

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ СКОРОЙ ПОМОЩИ ИМ. И.И. ДЖАНЕЛИДЗЕ»

На правах рукописи

ОСТРОУМОВА ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА

Сравнительная оценка критериев прогнозирования течения вторичного
перитонита и абдоминального сепсиса

3.1.9 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель -
доктор медицинских наук,
Заслуженный врач РФ
профессор С.А.Шляпников

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. Подходы к прогнозированию течения вторичного перитонита, осложненного тяжелым сепсисом (обзор литературы)	12
1.1 Прогностическая ценность интегральных шкал у пациентов с вторичным перитонитом.....	14
1.1.1 Шкалы общей оценки тяжести состояния у взрослых.....	15
1.1.2 Системы оценки хирургических больных в отделении реанимации....	18
1.1.3 Нозоспецифические шкалы.....	20
1.2 Специфические и неспецифические биомаркеры течения интраабдоминальных инфекций.....	25
1.2.1 Прокальцитонинный тест.....	26
1.2.2 С-реактивный белок.....	27
1.3 Sepsis-1-2 и Sepsis-3: основные понятия и положения.....	29
ГЛАВА II. Материалы и методы исследования	35
2.1 Дизайн исследования.....	35
2.2 Характеристика обследованных групп.....	42
2.3 Методы исследования	44
2.4 Статистический анализ	46
ГЛАВА III. Сравнительный анализ результатов прогнозирования при применении различных критериев и шкал на этапе поступления в стационар.....	50
3.1 Чувствительность и специфичность прогноза отдельных показателей...50	
3.2 Чувствительность и специфичность прогноза при сочетании показателей.....	60

ГЛАВА IV. Оценка течения вторичного перитонита в 1-е сутки послеоперационного периода с учетом динамики шкальных показателей.....	67
ГЛАВА V. Оценка эффективности лечения пациентов с вторичным перитонитом в раннем послеоперационном периоде.....	76
5.1 Анализ результатов лечения пациентов с вторичным перитонитом в раннем послеоперационном периоде как критерий адекватной санации источника инфекции.....	76
5.2 Анализ результатов лечения пациентов с вторичным перитонитом в раннем послеоперационном периоде путем оценки динамики ПКТ и СРБ.....	79
5.3 Оценка бактериологической составляющей выпота из брюшной полости при лечении пациентов с вторичным перитонитом.....	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	85
ВЫВОДЫ	91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	92
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	94
УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	96
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	108

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В начале 21-го столетия вторичный перитонит, осложненный тяжелым сепсисом, остается одной из самых актуальных проблем современной хирургии. Несмотря на внедрение в практику усовершенствованных методов лабораторной и инструментальной диагностики, возможностей антибактериальной терапии и освоение новых методов лечения, цифры летальности остаются на высоком уровне. [1, 2, 3].

С 1941 года, когда впервые стали применять оценку физического состояния по шкале ASA (American Society of Anesthesiologists), и до сих пор продолжается поиск идеальной системы оценки, которая бы точно оценивала риск летального исхода у пациентов с осложненным перитонитом. [57]. Сложность оценки состояния пациентов с тяжелыми формами перитонита, осложненного развитием различных форм септических реакций, приводит, в свою очередь, к невозможности своевременно реагировать на динамически меняющееся течение процесса заболевания, что в дальнейшем негативно сказывается на результатах лечения. [6].

Приоритетной задачей в лечении больных с осложненными формами вторичного перитонита является его раннее выявление и быстрая коррекция связанных с ними дисфункций органов и систем, адекватная санация первичного очага и проведение рациональной антибактериальной терапии. [7, 8].

До настоящего времени в мире нет единой принятой системы оценки тяжести состояния таких пациентов, которая могла бы прогнозировать исход заболевания и определять лечебную тактику в каждом конкретном случае. Имеющиеся шкалы и показатели многократно усовершенствовались, дополнялись, даже предпринимались попытки их объединения, однако консенсус пока не достигнут. [6, 20, 28]. В последнее время наиболее распространенными для прогнозирования течения и исхода пациентов с

вторичным перитонитом, осложненных тяжелым сепсисом, являются шкалы SOFAи MPI. В ряде стран они дополняются шкалами APACHEII и POSSUM. [28]. Из отдельных критериев большее значение придают прокальцитониновому тесту. [51, 52, 53, 58, 59].

Одновременный учет определенных прогностических шкал, а также отдельных критериев и факторов у пациентов с вторичным перитонитом, осложненным тяжелым сепсисом и септическим шоком позволил бы спрогнозировать течение и исход заболевания как в каждом отдельном случае, так и при выделении различных групп пациентов, распределенных по степени тяжести.

Результаты, полученные в других клинических исследованиях в мире по данной теме, показывают ее перспективность для дальнейшего изучения, что и явилось поводом к настоящему исследованию.

В связи с отсутствием единого национального руководства по использованию определенных протоколов по диагностике септических состояний (Sepsis 1-2 или Sepsis-3), в данной работе использованы «Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга», принятые «Санкт-Петербургским обществом специалистов по сепсису» в 2016 году, которыми руководствуются в работе ЛПУ Санкт-Петербурга.

Степень разработанности темы

Результаты применения в лечебной практике различных шкал и показателей для прогнозирования течения и исхода заболевания у пациентов с осложненными вторичными перитонитами, а также их клиническая трактовка в разные периоды госпитализации существенно отличаются. И несмотря на более чем двадцатилетнюю историю существования различных

систем прогнозирования и шкал с их постоянным увеличивающимся количеством, они остаются несовершенными. [61].

Используя шкалы и оценочные системы, в первую очередь необходимо определять степень тяжести состояния данных пациентов для выделения группы наиболее тяжелых пациентов и получать относительно точный прогноз вероятности летального исхода. Ранее выявление такой группы пациентов позволит улучшить исход путем выбора рациональной тактики лечения с возможным применением метода «Damage Control».

Однако интерполяция прогноза для оценки вероятности исхода отдельного пациента остается неудовлетворительной, поэтому многие шкалы применяют только для проведения научных исследований. [4].

В Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте скорой помощи им. И.И. Джанелидзе накопленный опыт лечения таких пациентов позволяет более детально проработать тему индивидуального прогнозирования и ответить на ряд принципиальных вопросов, касающихся выделению наиболее тяжелой группы пациентов по степени тяжести, выбора наилучших критериев прогнозирования в разные периоды госпитализации, определения сроков оперативного вмешательства и предоперационной подготовки.

Цель исследования: изучить возможности прогнозирования течения заболевания у пациентов с вторичным перитонитом, осложненным тяжелым сепсисом.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ результатов прогнозирования с использованием различных критериев и шкал у пациентов с вторичным перитонитом, осложненным тяжелым абдоминальным сепсисом на этапе поступления в стационар.

2. Разработать алгоритм прогноза течения заболевания на основании динамики данных в пред- и послеоперационном периоде для выделения групп с дифференцированной тактикой лечения.
3. Определить целевые показатели в группах пациентов с вторичным перитонитом, осложненным тяжелым сепсисом с дифференцированной лечебной тактикой для улучшения исхода заболевания.
4. Оценить возможность динамического контроля полноты санации источника инфекции и адекватности проводимой антибактериальной терапии в раннем послеоперационном периоде у пациентов с вторичным перитонитом, осложненным тяжелым абдоминальным сепсисом.

Научная новизна

Впервые у пациентов с вторичным перитонитом:

- объективно доказана эффективность использования интегральных шкал с совокупностью отдельных критериев у пациентов с вторичным перитонитом, осложненным тяжелым сепсисом на этапе поступления в стационар для выявления групп с дифференцированной хирургической тактикой;
- определены целевые показатели шкалы SOFA и индекса Чарлсон в группах данных пациентов для улучшения исхода заболевания;
- выявлены наиболее прогностически значимые для динамической оценки тяжести состояния шкалы и критерии в раннем послеоперационном периоде;

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Определены статистически значимые предикторы исхода вторичного перитонита, осложненного тяжелым сепсисом при поступлении в стационар: индекс коморбидности Чарлсон и органная дисфункция, оцененная по шкале SOFA.

2. Показано критическое значение органной дисфункции, оцененной по шкале SOFA, превышение которого определяет крайне высокий риск неблагоприятного исхода, что требует проведения у этих пациентов дифференцированной хирургической тактики по типу “Damage Control”.
3. Выявлено пороговое значение (время от поступления в стационар до начала оперативного вмешательства) при обследовании и подготовки пациентов с вторичным перитонитом, которое достоверно снижает вероятность летального исхода.
4. Доказано, что использование шкалы SOFA и прокальцитонинового теста в раннем послеоперационном периоде целесообразно для контроля полноты санации источника инфекции и адекватности проводимой антибактериальной терапии.

Методология и методы исследований

В проспективном исследовании изучены данные 86 пациентов, оперированных в НИИ СП им. И.И. Джанелидзе в период с 1 января 2018 года по 31 марта 2020 года по поводу осложненных и неосложненных форм вторичного перитонита первично поступающие в отделение экстренной медицинской помощи.

Все пациенты, поступающие в отделение экстренной помощи, были обследованы согласно протоколам «Протоколы диагностики и лечения острых хирургических заболеваний органов брюшной полости», разработанными СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе в 2015 г. Пациенты, определяющиеся как тяжелые (имеющие признаки полиорганной дисфункции), поступали сразу в отделение хирургической реанимации, где параллельно с обследованием проводилась предоперационная подготовка. Для диагностики тяжелого сепсиса и септического шока учитывались протоколы лечения, принятые в 2016 году «Санкт-Петербургским обществом специалистов по сепсису», представленные в «Клинические рекомендации по

диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга».

Собраны данные имеющихся хронических заболеваний, время от начала заболевания, изучены длительность, вид, объем и количество операций, а также длительность и риски анестезиологического пособия (шкала ASA). Витальный статус и лабораторные показатели оценивались как по отдельности, так и суммарно по шкалам SIRS, SOFA, APACHE II, MODS и WSES. Отдельно оценивалась частота и структура осложнений как связанных, так и не связанных с оперативным вмешательством и результаты лечения.

Положения, выносимые на защиту

1. Органная дисфункция и коморбидность, оцененные на предоперационном этапе являются значимыми предикторами для прогнозирования исхода у пациентов с вторичным перитонитом, осложненным тяжелым сепсисом и определения дифференцированной хирургической тактики.
2. Тяжесть состояния, время предоперационной подготовки и индекс коморбидности позволяют выделить группы пациентов с различной тактикой хирургического лечения и интенсивной терапии.
3. Динамика тяжести состояния пациента в раннем послеоперационном периоде, оцененная по шкале SOFA и данные прокальцитонинового теста, является достоверными критериями полноты санации источника инфекции и адекватности проводимой антибактериальной терапии.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом выборки (86 историй болезни и 127 показателей)

и современными методами статистического анализа. Результаты исследования и основные положения диссертации обсуждены на заседании отдела хирургических инфекций, совместном заседании проблемной комиссии №2, доложены на межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Санкт-Петербургский септический форум-2019» Санкт-Петербург, 11-13 сентября 2019 г, IV съезд хирургов Юга России с международным участием, 4-5 октября 2019 г. в г. Ростов-на-Дону, межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «VII Санкт-Петербургский септический форум-2020», Межрегиональной научно-практической конференции "Джанелидзовские чтения" Санкт-Петербург, 8-11 сентября 2020 г. и межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «VIII Санкт-Петербургский септический форум-2021», Санкт-Петербург 13-14 сентября 2021 г.

Результаты диссертационного исследования отражены в 12 публикациях, в т.ч. 4 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертации на соискание ученых степеней кандидатов/докторов наук, из них 2 работы опубликованы в издании, реферируемом международной информационной базой данных Scopus и 1 работа в издании, реферируемом международной информационной базой данных Web of Science.

Результаты диссертации используются в практической работе Городского центра по лечению тяжелого сепсиса НИИ СП им. И.И. Джанелидзе.

Личный вклад автора

Совместно с руководителем, автором работы определена цель, сформулированы задачи, а также разработан дизайн исследования. Самостоятельно проведен подбор, перевод и анализ литературных данных по изучаемой проблеме. Собственные наблюдения основывались на тщательном

изучении клинических данных пациентов, непосредственном участии в лечении и наблюдении за больными с вторичными перитонитами, регистрации клинико-лабораторных данных в динамике. Автором готовились материалы к публикациям и докладам

Объем и структура работы

Диссертационное исследование изложено на 110 страниц машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы, включающего 87 источников (54 - зарубежных и 33 - отечественных). Работа содержит 20 таблиц, 1 приложение и иллюстрирована 20 рисунками.

ГЛАВА I

ПОДХОДЫ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ТЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНОГО ПЕРИТОНИТА, ОСЛОЖНЕННОГО ТЯЖЕЛЫМ СЕПСИСОМ

(обзор литературы)

В неотложной хирургии перитонит остается одним из наиболее частых и тяжелых осложнений и определяется как воспаление брюшины в результате интраабдоминального инфицирования. [4, 32, 33]. Чаще всего в стационаре хирургу приходится сталкиваться с вторичным перитонитом, когда инфекция в брюшную полость попадает вследствие острого заболевания какого-либо органа, в результате травмы живота или после операции на органах брюшной полости. [32]. Из-за частой встречаемости, высокой летальности и высокого риска возникновения тяжелого абдоминального сепсиса и септического шока эта патология имеет особую значимость в общехирургической практике. [32, 33].

Воспалительно-деструктивные заболевания органов брюшной полости являются наиболее частой причиной перитонита и, как правило, развиваются при воздействии микроорганизмов, колонизирующих желудочно-кишечный тракт и проникающих в другие, обычно стерильные области брюшной полости (исключение – первичный перитонит). Причиной могут быть поражения различных органов: дистального отдела пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, желчных путей, различных отделов тонкой и толстой кишки, червеобразного отростка, печени, селезенки, поджелудочной железы (включая парапанкреатические абсцессы и инфицированные псевдокисты железы), а также воспалительные заболевания органов малого таза у женщин. [46].

Выявлено, что некроз и перфорация полого органа является самой частой причиной интраабдоминального инфицирования и составляет при

некротических поражениях органов около 80% всех случаев перитонита. На долю перфораций желудка и двенадцатиперстной кишки приходится приблизительно 30% случаев всех перитонитов, деструктивного аппендицита - 22%, а заболеваний толстой кишки и тонкой кишки – 21% и 13% соответственно. [32, 33, 46]. В отдельную группу выделяют пациентов, у которых перитонит возникает вследствие травм органов брюшной полости: закрытые травмы живота и проникающие ранения. [46]. Выделяют особую группу пациентов с послеоперационными вторичными перитонитами, возникающих вследствие несостоятельности швов анастомозов и ятрогенных повреждений полых органов. [33].

Под определением разлитого вторичного перитонита кроется целый ряд клинических состояний, различающихся по генезу, тяжести и прогнозу – начиная от перфорации язвы желудка или двенадцатиперстной кишки с давностью не более 6 часов до тяжелого калового перитонита недельной давности. [3]. Согласно современным статистическим данным имеются и разные данные по летальности и частоте осложнений у различных авторов. При этом общая летальность в большинстве исследований варьирует от 9% до 15%. В то же время в 14% случаев течение разлитого вторичного перитонита осложняется развитием тяжелого сепсиса и септического шока, при этом уровень летальности уже достигает более высоких показателей 28% и 68 % соответственно. [4,5].

