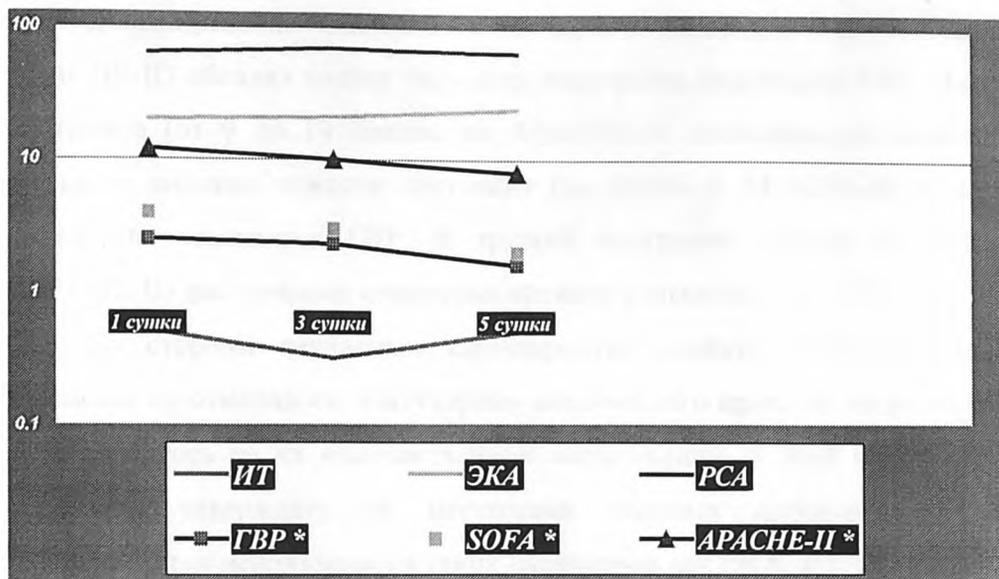


Сопоставление значений характеристик связывающей способности альбумина (табл.4.4-4.6) с тяжестью состояния и органной дисфункции не позволяет заключить о существовании принципиальной взаимосвязи между выраженностью системного воспаления и ЭКА, РСА и индексом токсичности. Изменения данных характеристик не отличались во всех трёх группах больных. Кроме того, регресс ГВР (рис.4.1-4.2), подтверждаемый купированием лихорадки, нормализацией ЧСС, снижением числа палочкоядерных форм лейкоцитов, восстановлением органной состоятельности также не сочетался с изменениями свойств альбумина. Совокупная информация о динамике изменения связывающих свойств альбумина, балла по шкальным системам и количестве симптомов ГВР отражена на диаграммах 4.1-4.3.



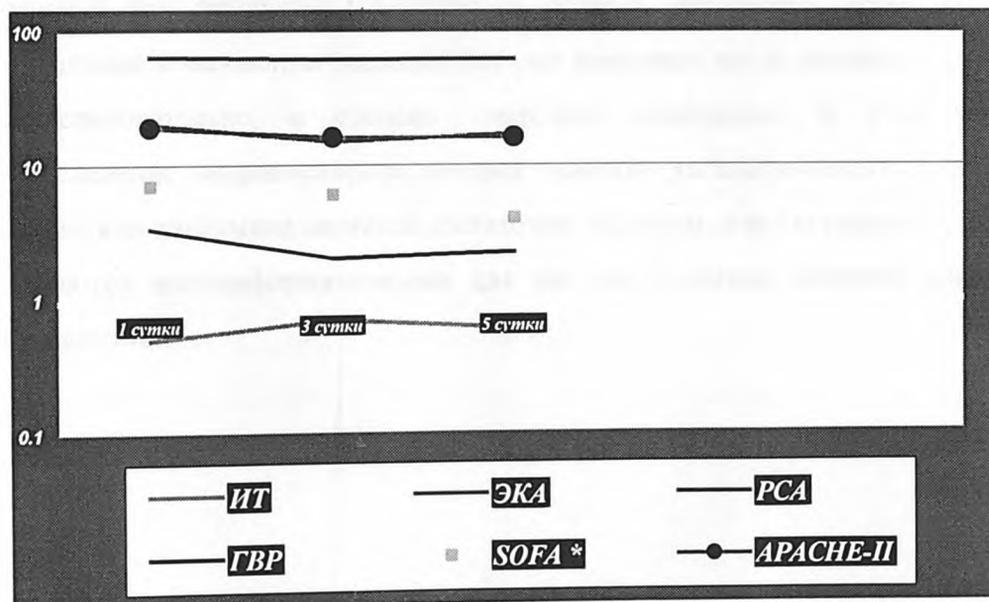
* - достоверная разница между 1 и 5 сутками (отмечено маркерами).

Диаграмма 4.1. Динамика количества симптомов ГВР, свойств альбумина, балла по АРАСНЕ-II и SOFA в группе выживших с баллом до 9 по АРАСНЕ-II.



* - достоверная разница между 1 и 5 сутками (отмечено маркерами).

Диаграмма 4.2. Динамика количества симптомов ГВР, свойств альбумина, балла по АРАСНЕ-II и SOFA в группе выживших с баллом от 9 до 14 по АРАСНЕ-II.



* - достоверная разница между 1 и 5 сутками (отмечено маркерами).

Диаграмма 4.3. Динамика количества симптомов ГВР, свойств альбумина, балла по АРАСНЕ-II и SOFA в группе выживших с баллом свыше 14 по АРАСНЕ-II.

Достоверными изменениями в первой подгруппе (до 9 баллов по APACHE-II) обладал только параметр количества симптомов ГВР. Во второй подгруппе (от 9 до 14 баллов по APACHE-II) достоверными изменениями обладали индексы тяжести состояния (по SOFA и APACHE-II) и параметр количества симптомов ГВР. В третьей подгруппе (свыше 14 баллов по APACHE-II) достоверные изменения проявил только балл по SOFA.

Со стороны изучаемых характеристик свойств альбумина подобной динамики не отмечалось: «затухание» септического процесса ни коим образом не сказывалось на их количественном отображении. В этой связи, имеются основания утверждать об отсутствии весомых аргументов в пользу необходимости использования таких параметров как ЭКА, ИТ, РСА для оценки эффективности терапии тяжёлого сепсиса.

По-видимому, альбумин-связывающая способность при развитии критических состояний подвержена множественному воздействию: на неё влияют как продукты межклеточного обмена, медиаторы, гормоны, так и отдельные компоненты терапии. Все они изменяют число активных площадок, а, следовательно, и степень «загрузки» альбумина. В этих условиях определение направленности течения тяжёлого патологического процесса по свойствам альбумина является достаточно сложным, а его конкретные значения являются малоинформативными для оценки динамики развития системного воспаления.

Резюме.

Обсуждение необходимости использования в повседневной клинической практике характеристик, отражающих связывающую способность альбумина, для определения эффективности терапии, а также направления течения реакции генерализованного воспаления, лежащей в основе многих критических состояний и общего прогноза болезни, связано с функциональными особенностями альбумина и достаточной доступностью лабораторных методик, воспроизводимыми во многих лечебных учреждениях.

Результаты, проведённого нами сравнительного анализа информационной ценности связывающей способности альбумина и шкал APACHE-II и SOFA у пациентов с тяжелым сепсисом позволяют утверждать о неспособности таких характеристик альбумина как его эффективная концентрация (ЭКА) и индекс токсичности (ИТ) описывать направленность течение септического процесса и выступать в роли факторов прогноза. Сопоставление значений данных характеристик связывающей способности альбумина с тяжестью состояния и органной дисфункции демонстрирует отсутствие взаимосвязи между ними и выраженностью системного воспаления.

Реакция связывания альбумина (РСА) оказалась в состоянии отражать только прогрессирование системного воспаления. Достоверное различие по значениям РСА на 5 сутки между группами выживших и умерших указывает на возможность определения популяционного прогноза по окончании пяти дней интенсивной терапии с помощью данного параметра.

Глава 5

Оценка и возможности прогноза, качества жизни у пациентов с тяжёлым сепсисом в отдаленном периоде.

Медиаторная «буря» развивающаяся при сепсисе, как правило, сопровождается развитием органно-системных повреждений, существенно увеличивая при благоприятном исходе длительность периода госпитализации больных. Более того, выраженность и обширность поражения может в последствии сказываться на трудоспособности и социальной активности лиц, перенесших сепсис. В этой связи, с нашей точки зрения является обоснованным анализ взаимосвязи между тяжестью состояния при сепсисе, уровнем качества жизни и отдалённой выживаемостью.

