

На правах рукописи

ВИШНИЦКИЙ ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

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

14.00.37 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2002

Работа выполнена на кафедре анестезиологии и реаниматологии (зав. Заслуженный деятель науки России, академик АМТН РФ, профессор Николаев Э.К.) Уральской государственной медицинской академии (ректор Заслуженный деятель науки России, академик РАЕН, профессор Ястребов А.П.) на базе Городской клинической больницы скорой медицинской помощи им. Ю.Л.Мартынова (директор академик АПМ Козлов И.В., главный врач Чеснов В.С.). Лабораторные исследования проведены на базе ЦНИЛ УГМА (зав. профессор Липатов Г.Я.)

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор Руднов В.А.

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук Скорняков С.Н.

Кандидат медицинских наук Насонова Н.П.

Ведущая организация: Российский государственный медицинский университет (г.Москва)

Защита состоится «30» октября 2002г в _____ часов на заседании

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. 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.Baue et al., 2001 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 (Ерехин И.А., Шашков А.А., 1986), содержания среднемолекулярных олигопептидов (Я.М.Малахова, 1995), общей протеолитической активности плазмы крови (Ивашевич 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. и Reinold, 1971) и С-реактивного белка (Topfer G. et al., 1996).

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.

Другим подходом оценки тяжести состояния и прогноза при генерализованном инфекционно-воспалительном процессе является использование количественных оценочных систем – шкал. Аттестации специалистов в этом плане получили следующие из них: APACHE-II и ОТС (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.

Почти полностью отсутствуют исследования, направленные на сравнительную оценку информационной ценности 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 отдаленный прогноз у пациентов с тяжелым 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 определения ближайшего и отдаленного прогноза у пациентов с тяжелым сепсисом.

Задачи исследования:

1. Изучить информационную ценность 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 тяжёлым 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 тяжёлым сепсисом, способная облегчить процесс принятия тактических решений.

Научно-практическая значимость работы:

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 генерализованной воспалительной реакции (ГВР).

2. С целью определения ближайшего прогноза исхода сепсиса с органной 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 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), 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).

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа изложена на 120 страницах, иллюстрирована 34 таблицами, 17 рисунками и 5 графиками. Список литературы включает 192 источника (88 отечественных и 104 иностранных авторов).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Характеристика групп больных и методов исследования.

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.

Для включения больных в разработку мы ориентировались на одновременное присутствие инфекционно-воспалительного очага, симптомов

системного ответа на инфект, клинико-лабораторных проявлений органной дисфункции.

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

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.

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

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

Определение ВНСММ (вещества низкой и средней молекулярной массы) в плазме крови, на эритроцитах, в моче проводилось на разных длинах волн (238, 242, 258, 280, 300 нм и суммарное значение) при спектрофотометрическом измерении по Малаховой М.Я. (1989) 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 (эффетивная (ЭКА) и общая концентрация альбумина (ОКА)) проводили посредством метода флуоресцирующих зондов К-35 (Грызунов Ю.А. Добрецов Г.Е., 1994; Андреева О.Л., 1996) на базе ЦНИЛ УГМА. Измерения интенсивности флуоресценции проводили на флуоресцентном анализаторе АКЛ-01 с помощью набора реактивов «Зонд-альбумин». Флуоресценцию возбуждали через светофильтр (440±20нм) и регистрировали в полосе 550±20нм. 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: $(ЭКА/ОКА)*100\%$, индекс токсичности: $ИТ=(ОКА/ЭКА)-1$.

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 (Knaus WA., 1985) учитывающую комплекс физиологических параметров, возраст, сопутствующую патологию и шкалу SOFA (Vincent J.L., 1995). Определение уровня качества жизни проводили с помощью оригинальной шкалы QOL-1 (Quality Of Life - 1).

Для определения информационной ценности шкал, характеризующих тяжесть состояния пациентов использовали метод ROC-анализа (Receiving Operating Characteristics) (Zweig M.H., et al. 1993), учитывая истинно- и ложноположительные результаты и вычисляя зону под ROC-кривыми.

Все больные получали комплексную этиопатогенетическую терапию.

Во всех группах для каждого исследуемого показателя определяли среднее значение параметра со стандартным отклонением, среднее квадратичное отклонение, ошибку среднего. 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

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 (СВО) органный дисфункциональный по одной и более системам.