В некоторых исследованиях соотношение частоты встречаемости и летальности имеет другой процентный показатель и составляет 50% и 16% соответственно при развитии неосложненного вторичного перитонита. В случае с абдоминальным сепсисом частота достигает 25%, а летальность варьируется в диапазоне от 25% до 60%.

Так как перитонит является сложным многофакторным процессом, достоверно прогнозировать его развитие, тем самым влияя на исход, представляет значительные трудности. Поэтому уже давно предпринимаются

попытки разработать подходы для улучшения прогнозирования течения этих процессов путем создания шкальных методик для возможности объективизации тяжести состояния пациента и выработки дифференцированной тактики лечения.

1.1 Прогностическая ценность интегральных шкал у пациентов с вторичным перитонитом

Трудность в оценке тяжести состояния пациентов с вторичным перитонитом, осложненным тяжелым сепсисом на начальном этапе госпитализации приводит, в свою очередь, к невозможности своевременно реагировать на динамически меняющееся течение процесса заболевания, что негативно сказывается на результатах его лечения. Существует большое количество интегральных шкал оценки тяжести состояния пациентов с перитонитом, которые были разработаны для решения определенной задачи с доступными на то время методами диагностики и лечения. Одни шкалы были созданы для деления пациентов по степени тяжести, другие для динамического наблюдения, а также предпринимались попытки в прогнозировании необходимости повторных оперативных вмешательств.

Некоторые шкалы используют практически только данные анамнеза и лабораторных показателей (APACHE, MOD, SOFA) [2], другие описывают исключительно интраоперационную картину, совмещая с определенными лабораторными показателями (ПИР, МРІ). [7, 10, 24, 27, 28, 29, 30, 31]. Предпринимались попытки соединить все данные воедино (ИБП) [21, 25] и сформировать алгоритм для определения показаний к релапаротомии, однако полученные результаты не нашли широкого применения.

Очевидно, что решение о хирургической тактике должно приниматься как с учетом интраоперационной картины, так и с учетом проявлений органной дисфункции. (Рисунок 1).



Рисунок 1 - Алгоритм оценки тяжести состояния пациента с разлитым перитонитом и тяжелым абдоминальным сепсисом

Так все имеющиеся прогностические шкалы, которые можно применить при прогнозировании вторичных перитонитов принято разделять на 3 основных группы.

1.1.1 Шкалы общей оценки тяжести состояния

Первая группа – это шкалы общей оценки тяжести состояния. К ним можно отнести наиболее известные шкалы APACHEII, MOD, SOFA, SAPS.

APACHE.

Разработкой шкалы *APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)* начинали заниматься еще в 1981 году. С активным развитием медицины и методов диагностики ее изменяли и дополняли, и в конце концов пришли к окончательному варианту ее модернизации. Самыми наиболее используемыми в клинических исследованиях остались APACHE III (1991г.) и APACHE II (1985г.). [2]. Основная их цель - прогноз и оценка риска летального исхода. По данным многих исследований, прогностически значимый порог этой шкалы по времени – это первые 32 часа, хотя первоначально она была рассчитана на первые 7 суток лечения в ОРИТ.

APACHE III - одна из последних разработок, была исследована в нескольких центрах по всему миру, на больших выборках пациентов. Она выявила, что в первые сутки заболевания прогностическая способность летального исхода составляет только 54,2 %, а на третьи сутки всего 5%. Поэтому качество прогнозирования летального исхода в динамике процесса оставалось невысоким. [6].

APACHE II – самая используемая и исследуемая шкала из всех ее модернизаций. Выполнено множество исследований для возможности использовать ее в клинической практике. В шкале было оставлено всего 12 параметров. Полученным значениям присваиваются баллы от 0 до 4. Также добавляются баллы за возраст и за наличие хронических заболеваний. Суммарное количество баллов может составить от 0 до 71, что позволяет сопоставить степень тяжести пациента в баллах с развитием осложнений и летального исхода.

При этом APACHE II высоко специфична (90%) в отношении прогноза благоприятного исхода, но менее чувствительна (50-70%) относительно прогноза летального исхода. Оценка этой интегральной шкалы позволяет стратифицировать пациентов для проведения научных исследований, но практически делает шкалу непригодной для принятия решения по тактике лечения конкретного больного. Однако при комбинации шкал APACHE II + MPI была достигнута наивысшая чувствительность: 76%.

MODS и SOFA

Постоянный мониторинг за тяжестью состояния пациента имеет более широкое практическое значение, чем прогнозирование вероятности летального исхода, с которой не смогла бы справиться вышеописанная интегральная система. Ежедневный мониторинг оценки тяжести состояния позволяет оценить эффективность проводимой терапии, дает возможность отбирать и сравнивать больных при проведении клинических исследований, а также оценивать тяжесть состояния больного в динамике.

Канадский ученый J. C. Marshall в 1995 г. разработал и представил хирургическим сообществам *шкалу MODS (Multiple organ dysfunction score)*. Она предназначалась для оценки органной дисфункции.

Шкала была разработана на основе исследования большого количества пациентов в отделениях реанимации в различных стационарах мира. В ходе исследования проводили оценку дисфункции 6 систем органов, которые находились в отделениях интенсивной терапии более 1 суток. Оценка производилась в баллах и могла составлять от 0 до 24. В результате исследования выявлена прямая зависимость летального исхода от максимального количества баллов, а нарастание их в динамике имеет большее прогностическое значение, чем число баллов при поступлении. Шкала MOD является синдромальной шкалой и показывает ухудшение состояния пациента за счет прогрессирования полиорганной недостаточности.

Идея разработки *шкалы SOFA (Sequential Sepsis Organ Failure Assessment)* принадлежит рабочей группе Европейского сообщества интенсивной терапии по проблемам сепсиса в 1994 году.

SOFA очень похожа на MODS, она также оценивает 6 систем органов однако изменена оценка сердечно-сосудистой системы: вместо показателя PAR использовался вариант с применением вазопрессорных препаратов и изменения их дозировки. Максимальное количество баллов также оставалось 24 и оценивалась она 1 раз в 24 часа. Наибольшее число баллов по шкале SOFA также коррелировало с летальностью и показало наилучшую разрешающую способность.

Шкала SAPS (Simplified Acute Physiological Score)

В 1984 г. группой французских специалистов была предложена интегральная оценочная система SAPS. Авторы выбрали 13 наиболее легко измеряемых физиологических параметров из перечня APS, доступных для

90% пациентов (причем в расчет берут их худшие значения за первые сутки от момента поступления в ОРИТ).

SAPS II — усовершенствованная первоначальная версия системы. Авторы обследовали 12 997 пациентов ОРИТ по 37 параметрам в 137 больницах десяти европейских и двух североамериканских стран. Оценку проводили в первые сутки после поступления. В исследование были включены все поступившие в ОРИТ больные старше 18 лет, за исключением пациентов с кардиологическими, кардиохирургическими заболеваниями и с ожоговой травмой. В новой упрощенной шкале используется 15 основных переменных.

В настоящее время можно использовать медицинские калькуляторы шкалы SAPS II. Количество полученных баллов менее 10 по системе SAPS указывает на легкое течение абдоминального сепсиса. Сумма баллов 10 и более соответствует тяжелому состоянию больного.

1.1.2 Системы оценки хирургических больных в отделениях реанимации

Вторая группа – оценка хирургических больных в отделениях реанимации. Наиболее распространены ASA и POSSUM.

ASA (American Society of Anesthesiologist physical status classification system)

Статус пациентов по классификации ASA (Американского общества анестезиологов) представляет собой оценку состояния пациента перед хирургическим вмешательством. Она основана на субъективном распределении больных на категории, представленные пятью подгруппами и

зависящими от соответствия тяжести состояния пациента и объему запланированного вмешательства. Система была разработана в 1941 году с целью статистического ретроспективного анализа госпитальной документации. С момента введения шкала несколько раз пересматривалась и к настоящему времени включает также дополнительный индекс «Е», указывающий на экстренный характер вмешательства.

Классификация ASA не вносит поправок на пол, возраст, вес больного, а также такие состояния, как беременность и не отражает характер планируемого вмешательства, анестезиологическое пособие, квалификацию оперирующего хирурга и анестезиолога, качество предоперационной подготовки и наличие средств для послеоперационного ведения пациента. Система не позволяет прогнозировать риск в случае отдельно взятого пациента или типа хирургического вмешательства. Поскольку исходное физическое состояние является важным прогностическим фактором выживаемости в послеоперационном периоде, оценка по шкале ASA показывает некоторую корреляцию с исходом. [43, 44].

POSSUM (Physiological and Operative Severity Score for enumeration of Mortality and morbidity)

Другим инструментом для вычисления риска возможных осложнений после хирургических вмешательств является калькулятор POSSUM, разработанный в 1991г группой ученых под руководством G. Copeland и оценивающий физиологический и оперативный риски развития осложнений и смертности. Шкала POSSUM в настоящее время включает 12 физиологических параметров.

При создании этой шкалы применяли регрессионный анализ для расчета риска наступления летального исхода или развития осложнений. В ходе ряда исследований было показано, что у пациентов группы низкого риска показатель вероятности смертельного исхода являлся значительно

завышенным, что послужило поводом для создания модифицированной шкалы — P-POSSUM на основе применения линейного анализа. [4, 14]. Достоинством различных видов этого калькулятора является возможность учета, как физиологических параметров пациента, так и особенностей проводимого оперативного вмешательства, с чем во многом и связан прогноз. В настоящее время имеется достаточно большая доказательная база применения данной шкалы в различных областях хирургии. Накопленный опыт показал высокую прогностическую значимость POSSUM в реальной клинической практике. Проведенные исследования продемонстрировали возможность широкого применения этой шкалы при оценке исходов экстренных и плановых лапаротомий, сосудистых, торакальных и абдоминальных операций. [15, 16]. В связи с чем были разработаны различные модификации POSSUM в зависимости от типа оперативного вмешательства: CR-POSSUM в колопроктологии, O-POSSUM в хирургии пищевода, Vascular-POSSUM в сосудистой хирургии. [45].

1.1.3 Нозоспецифические шкалы

Третья группа представляет собой нозоспецифические шкалы, такие как МРІ, ИБП и ПИР.

Индекс брюшной полости (ИБП)

Индекс брюшной полости (ИБП) – шкала, разработанная российскими учеными в 1998 году под руководством В.С. Савельева в РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Савельев В. С., Филимонов М. И., Гельфанд Б. Р. в своей работе «Программируемые релапаротомии в лечении распространенного перитонита» [26] предполагали, что эта шкала будет оценивать не только тяжесть течения перитонита, но и прогнозировать этапные санаций брюшной полости.

В выполненном ретроспективном анализе историй болезни за 20 лет было установлено, что значение более 13 баллов является фактором неблагоприятного прогноза и служит показанием для релапаротомии или этапной санации брюшной полости. Ученые установили, что ИБП позволяет не только детализировать степень поражения органов брюшной полости, но и прогнозировать исход заболевания, что дает возможность использовать ее для уточнения показаний к выбору тактики лечения. Однако некоторые показатели, используемые в этой шкале, такие как: инфильтрация стенки кишечника, степень наложения фибрина, оценка состояния послеоперационной раны носят субъективный характер, поэтому ИБП может использоваться только как один из критериев прогнозирования (уровень доказательности В).

Прогностический индекс релапаротомии (ПИР)

Прогностический индекс релапаротомии (ПИР) - простая и удобная в подсчете шкала, разработанная в 1993 году J. Pussajo для принятия решения о выполнении релапаротомии. Ученые совместили и оценили в этой шкале данные между инфекционными поражениями в области операции и объективными показателями органной дисфункции. [7].

Однако в ней имеются критерии, которые носят субъективный характер и могут быть расценены хирургами по-разному: за инфекционные осложнения в области послеоперационной раны могут быть приняты и аллергические реакции, и отек ПЖК; боль в животе у пациентов с нарушенным сознанием или на ИВЛ/ВВЛ оценить крайне трудно, а в некоторых случаях даже невозможно. Следует отметить, что ПИР позволяет определить показание к релапаротомии по требованию и, к сожалению, не позволяет определить хирургическую тактику при выполнении этапных санаций брюшной полости.

Манхаймовский индекс перитонита (Mannheim Peritonitis Index, MPI).

Манхаймовский индекс перитонита разработан в 1987 году в Германии М. Linder и применяется для прогнозирования исхода перитонита при поступлении пациента в медицинские учреждения на уровне отделения неотложной помощи и отделения интенсивной терапии. Он состоит из 8 параметров, каждый из которых оценивается в баллах.

Далее полученные баллы суммируются, результат может варьироваться от 0 до 47. Шкала MPI позволяет распределить пациентов на 3 группы, определяя наиболее прогностически тяжелую. [1, 11].

При этом шкала MPI является самой специфичной и чувствительной шкалой для прогнозирования исхода перитонита по данным исследователей из JSS Medical college Hospital, где в течение 2 лет производилась оценка тяжести состояния пациентов с перитонитом и абдоминальным сепсисом. Они выявили среднее значение в баллах (меньше и больше 25), которая имела наиболее высокую чувствительность 72% и специфичность 71% прогнозирования смертности пациентов. [9]. Также по результатам исследований в Sina Hospital пациентов с перитонитом в течение 3 лет MPI явилась наиболее прогностически значимой шкалой (> 21 баллов чувствительность 100%, специфичность 79%, <29 баллов – 79% и 96% соответственно). [10]. По результатам одного из исследований, проведенного в Индии в Government Medical College, были определены наиболее значимые факторы, влияющие на исход пациента: длительность перитонита более 24 часов, наличие органной недостаточности, женский пол и каловый характер содержимого. Чувствительность и специфичность при бальной оценке 27 и более составила 66,67% и 100% соответственно. [12].

MPI считается одной из самых доступных и легко воспроизводимых шкал для подсчета в любом стационаре. Она основана на общедоступной информации, для которой не нужно дополнительных трудоемких исследований. Начать прогнозирование можно уже в отделении неотложной

помощи, достаточно собрать анамнез заболевания, но окончательный подсчет возможен только после выполнения оперативного вмешательства.

Подводя итог можно выявить плюсы и минусы вышеперечисленных шкал. Контроль в динамике и высокая специфичность позволяют применять эти методики для прогнозирования. Однако низкая чувствительность, трудность использования в условиях отделения скорой помощи, большое количество параметров и сложность оценки затрудняют их использование.

Шкала WSES (World Society of Emergency Surgeons)

В последние годы Всемирное общество экстренных хирургов (WSES) начало исследования «Осложненные интраабдоминальные инфекции» (CIAO) и «Осложненные интраабдоминальные инфекции в мировой практике» (CIAOW).

Исследование CIAO представляло собой многоцентровое исследование, проведенное в 68 медицинских учреждениях по всей Европе в течение 6 месяцев с января 2012 года по июнь 2012 года. Было обследовано 2152 пациента, средний возраст которых составил 53,8 года, 996 пациентов (46,3%) были женщины и 1156 (53,7%) - мужчины. Общая смертность пациентов составила 7,6%. Согласно однофакторному статистическому анализу данных, предикторами летального исхода у пациентов являлись тяжелый сепсис и септический шок. Среди различных источников инфекции были перфорация толстой кишки опухолевого генеза, осложненный дивертикулит и перфорация тонкой кишки, которые достоверно коррелировали с летальностью пациентов. Принимая во внимание интересные результаты этой работы, было разработано проспективное наблюдательное исследование, изучающее осложненные интраабдоминальные инфекции в мировой практике.