С этой целью нами методом анкетирования обследована группа больных в пятьдесят человек, ранее находившихся на лечении по поводу сепсиса и ПОН с различной локализацией очага. В качестве показателей базовой оценки тяжести состояния и прогнозирования качества жизни в отдалённом периоде использовали индексы шкал SOFA и APACHE-II, продемонстрировавшие в наших исследованиях более высокий уровень информационной значимости, в сравнении с содержанием ВНСММ в различных биологических средах и связывающей способностью альбумина. Для оценки уровня качества жизни использовалась оригинальная шкала (QOL-1).

Таблица 5.1

Значения шкал оценки тяжести состояния,
возраста и балла по QOL-1 (M±m).

Средний возраст	APACHE-II при поступлении	SOFA при поступлении	Балл по QOL-1
58,6±10	10,8±1,9	6,88±1,1	13,5±2

Таблица 5.2

Средние значения компонентов шкалы QOL-1

Вопросы	Средний балл (M±m)
1. Оценка состояния здоровья самим пациентом	2±0,34
2. Присутствие боли	1,5±0,22
3. Количество медикаментов	2±0,13
4. Познавательная деятельность (умственная) (последние 4 недели)	1,3±0,14
5. Эмоции (последние 4 недели)	2,5±0,45
6. Двигательная активность	1,4±0,14
7. Как физическое здоровье или эмоциональные проблемы влияли на социальную активность (визиты к друзьям, родственникам) (в течение последних 4-х недель)	2,7±0,18
8. Самообслуживание	1,7±0,14
Уровень качества жизни	1 — высшая оценка, 6 — низшая оценка

При рассмотрении отдельных пунктов шкалы QOL-1 максимальное количество баллов получили пункты, связанные с социальной активностью бывших пациентов и их эмоциональная сфера (таблица 5.2).

Исследование было начато с определения информационной ценности возраста пациентов и шло по 2-м направлениям: влияние возраста пациентов на качество жизни и отдаленную выживаемость (через 1 год после перевода из ОРИТ). С этой целью был проведен ROC-анализ возраста пациентов (рис.5.1), который показал, что площадь под ROC-кривой составила $0,762 \pm 0,051$ ($0,633 -$

0,842) при чувствительности 61,9% (56,4-68,4) и специфичности 85,7% (79,8-91,6). Все пациенты младше 53 лет выжили в течение года наблюдения.

В группе бывших пациентов старше 53 лет (n=18) летальность составила 30% в течение одного года наблюдений. Полученные результаты побудили нас к рассмотрению двух групп. Критерием разделения стал возраст больных при поступлении: до 60 лет и старше 60 лет (пожилые).

Таблица 5.3

Балл по QOL-1 у пациентов до 60 лет и старше 60 лет.

Возраст	Балл по QOL-1(M±m)
До 60 лет (n=33)	16,3±3,3
Старше 60 лет (n=11)	15,0±4,4

В дальнейшем была рассчитана корреляционная взаимосвязь между возрастом и значениями шкалы качества жизни QOL-1: $r=0,43$ (0,39-0,47).

Полученное значение коэффициента корреляции и данные из таблицы 5.3 свидетельствуют о весьма незначительном самостоятельном влиянии возраста на последующий уровень качества жизни больных. Очевидно, что пожилой возраст не должен являться фактором, побуждающим к модификации терапии.

Влияние исходного балла по АРАСНЕ-II на качество жизни и отдаленную выживаемость (рис. 5.2). ROC-анализ данного параметра показал, что площадь под ROC-кривой составила $0,797 \pm 0,042$ (0,715–0,895) при чувствительности 80,3% (73,6-91,3) и специфичности 63,9% (59,3-72,8). Все пациенты, имеющие балл ниже 11 выжили в течение года наблюдения. Таким образом возможности прогноза выживаемости в течение 1 года наблюдений для значения исходного балла АРАСНЕ-II оказались достоверно не выше, чем такого параметра как возраст. Исследование корреляционной связи показало отсутствие взаимосвязи исходного балла по АРАСНЕ-II и балла по QOL-1. Коэффициент корреляции составил $r=0,32$ (0,26-0,39) (слабая взаимосвязь).

Таблица 5.4

Балл по QOL-1 в группах с исходной тяжестью состояния до 15 баллов и более 15 баллов по АРАСНЕ-II.

АРАСНЕ-II при поступлении	Балл по QOL-1(M±m)
До 15 баллов (n=33)	14,4±2,4
более 15 баллов (n=11)	15,3±4,3

Также мы оценили отдаленный уровень качества жизни в двух подгруппах, деление на которые было основано на степени тяжести состояния пациентов при поступлении (до 15 баллов и свыше 15 баллов), таблица 5.4. Как оказалось, степень тяжести состояния при поступлении по АРАСНЕ-II не влияла на последующий уровень качества жизни, не смотря на то, что две данные группы достоверно отличались по тяжести ГВР в ближайшее время нахождения в ОРИТ.

Влияние исходного балла по SOFA на качество жизни и отдаленную выживаемость (рис. 5.3). ROC-анализ данного параметра показал, что площадь под ROC-кривой составила $0,639 \pm 0,053$ (0,573–0,701) при чувствительности 52,6% (49,3-58,2) и специфичности 85,1% (73,4-89,5). Все пациенты, имеющие балл ниже 4 выжили в течение года наблюдения. При анализе взаимосвязи балла SOFA при поступлении и QOL-1 получен коэффициент корреляции $r=0,49$ (0,40-0,54) (средней силы взаимосвязь).

Полученные при исследовании невысокие корреляционные взаимосвязи последующего уровня качества жизни от балла по шкалам и возраста послужили поводом к более детальному изучению самой группы пациентов с тяжелым сепсисом. Поэтому мы исследовали аналогичным образом наиболее многочисленную подгруппу пациентов с абдоминальным сепсисом, подвергавшихся плановым санациям брюшной полости (n=30). При анализе взаимосвязи балла АРАСНЕ-II при поступлении и QOL-1 в данной группе больных получен коэффициент корреляции $r=0,72$ (0,67-0,78) (сильная взаимосвязь). При анализе балла по SOFA при поступлении и возраста подобной тенденции не было.

Большинство из опрошенных бывших пациентов этой подгруппы максимальное количество баллов ставили в графах, отражающих физические возможности и связывали недостаточный уровень качества жизни с дефектами брюшной стенки после санационных вмешательств.

По всей вероятности подобный характер взаимосвязи является отражением состава самой шкалы APACHE-II, которая анализирует большое количество данных. Помимо функционального состояния основных систем данная шкала анализирует информацию, полученную от возраста пациента, наличие хронических заболеваний, которые оказывают влияние в отдаленном периоде и экстренность проведенного оперативного вмешательства. В тоже время показатель балла по SOFA обладал достаточно низким предсказывающим уровнем в плане прогноза отдаленной выживаемости и неустойчивую взаимосвязь с баллом по QOL-1, что позволяет сделать заключение о слабой взаимосвязи количества и выраженности органной дисфункции с выживаемостью и качеством жизни в отдаленном периоде. Таким образом, степень органной дисфункции при поступлении, обусловленная септическим процессом, не может быть критерием, останавливающим нас от проведения массивной и дорогостоящей интенсивной терапии.

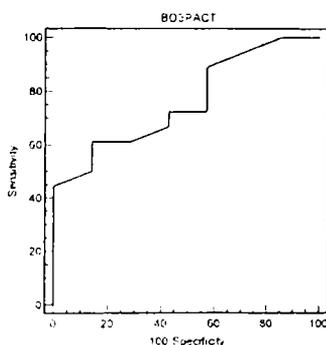


Рис. 5.1 Влияние возраста на отдаленную выживаемость пациентов перенесших тяжёлый сепсис(ROC- анализ) (sensitivity-чувствительность, specificity-специфичность).

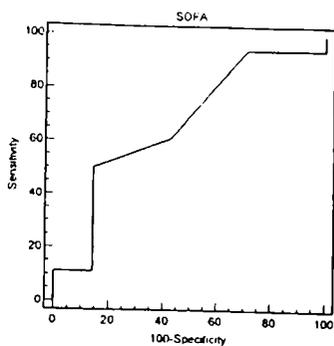


Рис. 5.2 Влияние балла по шкале SOFA на отдаленную выживаемость пациентов перенесших тяжёлый сепсис (ROC- анализ) (sensitivity-чувствительность, specificity-специфичность).

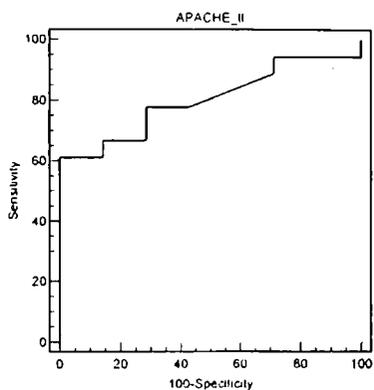


Рис. 5.3 Влияние балла по шкале APACHE-II на отдаленную выживаемость пациентов перенесших тяжёлый сепсис (ROC- анализ) (sensitivity-чувствительность, specificity-специфичность).