Исследование проводилось на 1, 3 и 5 сутки от поступления в ОРИТ. Параллельно выполнялась интегральная оценка тяжести состояния и органный дисфункциональный по шкалам APACHE-II и SOFA.

Мы начали исследование с определения показателя ВНСММ в разных биологических средах: в плазме крови, на эритроцитах и в моче в группах выживших и умерших (диаграмма 1).

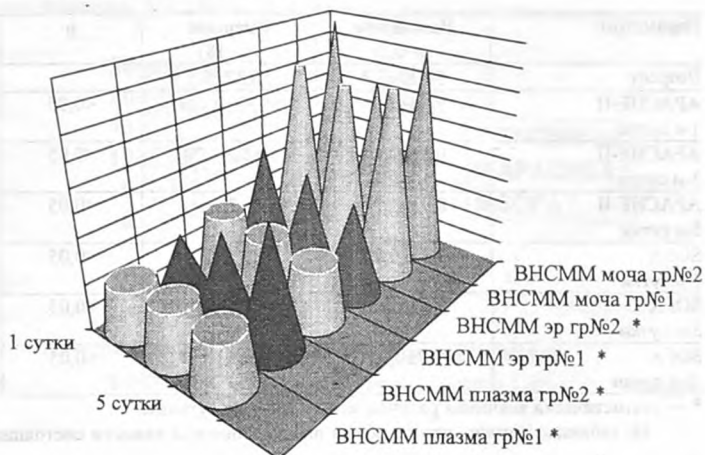


Диаграмма 1. Динамика показателя ВНСММ в плазме, на эритроцитах и в моче между группами выживших (1) и умерших (2)

* - Достоверная разница между группами 1 и 2.

Мы обнаружили достоверные отличия между группами выживших и умерших по показателю ВНСММ в плазме крови на 5 сутки, по показателю ВНСММ на эритроцитах на все сутки исследования, показатель ВНСММ в моче не отражал достоверной разницы на все сутки исследования.

С другой стороны мы изучили динамику изменения тяжести состояния по оценочным системам APACHE-II и SOFA, которая приведена в таблице 1.

Таблица 1

Динамика индексов тяжести состояния пациентов с сепсисом и органной дисфункцией на 1, 3 и 5 сутки ($M \pm \sigma$)

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

Следующим шагом в нашем исследовании стало изучение динамики показателя концентрации ВНСММ на эритроцитах, как наиболее информативного показателя, при прогрессировании ГВР с развитием летального исхода и при регрессировании ГВР. Диаграмма 2 иллюстрирует изменение показателя ВНСММ на эритроцитах в сравнении с изменением индексов шкальных систем. 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 APACHE-II отмечалось за счет нарастания тахикардии,

температуры тела, палочкоядерного сдвига, повышения уровня креатинина и степени расстройств сознания. Очевидно, что на фоне достоверных изменений в динамике индексов тяжести состояния от 1 к 5 суткам в данной группе, показатель ВНСММ не обладает информационной значимостью.

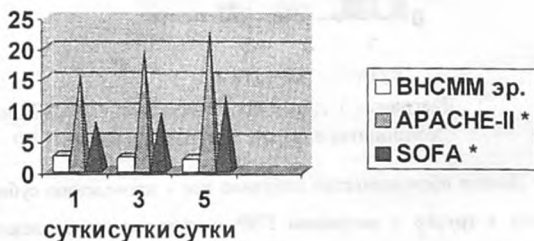


Диаграмма 2. Динамика концентрации ВНСММ на эритроцитах в группе с прогрессированием ГВР.

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). По показателю ВНСММ на эритроцитах, так же не было обнаружено статистически значимых изменений в динамике (диаграмма 3).

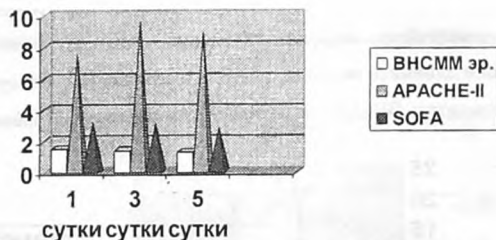


Диаграмма 3. Динамика концентрации ВНСММ на эритроцитах в группе с регрессированием ГВР.