Исследование CIAOW представляло собой многоцентровое исследование, проведенное в 68 медицинских учреждениях по всему миру в

течение 6 месяцев с октября 2012 года по март 2013 года. Общая летальность пациентов составила 11%. Параметры, прогнозирующие летальность пациента, были аналогичны данным исследования CIAO и включали возраст пациента, наличие кишечного не аппендикулярного источника инфекции, отсроченное первичное оперативное вмешательство (задержка более 24 часов), тяжелый сепсис и септический шок в ближайшем послеоперационном периоде и факт госпитализации в ОРИТ. Было проанализировано 2020 случаев. 122 случая не соответствовали критериям включения и были исключены. В исследование CIAOW были включены 1898 пациентов со средним возрастом 51,6 года. 777 (41%) пациентов были женщины и 1121 (59%) были мужчины. Отмечено, что повышение уровня смертности у пациентов определялось отсроченным оперативным вмешательством (более 24 часов). Также имевшиеся сопутствующие заболевания (злокачественные новообразования, иммуносупрессия и серьезные сердечно-сосудистые заболевания) повышали риск летального исхода.

Согласно анализу, независимые параметры, прогнозирующие летальность, включали возраст пациента, наличие перфорации тонкой или толстой кишки, отсроченное оперативное вмешательство (более 24 часов), госпитализация в ОРИТ и имеющаяся иммуносупрессия у пациента. Все факторы риска возникновения смерти во время госпитализации были оценены и обсуждены в международной группе экспертов. Наиболее значимые показатели, скорректированные с учетом клинических критериев, были использованы для определения степени тяжести у пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями и использованы для создания прогностической оценки тяжести, названной шкалой WSES. Диагноз тяжелый сепсис определялся как вызванная сепсисом гипоперфузия тканей (International guidelines of Surviving Sepsis Campaign for Management of Severe Sepsis and Septic Shock).

Септический шок определяется как острая недостаточность кровообращения, характеризующаяся постоянной артериальной гипотензией, вызванной инфекцией, которая требует вазопрессорной поддержки.

Иммуносупрессия характеризовалась:

- Длительным приемом глюкокортикоидом
- Лечение иммуносупрессантами
- Химиотерапия
- Пациенты с наличием лимфопролиферативного заболевания
- Пациенты с ВИЧ

У данной шкалы есть преимущество – она оценивалась на большой выборке пациентов в различных стационарах мира. В целом, оценка выше 5,5 была лучшим предиктором летального исхода, однако 8 или более баллов имели 42% смертности с чувствительностью 89%, специфичностью 83%. Показатель тяжести сепсиса WSES — это новый практический клинический показатель тяжести для пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями. Он высоко специфичен и легко рассчитывается даже во время операции. Это может позволить принять решение о применении агрессивной тактики в лечении таких больных, особенно у пациентов с высоким риском. [58]. Однако производить динамическую оценку тяжести состояния пациента, используя эту шкалу не представляется возможным.

1.2 Специфические и неспецифические маркеры течения интраабдоминальных инфекций

В общем понимании, «классические» маркеры воспаления, такие как количество лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула, лейкоцитарный индекс интоксикации, СОЭ, имеют низкую специфичность и недостаточно надежны для ранней и точной диагностики сепсиса. Что касается эффективности современных микробиологических тестов, то хотя они и отличаются высокой специфичностью, их общая чувствительность не превышает 25–45%, а время, необходимое для получения результатов (24 - 48

и более часов) может оказаться неприемлемо долгим. На сегодняшний день известно, что степень выраженности системного воспалительного ответа при вторичном перитоните определяет тяжесть состояния пациента и прогноз. Таким образом, перспективным научным исследованием является оценка значимости биомаркеров воспаления с целью контроля эффективности проводимых лечебных мероприятий и прогнозирования возможных исходов заболевания на ранних сроках госпитализации. [51]. Самыми общедоступными и наиболее распространенными в клинической практике являются такие показатели, как прокальцитониновый тест и определение С-реактивного белка.

1.2.1 Прокальцитониновый тест

Одним из таких «идеальных» маркеров является прокальцитонин (ПКТ), который был провозглашен некоторыми как «Святой Грааль» биомаркеров сепсиса, эффективно отображающий тяжесть бактериальной инфекции в организме, являясь потенциально единственным решением для его диагностики и прогноза. [51, 53].

Прокальцитонин был открыт в 1984 г. как предшественник (прогормон) кальцитонина. Кальцитонин – это пептидный гормон, синтезируемый преимущественно парафолликулярными С-клетками щитовидной железы, а также в небольшом количестве и в других органах. Исходно, повышенный уровень кальцитонина рассматривался как маркер медуллярного рака щитовидной железы. Оказалось, что уровни ПКТ повышены у больных с мелкоклеточной карциномой легкого. Это указывало на то, что щитовидная железа не единственное место, где синтезируется ПКТ. [52, 53].

В условиях бактериальной инфекции цитокины (IL-6) и липополисахарид (LPS) стимулируют нейтрофилы в легких, печени, кишечнике и мозге, чтобы продуцировать ПКТ, в результате чего его концентрация в сыворотке часто превышает 100 нг/мл. По сравнению с

показателями других маркеров, концентрации ПКТ не увеличиваются во время вирусной инфекции, и было отмечено, что ПКТ может увеличиваться при системном воспалительном ответе после больших оперативных вмешательств, тяжелых травм или ожогов. [53].

В литературе тщательно изучено и описано 5 потенциальных ролей прокальцитонина в лечении сепсиса: постановки диагноза, прогнозирования, мониторинга, а также деэскалация и эскалация антибиотикотерапии. Появляющиеся данные об использовании прокальцитонина в клинической практике показывают, что этот биомаркер может быть перспективным для использования при мониторинге за пациентами с инфекционными осложнениями и при оценке адекватности антибактериальной терапии в условиях интенсивной терапии, однако в настоящее время это не доказано. [53]. При бактериемии уровень ПКТ повышен, обычно выше 2 нг/мл. Высокие уровни ПКТ при бактериемии всегда предсказывают тяжелое течение и указывают на неблагоприятный прогноз. Уровень ПКТ выше 10 нг/мл наблюдается у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком.

При тяжёлой генерализованной бактериальной, паразитарной или грибковой инфекции с наличием системных проявлений уровни ПКТ очень быстро возрастают. У пациентов с сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком концентрация ПКТ может возрасть до 100 нг/мл. Снижение концентрации прокальцитонина коррелирует с редукцией инфекционного процесса, что было обнаружено во многих исследованиях. [53].

1.2.2 С – реактивный белок

С-реактивный белок (СРБ) был открыт Tillett и Francis в 1930 году. Название СРБ возникло в связи с идентификацией его как вещество в

сыворотке крови пациентов с острым воспалением, которое реагировало с «С» углеводным антителом капсулы пневмококка. СРБ — это пентамерный белок, синтезируемый печенью, уровень которого повышается в ответ на воспаление. [54]. Существует множество причин повышенного уровня С-реактивного белка. К ним относятся острые и хронические состояния, которые могут быть как инфекционной, так и неинфекционной этиологии. Однако отмечено, что повышение уровня СРБ чаще всего связано с инфекционной причиной (пример распознавания молекулярных паттернов, связанных с патогеном). Травма может также вызвать повышение уровня СРБ (реакция на алармин). [54]. Лабораторные показатели СРБ варьируются и в настоящее время нет единых стандартов. Тем не менее, как правило, результаты представлены либо в мг / дл, либо в мг / л. Уровни от 0,3 мг / дл до 1 мг / дл считаются умеренными и обычно наблюдаются при диабете, гипертонии, пародонтите, малоподвижном образе жизни, курении сигарет и многих других не воспалительных процессах. В целом, считается, что значительное воспаление или инфекция присутствуют при уровнях, превышающих 1 мг / дл. Уровни выше 10 мг /дл обычно связаны с острой бактериальной инфекцией. Вирусные инфекции также повышают уровень СРБ, но не в такой степени. В послеоперационном периоде если в течении 4-5 дней после операции СРБ продолжает оставаться высоким (или происходит его увеличение), это указывает на развитие осложнений (пневмонии, тромбоза, раневого абсцесса). После операции уровень СРБ будет тем выше, чем тяжелее прошла операция и чем более она травматична.

Таким образом, в ситуациях, когда после операции возникает неинфекционный ССВО, то происходит кратковременное транзиторное и небольшое повышение уровня ПКТ. Если на этом фоне развивается инфекционный ССВО, уровни ПКТ повышаются сильно, отражают динамику тяжести септического процесса и прогнозируют его исход. Однако ПКТ не может оценить динамику тяжести неинфекционного ССВО в

послеоперационном периоде. Повышение после операции уровней СРБ связано с «неинфекционным» ССВО, такое повышение может длиться достаточно долго и отражать динамику нормализации в послеоперационный период. При присоединении инфекции уровень СРБ может повышаться дополнительно, однако такое повышение, происходящее в течение 1 - 3 дней после операции, не может быть достоверным индикатором присоединения инфекции.

В целом, сочетанное послеоперационное измерение уровней ПКТ и СРБ и их последующий мониторинг может:

- достаточно надежно дифференцировать инфекционный и неинфекционный ССВО,

- отражать динамику тяжести обоих процессов и прогнозировать исход операции.

В зарубежных исследованиях Wanner и 7 его коллег: Suprin и др., Sudhir и др., Dorge и др., Baumgarten и др., Ruokonen и др., Gibot и др. выявили, что концентрации РСТ в сыворотке имеют низкую диагностическую ценность для прогнозирования септических осложнений. [76,81] Gaini et al. сообщили о разноплановых результатах, обнаружив, что IL-6, липополисахарид-связывающий белок (LBP) и СРБ превосходили ПКТ при дифференциации между SIRS и сепсисом, в то время как ПКТ лучше определял различия между тяжелым сепсисом и сепсисом. Обзор Pierrakos et al. обобщил результаты исследования 178 различных биомаркеров, включая ПКТ, и пришел к выводу, что ни один биомаркер не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью, чтобы оправдать его использование в клинической практике. [53]. Shi-kun Yang в своей статье о роли прокальцитонина провел систематический поиск по многим базам данных и определил прокальцитониновый тест как относительно чувствительный и специфичный тест для диагностики перитонита, но окончательное решение

для определения тактики лечения таких пациентов должно приниматься в совокупности с клиническими и лабораторными данными. [59].

1.3 Sepsis-1-2 и Sepsis-3: основные понятия и положения.

Определение сепсиса было предложено согласительной конференцией Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины – ACCP/SCCM в 1991 году в Чикаго и определялось как патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую). [46]. Стали выделять фазы развития патологического процесса при перитоните, такие как, синдром системной воспалительной реакции (ССВР), сепсис, тяжелый сепсис, септический шок.

Синдром системной воспалительной реакции – системная реакция организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.). Он характеризуется 2 или более признаков: температура ≥ 38 °C или ≤ 36 °C, ЧСС ≥ 90 /мин, ЧД > 20 /мин или гипервентиляция, лейкоциты крови $> 12 \cdot 10^9$ /мл или $< 4 \cdot 10^9$ /мл, или незрелых форм $> 10\%$ [46].

Сепсис – синдром системной воспалительной реакции на инвазию микроорганизмов. Характеризуется наличием очага инфекции и двух и более признаков синдрома системного воспалительного ответа.

Тяжелый сепсис - сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипотензией, нарушениями тканевой перфузии. Проявлениями последней, в частности, являются повышение концентрации лактата, олигурия, острое нарушение сознания.

Септический шок – один из вариантов септической реакции, в основе которой лежат нарушения циркуляции, а патологические изменения в клетках и метаболизме достаточно глубоки, чтобы в значительной мере увеличить летальность. Клиническими проявлениями септического шока является сепсис в сочетании с необходимостью использовать вазопрессоры длительностью более одного часа на фоне адекватной инфузионной терапии для поддержания среднего АД > 65 мм.рт.ст. Вероятность наличия септического шока значительно повышается при определении уровня лактата в крови выше 2 ммоль/л. [46, 47, 48, 49].

Тяжесть проявлений полиорганной недостаточности, связанной с сепсисом, оценивали по **шкале SOFA** (Sepsis-related (Sequential) Organ Failure Assessments Score). Она была выбрана в силу ее широкой известности, простоты и применимости в большинстве стационаров.

После проведения согласительной конференции 1991 года ученые предпринимали попытки дополнить и усовершенствовать рекомендации из-за низкой специфичности симптомов синдрома системной воспалительной реакции для диагностики сепсиса. В 2001 году состоялся очередной съезд специалистов по лечению сепсиса, однако поправки, внесенные в рекомендации, не получили широкого клинического использования. [49].

Начало 2016 года ознаменовалось выходом новых протоколов по лечению сепсиса и септического шока, авторами которых были эксперты Society Critical Care Medicine (SCCM) и European Society Intensive Care Medicine (ESICM). [48, 49]. Новый документ был назван как «Третий международный консенсус по определению сепсиса и септического шока (CSepsis-3)». [48]. С 2014 года группа из 19 экспертов в различных областях медицины проводили исследования по качеству диагностики и лечения сепсиса и сформировали новые понятия для введения к клинической практике и предоставили на 45 конгрессе в 2016 году.

В новых рекомендациях появилось понятие Quick SOFA, которая определялась 3 показателями: ЧД ≥ 22 ; изменения ментального статуса; АД сист. ≤ 100 мм рт. ст. Она была разработана для выявления пациентов с подозрением на сепсис и возникшую угрозу жизни вне отделений реанимации и интенсивной терапии. Понятие ССВР и тяжелый сепсис были исключены. [48, 49].

Так, сепсис предлагалось определять как жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная дизрегулируемым ответом организма на инфекцию. Критерием сепсиса стала подозреваемая или документированная инфекция в сочетании с остро возникшей органной дисфункцией, о развитии которой заключают по индексу шкалы SOFA на 2 балла и более от базового значения. [48, 49]. Значение в 2 балла отражает появление как минимум 10% риска смерти в сравнении с индексом в 1 балл, что соответствует определению «жизнеугрожаемая инфекция». [48]. Однако исключение понятий ССВР и тяжелого сепсиса вызвало неоднозначную реакцию в медицинском сообществе. Это обусловлено тем, что базовыми для большинства национальных и международных рекомендаций являются определения ACCP/SCCM 1991 года.