Резюме.

Цель интенсивной терапии состоит в диагностике и терапии пациентов с критическими состояниями и восстановлении их здоровья и качества жизни. Лечение больных с критическими состояниями стало все более и более комплексным за последние два десятилетия. Современные технологии теперь позволяют нам управлять критическими состояниями, поэтому представляется актуальным поиск методов, которые могут позволить оценить отдаленную выживаемость, и что важно, уровень качества жизни пациентов после нахождения в ОРИТ.

Обладая данными шкалы оценки тяжести состояния SOFA при поступлении можно предполагать о возможном уровне качества жизни в отдаленном периоде у пациентов с тяжелым сепсисом.

Анализ отдаленной выживаемости (в течение 1 года) показал на зависимость этого показателя от возраста пациентов и уровня балла по шкалам оценки тяжести состояния (APACHE-II, SOFA). Наиболее информативной оказалась шкала APACHE-II.

В группе пациентов находившихся в ОРИТ с тяжелым сепсисом (а именно получавших плановые санации брюшной полости) балл по шкале APACHE-II может быть достаточно важным отражением последующего уровня качества жизни.

Таким образом, сейчас появился инструмент, с помощью которого мы можем оценить последствия лечения пациента, эффективность проводимой интенсивной терапии.

Заключение

Фундаментальные исследования последних пятнадцати лет, посвящённые вопросам патогенеза сепсиса продемонстрировали, что в основе данного патологического процесса лежат очень тонкие, в том числе генетически детерминированные механизмы взаимодействия макроорганизма с микробным сообществом. Проникновение пула провоспалительных медиаторов из первичного инфекционного очага в системную циркуляцию инициирует развитие реакции генерализованного воспаления. Оказалось, что в этом процессе участвуют десятки медиаторных субстанций: про- и противовоспалительных цитокинов, растворимых рецепторов к ним, антагонистов данных рецепторов и целый ряд других молекул определяющих межклеточное взаимодействие. Короткий период жизни данных молекул, нестабильная концентрация в крови, не отражающая ситуацию в тканях и крайне высокая стоимость лабораторных методик по их детекции делают нецелесообразным их внедрение в практику.

Очевидно, что в условиях новых концептуальных представлений о природе сепсиса является обоснованным анализ информативной ценности распространённых в практике подходов к оценке эндотоксикоза, а также поиск доступных для большинства лечебных учреждений лабораторных характеристик гомеостаза или их сочетания, отражающих направленность течения реакции системного воспаления, а также ближайший и отдалённый прогноз.

Отсутствие аргументированной рациональной программы диагностики, позволяющей наилучшим образом оценить тяжесть и динамику гомеостатических расстройств у больных с тяжёлым сепсисом, послужили основанием к выполнению данной работы.

Ее основная цель – проведение сравнительного анализа нескольких подходов оценки тяжести состояния, у пациентов с сепсисом и органной

дисфункцией в способности отражении реакции системного воспаления и прогноза.

Для решения поставленной задачи мы, используя современную методологию, выполнили сравнение информационной ценности содержания ВНСММ на разных длинах волн в плазме крови, эритроцитах и моче; количественных характеристик связывающей способности альбумина; шкал оценки APACHE-II и SOFA.

В результате сопоставления динамики клинических проявлений септического процесса, индексов шкал APACHE-II и SOFA, а также содержания ВНСММ в плазме, на эритроцитах и моче в процессе проведения развёрнутой интенсивной терапии нами установлено, что содержание ВНСММ в данных биологических средах (на длинах волн от 242 до 300 нм) не отражает динамику и направленность развития системного воспаления у пациентов сепсисом.

Зарегистрировано лишь статистически значимое различие содержания ВНСММ на эритроцитах между группой выживших и умерших пациентов на все сутки исследования. Однако в плане определения глобального прогноза исхода сепсиса измерение ВНСММ в плазме крови и на эритроцитах заметно уступало по информационной значимости шкалам SOFA и APACHE-II.

Расчёт индексов тяжести по шкалам APACHE-II и SOFA у больных с сепсисом и мультиорганной дисфункцией позволяет достаточно надёжно фиксировать процесс нарастания системного воспаления.

Тем не менее, информационная ценность измерительных систем APACHE-II и SOFA снижалась при низком исходном индексе тяжести состояния (менее 3-х баллов по SOFA и менее 8 баллов по APACHE-II) в оценке степени регресса генерализованной воспалительной реакции.

Снижение информационной ценности шкал в динамике от 1-х к 5 суткам в группе выживших побудила нас к анализу данных информационных систем в

отдельных группах пациентов, разделённых по признаку тяжести состояния в момент поступления в ОРИТ.

Шкала APACHE-II в подгруппе от 9 до 14 баллов показала достоверные отличия в динамике состояния между 1 и 5 сутками, что сопровождалось параллельными изменениями в течении ГВР и в клинической картине заболевания. Шкала SOFA была информативной в большем диапазоне исходных значений.

Применение метод ROC-анализа показало, что шкальные системы имеют наибольшую информационную значимость для прогноза исхода заболевания. Вновь созданные прогностические системы «APACHE-II + ВНСММэр.» и «SOFA + ВНСММэр.» не обладали преимуществом в сравнении с классическими шкалами.

Следующим шагом в исследовании стал анализ сопряженности некоторых параметров альбумина (ЭКА, ИТ, РСА) с течением реакции системного воспаления.

Обнаружено, что нарастание тяжести полиорганной дисфункции сопровождалось очевидной тенденцией к снижению РСА, ЭКА и увеличению индекса токсичности. Однако только изменения РСА оказались статистически достоверными.

Выявленное различие на пятые сутки терапии по показателям РСА и ЭКА между умершими и выжившими пациентами указывает лишь на существование определённой закономерности в изменениях свойств альбумина в связи с развитием системного воспаления. Между тем, динамика по обозначенным параметрам не всегда совпадала с направлением генерализованной воспалительной реакции, определяющей исход сепсиса. Так нам не удалось зарегистрировать в динамике значимых изменений ЭКА и индекса токсичности (ИТ) ни умерших, ни у выживших больных.

Сопоставление значений данных характеристик связывающей способности альбумина с тяжестью состояния и органной дисфункции показало отсутствие взаимосвязи между ними и выраженностью системного воспаления.

В целом, обнаруженные нами результаты, подводят к заключению о неспособности таких характеристик альбумина как ЭКА и ИТ описывать индивидуальное течение септического процесса. Реакция связывания альбумина оказалась в состоянии отражать только прогрессирование генерализованного воспаления. Достоверное различие по значениям РСА на 5 сутки между группами выживших и умерших указывает на возможность определения популяционного прогноза по окончании пяти дней интенсивной терапии с помощью данного параметра.

По-видимому, альбумин-связывающая способность при развитии критических состояний подвержена множественному воздействию: на неё влияют как продукты межуточного обмена, медиаторы, гормоны, избыток других биологически активных веществ, так и отдельные компоненты терапии. Все перечисленные факторы изменяют число активных площадок, а, следовательно, и степень «загрузки» альбумина. В этих условиях определение направленности течения тяжёлого патологического процесса по свойствам альбумина у всей гетерогенной популяции септических больных является достаточно сложным и проблематичным, а его конкретные значения в оценке динамики развития системного воспаления не имеют однозначной интерпретации.

Выводы, полученные из глав 3 и 4 послужили логическим продолжением главы 5, где мы исследовали влияние тяжести состояния при поступлении а именно оценка по шкалам, на последующий уровень качества жизни и отдаленную выживаемость.

Анализ отдаленной выживаемости (в течение 1 года) показал на зависимость этого показателя от возраста пациентов и уровня балла по шкалам

оценки тяжести состояния (APACHE-II, SOFA). Наиболее информативной оказалась шкала APACHE-II.

В группе пациентов находившихся в ОРИТ с абдоминальной формой сепсиса (получавших плановые санации брюшной полости) балл по шкале APACHE-II может быть достаточно важным отражением последующего уровня качества жизни.

Внедрение более широкого использования интегральных систем оценки тяжести состояния становится все более очевидным. Данная работа показала каким образом мы можем оптимизировать наши действия при ведении такой серьезной и затратной группы больных как пациенты с полиорганной недостаточностью. Понятно, что мы не должны отказываться от поиска новых более информативных биохимических маркеров и более совершенных интегральных систем оценки тяжести состояния. С другой стороны применение методов наиболее информационно значимых, основанных на рутинно получаемых данных (шкалы) и отказ от менее эффективных (ВНСММ и параметры альбумина), позволит не только увеличить точность оценок при ведении больных сепсисом, но и приведет к снижению экономических затрат в клинике интенсивной терапии.

Выводы.