Данное обстоятельство побудило нас к проведению субпопуляционного анализа в группе с регрессом ГВР в зависимости от исходной тяжести состояния при поступлении. Были выделены 3 подгруппы пациентов: первая с исходной тяжестью состояния по АРАСНЕ-II до 9 баллов, вторая от 9 до 14 баллов и третья свыше 14 баллов. Данные точки разделения были выбраны с учётом средних значений балла по АРАСНЕ-II в группах умерших и выживших при поступлении. Мы выполнили сопоставление динамики индексов тяжести состояния АРАСНЕ-II, SOFA и общего содержания ВНСММ у пациентов с отчётливой клинико-лабораторной картиной регресса генерализованного системного воспаления.

Таблица 2

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

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

Таблица 3

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

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

* - достоверная разница между 1 и 5 сутками.

Таблица 4

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

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

* - статистически достоверная разница

Анализируя таблицы 2-4, можно отметить, что только в диапазоне исходного индекса тяжести от 9 до 14 баллов по шкале АРАСНЕ-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. Индекс по шкале SOFA показал достоверные различия в выше указанной группе и в группе с исходной тяжестью состояния свыше 14 баллов.

Со стороны показателя ВНСММ на эритроцитах подобных изменений не отмечено: их содержание не претерпевало изменений на фоне регресса ГВР.

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

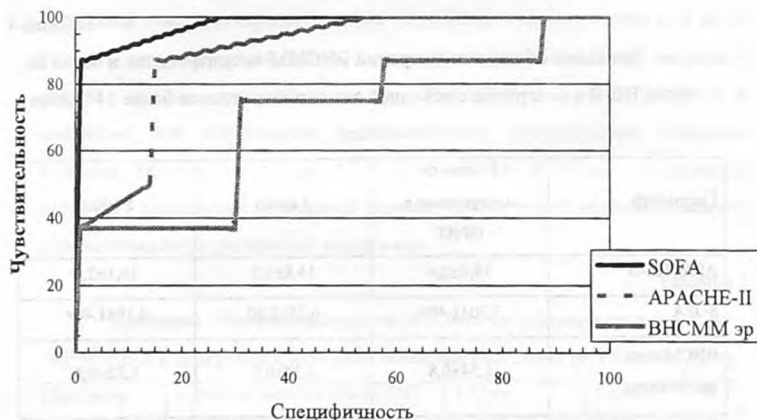


График 1. Сравнение прогностических возможностей шкал SOFA, APACHE-II и ВНСММ (ROC-анализ)

Таблица 5

Значения площади под ROC-кривой для шкал и показателя ВНСММ на эритроцитах

	Площадь ROC-кривой W (95%CI)
SOFA	0,931 (0,894 – 0,966)
APACHE-II	0,857 (0,804 – 0,926)
ВНСММ на эритроцитах	0,704 (0,630 – 0,786)

Представленные данные позволяют сделать вывод, что наиболее информативными в плане глобального прогноза являются шкалы SOFA и APACHE-II, показатель общего пула ВНСММ на эритроцитах показал наименьшую ценность. (график 1 и таблица 5).

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 ВНСММ на эритроцитах с количеством баллов по данным шкалам. Однако, 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.

Сравнительный анализ 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.

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 предыдущем разделе.

Таблица 5

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

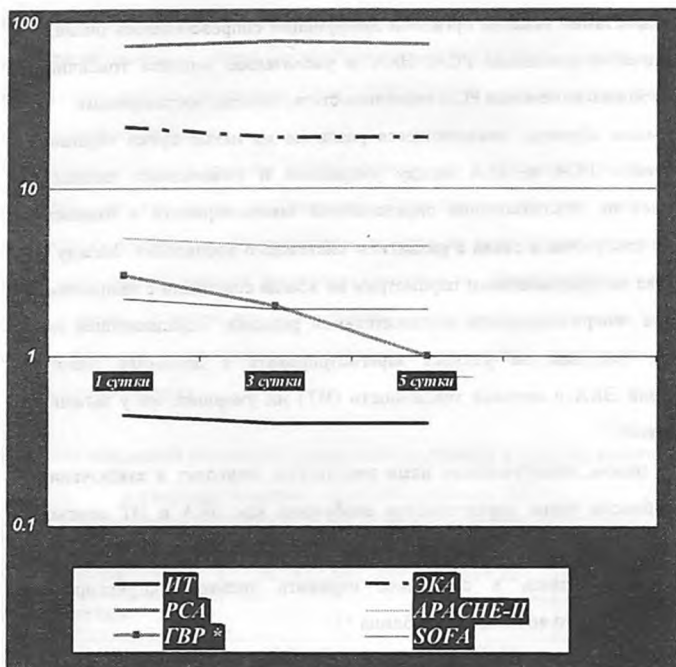
* - достоверная разница между 1 и 5 сутками.