Глобальный альянс по инфекционным заболеваниям в хирургии высоко оценил огромные усилия целевой группы, которая разработала и утвердила «Sepsis-3», и посчитал, что новые определения являются важным шагом вперед в эволюции нашего понимания сепсиса. Тем не менее, уже через год после их публикации выявлены некоторые опасения относительно использования понятий «Sepsis-3». В 2017 году была учреждена междисциплинарная целевая группа из 76 экспертов из 50 стран для оценки клинической ценности определений «Sepsis-3». Новое определение сепсиса, требующее наличия органной недостаточности, утратило свой прогностический потенциал и может помешать осознанию важности раннего выявления и лечения сепсиса, ослабляя акцент на вмешательстве на более ранних стадиях, когда он больше всего поддается лечению. В идеале,

пациенты с риском развития сепсиса должны быть идентифицированы до развития дисфункции органов. Поэтому представляется весьма сомнительным то, что в «Sepsis-3» происходит выявление пациента после того, как возникла дисфункция органа, и он уже нуждается в интенсивной терапии. Важным ограничением новых определений «Sepsis-3» является и низкая чувствительность системы оценки qSOFA. Это приводит к большому количеству ложноотрицательных результатов и, следовательно, к задержке диагноза у многих пациентов, что, исключает ее использование в качестве средства скрининга раннего сепсиса, стадии, на которой лечение является наиболее эффективным, а отсроченное лечение увеличивает летальность. Чтобы оптимизировать сроки распознавания и лечения сепсиса на ранних стадиях, скрининг-тест должен быть максимально чувствительным. Скрининг должен быть направлен на выявление пациентов с определенным заболеванием. Как только эти пациенты идентифицированы, необходимо переходить к стратификации риска. Поэтому основной упор приходится на поиск хорошего показателя или набора показателей скрининга для выявления пациентов с риском развития дисфункции органов. [50].

В связи с тем, что в настоящее время в Российской Федерации нет единого национального консенсуса по дефинициям сепсиса, "Санкт-Петербургским обществом специалистов по сепсису" принято решение использовать в клинической практике скрининговые критерии «Sepsis-1-2» для диагностики и стратификации больных с различными формами септических реакций. [49, 50].

Заключение

Анализ информации, представленной в изученных литературных источниках, позволяет определить обоснованность запланированного исследования: поиск решения (интегральная шкала, критерий, либо их совокупность) для улучшения прогнозирования течения и исхода

заболевания у пациентов с осложненными формами вторичного перитонита как на начальном этапе госпитализации пациента, так и при динамическом контроле в послеоперационном периоде.

Проведенные в этом направлении исследования, внесли значительный вклад в разработку темы прогнозирования течения перитонита, осложненного тяжелым сепсисом, однако проработав данную тему было выявлена и их несовершенство: нет возможности определения дифференцированной хирургической тактики у самой тяжелой категории больных.

ГЛАВА II МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Дизайн работы соответствует исследованию проспективной моноцентровой когорте, которая выполнена в отделе хирургических инфекций на базе "Городского центра по лечению тяжелого сепсиса" СПб Научно-Исследовательского Института скорой помощи имени И.И. Джанелидзе в течении 2017-2021 гг.

Изучены результаты лечения 86 пациентов с разлитым вторичным перитонитом, поступивших в отделение экстренной медицинской помощи или в отделение хирургической реанимации. Все пациенты были госпитализированы по экстренным показаниям с диагнозом поступления: острый живот, перитонит, перфорация полого органа, острый мезентериальный тромбоз. Диагноз перитонита ставился на основании данных обследования пациента, которые включали обзорный снимок органов брюшной и грудной полости, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, данные лабораторных показателей, а также осмотр пациента.

Всем пациентам, с момента постановки диагноза назначалась эмпирическая антибактериальная терапия комбинацией препаратов, активных в отношении типичных возбудителей вторичного перитонита. Также всем пациентам проводилась предоперационная инфузионная подготовка в различных отделениях стационара, в зависимости от тяжести их состояния. Оперативное вмешательство выполнялось в максимально короткие сроки от момента поступления (согласно национальным рекомендациям по отдельным нозологиям).

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты с вторичным перитонитом, первично поступающие в НИИ СП им. И.И. Джанелидзе
2. Возраст старше 18 лет
3. Отсутствие хронических заболеваний, связанных с органной дисфункцией

Критерии исключения из исследования:

1. Пациенты, которые были переведены из других стационаров после ранее выполненных оперативных вмешательств
2. Пациенты с тяжелыми формами панкреатита
3. Пациенты с вторичным послеоперационным перитонитом

Оценка данных для прогнозирования тяжести пациентов с осложненным вторичным перитонитом:

1. Оценка генеральной совокупности пациентов с вторичным перитонитом по шкалам (MPI, APACHEII, MOD, WSES, SOFA)
2. Оценка динамики отдельных показателей (СРБ, ПКТ, критерии SIRS)
3. Оценка предоперационной подготовки
4. Оценка оперативного вмешательства
5. Оценка динамики состояния пациента в послеоперационном периоде

Основу настоящей работы составили материалы изучения 86 пациентов с интраабдоминальной патологией, отвечающих указанным критериям. Анализ проводился с учетом полученной информации: данные истории болезни (анамнез, протоколы операции, карты анестезиологического пособия, реанимационные карты, заключения лабораторных и инструментальных исследований, бактериологических исследований), данных во время оперативного вмешательства (интраоперационная картина).

Характеризуя исследуемую выборку по демографическим показателям, стоит отметить некоторый дисбаланс по гендерному признаку – из 86 пациентов было 38 (44%) мужчин, 48 (56%) женщин. (Таблица 1).

Таблица 1 - Характеристика по возрастным категориям

Возраст	n	%
Молодой (18-44)	16	18
Средний (45-59)	18	20
Пожилой (60-74)	24	28
Старческий (75-90)	26	30
Долгожители (90 +)	2	4
Всего	86	100

Медиана возраста составила 63 (18-93). Как видно из представленной таблицы, такое осложнение, как вторичный перитонит может возникать у пациентов различных возрастных категорий, однако более характерно для лиц пожилого и старческого возраста (58%).

Таким образом, пациенты, поступающие в клинику, как представлено ранее, различались по возрасту и по сопутствующей патологии, некоторые ранее получали антибактериальную терапию, в связи с чем в исследование были добавлены индекс коморбидности Чарлсон, а также контакт с системой здравоохранения до развития заболевания как самостоятельный фактор, наличие онкологического заболевания в анамнезе, и учитывалась проводимая ранее химио- или лучевая терапия. (Таблица 2).

Таблица 2 - Частота встречаемости коморбидных заболеваний

Фактор	Частота	%
Сердечно сосудистые заболевания	38	44
Цереброваскулярные заболевания	14	16
Заболевания дыхательной системы	0	0

Заболевания соединительной ткани	2	2
Заболевания органов ЖКТ	22	26
Заболевания мочеполовой системы	2	2
Сахарный диабет	12	14
Онкологические заболевания	26	30
Заболевания печени	8	9
Заболевания иммунной системы	0	0

Как показывают данные из таблицы, наиболее часто встречаются пациенты с отягощенным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям (44%) и наличием ранее выявленным онкологическим заболеваниям (30%), что вероятнее всего связано с преобладающей возрастной категорией пациентов.

Проводилась оценка длительности развития заболевания до поступления в стационар. (Таблица 3).

Таблица 3 - Длительность заболевания

Длительность заболевания	n	%
До 6 часов	20	23
От 7 до 24 часа	34	40
Свыше 24 часов	32	37
Всего	26	100

Как видно из таблицы 67% пациентов поступили позже 6 часов от начала заболевания, а 37% поступили уже позже 24 часов. Согласно данным различных авторов, длительный период заболевания до обращения за медицинской помощью негативно сказывается на прогнозе исхода заболевания. Этот же временной фактор определяет высокий процент пациентов с органной дисфункцией уже при поступлении, как видно из таблицы 4.

Таблица 4 - Распределение пациентов по степени тяжести

Степень тяжести заболевания	n	%
Сепсис	30	35
Тяжелый сепсис	46	53
Септический шок	10	12
Всего	86	100

Как видно из таблицы № 4 почти половина пациентов поступала уже с наличием органной недостаточности, а 12% с явлениями септического шока.

Также необходимо отметить типичное распределение больных по источнику перитонита в исследуемой выборке. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Распределение пациентов по источнику вторичного перитонита

Источник	n	%
Перфоративная язва желудка и ДПК	36	42
Опухоль толстой кишки	12	15
Язва тонкой кишки с перфорацией	6	7
Дивертикулит толстой кишки с перфорацией	6	7
Гангренозно-перфоративный аппендицит	4	5
Разрыв мочевого пузыря	4	5
Гангренозно-перфоративный холецистит	4	5
Рак органов малого таза с перфорацией	2	2
Тубоовариальный абсцесс с прорывом	2	2

в брюшную полость		
Сегментарный тромбоз в бассейне ВБА с некрозом тонкой кишки	2	2
Сегментарный тромбоз в бассейне НБА с некрозом сигмовидной кишки	2	2
Флегмона забрюшинного пространства (первичный источник не установлен)	2	2
Ущемленная грыжа с некрозом тонкой кишки	2	2
Пептическая язва гастро-энтероанастомоза, осложненная перфорацией	2	2
Всего	86	100

Чаще всего причинами разлитого перитонита являлись перфорации гастродуоденальных язв, а также осложненные опухоли толстой кишки.

В 78 (91%) случаях оперативным доступом являлась срединная лапаротомия, с последующим расширением по необходимости. В 8 (9%) случаях с разлитым перитонитом удалось справиться лапароскопическим методом.

В 84 случаях оперативное пособие было произведено в полном объеме и только у двух больных, в связи с тяжестью состояния, выполнен сокращенный объем операции (резекция некротизированного участка тонкой кишки без восстановления непрерывности) с планируемой релапаротомией, до которой пациенты не дожили. У 8 (9%) больных выполнялись релапаротомии в связи с прогрессированием интраабдоминальной инфекции, у 6 из них наступил летальный исход. Распределение пациентов по причине летального исхода представлено в таблице 6.

Таблица 6 - Распределение пациентов по причине летально исхода заболевания

Причина летального исхода	n	%
Тяжелый абдоминальный сепсис/септический шок	10	34
Сердечно-сосудистые осложнения	8	28
Прогрессирование онкологии	6	20
ТЭЛА	2	6
Внутрибольничная пневмония	2	6
Другие	2	6
Всего	30	100

Как видно из представленной таблицы летальный исход наступил у 30 пациентов. В 34% случаев причиной явилось прогрессирование тяжелого абдоминального сепсиса и септического шока, а в 28% - сердечно-сосудистые осложнения.

Во время всех оперативных вмешательств выполнялся забор выпота из брюшной полости на микробиологический анализ для определения причиннозначимых микроорганизмов.

Заключение

Таким образом подводя итог необходимо отметить следующее:

1. Выборка представлена пациентами всех возрастных групп, но преобладают пациенты пожилого и старческого возраста (58%).
2. Поступающие пациенты характеризуются высоким индексом коморбидности, что связано с преобладающей возрастной категорией пациентов.

Данный промежуточный итог акцентирует внимание на целом ряде негативных факторов, определяющих высокий процент летальности данной категории больных. Это подтверждает актуальность проводимой научной работы. Еще одним важным заключением является тот факт, что представленная исследуемая выборка является типичной по целому ряду признаков (этиология, возраст, превалирующая коморбидность), а это в свою

очередь определяет высокий потенциал масштабируемости и тиражируемости полученных результатов.

2.2 Характеристика исследуемых групп

В соответствии с поставленными задачами в ходе нашего исследования были определены значимые различия среди исследуемых параметров у 86 пациентов и сформированы две выборки пациентов в зависимости от исхода лечения. Пациентов с летальным исходом (**выборка 0**) было 30 (35%), выписавшихся (**выборка 1**) – 56 (65%). Статистически различными выборки оказались по 17 параметрам (всего оценивалось 127 показателей (Приложение 1)), представленных в таблице 7.

Таблица 7 - Значимые параметры различия между двумя выборками в зависимости от исхода лечения

	М (SD)	М (SD)	Р-значение
	Исход 0 (летальный)	Исход 1 (выписка)	
APACHE2	16 (7)	7 (5)	0,0001
SOFA (1 день)	7 (3)	1 (1)	0,0001
ИЧ	7 (3)	3 (3)	0,001
ДИ (1 день)	262 (76)	383 (106)	0,001
Возраст	72 (14)	54 (21)	0,002
ASA	4 (0)	3 (1)	0,002
MODS	3 (3)	1 (1)	0,004
Креатинин	215 (132)	97 (51)	0,004
SOFA	4 (4)	1 (1)	0,004
ДИ (2 день)	248 (69)	366 (104)	0,006
SOFA (2 день)	5 (3)	1 (1)	0,012
Креатинин (1 день)	218 (143)	88 (42)	0,014

SOFA (3 день)	6 (4)	1 (1)	0,017
PLT (3 день)	187 (66)	283 (127)	0,02
SIRS (1 день)	2 (1)	1 (1)	0,036
T (1 день)	36,3 (0,7)	36,8 (0,5)	0,039
MPI	29 (8)	23 (8)	0,046

Как видно из представленной таблицы выборки различны по целому ряду показателей, отражающих состояние пациентов в разные периоды их нахождения в стационаре.

Прогноз течения перитонита и абдоминального сепсиса важен на всех этапах госпитализации. На предоперационном этапе имеется много первичных данных, отражающих тяжесть состояния пациента и объём ранее полученной медицинской помощи, а также их анамнез жизни и заболевания, которые не доступны корректировки, то есть пациент уже с этими данными поступает в стационар. Однако есть данные, на которые мы можем повлиять, которые доступны корректировки.

Важным также является период первых 3-5 суток госпитализации, то есть ранний послеоперационный период, в нашем исследовании были взяты первые трое суток, как наиболее значимые для определения окончательного исхода заболевания. [60, 71].

На основании проведенного анализа нам удалось сформировать 2 алгоритма, позволяющих выделить группы риска неблагоприятного исхода пациентов с вторичным перитонитом, осложненным тяжелым сепсисом до операции при поступлении пациента в стационар, а также в течение первых суток нахождения в ОРИТ. Также определены критерии адекватности санации первичного очага в раннем послеоперационном периоде.

2.3 Методы исследования

В соответствии с поставленными задачами были использованы различные методы исследования:

1. Клинический метод

Были проанализированы данные жизни пациента, которые оценивались по индексу Чарлсон, контакт с системой здравоохранения до заболевания, наличие онкологического заболевания в анамнезе, и учитывалась проводимая ранее химио- или лучевая терапия и анамнеза заболевания с выделением отдельных параметров, таких как длительность заболевания и характер жалоб пациента, а также проводилось физикальное обследование.

1 Средства клинической, биохимической, иммунологической, бактериологической лаборатории.

I – общий клинический анализ крови по общепринятой методике с определением эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов на гематологическом анализаторе «Cobas Micros» (фирма La Roshe).

II – биохимические исследования крови выполнялись в соответствии с методическим указаниями « По применению унифицированных клинических лабораторных методов исследования», приказ МЗ СССР № 290 от 11 апреля 1972 г., на биохимическом анализаторе «Cobas Mira Plus» (фирма La Roshe) с использованием стандартных наборов реактивов фирмы «Rendox»:

- общий белок – биуретовым методом;
- белковые фракции – методом электрофореза на бумаге;
- креатинин
- АЛТ
- АСТ
- Билирубин

- С – реактивный белок (СРБ) - пробой со специфической формой преципитата, измеряемой турбидиметрическим методом при длине волны 340 нм.
- Газы крови (лактат)
- Коагулограмма

Исследования выполнены в клинико-биохимической лаборатории НИИ СП им. И.И. Джанелидзе (зав. отделением – Количенко Л.В).