1. Содержание веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в плазме, на эритроцитах и моче на длинах волн от 242 до 300 нм не отражает направление и динамику развития реакции системного воспаления у пациентов с сепсисом.

2. Количественные характеристики связывающей способности альбумина крови, эффективная концентрация альбумина - ЭКА и индекс токсичности-ИТ не способны описывать направленность течения септического процесса. Снижение показателя реакции связывания альбумина (РСА) отражает прогрессирование системного воспаления и тяжести органной дисфункции.

3. Увеличение численных значений индексов тяжести шкал APACHE-II и SOFA у больных с сепсисом и мультиорганной дисфункцией позволяет достаточно надёжно фиксировать процесс нарастания системного воспаления. Между тем, информационная ценность измерительных систем APACHE-II и SOFA снижается при низком исходном индексе тяжести состояния (менее 3-х баллов по SOFA и менее 8 баллов по APACHE-II) в оценке степени регресса данного патологического синдрома.

4. По данным проведённого сравнительного ROC-анализа, расчёта чувствительности и специфичности наибольшей информационной значимостью для определения ближайшего прогноза у пациентов с сепсисом и полиорганной дисфункцией обладают шкальные системы. Комбинированные прогностические системы «APACHE-II + ВНСММэр.» и «SOFA + ВНСММэр.» не обладают преимуществом в сравнении с классическими шкалами.

5. Уровень тяжести состояния, отражаемый шкалами APACHE-II и SOFA при поступлении, возраст у пациентов с тяжёлым сепсисом, не могут достаточно надёжно определять последующий уровень качества жизни. Анализ отдаленной выживаемости (в течение 1 года) показал на зависимость этого показателя от возраста пациентов и уровня балла по шкалам оценки

тяжести состояния (APACHE-II, SOFA). Наиболее информативной оказалась шкала APACHE-II.

В группе пациентов находившихся в ОРИТ с тяжелым сепсисом (а также получавших плановые санации брюшной полости) балл по шкале APACHE-II может быть достаточно важным отражением последующего уровня качества жизни.

Практические рекомендации.

1. Для вынесения заключения о динамике развития инфекционно-воспалительного процесса в ходе проведения интенсивной терапии у пациентов с тяжёлым сепсисом необходимо определение реакции связывания альбумина и расчёт тяжести состояния по шкалам APACHE-II и SOFA:

- на прогрессирование генерализованного воспаления указывает увеличение индекса тяжести по шкалам SOFA и APACHE-II, а также снижение показателя реакции связывания альбумина;
- о регрессе реакции системного воспаления можно судить на основании снижения балла по шкале SOFA;
- при исходно невысоком индексе тяжести состояния (менее 4-х баллов по шкале SOFA и 9 баллов по шкале APACHE-II) следует ориентироваться на количество и выраженность симптомов ГВР.

2. С целью определения глобального прогноза исхода сепсиса с полиорганной дисфункцией до начала лечения и в процессе его проведения целесообразно использовать шкалу SOFA, без измерения параметров связывания альбумина и ВНСММ.

3. Прогнозирование отдалённой выживаемости (в течение года) в общей популяции больных и уровня качества жизни пациентов с абдоминальным сепсисом, получавших плановые санации брюшной полости, может быть выполнено на основании исходных значений балла по шкале APACHE-II

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- **ГВР** – генерализованная воспалительная реакция
- **СПОН** – синдром полиорганной недостаточности
- **ССВО** – синдром системного воспалительного ответа
- **СЭИ** – синдром эндогенной интоксикации
- **МОД** – мультиорганная дисфункция
- **ВНСММ** – вещества низкой и средней молекулярной массы
- **ОКА** – общая концентрация альбумина
- **ОРИТ** – отделение реанимации и интенсивной терапии
- **РСА** – реакция связывания альбумина
- **ЭКА** – эффективная концентрация альбумина
- **ИТ** – индекс токсичности
- **ФНО** – фактор некроза опухоли
- **ЧД** – частота дыхания
- **ЧСС** – частота сердечных сокращений
- **ROC** – ожидаемая характеристика признака
- **SIRS** – синдром системного воспалительного ответа.
- **CARS** – компенсаторный противовоспалительный ответ
- **MOF** – мультиорганная дисфункция

Литература.

1. Андреева О.Л. Нарушения транспортной функции альбумина и их контроль методом флуоресцентных зондов при остром инфаркте миокарда / О.Л.Андреева, Г.Е.Добрецов, Л.Т.Шмелева. // Вестник УГМА.-1995.-Вып. I.- С.58-66.
2. Андреева О.Л. Эффективная концентрация альбумина и липиды крови при гепатите / О.Л.Андреева, Н.А.Осадчая, Л.Т.Шмелева // Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Под ред. Ю.А.Грызунова, Г.Е.Добрецова.- М.:Ириус, 1994.-С.189-191.
3. Андреева О.Л. Нарушения свойств связывающих центров сывороточного альбумина при заболеваниях человека: Автореф. дисс... канд. мед. наук.- Екатеринбург, 1996.-31с.
4. Андрианова М.Ю. Перекисное окисление липидов и содержание средних молекул при операциях на сердце с искусственным кровообращением. / М.Ю.Андрианова, М.В.Палютина // Анестезиология и реаниматология.- 2001.-№2.-С.14-17.
5. Баркаган З.С. Новые методы лабораторной диагностики диссеминированного внутрисосудистого свертывания: Методические рекомендации / З.С.Баркаган, В.А.Макаров.-М, 1989.-23с.
6. Белобородов В.Б. Эндотоксины грамотрицательных бактерий. Цитокины и концепция септического шока: современное состояние проблемы / В.Б.Белобородов, О.Ш.Дженсинбаев. //Анестез. и реаниматология.-1991.- №4.-С.41-43.
7. Белобородов В.Б. Сепсис – проблема современной медицины // Русский мед. журнал.-1998.-№33.-С.12-15.
8. Белокуров Ю.Н. Сепсис / Ю.Н.Белокуров, А.Б.Граменицкий, В.Н.Молодкин. - М: Медицина, 1988.-127с.

9. Беляков Н.А. Концентрация в крови и биологическая активность молекул средней массы при критических состояниях организма / Н.А.Беляков, А.С.Владыка, М.Я.Малахова // Анест. и реаниматол.-1987.-№8.- С.41-44.
- 10.Блауберг И.В. Системные исследования и общая теория систем / И.В.Блауберг, В.Н.Садовский, Э.Г.Юдин // Системные исследования: сб. научных статей М: Наука, 1969.-С.34-39.
- 11.Бочоришвили В.Г. Ошибки в диагностике и лечении сепсиса // Вестн. хир.-1989.-Т.143, №8. С.107-110.
- 12.Бурмистров С.О. Значение определения средних молекул в моче при нормальной и осложненной беременности и у новорожденных с гипоксией / С.О.Бурмистров, К.А.Габелова, Е.В.Андреева // Клиническая лабораторная диагностика.-2001.-№6.-С.23-26.
- 13.Брюсов П.Г. Многокомпонентная терапия хирургического сепсиса / П.Г.Брюсов, А.Л.Костюченко // Вестн. Хирургии.-1997.-№3.-С. 26-34.
- 14.Вазгомет О.В. Противомикробная активность крови как критерий оценки эфферентных методов терапии / О.В.Вазгомет, Р.А.Муртазина // Методы эфферентной и квантовой терапии в клинической практике: Тез. докл.-Ижевск, 1995.-С.28-29.
- 15.Васильков В.Г. Прогностические критерии оценки нарушения гуморального звена иммунитета у больных разлитым перитонитом / В.Г.Васильков, Л.Г.Шикунова // IV Всероссийский съезд анестезиологов-реаниматологов.- М., 1994.-С.69-70
- 16.Винницкий Л.И. Иммунная терапия сепсиса – миф или реальность / Л.И.Винницкий, И.М.Витвицкая, О.Ю.Попов // Анестезиолог. и реаниматол.-1997.-№3.-С.89-97.
- 17.Владыка А.С. Роль ЛИИ в оценке тяжести эндотоксикоза при сепсисе / А.С.Владыка, Н.П.Юзвак, О.В.Борозенко // Клин.хир.-1987.-№1-С.65.