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.

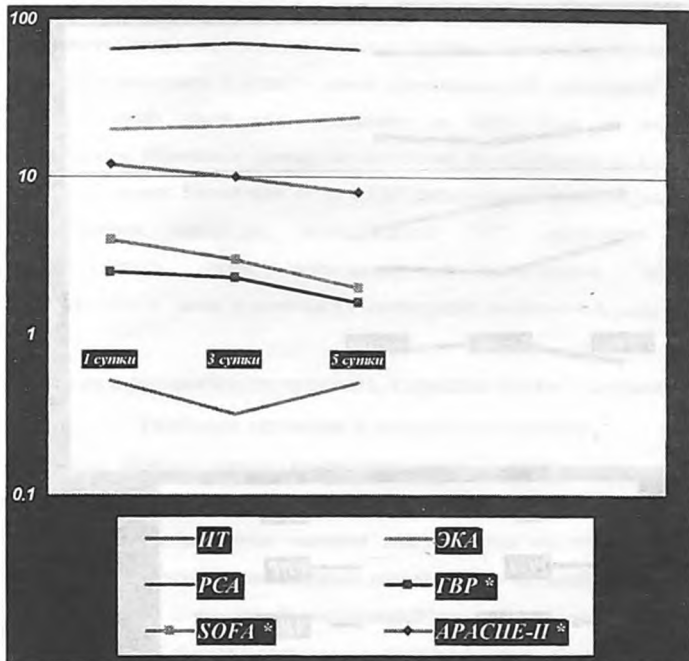
В целом, обнаруженные нами результаты, подводят к заключению о неспособности таких характеристик альбумина как ЭКА и ИТ описывать индивидуальное течение септического процесса. Реакция связывания альбумина оказалась в состоянии отражать только прогрессирование генерализованного воспаления (таблица 5).

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. С целью объективного отслеживания динамики ГВР мы ввели в исследуемые параметры, такой показатель как, количество симптомов ГВР. Точки разделения больных на 3 группы были выбраны аналогичным способом, что и в предыдущем разделе.



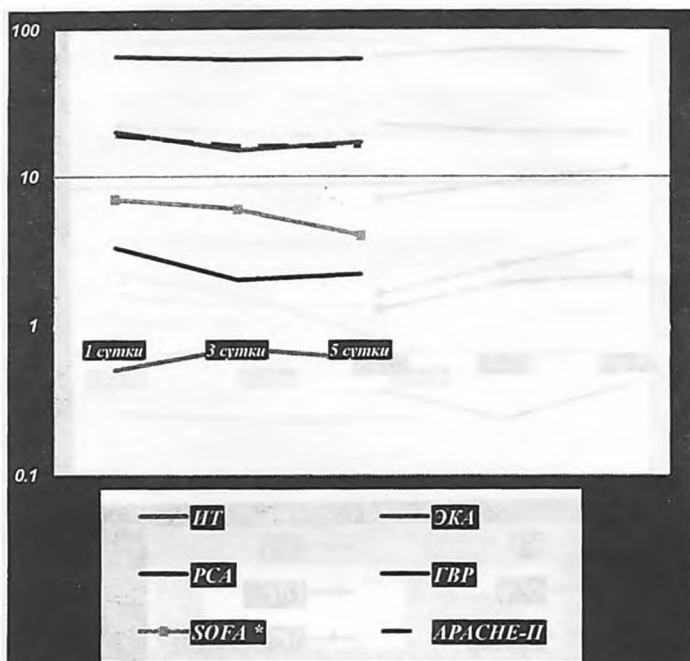
* - достоверная разница между 1 и 5 сутками (отмечено маркерами).

Диаграмма 4. Динамика количества симптомов ГВР, свойств альбумина, балла по APACHE-II и SOFA в группе выживших с баллом до 9 по APACHE-II.



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

Диаграмма 5. Динамика количества симптомов ГВР, свойств альбумина, балла по APACHE-II и SOFA в группе выживших с баллом от 9 до 14 по APACHE-II.



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

Диаграмма 6. Динамика количества симптомов ГВР, свойств альбумина, балла по APACHE-II и SOFA в группе выживших с баллом свыше 14 по APACHE-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.