IV – иммунологические методы:

- Прокальцитониновый тест

Иммунологические исследования выполнялись в иммунологической лаборатории НИИ СП им. И.И. Джанелидзе. (зав. отделением –Хабирова Т.Г)

III – бактериологические методы:

- определение микрофлоры

Бактериологические исследования были выполнены в бактериологической лаборатории НИИ СП им. И.И. Джанелидзе. (зав. отделением –Попенко Л.Н).

Забор, доставка и исследование материала проводились в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 28 августа 2017 г. № 564н “Об утверждении Правил транспортировки биологического материала, клеток для приготовления клеточных линий, клеточных линий, предназначенных для производства биомедицинских клеточных продуктов, и биомедицинских клеточных продуктов”

2 Комплекс инструментально-диагностических исследований.

Всем пациентам при поступлении в стационар либо в отделение экстренной медицинской помощи, либо в отделение реанимации был выполнен диагностический инструментальный минимум:

- Рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости
- Электрокардиография

Исследования были выполнены в отделении лучевой диагностики НИИ СП им. И.И. Джанелидзе (зав. отделением – Антонова А.М.) и отделении функциональной диагностики НИИ СП им. И.И. Джанелидзе. (зав. отделением – Петрова С.К.)

3 Оценка тяжести состояния пациента шкальными методиками:

Пациентам, поступающим в стационар, проводилась оценка тяжести состояния либо дежурным хирургом в отделении экстренной помощи, либо врачом-реаниматологом в отделении реанимации.

- Шкалы общей оценки тяжести состояния у взрослых: APACHEII, MOD, SOFA
- Нозоспецифические шкалы: MPI, WSES

2.4 Статистический анализ

Сбор исходных данных осуществлялся при помощи программы Microsoft Excel. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием программного пакета для обработки информации Statistica ver. 20.0., а древа решений строились с помощью программы RapidMiner 7 совместно с кафедрой физики, математики и информатики «Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова».

Статистическая обработка диагностической базы проводилась по следующему плану:

1. Определение статистических различий средних значений в группах и подгруппах исследования в динамике.
2. Определение связи с частотой, вариантами исхода и вариантами послеоперационного течения
3. Определение дискриминационных возможностей потенциальных предикторов при помощи Receiver Operating Characteristic (ROC) Analysis. [Hanley J.A., 1982].

Общая характеристика исследуемых параметров проведена с использованием метода описательной статистики.

При сравнении по группам, в случае измеряемых и шкалируемых величин использовался t-критерий для показателей, выборочные значения которых были согласованы с нормальным распределением, и критерий Манна-Уитни, для несогласованных с нормальным распределением выборок. Для зависимых выборок в случае согласованности с нормальным распределением использовался парный t-критерий, в случае отсутствия согласованности – критерий Вилкоксона. Для подсчитываемых значений использовался точный критерий Фишера. Во всех случаях пороговым Р-значением выбиралось 0,05.

Алгоритмы решений строились с помощью оптимизации информационного выигрыша (information gain ratio).

Прогнозирование летального исхода по одному параметру было основано на результатах ROC-анализа, который позволяет выбрать точку отсечения, разделяющую прогноз летального и не летального исхода. Основным критерием качества ROC-кривой, является площадь под кривой (AUC), а также обычные оценки распознавания и предсказания относительно порога: чувствительность, специфичность, предсказательная способность позитива и негатива, а также точность.

ROC-кривая является графическим представлением полного спектра чувствительности и специфичности, поскольку на ней могут быть отображены все возможные пары "чувствительность-специфичность" для конкретного теста. В каждом случае ROC-кривая отражает перекрытие между двумя распределениями путем нанесения на график величины "чувствительность" относительно "единица минус специфичность" в полном интервале точек разделения.

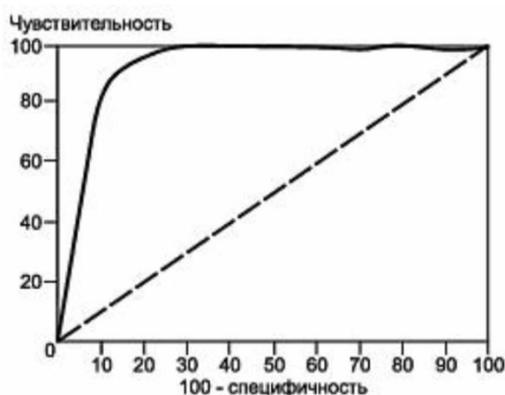


Рисунок 2 - ROC- кривая

Для идеального теста (Рисунок 2) график проходит через верхний левый угол, где доля истинно положительных тестов составляет 100% или 1,0 (идеальная чувствительность), а доля ложноположительных равна 0 (идеальная специфичность). Поэтому чем ближе кривая к верхнему левому углу, тем выше диагностическая эффективность (точность) теста, и наоборот, чем меньше изгиб кривой и чем ближе она расположена к прямой, проходящей под углом 45° , тем менее эффективно диагностическое исследование

Чувствительность представляет собой вероятность положительного результата теста среди пациентов при наличии заболевания (истинно-положительная частота). Чувствительность представляет, насколько хорошо тест обнаруживает заболевание; тест с низкой чувствительностью не идентифицирует многих пациентов с заболеванием, а тест с высокой чувствительностью полезен, чтобы исключить диагноз при отрицательных результатах.

Специфичность представляется собой вероятность отрицательных результатов теста среди пациентов при отсутствии заболевания (истинно-отрицательная частота). Специфичность представляет, насколько хорошо тест правильно идентифицирует пациентов с болезнью, потому что тесты с высокой специфичностью обладают малой долей ложноположительных результатов. Тест с низкой специфичностью диагностирует многих

пациентов без заболеваний как имеющих заболевания. Он является дополнением ложноположительных результатов.

Таким образом чувствительность и специфичность являются важными критериями оценки эффективности различных оценочных прогностических шкал и отдельных критериев.

Основным требованием, предъявляемым к итогам проведенного наблюдения, является **точность** информативных данных как степень соответствия величины исследуемого показателя, полученной по материалам статистического наблюдения, его фактической величине. При оценке точности разграничения обследуемых групп по результатам лабораторного теста используется его диагностическая эффективность (дискриминирующая способность), которая зависит от соотношения диагностической (клинической) чувствительности и специфичности. Лабораторный тест может иметь множество пар чувствительности и специфичности и должен быть описан полным спектром их соотношений для установления точек разделения (уровней решений, диагностических порогов). Соотношение между чувствительностью и специфичностью теста, разбросы результатов которого в двух альтернативных группах обследуемых (здоровые и больные) взаимно перекрываются, зависит от критерия разделения этих групп. Смещение точки разделения в ту или иную сторону приводит к изменению соотношения чувствительности и специфичности в противоположном направлении.

ГЛАВА III

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ КРИТЕРИЕВ И ШКАЛ НА ЭТАПЕ ПОСТУПЛЕНИЯ В СТАЦИОНАР

При поступлении пациента в стационар имеется ограниченное количество клинических данных, которые позволяют оценить тяжесть состояния пациента, его первичную маршрутизацию, а также дальнейшую хирургическую тактику. Однако прогностическую ценность каждого из статистически значимого параметра по отношению к исходу анализировать в рутинной практике не принято. В ходе данного диссертационного исследования была проведена оценка каждого статистически значимого параметра по отношению к исходу с использованием ROC-кривой, где оценивалась чувствительность, специфичность, предсказательная способность позитива и негатива, а также точность.

Учитывая большой объем анализируемых данных, было принято решение о разделении их на отдельные стеки согласно периодам: данные при поступлении, данные, полученные по исходу первых суток нахождения в ОРИТ и по факту выполненного оперативного вмешательства, а также данные отражающие динамику тяжести состояния и степени выраженности инфекционного процесса за первые трое суток послеоперационного периода.

3.1 Чувствительность и специфичность прогноза отдельных показателей

Как было представлено в Главе 2.2 в таблице 7 наиболее статистически значимыми показателями при поступлении пациента явились: APACHE II, Индекс Чарлсон, возраст, ASA, MODS, SOFA, MPI, креатинин. На первые сутки послеоперационного периода явились показатели: SOFA, дыхательный индекс, креатинин, SIRS и температура. К концу 3-х суток статистически

значимыми показателями остались SOFA и показатель количества тромбоцитов.

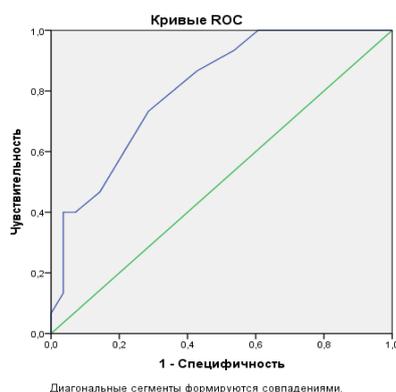
Результаты для шкал и индексов, а также креатинина, для которого различие между умершими и выжившими оказались статистически значимыми, для наглядности представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Результаты применения различных критериев и шкал у пациентов с вторичным перитонитом и абдоминальным сепсисом на этапе поступления в стационар

Показатель	Порог летальности	AUC	Чувствительность	Специфичность	Предсказание летальности	Предсказание нелетальности	Точность
SOFA	≥ 2	0,83	73,3%	85,7%	73,3%	85,7%	81,4%
Креатинин	≥ 115	0,81	80,0%	78,6%	66,7%	88,0%	79,1%
ИЧ	≥ 5	0,81	73,3%	71,4%	57,9%	83,3%	72,1%
MODS	≥ 1	0,82	93,3%	57,1%	53,8%	94,1%	69,8%
MPI	≥ 22	0,69	86,7%	57,1%	52,0%	88,9%	67,4%
WSES	≥ 3	0,69	80,0%	53,6%	48,0%	83,3%	62,8%
ASA	≥ 4	0,69	93,3%	42,9%	46,7%	92,3%	60,5%
SIRS	≥ 2	0,55	60,0%	53,6%	40,9%	71,4%	55,8%
APACHE II	≥ 13	0,86	73,3%	78,6%	64,97%	84,6%	76,7%

Рассмотрим эти показатели по отдельности в образе ROC-кривых.

Индекс Чарлсон

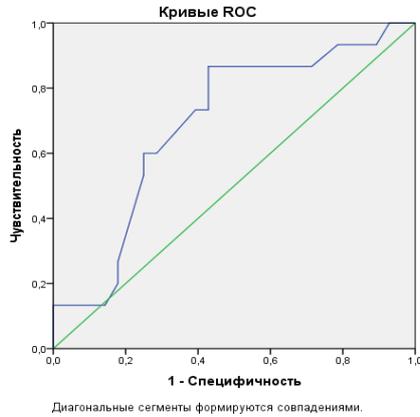


Порог летальности ≥ 5
AUC 0,81
Чувствительность – 73,3%
Специфичность – 71,4%
Предсказание летальности 57,9%
Предсказание нелетальности 83,3%
Точность – 72,1%

Рисунок 3 – Результаты ROC-анализа индекса Чарлсон

Индекс коморбидности Чарлсон представляет собой балльную оценку сопутствующей патологии, а также оценку возраста. Это одна шкала, которая делает упор на коморбидность и оценивает каждую систему органов, определяя в баллах ее хроническую дисфункцию. Однако не все прогностически важные заболевания учитываются в этой шкале, например стенокардия и стадия сердечной недостаточности, которые непосредственно могут влиять на тяжесть заболевания пациента. Она не учитывает лабораторные показатели на момент госпитализации пациента. Несмотря на это, как видно из представленных данных ROC-кривой (Рисунок 3), она обладает достаточно высокой чувствительностью 73,3% и специфичностью 71,4%, а также достаточно высокой точностью 72,1%. Но в практическом использовании одних знаний о коморбидном фоне пациента недостаточно, чтобы полностью оценить его тяжесть состояния, поэтому данная шкала непригодна для прогнозирования течения и исхода заболевания в качестве единственного инструмента.

MPI



Порог летальности ≥ 22
AUC 0,69
Чувствительность – 86,7%
Специфичность – 57,1%
Предсказание летальности 52,0%
Предсказание нелетальности 88,9%
Точность – 67,4%

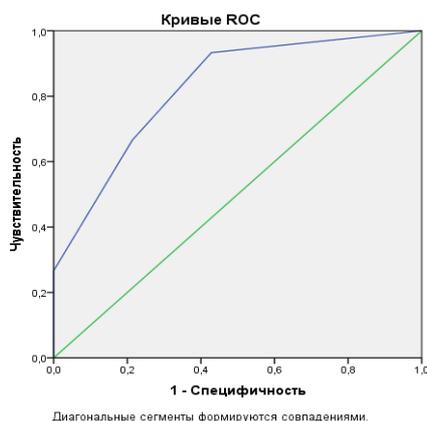
Рисунок 4 – Результаты ROC-анализа шкалы MPI

Шкала MPI применяется для прогнозирования исхода перитонита при поступлении пациента в медицинские учреждения на уровне отделения неотложной помощи и отделения интенсивной терапии. Она включает в себя как демографические данные (пол и возраст), данные органной дисфункции (почки, легкие, шок, непроходимость), так и данные, полученные в ходе оперативного вмешательства, такие как распространенность перитонита и его характер. Эта шкала, по количеству набранных баллов, может распределить пациентов по группам тяжести, выявляя наиболее тяжелых пациентов. Некоторые исследователи признают ее как самую чувствительную (72%) и специфичную (71%) шкалу, а также считают ее самой доступной и простой в подсчете в любом стационаре.

Однако в данном исследовании Манхаймский индекс перитонита имеет высокую чувствительность 86,7%, но проигрывает в специфичности 57,1% и точности 67,4% (Рисунок 4). Рассматривая отдельно бальную оценку органной дисфункции в этой шкале, можно заметить, что не все системы и органы в нее вошли, что, следовательно, дает не полную картину тяжести состояния пациента, так же, как и недостаточная оценка хронической

сопутствующей патологии. Но, несмотря на это, она повсеместно используется в хирургических стационарах.

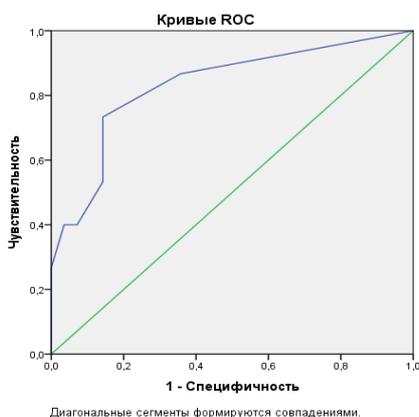
MODS



Порог летальности ≥ 1
AUC 0,82
Чувствительность – 93,3%
Специфичность – 57,1%
Предсказание летальности 53,8%
Предсказание нелетальности 94,1%
Точность – 69,8%

Рисунок 5 – Результаты ROC-анализа шкалы MODS

SOFA



Порог летальности ≥ 2
AUC 0,83
Чувствительность – 73,3%
Специфичность – 85,7%
Предсказание летальности 73,3%
Предсказание нелетальности 85,7%
Точность – 81,4%

Рисунок 6 – Результаты ROC-анализа шкалы SOFA

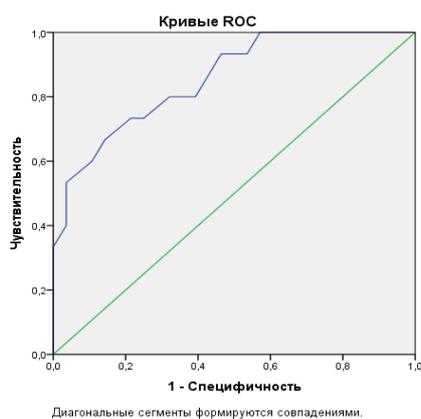
Шкала MODS и SOFA относится к группе шкал общей оценки тяжести состояния у взрослых. Они являются синдромальными шкалами и показывают динамику состояния пациента за счет прогрессирования или регресса полиорганной недостаточности. Обе шкалы состоят из одинаковых

показателей, оценивая 6 систем органов пациента. Но несмотря на их схожесть, есть отличия как в подсчете данных, так и в интерпретации результатов. Шкала MODS представлена Американским сообществом, в то время как шкала SOFA принадлежит Европейским разработчикам. Главным отличием является оценка сердечно-сосудистой системы: вместо показателя PAR использовался вариант с применением вазопрессорных препаратов и изменения их дозировки. Анализ разных систем органов определил, что сердечно-сосудистая система в шкале SOFA имеет наивысший вклад, показывая тем самым, что шкала сердечно-сосудистой системы в SOFA лучше отражает прогноз, чем в системе MODS.