18. Владыка А.С. Диагностическое значение уровня молекул средней массы в крови при оценке тяжести эндотоксемии / А.С.Владыка, Н.А.Беляков, А.И.Шугаев // Вестн. Хир.-1986.-№8.- С.126-130.
19. Вуори Х.В., Обеспечение качества медицинского обслуживания / Европейское бюро ВОЗ.- Копенгаген 1985.-146с.
20. Габриэлян Н.И. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: Метод. Рекомендации / Н.И.Габриэлян, Э.Р.Левицкий. -М,1985.-14с.
21. Гельфанд Б.Р. Абдоминальный сепсис: современный взгляд на нестареющую проблему / Б.Р.Гельфанд, С.З.Бурневич, В.Е.Гиткович // Вестник интенсивной терапии.-1996.-№4-С.29-35
22. Гельфанд Б.Р. Абдоминальный сепсис: современный взгляд на нестареющую проблему. Стратегия и тактика лечения. Часть II / Б.Р.Гельфанд, В.А.Гологорский, С.З.Бурневич // Вестник интенсивной терапии.-1997: №1-2.-С.73-79.
23. Гельфанд Е.Б. Абдоминальный сепсис при перитоните: клиническая характеристика и эффективность антибактериальной терапии: Автореф. дисс... канд. мед. наук.- Москва, 1999.-29с.
24. Герасимов Г.Л. Интенсивная терапия при огнестрельных ранениях брюшной полости / Г.Л.Герасимов, Ю.С.Полушин, П.П.Терентьев // Анестезиол. и реаниматол.-1998.-№2.-С.16-19.
25. Гологорский В.А. Синдром полиорганной недостаточности у больных с перитонитом / В.А.Гологорский, Б.Р.Гельфанд, В.Е.Багдатов // Хирургия.-1988.-№2.-С.73-76.
26. Гринберг А.А. К вопросу о раннем прогнозе течения распространенного перитонита / А.А.Гринберг, Ю.А.Грызунов // Альбумин сыворотки крови в клинической медицине: сб. научных статей.-М, 1998.-С.286-295.
27. Гринберг А.А. О возможности ранней оценки эффективности энтеросорбции при распространенном перитоните / А.А.Гринберг, Ю.А.Грызунов //

- Альбумин сыворотки крови в клинической медицине: сб. научных статей М, 1998.-С.296-299.
- 28.Гринев М.В. Клинические аспекты токсико-септического шока при перитоните / М.В.Гринев, В.Н.Новожилов, Д.М.Кулибаба // Вестн. Хирургии.-1995.-№1.-С.7-12.
 - 29.Грызунов Ю.А. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Ю.А.Грызунов, Г.Е.Добрецов. - М.:Ириус, 1994.- С.226.
 - 30.Гутиеррез Г. Гипоксия кишечника – двигатель СПОН / Г.Гутиеррез, С.Маллик // Освежающий курс лекций по анестезиологии и реаниматологии: сб. научных статей.- Архангельск, 1996.- С.258-261.
 - 31.Добрецов Г.Е. Альбумин сыворотки крови в клинической практике / Г.Е.Добрецов, Ю.А.Грызунов // Неинвазивная диагностика: тез. научной конференции, Москва, 1997.-С.85-86.
 - 32.Долгов Г.В. Роль белков острой фазы воспаления в диагностике послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений / Г.В.Долгов, А.Л.Костюченко, О.А.Редько // Малоинвазивная хирургия в гинекологии.- М,1998.-С.35-38.
 - 33.Ермолов А.С. Оценка индекса перитонита Манхаймера / А.С.Ермолов, В.Е.Багдатыев // Вестн. хир.-1994.-№3.-С.22-25.
 - 34.Ерюхин И.А. Эндотоксикоз в хирургической клинике / И.А.Ерюхин, Б.В.Шашков-СПб: Logos, 1995.-303с.
 - 35.Ерюхин И.А. // Эндотоксикоз как проблема клинической хирургии / И.А.Ерюхин, О.С.Насонкин // Вестн. хир. 1992.- №4.-С.3-7.
 - 36.Ефимова М.Р. Общая теория статистики / М.Р.Ефимова, Е.В.Петрова, В.Н.Румянцев.-М., 2000.-321с.
 - 37.Жадкевич М.М. Аминокислоты плазмы крови у больных перитонитом: значение индекса Фишера / М.М.Жадкевич, Л.А.Баратова, Д.В.Матвеев // Лаб.дело.-1989.-№2.-С.29-32.

38. Звягин А.А. Интенсивная терапия тяжелых форм гнойной инфекции / А.А.Звягин, В.Е.Мальченко // Вестн. интенсивной терапии.-1991.-№1.-С.91-96.
39. Золотухин К.Н. Мультиорганный дисфункция у пациентов с абдоминальным сепсисом: факторы риска, оценка тяжести и прогноз. Дисс... канд. мед. наук.- Екатеринбург,2000.-131с.
40. Иванеев М.Д. Оценка деятельности педиатрических отделений реанимации и интенсивной терапии / М.Д.Иванеев, Л.В.Мисюра, Е.В.Паршин // Анестезиол. и реаниматол. -1993.-№2.-С.70-72.
41. Ивашкевич Г.А. Катионные белки лейкоцитов при гнойных заболеваниях / Г.А.Ивашкевич, Д.Айетти // Вестн. хирургии.-1984.-Т.133, №12.-С.33-37.
42. Ивашкевич Г.А., Сухомлинов Б.Ф. и др. Катионные белки крови при гнойных и септических процессах//Вестн.хирургии.-1987.-т.139,№8.-с.10-14.
43. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическое значение//Врач. дело.-1941.-№1.-С.31-33.
44. Коничева И.Н. Особенности течения синдрома эндогенной интоксикации при абдоминальном сепсисе: Автореф. дисс... канд. мед. наук.- Екатеринбург, 2000.- 31с.
45. Киришина О.В. Место и возможности лапаротомии в комплексном лечении распространенного перитонита: Автореф. дисс... д-ра мед. наук.- М.-1999.- 37с.
46. Кузин М.И. Синдром системного ответа на воспаление // Хирургия,-2000.- №2.-С.54-60.
47. Кон Е.М. Острый панкреатит с полиорганной дисфункцией: оптимизация подходов к диагностике и комплексному лечению: Дисс... д-ра. мед. Наук.- Пермь, 2001.-286с.
48. Костюченко А.Л. Сепсис, терминология и сущность // Вестн. хирургии.- 1999.-Т.158,№3.-С.86-88.

49. Лейдерман И.Н. Синдром гиперметаболизма: Автореф. дисс... канд. мед. наук.-Екатеринбург, 1996.-29с.
50. Лыткин М.И. Септический шок / М.И.Лыткин, Э.Д.Костин, А.Л.Костюченко - Л.:Медицина, 1980.- 240с.
51. Макарова Н.П. Сепсис в абдоминальной хирургии по материалам противосепсисного центра / Н.П.Макарова, О.В.Киршина, А.А.Бородина // Актуальные вопросы инфекции в абдоминальной хирургии: сб. научных статей.-Екатеринбург, 1994.-С.46-47.
52. Макарова Н.П. Синдром эндогенной интоксикации при сепсисе / Н.П.Макарова, И.Н.Конищева // Анестез. и реаниматол.-1995.- №6.-С.4-8
53. Малахова М.Я. Диагностика стадий эндогенной интоксикации и дифференцированное применение методов эфферентной терапии / М.Я.Малахова, С.В.Оболенский, А.Л.Ершов // Вест. хир. им.Грекова – 1991.- №4.-С.95-100.
54. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации.-СПб, 1995.- 35с.
55. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации // Эфферентная терапия.-1995.-Том 1, №1.-С.61-64.
56. Малиновский Н.Н. Иммунотерапия сепсиса / Н.Н.Малиновский, Е.А.Решетников // Хирургия.-1997.-№1.-С.4-8.
57. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. М:Медицина, 1987.-47с.
58. Мещеряков Г.Н. Системы оценки тяжести – компонент методологии лечебной работы (обзор литературы) / Г.Н.Мещеряков, С.М.Радаев // Журнал ВИНТИ, 1998-№1.-С.19-27.
59. Мороз В.В. Эффективная концентрация альбумина – маркер эндотоксемии при тяжелой механической травме / В.В.Мороз, Н.Р.Кравченко-Бережная, Г.Н.Мещеряков // Анестезиология и реаниматология.-2000.-№4.-С.33-37.