Сопоставление значений характеристик связывающей способности альбумина (диаграммы 4-6) с тяжестью состояния и органной дисфункцией 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 (диаграммы 4-6), подтверждаемый купированием лихорадки, нормализацией ЧСС, снижением числа палочкоядерных форм лейкоцитов, восстановлением органной состоятельности также не сочетался с изменениями свойств альбумина.

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

Был проведен 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).

Исследование было начато с определения информационной ценности возраста пациентов и шло по 2-м направлениям: влияние возраста пациентов,

исходного балла по APACHE-II и SOFA на качество жизни и отдаленную выживаемость (через 1 год после перевода из ОРИТ)

Таблица 6

**Значения шкал оценки тяжести состояния,
возраста и балла по QOL-1 ($M \pm m$)**

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

Для этих целей мы использовали методику ROC-анализа и определение корреляционных взаимосвязей. 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 APACHE-II при поступлении и QOL-1 в данной группе больных получен коэффициент корреляции $r=0,72$ (0,67-0,78) (сильная взаимосвязь) таблица 7.

Таблица 7

**Анализ взаимосвязи возраста, исходного балла по APACHE-II и SOFA с
последующим уровнем качества жизни по QOL-1**

	Коэффициент корреляции r (95%CI)
Возраст	0,43 (0,39-0,47)
APACHE-II	0,32 (0,26-0,39)
SOFA	0,49 (0,40-0,54)
APACHE-II (группа с санациями бр. полости)	0,72 (0,67-0,78)

Таблица 8

**Информативная ценность возраста, балла по APACHE-II и SOFA для
прогноза отдаленной выживаемости
(данные ROC-анализа)**

	Площадь ROC-кривой W (95%CI)
Возраст	0,762 (0,633-0,842)
SOFA	0,639 (0,573-0,701) *
APACHE-II	0,797 (0,715-0,895) *

* - достоверная разница

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 (таблица 8).

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 обладает шкала SOFA. 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 тяжелым сепсисом, не могут достаточно надежно 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 тяжелым 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 опубликованных работ по теме диссертации.

1. Значение шкал тяжести состояния в оценке реакции больных с полиорганной недостаточностью на экстра- и интракорпоральную детоксикацию / В.А.Руднов, Э.К.Николаев, И.Э.Идов, Д.А.Вишницкий // Материалы V Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. -М.-1998г.-с.47-49.
2. Метод флуоресцентных зондов в оценке состояния больных с гнойно-септическими заболеваниями / О.Л.Андреева, С.В.Цвиренко, М.П.Сергеева, В.А.Руднов, Д.А.Вишницкий // Актуальные вопросы медицины и экологии:

- тез. докладов научной конференции 35-летие ЦНИЛ УГМА. - 1999. - с.9-11.
3. Вишницкий Д.А. Оценка информационной ценности некоторых показателей эндотоксикоза у больных с гнойно-септическими заболеваниями / Д.А.Вишницкий, В.А.Руднов // Материалы научно-практической конференции, посвященной 70-летию УГМА. - 2000г. - с.186-188.
4. Вишницкий Д.А. Использование шкал оценки тяжести состояния и показателей эндотоксикоза для прогноза у пациентов с абдоминальным сепсисом / Д.А.Вишницкий, И.Н.Коничева // Материалы конференции: Абдоминальная инфекция: диагностика, хирургическое лечение, интенсивная терапия. - г.Екатеринбург.-2000. - с.55-56.
5. Вишницкий Д.А. Оценка информационных возможностей некоторых параметров альбумина у больных с гнойно-септическими заболеваниями / Д.А.Вишницкий, О.Л.Андреева // Материалы конференции: Абдоминальная инфекция: диагностика, хирургическое лечение, интенсивная терапия. - г.Екатеринбург.-2000. - с.57-58.
6. Руднов В.А. Сепсис на пороге XXI века: основные итоги, новые проблемы и ближайшие задачи / В.А.Руднов, Д.А.Вишницкий // Анестезиология и реаниматология. - 2000. - №3. - с.64-69.

Лицензия ИД № 06784 от 07.10.01
Подписано к печати 5.03.02 г. Бумага ВХИ
Отпечатано на ризографе. Формат 60х84 1/16
Уч.-печ. Л. 1,7 Тираж 130 экз. Заказ 747

Отпечатано в копицентре «Копирус»
г.Екатеринбург, ул.Вайнера, 3