В результате прямая зависимость летального исхода зависела от максимального количества баллов, а их нарастание в динамике имело большее прогностическое значение, чем количество баллов при поступлении. Шкала SOFA показала лучшую разрешающую способность, чем шкала MODS. (Рисунок 5).

Шкалы MODS и SOFA имеют практически одинаковые критерии, поэтому и показатели этих шкал варьируются практически в одном диапазоне, однако шкала SOFA имеет лучшие прогностические данные: чувствительность – 73,3%, специфичность – 85,7% и точность – 81,4%. (Рисунок 6). Имея небольшой объем анализируемых данных, шкала SOFA широко используется для динамического контроля за состоянием пациента, оценивая его органную дисфункцию.

APACHE II



Порог летальности ≥ 13
 AUC 0,86
 Чувствительность – 73,3%
 Специфичность – 78,6%
 Предсказание летальности 64,7%
 Предсказание нелетальности 84,6%
 Точность – 76,7%

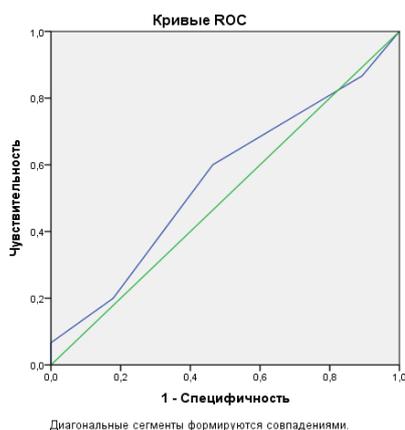
Рисунок 7 – Результаты ROC-анализа шкалы APACHE II

Основная цель шкалы APACHE II это прогноз и оценка риска летального исхода. В многочисленных исследованиях ее признали высоко специфичной шкалой в отношении прогноза благоприятного исхода (90%), но менее чувствительной относительно прогноза летального исхода (50-70%). В нашем исследовании эта шкала показала достаточно хорошие показатели по типу чувствительность (73,3%) / специфичность (78,6%). (Рисунок 7).

Однако эта система приемлема для прогноза исхода и сравнительного анализа групп больных, но не для оценки отдельных пациентов. Несмотря на огромное количество лабораторных показателей в этой шкале, куда входит даже определение газового состава крови, оценка коморбидного фона скучна и дается в обобщенной форме (цирроз печени, подтвержденный биопсией; класс IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации; тяжелое ХОБЛ – гиперкапния, использование O₂ дома или легочная гипертензия; регулярный диализ; ослабленный иммунитет), что в достаточной мере не раскрывает всю суть хронического анамнеза пациента. Также невозможно в ранние сроки на этапе обследования больного в условиях отделения неотложной помощи произвести полный подсчет баллов в связи с трудностью выполнения определенных анализов и их длительностью. В связи с большим объемом данных были спроектированы онлайн-калькуляторы, но даже они не смогли облегчить схему подсчета

баллов. Именно поэтому она не рекомендована для прогностической оценки у конкретного больного и не может быть рутинной основой для принятия решения в клинической практике.

WSESS



Порог летальности ≥ 3
AUC 0,69
Чувствительность – 80,0%
Специфичность – 53,6%
Предсказание летальности 48,0%
Предсказание нелетальности 83,3%
Точность – 62,8%

Рисунок 8 – Результаты ROC-анализа шкалы WSESS

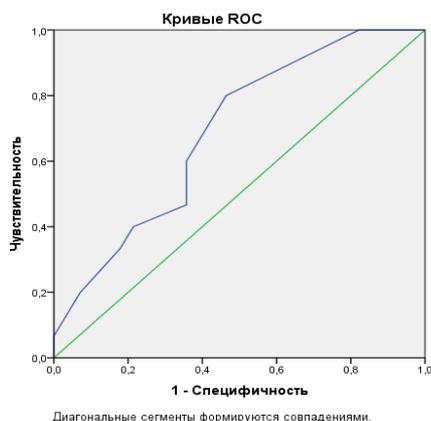
Одной из последних разработок по шкальным системам явилась шкала WSESS. Она позиционировала себя как высокоспецифичная (83,5%) и чувствительная (89,2%) шкала. Ее преимуществом была оценка на огромной выборке пациентов по всему миру. Поэтому мы также включили ее в наше исследование в связи с предполагаемыми высокими показателями. Структура шкалы включает в себя как демографические данные с коморбидным фоном, так и общую оценку тяжести состояния пациента, оценивая наличие показателей тяжелого сепсиса или септического шока. Однако хронические заболевания ограничивались только наличием иммуносупрессии, что недостаточно для полной оценки коморбидного фона.

В оценке органной дисфункции при наличии тяжелого сепсиса или септического шока затронуты все органы и системы, что наиболее полно описывает тяжесть состояния на момент поступления пациента в стационар.

Проанализировав данные, полученные в нашем исследовании, согласно ROC-кривой, шкала WSESS имеет низкую специфичность – 53,6%

при невысокой чувствительности и точности, что не отвечает поставленным задачам данного исследования. (Рисунок 8).

SIRS



Порог летальности ≥ 2
AUC 0,55
Чувствительность – 60,0%
Специфичность – 53,6%
Предсказание летальности 40,9%
Предсказание нелетальности 71,4%
Точность – 55,8%

Рисунок 9 – Результаты ROC-анализа критериев SIRS

Показатели SIRS или так называемый SIRS-синдром характеризуется, согласно критериям согласительной комиссии 1992 года, наличием 2 или более клинических признаков:

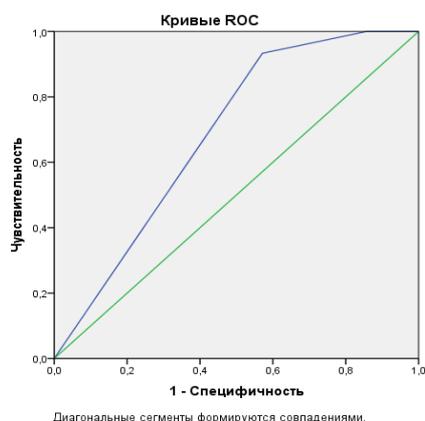
- температура тела $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$;
- ЧСС > 100 ударов в 1 минуту;
- ЧДД > 20 дыханий в 1 минуту или $\text{PaCO}_2 < 32$ мм.рт.ст.
- Число лейкоцитов $> 12 \times 10^9/\text{кили}$ или $< 4 \times 10^9/\text{л}$ либо наличие юных форм $> 10\%$

По данным многочисленных исследований, которые посвящены синдрому системной воспалительной реакции в различных областях медицины, будь то гинекология, хирургия, онкология, где такой ответ появляется на проникновение инфекционного агента в организм, ССВР может выступать и в качестве ответной реакции на некий стрессовый фактор. Его могут запустить и соматическая патология или полученная травма.

Также критерии SIRS не отражают тяжесть органной дисфункции, что особенно важно для принятия верной тактики лечения.

Поэтому в данном исследовании критерии SIRS имеют самую низкую прогностическую способность (чувствительность 60,0%, специфичность 53,6%, точность 55,8%) и не могут самостоятельно использоваться для прогнозирования исхода лечения пациентов с вторичным перитонитом, осложненным тяжелым сепсисом. (Рисунок 9).

ASA



Порог летальности ≥ 4
 AUC 0,69
 Чувствительность – 93,3%
 Специфичность – 42,9%
 Предсказание летальности 46,7%
 Предсказание нелетальности 92,3%
 Точность – 60,5%

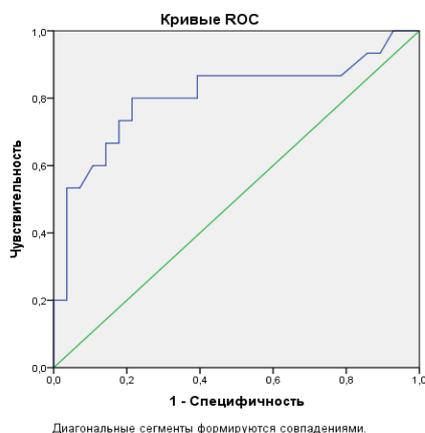
Рисунок 10 – Результаты ROC-анализа шкалы ASA

Шкала ASA представляет собой оценку тяжести состояния пациента перед хирургическим вмешательством. Она распределяет пациентов на категории и основана на субъективных данных. Например, к первой группе относятся здоровые пациенты, а к пятой – умирающие пациенты, у которых не ожидается выживание в течении 24 часов (при операции или без нее). В нее не входит ни оценка органной дисфункции, ни коморбидный фон. Система не позволяет прогнозировать риск в случае отдельно взятого пациента или типа хирургического вмешательства. Поскольку исходное физическое состояние является важным прогностическим фактором выживаемости в послеоперационном периоде, оценка по шкале ASA показывает некоторую корреляцию с исходом.

Как видно из представленного графика, шкала ASA показывает отличную чувствительность 93,3% и самую низкую специфичность 42,9%,

что не соответствует заданным параметрам данного исследования. (Рисунок 10).

Креатинин



Порог летальности ≥ 115
AUC0,81
Чувствительность – 80,0%
Специфичность – 78,6%
Предсказание летальности 66,7%
Предсказание нелетальности 88,0%
Точность – 79,1%

Рисунок 11 – Результаты ROC-анализа креатинина

Так как креатинин является одним из конечных звеньев процесса распада белков в организме человека, его количество в крови зависит от того, как много его выделяет организм и как быстро он из него выводится. За процесс выведения отвечает ренальная система, поэтому по уровню креатинина оценивают функциональное состояние почек.

По нарастанию или снижению количества креатинина в крови можно судить о состоянии почечной функции организма. При острых хирургических патологиях повышение креатинина чаще всего связано с вторичным поражением функции почек. Однако как самостоятельный показатель для прогноза течения вторичного перитонита он не может использоваться в связи с отсутствием данных остальных систем и органов, но несмотря на это имеет хорошие показатели по типу чувствительность/специфичность (80,0%/78,6%), а также достаточно высокую точность 79,1%. (Рисунок 11). Повышение уровня креатинина в крови должно быть показанием для более детальной оценки почечной функции пациента.

Заключение

Как видно из представленных данных, большинство шкал имеют хорошие показатели по типу чувствительность/специфичность (Индекс Чарлсон, SOFA, APACHE II, креатинин), а также достаточно высокие показатели точности. Однако ни один из статистически значимых параметров (как шкального, так и отдельного типа) не отвечает требованиям прогностической ценности по типу чувствительность/специфичность.

Таким образом, оценивать течение вторичного перитонита и абдоминального сепсиса по одному показателю не представляется целесообразным.

3.2 Чувствительность и специфичность прогноза при сочетании показателей

Следующим шагом стала оценка возможности сочетания различных показателей с целью увеличения интегральных показателей чувствительности и специфичности. Для этого были построены деревья решений.

Таблица 8 показывает, что в наилучшем древе решений, важную роль играют SOFA и индекс Чарлсон. Креатинин также существенно различается у умерших и выживших, однако, по сравнению с ИЧ, он дает меньше новой информации для прогноза в дополнение к SOFA.

Следуя полученным данным, в первом алгоритме представлены такие немоделируемые показатели как органная дисфункция, оцениваемая при поступлении по шкале SOFA ($p=0,004$) и индекс коморбидности Чарлсон ($p=0,001$) (Рисунок 12), где 0 – выборка пациентов с летальным исходом, 1-выжившие.

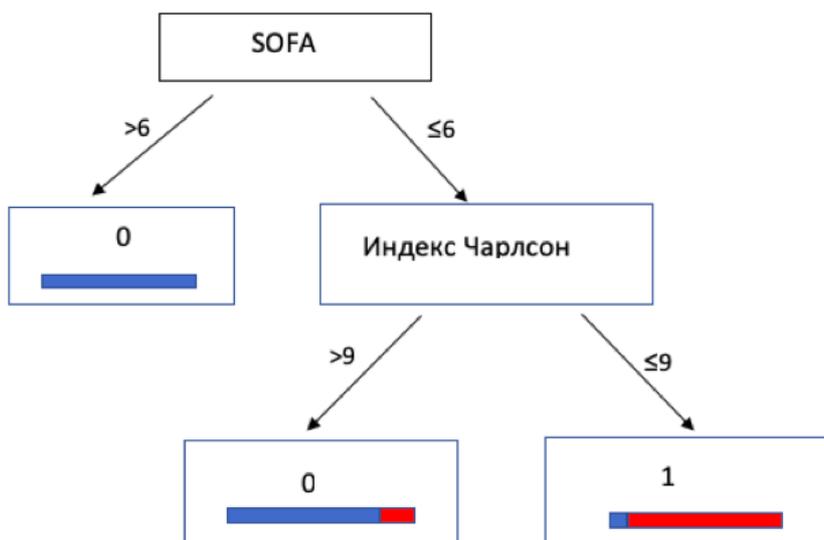


Рисунок 12 - Алгоритм для оценки неблагоприятного исхода при поступлении у больных с разлитым вторичным перитонитом, осложненным абдоминальным сепсисом (SOFA+ИЧ)

Следует отметить, что пациенты с высоким значением органной дисфункции уже при поступлении, где SOFA более или равное 6 вне зависимости от каких-либо других факторов в нашем исследовании имели летальный исход в срок от 2 до 5 суток (Me 3 (2,75;3,5)).

Исход лечения больных с менее выраженной органной дисфункцией в большинстве случаев зависел от индекса коморбидности (пороговое значение ИЧ=9). Валидизация этого алгоритма не противоречит принципам формальной логики и ранее проведенным исследованиям (WISS study 2015), где была выявлена прямая корреляция между степенью выраженности органной дисфункции и исходом перитонита. [14, 15].

Выработанный алгоритм обладает высокой специфичностью (хорошо распознает выживших) 92,9% и низкой чувствительностью 66,7% (плохо распознает умерших). При этом были получены средние предсказательные способности благоприятного (83,9%) и летального (83,3%) исходов. Для

оценки качества построенной модели была выбрана перекрестная проверка, в дальнейшем обозначенная как результаты кросс-валидации. (Таблица 9).