60. Николайчик В.В. Роль среднемолекулярных пептидов в оценке тяжести эндотоксикоза / В.В.Николайчик, В.В.Кирковский // Хирургия.-1989.- №6, С.31-33.
61. Острейков И.Ф. Счетная система оценки тяжести и терапевтической агрессии / И.Ф.Острейков, М.К.Штатнов // Всесоюз. Съезд анестезиологов и реаниматологов, IV: Тез. докл. / под ред. Т.М.Дарбинян: М., 1989.-С.449-450.
62. Обзор докладов на 9-м ежегодном международном собрании общества минимально инвазивных методов лечения // Международ. Мед. журнал.- 1998.-№ 1.-С.82-84.
63. Пальцев А.В. Цитокины в лечении генерализованной хирургической инфекции / А.В.Пальцев, А.В.Овечкин // Анестезиол. и реаниматол.-2000.- №2.-С.27-30.
64. Парфенова А.Г. Средние молекулы – маркер эндогенной интоксикации / А.Г.Парфенова, И.Ф.Чертадьева, В.К.Ситина // Врач. дело.-1987.- №4.-С.72-77.
65. Плanelьс Х.Х. Серотонин и его значение в инфекционной патологии / Х.Х.Плanelьс, З.А.Попенкова.-М.:Медицина, 1965.-226с.
66. Руднов В.А. Пути оптимизации диагностики, прогноза и интенсивной терапии сепсиса с органной дисфункцией: Автореф. дис... д-ра мед. наук – Екатеринбург, 1995.-37с.
67. Руднов В.А. Роль шкал оценки тяжести состояния в оптимизации диагностики, прогноза и интенсивной терапии сепсиса. // Всероссийский съезд анестезиологов-реаниматологов, VI: Тезисы докл.- М., 1998,-С.217.
68. Руднов В.А. Оценка тяжести состояния при сепсисе и септическом шоке / В.А.Руднов, С.В.Беляев, Э.К.Николаев // Анестезиол. и реаниматол.-1995.- №6.- С.9-12.
69. Рябов Г.А. Кислоторастворимая фракция плазмы крови здоровых лиц и больных деструктивным панкреатитом и разлитым гнойным перитонитом /

- Г.А.Рябов, Ю.М.Азизов, Л.Н.Картусова // Анест. и реаниматол.-1986.- №5.- С.9-12.
- 70.Скорняков С.Н. Послеоперационный синдром в хирургии рака легкого. Автореф. дисс... д-ра мед. наук.- Екатеринбург, 1999.- 49с.
- 71.Светухин А.М. Хирургический сепсис: клиника, диагностика и лечение / А.М.Светухин, А.О.Жуков // Инфекции и антимикробная терапия. 1999.- №2.-С.50-53.
- 72.Семенов В.Н. Современные подходы к объективной оценке тяжести состояния больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии с помощью интегральных оценок и экспертных индексов / В.Н.Семенов, О.П.Врублевский, В.Н.Каменская // Всесоюз. Съезд анестезиологов и реаниматологов, IV: Тез. Докладов / Под ред. Т.М.Дарбинян.-М., 1989.- С.483-484.
- 73.Семенов В.Н. Современные возможности профилактики и лечения синдрома эндогенной интоксикации // Анестезия и интенсивная терапия при травме. Гипоксия, эндотоксемия и методы их коррекции: Тез.докл.-Н.Новгород,- 1995.-С.154-155.
- 74.Сизов Д.Н. Синдром последовательных органических повреждений у пациентов в критических состояниях / Д.Н.Сизов, А.Л.Костюченко, А.Н.Бельских // Анестезиолог. и реаниматол.-1998.-№2.-С.27-30.
- 75.Соринов А.Н. Об определении общей протеолитической активности биологических жидкостей / А.Н.Соринов, В.А.Филов // Лаб. дело.-1967.- №5.-С.304
- 76.Тимохов В.С. Содержание в плазме цитокинов и их клиренс при постоянной гемофильтрации у больных сепсисом и полиорганной недостаточностью / В.С.Тимохов, И.И.Яковлева // Анестезиолог. и реаниматол.-1997.-№3.-С.59-62.
- 77.Федоровский Н.М. Комплексный дифференцированный подход к лечению абдоминального сепсиса / Н.М.Федоровский, В.К.Гостищев // Актуальные

- проблемы и перспективы развития современной реаниматологии: материалы международного симпозиума.- М.,1994.- С.191-192
- 78.Ходзегова А.Б. Качество жизни больных, перенесших инфаркт миокарда, в периоде реабилитации. Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 1995.-31с.
- 79.Чаленко В.В. Эндогенная интоксикация в хирургии / В.В.Чаленко, Ф.Х.Кутушев // Вест.Хир.-1990.-№4.-С.3-8.
- 80.Чаленко В.В. Эндогенная интоксикация при повреждении груди и живота / В.В.Чаленко, С.В.Жилкина // Вестн. хирургии.-1991.-Т.146.-№5.-С.85-90.
- 81.Чегер С.И Транспортная функция сывороточного альбумина. - Бухарест: Академия СРР, 1975.- 183с.
- 82.Цыбулькин Э.К. Современные подходы к оценке тяжести состояния и модели предсказания прогноза у больных в педиатрическом отделении интенсивной терапии / Э.К.Цыбулькин, М.Д.Иванеев // Международные медицинские обзоры.- Т.2, №5.-1994.-С. 312-318.
- 83.Цыбуляк Г.Н. Полиорганная недостаточность при тяжелой хирургической патологии / Г.Н.Цыбуляк, И.Н.Самохвалов // Вестн. хирургии.-1987.-№4.- С.137-142.
- 84.Шиманко И.И. Оценка токсичности сред организма при острой эндогенной интоксикации / И.И.Шиманко, Н.И.Габриэлян, А.П.Милашенко // Тер.архив.-1982.-№9.-С.8-11.
- 85.Шувалова Е.П. Показатели протеолиза при инфекционно-токсическом шоке и острой почечной недостаточности / Е.П.Шувалова, А.Г.Рахманова, Р.В.Ситкевич // Хирургия.-1987.- №4.-С.99-101.
- 86.Шугаев А.И. Эндогенная интоксикация при остром панкреатите / А.И.Шугаев, В.П.Зиневич // Вест. хир.-1992.- №5.-С. 126-129.
- 87.Щуркалин Б.К., Горский В.А., Череватенко А.М. Синдром эндогенной интоксикации при осложнениях панкреонекроза. // Вест. Хир.-1992 №4.-с.7-10.

88. Эделева Н.В. Новые возможности профилактики и коррекции послеоперационных гнойно-септических осложнений и полиорганной недостаточности в онкохирургии / Н.В.Эделева, Н.А.Осипова // Анестезиолог. и реаниматол.-1997.-№3.-С.36-41.
89. Altman D.G. Practical statistics for medical research. London: Chapman and Hall.-1991.
90. Apolone G. The performance of SAPS II in a cohort of patients admitted in 99 Italian ICUs: results from the Gi-ViTI / G.Apolone, R. D'Amico, G.Bertolini // Intensive Care Med.-1996.-№22.-P.1368-1378.
91. Brailsford S. The albumin in practice clinic // Free Radical Res. Commun.-1985.-Vol.1. – P.101-109.
92. Barton R. The hypermetabolism multiple organ failure syndrome / R.Barton, F.Cerra // Chest.-1989.-Vol.34.-P.1153-1160.
93. Bastos P.G. Application of the APACHE-III prognostic system in Brazilian intensive units. A prospective multicenter study // Intens. Care Med.-1996.-Vol.24.-P.1403-1407.
94. Baue AE. Multiple, progressive, or sequential systems failure. A syndrome of the 1970s // Arch Surg.-1975.-№110.- P.779-781.
95. Baue A.E. Multiple Organs Failure: Pathophysiology, Prevention and Therapy / A.E.Baue, E.Faist, D.E.Fry // Springer, NY,- 2000.-120p.
96. Bone R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS and Care. // Crit. Care Med.-1996.-№24(7), P.1125-1128.
97. Bone R.C. Definitions for sepsis and organ failure / R.C.Bone, Ch.L.Sprung, W.J.Sibbald // Crit. Care Med.-1992.-№20(6), P.724-726.
98. Bone R.C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation // Crit. Care med.-1996.-Vol.24, №1.-P.163-170.
99. Bone R.C. Pathogenesis of sepsis // Ann. Inter. Med.-1991.-Vol.115.-P.457-469.

100. Bone R.C. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference committee / R.C.Bone, Balk R.A., Cerra F.B. // *Chest*.-1992.-Vol.101.-P.1644-1655.
101. Bone R.C. A personal experience with SIRS and MODS // *Crit. Care Med*.-1996.-№24(8), P.1417-1418.
102. Bossha K. Surgical management of severe secondary peritonitis // *Br. J. Surg*.-1999.-№ 86 (11).-P.1371-1377.
103. Breckner T. C3a, endotoxin and endotoxin-neutralizing capacity as predictors of survival in peritonitis // *Int.res. dept. of surgery, University of Heidelberg, Germany The immune consequences of trauma, shock and sepsis*. 1999.-Vol.II.1 P.467-473.
104. Brooks R. EuroQol: the current state of play // *Health Policy* 1996.-Vol.37(1).-P.53-72.
105. Brooks R. Quality of life outcomes after intensive care / R.Brooks, R.Kerridge, K.Hillman // *Intensive Care Med*.-1997.-Vol. 23.- P.581-586.
106. Bosman R.J. The use of intensive care information systems alters outcome prediction / R.J.Bosman, O.V.Straaten, D.F.Zandstra // *Intensive Care Med*.-1998.-Vol.24.- P.953-958.
107. Busschbach JJ. EuroQol values for economic modeling quality of life after infrainguinal bypass grafting surgery: a rectification // *J Vasc Surg*.- 1999.-Vol.30(6).-P.1162-1163.
108. Carsin H. Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNFa and endotoxine levels early after thermal injury / H.Carsin, M.Assicot, F.Feger // *Burn*.- 1997.-Vol. 23(3).-P. 218-224.
109. Castella X. The European/North American Severity Study Group (1995). A comparison of severity of illness scoring systems for intensive care unit patients: results of a multicenter, multinational study / X.Castella, A.Artigas, J.Bion // *Crit Care Med*.- 1995.-Vol. 23.-P. 1327-1335.

110. Cerra F. The multiple organ failure syndrome // Hosp. Pract.-1990.-Vol.25.-P.169-176.
111. Chancellor J.V.M. Constructing health state preference values from descriptive quality of life outcomes: Mission impossible? / J.V.M.Chancellor, Coyle, M.F.Drummond // Qual Life Res.- 1997.-vol.6.-P.159-167.
112. Charro FTD. Use of the EuroQol in cost-utility analysis // Qual. Life Res.- 1994.-№3(1).-P.51.
113. Charro FTD. EQ-5D from the EuroQol Group: An update // Quality of Life News Letter.- 1999.- May-August.-№23(4).-P.34.
114. Charro FTD. EQ-5D from the EuroQol Group: an Update / FTD.Charro, R.Rabin // Quality of Life News Letter.- 2000.-№25.-P.6-7.
115. Chetter IC. Correlating clinical indicators of lower-limb ischaemia with quality of life / IC.Chetter, P.Dolan, JI.Spark // Cardiovasc. Surg.- 1997.-№5(4).-P.361-366.
116. Cho D. Y. Comparison of the APACHE III, APACHE II and Glasgow Coma Scale in acute head injury for prediction of mortality and functional outcome / D.Y.Cho, Y.C.Wang // Intensive Care Med.-1997.-№ 23.-P.77-84.
117. Christ NM. Prospective evaluation of management techniques and outcome. Surgical Infection Society intra-abdominal infection study / NM.Christ, PS.Barie, EP.Dellinger // Arch. Surg.-1993.-№ 128(2).-P.193-196.
118. Civetta JM. «New and improved» scoring systems // Crit Care Med.-1990.-№18 (12).-P.1487-1490.
119. Cullen DJ. Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care / DJ.Cullen, JM.Civetta // Crit. Care Med.-1977.-№2.-P.57-60.
120. Cullen DJ. Survival and follow-up results of critically ill intensive care patients / D.J.Cullen, B.A.Briggs // Crit. Care med.-1973.-Vol.1.-P.114.

121. Danner R.L. Endotoxin determinations in 100 patients with septic shock / R.L.Danner, R.I.Elin, I.M.Hoseini // Clin. Res.-1988-Vol.36.-P.453A.
122. Diaz-Prieto A. Proxy-perceived prior health status and hospital outcome among the critically ill: is there any relationship? / A.Diaz-Prieto, MT.Gorriz, X.Badia // Intensive Care Med.- 1998.-№24(7).-P.691-698.
123. Dominioni L. Infected pancreatic necrosis complicated by multiple organ failure / L.Dominioni, A.Chiappa, V.Bianchi // Hepatogastroenterology.-1997.-№44(16).-P.968-974.
124. Dolan P. A social tariff for EuroQol: results from a UK general population survey / P.Dolan, C.Gudex, P.Kind.- York Centre for Health Economics Discussion Paper.- 1990.-138p.
125. Dolan P. Search for a critical appraisal of EuroQol: a response by the EuroQol group to Gafni and Birch // Health Policy.-1994.-№28(1).-P.67-69.
126. Duke T.D. Predictors of mortality and multiple organ failure in children with sepsis / T.D.Duke, W.Butt, M.South // Intensive Care Med.-1997.-№ 23.-P.684-692.
127. Edbrooke D. Relationship between TISS and costs in intensive care / D.Edbrooke, P.Nightingale // Intensive Care Med.-1998.-№24.-P.995-996.
128. Elebute EA. The grading of sepsis / EA.Elebute, HB.Stoner // Br J Surg.-1983.-№70.-P.29-31.
129. Eiseman B. Multiple organ failure / B.Eiseman, R.Beart, L.Norton // Surg Gynecol. Obstet.-1977.-№144/3.-P.323-326.
130. Essink-Bot ML. An empirical comparison of four generic health status measures. The Nottingham Health Profile, the Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey, the COOP/WONCA charts, and the EuroQol instrument / ML.Essink-Bot, PF.Krabbe, GL.Bonsel // Med. Care.-1997.- №35(5).-P.522-537.
131. Evans T. Organ dysfunction // Brit.Med. J.-1999.-№318.-P.1606-1609.

132. Faist E. Host defense dysfunction following trauma, shock and sepsis / E.Faist, G.F.Babcock // *Intens. Care Med.*-1994.-Vol.20.-(suppl.10-A415).
133. Fine J. Endotoxin and the rethiculoendotelian system in shock/in Septic shock in man/Ed. / J.Fine, Reinold. By S.Hershey. Boston.- 1971.-P.275-290.
134. Fretwell Marsha D. Wachtel. Practical Guide to the Care of the Geriatric Patient / Paperback / D.Fretwell Marsha, F.Fred Ferri, J.Tom.- Mosby-Year Book.- 1996.-563p.
135. Foster D.M. Endotoxemia in critical illness: results using a rapid reliable chemiluminescence assay / D.M.Foster, G.S.Doing, A.D.Romaschin // *Shock.*- 1997.-Vol.7.-P.1-25.
136. Fry DE. Multiple systems organ failure: the role of uncontrolled infection. *Arch. Surg.*-1980.-№115.-P.136-140.
137. Gandrel D. Procalcitonin, a marker of bacterial infection / D.Gandrel, C.Bohuon // *Infection.*-1997.-№ 25(3).-P.1-2.
138. Garcia Lizana F. Survival and quality of life of patients with multiple organ failure one year after leaving an intensive care unit / F.Garcia Lizana, JL.Manzano Alonso, B.Gonzalez Santana // *Med Clin (Barc).*-2000.-№114(Suppl 3).-P.99-103.
139. Garratt AM. Patient-assessed measures of health outcome in asthma: a comparison of four approaches / AM.Garratt, A.Hutchinson, I.Russell // *Respir. Med.*- 2000.-№94(6).-P.597-606.
140. Glance L.G. ICU prognostic scoring systems to predict to death: A cost-effectiveness analysis // *Crit. Care med.*-1998.-Vol.9.-P.591-597.
141. Goldhill DR. The effects of casemix adjustment on mortality as predicted by APACHE II / DR.Goldhill, PS.Withington // *Intensive Care Med.*-1996.-№ 22.-P. 415-419.
142. Gopal Ian. Out of hospital outcome and quality of life in survivors of combined acute multiple organ and renal failure treated with continuous venovenous hemo-

- filtration/hemodiafiltration / Ian Gopal, S.Bhonagiri, C.Ronco // Intensive Care Med.-1997.-№ 23.-P. 766-772.
143. Goris R.I.A. Mediators of multiple organ failure // Int.Care.Med.-1990.-Vol.16.-P.192-195.
144. Grundmann R. Endotoxin — und AT III Bestimmung. Langenbecks Arch Chir.-1988.-№373.-P.166-172.
145. Gunning K. Outcome data and scoring systems / K.Gunning, K.Rowan // Brit.Med. Journal.-1999.-№319.-P.241-244.
146. Hanley J.A. A method of comparing area under ROC – curves derived from the same cases. // Radiology.-1983.-Vol.148.-P.839-843.
147. Hanley J.A. The meaning and use of the area under a ROC – curve / J.A.Hanley, B.J.McNeil // Radiology.-1982.-Vol.143.-P.29-32.
148. Housinger TA. The relationship between platelet count, sepsis and survival in pediatric burn patients / Arch Surg.-1993.-№ 128/1.-P.65-66.
149. Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale / B.Jennett, G.Teasdale // Lancet 1974.-№ 2(7872).-P.81-84.
150. Hurel D. Quality of life 6 months after intensive care: results of a prospective multicenter study using a generic health status scale and a satisfaction scale / D.Hurel, P.Loirat, F.Saulnier // Intensive Care Med.-1997.-№ 23.-P. 331-337.
151. Karte W. Die Chirurgie des Peritonaeum. Enche, Stuttgart.-1927.-130p.
152. Keene AR. Therapeutic intervention scoring system: update 1983 / AR.Keene, DJ.Cullen // Crit Care Med.-1983.-№ 11 (1).-P.1-3.
153. Knaus W.A. APACHE-II: a severity of disease classification system / W.A.Knaus, E.A.Draper, D.P.Wagner // Crit.Care Med.-1985.-Vol.13.-P-818-829.
154. Knaus WA. The range of intensive care services today / WA.Knaus, DP.Wagner, JE.Zimmerman // JAMA.-1981.-№ 246 (23).-P. 2711-2716.
155. Knaus WA. Variations in mortality and length of stay in intensive care units / WA.Knaus, DP.Wagner, JE.Zimmerman // Ann Intern Med.-1993.-№118.-P. 753-761.