Таблица 9 - Результаты кросс-валидации алгоритма SOFA+ИЧ

	Умерли	Выжили		
Прогноз летальности	20	4	88,3%	Предсказание летальности
Прогноз выживания	10	52	83,9%	Предсказание выживания
	66,7%	92,9%	83,5%	
	Чувствительность	Специфичность	Точность	

Другие шкалы и индексы, доступные для быстрой оценки при поступлении пациента, как по одному, так и в сочетании между собой и с другими показателями дали менее надежные результаты. Они уступают по точности даже результатам кросс-валидации предложенного дерева на основе пары SOFA+ИЧ.

Дерево без SOFA, основанное на MODS, работает практически так же, но результаты кросс-валидации (Таблица 10) показали на один ложноположительный результат больше (Рисунок 13).

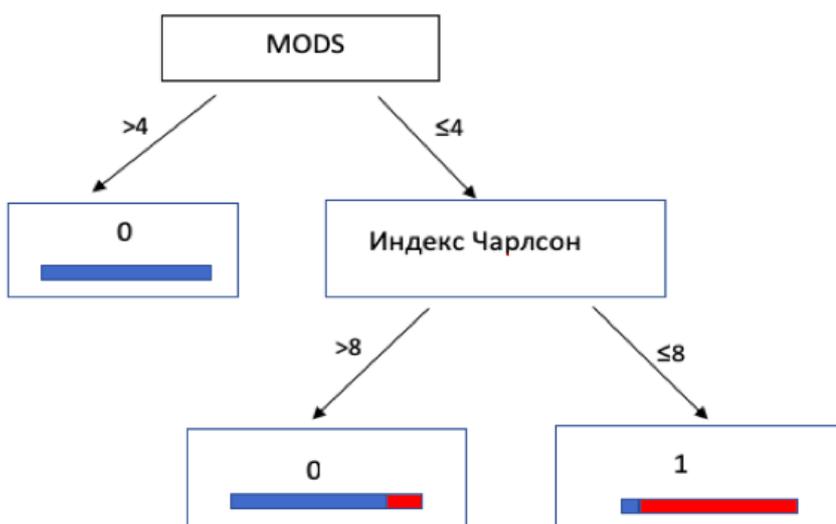


Рисунок 13. Алгоритм для оценки неблагоприятного исхода при поступлении у больных с разлитым вторичным перитонитом, осложненным абдоминальным сепсисом (MODS+ИЧ)

Таблица 10 - Результаты кросс-валидации алгоритма MODS+ИЧ

	Умерли	Выжили		
Прогноз летальности	20	5	76,9%	Предсказание летальности
Прогноз выживания	10	51	83,3%	Предсказание выживания
	66,7%	89,3%	81,5%	
	Чувствительность	Специфичность	Точность	

Дерево, построенное без SOFA и MODS, приводит к дальнейшему ухудшению точности. (Таблица 11). В частности, дерево Креатинин + ИЧ дает точность 79,1%. (Рисунок 14).

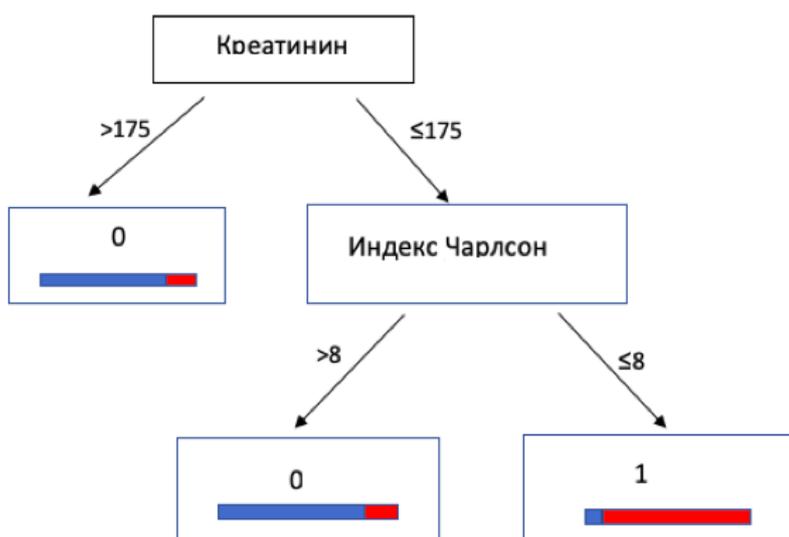


Рисунок 14. Алгоритм для оценки неблагоприятного исхода при поступлении у больных с разлитым вторичным перитонитом, осложненным абдоминальным сепсисом (креатинин+ИЧ)

Таблица 11 - Результаты кросс-валидации алгоритма креатинин+ИЧ

	Умерли	Выжили		
Прогноз летальности	22	10	68,8%	Предсказание летальности
Прогноз выживания	8	46	85,2%	Предсказание выживания
	73,3%	82,4%	79,1%	
	Чувствительность	Специфичность	Точность	

Другое дерево, построенное на МРІ + ИЧ (Рисунок 15), имеет точность 60,5% и чувствительность меньше 50% (Таблица 12).

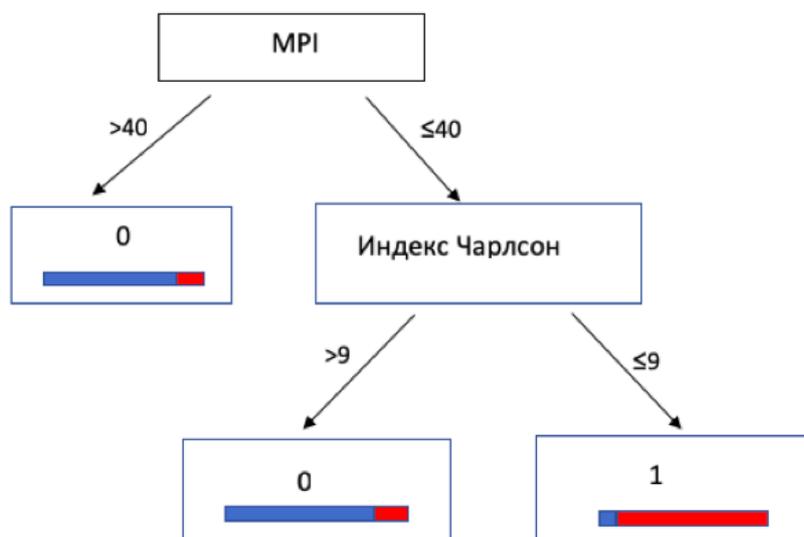


Рисунок 15. Алгоритм для оценки неблагоприятного исхода при поступлении у больных с разлитым вторичным перитонитом, осложненным тяжелым сепсисом (МРІ+ИЧ)

Таблица 12 - Результаты кросс-валидации алгоритма МРІ+ИЧ

	Умерли	Выжили		
Прогноз летальности	14	18	43,8%	Предсказание летальности
Прогноз выживания	16	38	70,4%	Предсказание выживания
	46,7%	67,9%	60,5%	
	Чувствительность	Специфичность	Точность	

Заключение

Таким образом, подводя промежуточный итог, следует отметить, что самым лучшим для прогнозирования течения вторичного перитонита и тяжелого абдоминального сепсиса у пациентов при поступлении является алгоритм, учитывающий тяжесть органной дисфункции, оцененную по шкале SOFA и индекса Чарлсон. Валидизация этого алгоритма не противоречит ранее проведенным исследованиям (WISS study 2015), где была выявлена прямая корреляция между степенью выраженности органной дисфункции и исходом перитонита.

Следует отметить, что использование алгоритма, учитывающего SOFA и индекса Чарлсон при поступлении, позволяет не только предсказать исход лечения, но и выделить группы пациентов, различающиеся по степени тяжести, для которых может применяться дифференцированная тактика лечения.

Пациенты, у которых органная дисфункция при поступлении, оцененная по шкале SOFA, превышала 6 баллов определялись как наиболее тяжелые. Этим пациентам оперативное лечение должно быть оказано в максимально короткие сроки, предоперационная подготовка должна проводиться на операционном столе. Хирургическая тактика должна быть, вероятно, направлена на сокращение объема операции, которая в

современной литературе рассматривается как принципиальная возможность применения методики «Damage Control».

Пациенты, органная дисфункция которых оценивалась по шкале SOFA менее или равно 6 баллам, были разделены на 2 группы, делившиеся по оценке коморбидности. Лечение пациентов, имеющих тяжелый коморбидный фон, дополнялось таргетной терапией для коррекции коморбидных расстройств. Пациенты в 3-й группе имели благоприятный прогноз исхода заболевания.

Однако, данные критерии не дают возможности ввиду только немоделируемых при поступлении показателей корректировать тактику лечения и как следствие этого влиять на течение и исход заболевания.

ГЛАВА IV

ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНОГО ПЕРИТОНИТА В 1-Е СУТКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА С УЧЕТОМ ДИНАМИКИ ШКАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Первые сутки послеоперационного периода являются очень важными и ответственными в дальнейшем течении заболевания пациента. В это время в наибольшей степени проявляются те изменения в деятельности органов и систем, которые являются прямым следствием заболевания и операционной травмы. Этот период зависит от особенностей патологического процесса, по поводу которого произведена операция, состояния больного до операции, сопутствующих заболеваний, объема и характера оперативного вмешательства, возраста больного, от течения наркоза. Все это непосредственно влияет на тяжесть состояния и следовательно на дальнейший прогноз.

Статистически значимыми показателями для прогноза течения вторичного перитонита и абдоминального сепсиса в течении первых суток госпитализации, представленных в главе 2.2 в таблице 7, явились: SIRS, SOFA, креатинин и дыхательная дисфункция.

Представленные показатели и их данные сведены в отдельную таблицу, представленную ниже. (Таблица 13).

Таблица 13 - Достоверные различия между двумя выборками в зависимости от исхода лечения в 1-е сутки ОРИТ

	М (SD)	М (SD)	P-значение
	Исход 0 (летальный)	Исход 1 (выписка)	
SOFA (1 день)	7 (3)	1 (1)	0,0001
ДИ (1 день)	262 (76)	383 (106)	0,001
Креатинин (1	218 (143)	88 (42)	0,014

день)			
SIRS (1 день)	2 (1)	1 (1)	0,036

Прогнозирование летального исхода на основании этих показателей по отдельности было проведено, так же, как и в случае с предоперационным периодом, на результатах ROC-анализа, которая оценивалась по типу чувствительность/специфичность.

Общая сравнительная характеристика по результатам ROC-анализа представлена в таблице 14.

Таблица 14 - Результаты применения критериев и шкалы SOFA у пациентов на первые сутки послеоперационного периода

Показатель	Порог летальности	AUC	Чувствительность	Специфичность	Предсказание летальности	Предсказание нелетальности	Точность
SOFA1	≥ 4	0,94	81,8%	89,3%	75,0%	92,6%	87,2%
Креатинин	≥ 15 7	0,78 6	63,6%	92,3%	77,8%	85,7%	83,8%
ДИ1	≤ 30 7	0,82 5	90,9%	78,6%	62,5%	95,7%	82,1%
SIRS1	≥ 1	0,68	100,0%	21,4%	33,3%	100,0%	43,6%

Синдром системной воспалительной реакции (SIRS-синдром) в раннем послеоперационном периоде является ответной реакцией организма в том числе и на операционную травму. Она имеет 100% чувствительность, однако специфичность ее составляет 21,4%. Для полноты оценки состояния

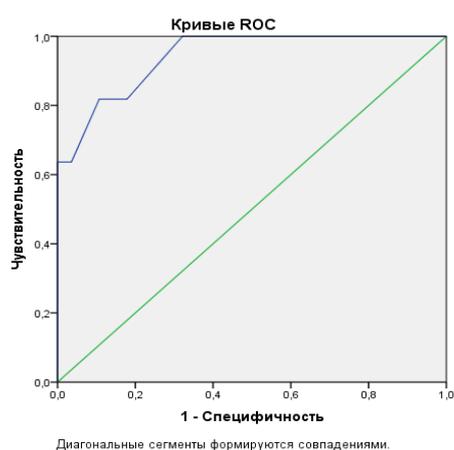
пациента в раннем послеоперационном периоде использование ее без дополнительных показателей не представляется возможным.

Креатинин и дыхательная недостаточность как отдельные показатели для оценки течения вторичного перитонита в первые сутки после операции показывают достаточно приличные результаты: для креатинина чувствительность составила 63,6%, специфичность 92,3%; для дыхательной недостаточности эти показатели составили 90,9% и 78,6% соответственно. Однако ориентироваться только по результатам одного органа или системы и прогнозировать результат лечения и тем более исхода недостаточно.

Продолжив дальнейший анализ, наиболее значимым показателем, а точнее шкалой была выявлена SOFA, подсчитанная в первые сутки послеоперационного периода. Шкала SOFA имеет лучшие результаты по типу чувствительность/специфичность и составляет 81,1% и 89,3%, а точность достигает 87,2%. (Рисунок 16). Ведь в данной шкале учитываются данные органной дисфункции по 6 системам, что более полно и точно отображает тяжесть состояния в определенный период заболевания, а тем более в такой важный период как первые сутки после операции.

Для наглядности сама ROC-кривая представлена ниже:

SOFA (1 день):



Чувствительность – 81,4%
Специфичность – 89,3%
Точность – 87,2%

Рисунок 16 – Результаты ROC-анализа шкалы SOFA в 1-е сутки послеоперационного периода

Как и в случае с анализируемыми показателями в предоперационном периоде, статистически значимые параметры, характерные для различного исхода заболевания, регистрируемые в первые сутки послеоперационного периода по отдельности, обладают низкой прогностической ценностью. В связи с этим был проведен анализ прогностической ценности сочетаний различных параметров для разработки алгоритма прогноза.

Так, имея хорошие показатели по типу чувствительность / специфичность у шкалы SOFA за первые сутки после операции мы приняли ее за отправную точку для дальнейшего прогноза.

На основании анализа показателей в течение предоперационного периода, в которые входили данные предоперационной подготовки, ее длительность, а также данных связанным непосредственно с оперативным вмешательством, таких как: длительность операции, длительность анестезиологического пособия, характер перитонита, было отмечено появление нового статистически значимого моделируемого фактора – "критическое время от момента поступления до операции", которое в числовом эквиваленте составило 520 минут (8 часов 40 минут). Это вычисленное пороговое значение, после которого прооперированные пациенты с вторичным перитонитом, осложненным тяжелым сепсисом и имеющие SOFA при поступлении менее 6 баллов умерли в послеоперационном периоде. На основании этих данных был сформирован алгоритм прогноза заболевания за первые сутки послеоперационного периода и представлен на рисунке 17.