156. Knaus WA. The APACHE-III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults / WA.Knaus, DP.Wagner, JE.Zimmerman // Chest 100.-1991.-P.1619-1936.
157. Le Gall J.R. Predicting outcome in ICU patients / JR. Le Gall, R.Chang // Inten. Care Med.-1994.-№20.-P.390-397.
158. Le Gall JR. Development of the SAPS II system from a European/North American multicenter study / JR.Le Gall, S.Lemeshow, F.Saulnier // JAMA.-1993.-№ 270.-P.2957-2963.
159. Levin J. Detection of endotoxin in human blood and demonstration of an inhibitor / J.Levin, P.A.Tomasto, R.S.Osco // J. Lab. Med.-1970.-Vol.51, №5.-P.903-911.
160. Lemeshow S. Mortality probability models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients / S.Lemeshow, D.Teres // JAMA.-1993.-№270.-P.2478-2486.
161. Lorano B. Cytokines after different types of surgical trauma / B.Lorano, M.Navarro, I.Roman // Int.Care.Med.-1994.-Vol.20.-P.315.
162. Mal S.A. Collaborative practice and clinical outcomes in the ICU / B.Lorano, M.Navarro M, I.Roman // Crit.Care.-2000.- Vol.4.-P.234-245.
163. Matos R. Severity evaluation in acute pancreatitis: the role of SOFA score and general severity scores / R.Matos, R.Moreno, T.Fevereiro // Review. Poster.-2000. P.242.
164. Marshall JC. The multiple organ dysfunction (MOD) score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome / JC.Marshall, DJ.Cook // Crit. Care Med.-1995.-№ 23.-P.1638-1652.
165. Miranda D. Reis. The therapeutic intervention scoring system: one single tool for the evaluation of workload, the work process and management? // Intensive Care Med.-1997.-№ 23.-P. 615-617.

166. Miranda D. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: The TISS 28 items - results from a multicenter study / D.Miranda, A. de Rijk, W.Schaufeli // *Crit Care Med.*-1996.-№ 24.-P. 64-73.
167. Mortality and outcome in different subgroups of patients admitted in an ICU // A.Marinho, J.Luzio, F.Prospero, L.Lopes, M.Fernandes, A.Azevedo, M.Brandão // *Crit.Care.*- 2000.-Vol.4.-P.123-127.
168. Moreno R. Outcome prediction in intensive care: results of a prospective, multicentre, Portuguese study / R.Moreno, P.Morais // *Intensive Care Med.*-1997.-№23.-P. 177-186.
169. Mustard RA. C-reactive protein levels predict postoperative septic complications // *Arch. Surg.*-1987.-№ 122.-P.69-73.
170. Naughton M. J. A critical review of six dimension-specific measures of health-related quality of life used in cross-cultural research. Quality of life / M.J.Naughton, I.Wiklund. - Eds. A.Shumakers. R. Berzon.-Oxford.- 1995.-214p.
171. Parillo I.E. Pathogenetic mechanisms of septic shock // *N.Engl.I.Med.*-1993.-Vol 328.-P.1471-1477.
172. Park RE. Explaining variations in hospital death rates: randomness, severity of illness, quality of care / RE.Park, RH.Brook, J.Kosecoff // *JAMA.*-1990.-№ 264.-P. 484- 490.
173. Pilz G. Severity of multiple organ failure (MOF) but not of sepsis correlates with irreversible platelet degranulation / G.Pilz, M.Gawaz, H.J.Gurland // *Infection.*-1995.-№23 (1).-P.16-23.
174. Polk He. Remote organ failure: a valid sign of intraabdominal infection / H.Polk, C.L.Shields // *Surgery.*-1977.-№3.-P. 310-313
175. Pine RW. Determinants of organ malfunction and death in patients with intra-abdominal sepsis / RW.Pine, M.Wertz, S.Lennard // *Arch. Surg.*-1983.-№118.-P. 242-249.
176. Pinsky M.R. Serum cytokine levels in human septic shock / MR.Pinsky, I.L.Vincent, I.Deviere // *Chest.*-1993.-Vol.103.-P.565-575.

177. Ranson JHC. Etiologic and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review // *Am. J. Gastroenterol.*-1982.-№ 77.-P.633-638.
178. Rapoport J. A method for assessing the clinical performance and cost-effectiveness of intensive care units: a multicenter inception cohort study / J.Rapoport, D.Teres, S.Lemeshow // *Crit Care Med.*-1994.-№ 22.-P.1385-1391.
179. Rau B. Pathophysiologic role of oxygen free radicals in acute pancreatitis: initiating event or mediator of tissue damage? / B.Rau, B.Poch, F.Gansauge // *Ann. Surg.*-2000.-Mar.-№ 231(3).-P.352-360.
180. Riche F.C. Inflammatory cytokine response in patients with septic shock secondary to generalized peritonitis / F.C.Riche, B.P.Cholley, Y.H.Panis // *Crit. Care Med.*-2000.-Feb.-№28(2).-P.433-437.
181. Schoffel U. Classification of intraabdominal infection. Congress of peritonitis // *Venna.*-1990.-Nov.-№12.-P.-114-115.
182. Schoonjans F. MedCalc: a new Programs in Biomedicine / F.Schoonjans, A.Zalata, C.E.Depuyd // *Biomedicine.*-1985.-№48.P.257-262.
183. Shumaker S. A. The international assessment of health-related quality of life / S.A.Shumaker, MJ.Naughton; Eds. S. A. Shumaker, R. Berzon.-Oxford: Rapid Communications.- 1995.-P. 3-10.
184. Venn R. Mortality and morbidity prediction and reduction in the high risk patient / R.Venn, B.Philips // *J. Ccforum: Paper reports.*-November 1999 – 13 January 2000.
185. Vincent J.L. The SOFA (Sepsis — related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure / JL.Vincent, R.Mareno, I.Takala // *Int. Care Med.*-1996-V.22.-P.707-710.
186. Vincent J.L. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you // *Crit.Care Med.*-1997.-Vol.25.-P.372-374.
187. Wacha H. The SIS-E Peritonitis Study Group. Score in peritonitis and their limitations // *Materials of the immune consequences of trauma, shock and sepsis.*-1996.- Vol.1.-P.480-482.

188. Wilson C. Prediction of outcome in acute pancreatitis / C.Wilson, CW.Imrie // Br. J. Surg.-1990.-№77.-P.1260-1264.
189. Wu AW. Predicting future functional status for seriously ill hospital adults: the Support prognostic model / AW.Wu, AM.Damiano, WA.Knaus // Ann. Intern Med.-1995.-№ 122.-P.342-350.
190. Yap F. Serum albumin and mortality risk in critically ill patients / F.Yap, GM.Joynt, TA.Buckley // Review. Poster.- 2000.- P.160.
191. Zimmerman I.I. Inflammatory responses in sepsis / I.I.Zimmerman, TV.Ringer // Crit.Care Clin.-1992.-Vol.8.-P.163-189.
192. Zweig M.H. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine / MH.Zweig, G.Campbell // Clinical Chemistry.-1993.-№39.-P.561-577.

АКТ

внедрения в практическую работу реанимационно-анестезиологического отделения центральной клинической больницы № 7 г. Екатеринбурга результатов научной работы Вишницкого Д.А. «Анализ информационной значимости некоторых характеристик эндотоксикоза и шкал оценки тяжести состояния при сепсисе».

Комиссия в составе председателя комиссии - главного врача ЦКБ №7, Заслуженного врача России В.И. Протасова и членов комиссии – зам. гл. врача Л.И. Былинкиной и зав. реанимационно – анестезиологическим отделением М.Н. Бурцева – удостоверяет, что результаты научной работы Вишницкого Д.А. «Анализ информационной значимости некоторых характеристик эндотоксикоза и шкал оценки тяжести состояния при сепсисе» внедрены в работу реанимационно-анестезиологического отделения.

Применение рациональной программы диагностики, позволяющей оптимально оценить тяжесть и динамику гомеостатических расстройств, направленность течения реакции системного воспаления, а также ближайший и отдаленный прогноз, позволяет значительно улучшить результаты лечения пациентов с тяжелым сепсисом.

Главный врач ГКБ № 7,
Заслуженный врач России



В.И. Протасов

Зам. гл. врача по лечебной работе

Л.И. Былинкина

Зав. РАО

Бурцев

М.Н. Бурцев

16 апреля 2002 года