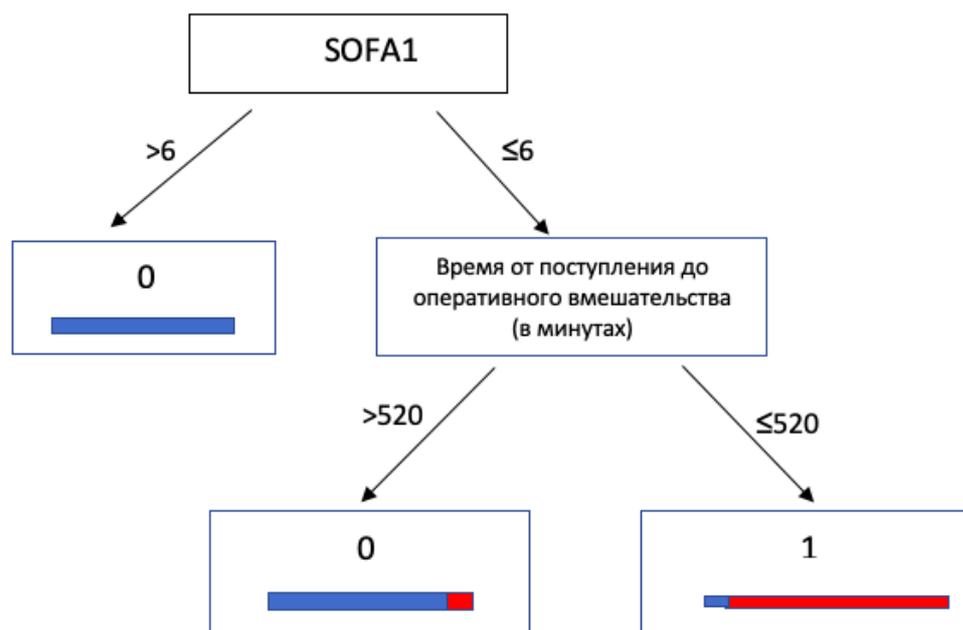


Рисунок 17 - Алгоритм для оценки неблагоприятного исхода у больных с разлитым вторичным перитонитом, осложненным абдоминальным сепсисом на основании данных в первые сутки послеоперационного периода

В оценке органной дисфункции по шкале SOFA был выделен также порог в 6 баллов, время, в течении которого должен быть прооперирован пациент, составило 520 минут. Следовательно, если пациенты имеют органную дисфункцию и по шкале SOFA набирают значение менее или равное 6 баллов, то они должны быть прооперированы в течении, но не более 520 минут от момента поступления, что достоверно влияет на исход заболевания. Полученный алгоритм обладает средней чувствительностью 72,8%, высокой специфичностью 93,9%, предсказательная способность летального исхода 80,0%, предсказательная способность выживания 89,7%. Для наилучшей наглядности данные показатели отображены в таблице 15.

Таблица 15 - Результаты кросс-валидации

	Умерли	Выжили		
Прогноз летальности	8	2	80,0%	Предсказание летальности

Прогноз выживания	3	26	89,7%	Предсказание выживания
	72,8%	93,9%	87,2%	
	Чувствительность	Специфичность	Точность	

В большинстве случаев (67%) такой длительный временной промежуток обосновывался, по данным медицинских карт, необходимостью проведения предоперационной подготовки.

В связи с этим, мы разделили данный временной промежуток в 520 минут на равные отрезки времени - 130 минут и изучили результаты оперативных вмешательств. Кроме этого, нами был проанализирован характер медицинской помощи, оказанной каждому пациенту с вторичным перитонитом, тяжелым сепсисом и септическим шоком до операции (предоперационная подготовка). Оценивался объем инфузионной терапии, начало ее проведения от момента поступления, наличие или отсутствие антибактериальной терапии, ее характер, время и длительность проведения. Однако оказалось, что никакой статистически значимой зависимости между результатом лечения и вышеперечисленными показателями получено не было ($p > 0,05$), что полностью отражено в таблице 16. Летальность находилась в прямой зависимости только от сроков начала оперативного вмешательства.

Таблица 16 - Зависимость исхода от предоперационной подготовки

	M(SD) или кол-во (%)	M(SD) или кол-во (%)	P-значение
Показатель	Исход 0 (летальный)	Исход 1 (выписка)	
Объем инфузии в АиР (мл)	1667 (764)	867 (294)	0,23

Длительность инфузии и АБТ (мин)	482,2222(381,3636)	404,7857(370,3022)	0,37
Проводилась ли АБТ	[АБТ была] (14%) [АБТ не было] (86%)	[АБТ была] (38%) [АБТ не было] (62%)	0,26

Ряд авторов указывает на значимость степени «агрессии» или темпа предоперационной подготовки, говоря о массивной инфузионной терапии в кратчайшие сроки для данной категории пациентов. Однако в нашей выборке преобладают пациенты с высоким уровнем коморбидности по сердечно-сосудистой системе, накладывающей определенные ограничения на объем и темп инфузии.

Прогноз по единичным показателям (температура $> 35,9^{\circ}\text{C}$ и $\leq 35,9^{\circ}\text{C}$, дыхательный индекс > 281 и ≤ 281 и возраст > 68 и ≤ 68 лет) в первый день в ОРИТ также менее точен, чем прогноз по построенному алгоритму и уступает более 20% в точности.

Результатом проведенного статистического анализа и сравнения исследуемых показателей, которые были получены при поступлении больных в предоперационном периоде, данные, полученные в процессе оперативного вмешательства, а также в течении первых суток лечения был сформирован алгоритм (древо решений), отвечающее прогностической ценностью заявленным задачам. (Рисунок 18).

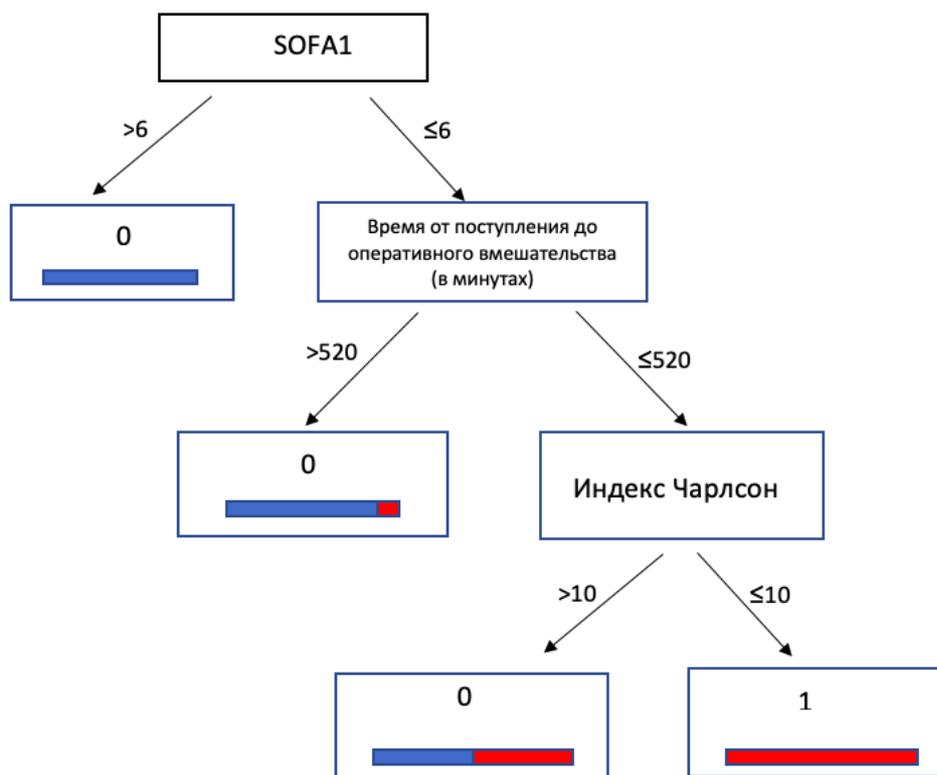


Рисунок 18. Алгоритм для оценки неблагоприятного исхода у больных с разлитым вторичным перитонитом, осложненным абдоминальным сепсисом с учетом результатов лечения в первые сутки послеоперационного периода

Пороговое значение шкалы SOFA при подсчете осталось 6 баллов, критическое время от поступления до оперативного вмешательства осталось также 520 минут, а пороговое значение индекса Чарлсон составило 10 баллов. Как показал проведенный анализ, данный алгоритм обладает лучшей чувствительностью (81,8%) и специфичностью (85,7%), низкой предсказательной способностью летального исхода (69,2%), высокой предсказательной способностью выживания (92,3%).

Наилучшие алгоритмы без основной шкалы SOFA за первые сутки послеоперационного периода уступает в точности более чем 15% при кросс-валидации, при этом оно строится на показателях MODS и ИЧ или SOFA при поступлении и ИЧ, то есть без учета данных на первый день в ОРИТ.

Заключение

Первые сутки послеоперационного периода у пациентов с вторичным перитонитом является очень важным для дальнейшего лечения. Несмотря на проводимую санацию инфекционного агента и устранение патологии, которая вызвала вторичный перитонит пациент получает операционную травму, ему оказывают анестезиологическое пособие, что также влияет на тяжесть состояния. Контроль органной дисфункции является неотъемлемым частью в лечении таких пациентов.

Таким образом, проведенный анализ и разработанные алгоритмы дифференцированной хирургической тактики лечения показали, что при крайней тяжести пациента (SOFA > 6 баллов) необходима другая тактика хирургического лечения. Вероятно, что одним из вариантов может послужить активно разрабатываемый в настоящее время подход по типу "Damage Control" для санации источника инфекционного процесса. В случаях меньшей тяжести пациента, но имеющего высокий уровень коморбидности целесообразно проведение таргетной терапии, направленной на коррекцию имеющихся нарушений, однако ее время не должно превышать критического значения: 520 минут.

ГЛАВА V

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВТОРИЧНЫМ ПЕРИТОНИТОМ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Послеоперационный период – это время от момента операции до полной стабилизации пациента. Основная цель послеоперационного периода – активизация процессов регенерации и адаптации, а также предупреждение, и своевременное выявление возникающих осложнений. Первая его стадия (ранний послеоперационный период) – которая длится от момента окончания операции до 3-х суток.

Основные задачи в раннем послеоперационном периоде можно условно разделить на два направления. Первое и наиболее важное направление: определение адекватности санации инфекционного очага путем оценки динамики органной дисфункции. Второе направление: оценка адекватности проводимой антибактериальной терапии и ее мониторинг дополнительными лабораторными методами.

Таким образом, для оценки эффективности выбранной стратегии санации брюшной полости и адекватности проводимой антибактериальной терапии необходимо оценивать как интегрально тяжесть состояния пациента (шкала SOFA), так и уровень микробной нагрузки (ПКТ, СРБ).

5.1 Динамическая оценка тяжести состояния пациента по шкале SOFA в раннем послеоперационном периоде как критерий адекватной санации источника инфекции.

Динамическая оценка тяжести состояния пациента в полной мере отражает качество функционирования организма, а также показывает правильность выбранной стратегии лечения. Для этого лучше всего

приспособлены так называемые интегральные шкалы, которые объективно оценивают организм по отдельным системам и органам и, объединяя эти данные, выдают прогностически важный результат.

Проводя данное исследование, мы также производили ежедневную оценку по интегральным шкалам, таким как шкала SOFA. На протяжении всего срока госпитализации пациента от момента поступления в стационар до конца 3-х суток послеоперационного периода оценка органной дисфункции по шкале SOFA достоверно явилась статистически значимым показателем, что мы и видим в таблице 17.

Таблица 17 - Различия в степени выраженности органной дисфункции в обеих группах в течение первых 3-х суток госпитализации

	М (SD)	М (SD)	Р-значение
	Исход 0 (летальный)	Исход 1 (выписка)	
SOFA	4 (4)	1 (1)	0,004
SOFA (1 день)	7 (3)	1 (1)	0,0001
SOFA (2 день)	5 (3)	1 (1)	0,012
SOFA (3 день)	6 (4)	1 (1)	0,017

Поэтому мы решили сравнить динамику тяжести состояния пациента по данной шкале в течение первых трех суток госпитализации.

Все различия по шкале SOFA между выжившими и умершими являются статистически значимыми, кроме результата при сравнении первого дня ко второму. Лучшая разница (размер эффекта по Коэну) по шкале SOFA выявлена между 0 и 3 днями. Она по модулю равна 1,51, что соответствует большому эффекту по общепринятой градации эффектов по Коэну.

На рисунке 19 представлена сравнительная оценка градиента шкалы SOFA в динамике: у умерших пациентов и выживших. В ходе

сравнительного анализа выявлена статистически достоверные различия между данными при поступлении и в раннем послеоперационном периоде (за исключением градиента показателей шкалы SOFA между 1 и 2 днями).

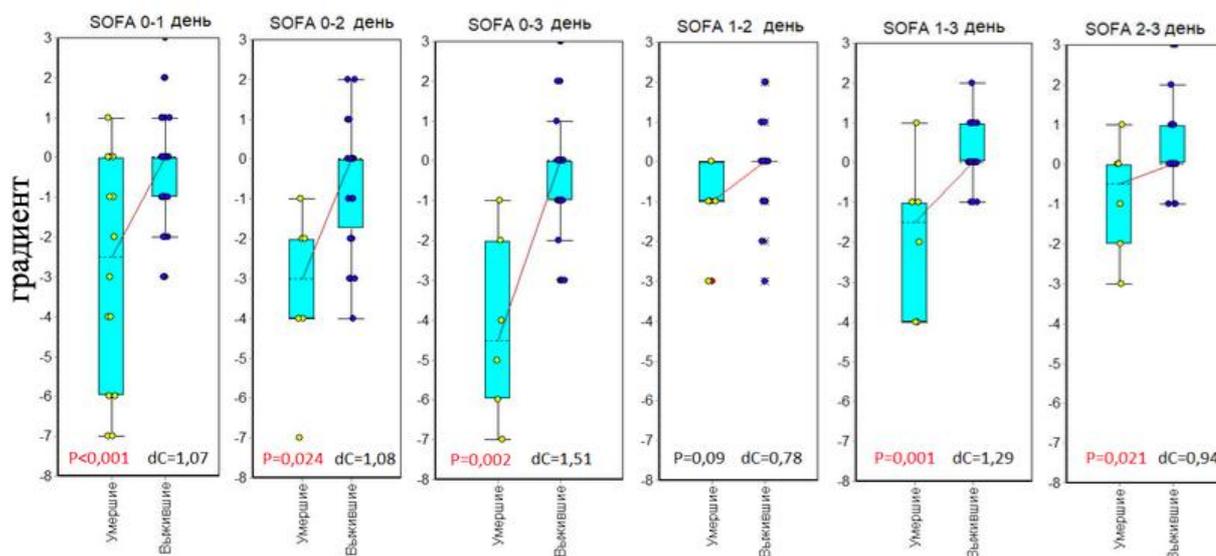


Рисунок 19 - Динамика градиента показателей шкалы SOFA в группах умерших и выживших пациентов в течение первых 3-х суток

То есть органная дисфункция, оцененная по шкале SOFA у умерших в течение первых трех суток послеоперационного периода постоянно растет, а у выживших остается на прежнем уровне или имеет тенденцию к постепенному снижению. Наиболее наглядной, и прогностически значимой, эта разнонаправленная динамика становится к третьим суткам послеоперационного периода.

Заключение

Таким образом, можно сделать заключение, что снижение органной дисфункции, оцененной по шкале SOFA, как результат контроля первичного очага, в течение последующих трех суток послеоперационного периода, как видно из представленного рисунка 19, является прогностически важным признаком для благоприятного исхода. А наиболее статистически значимым является снижение полиорганной недостаточности и, следовательно, стабилизация состояния пациента в течение именно 3-х суток после

операции – чем выраженнее регресс дисфункции органов и систем, тем выше вероятность благоприятного исхода.

Как показали результаты данного исследования, органная дисфункция, оцененная по шкале SOFA как при поступлении, так и в динамике являются статистически значимыми предикторами течения разлитого вторичного перитонита, осложненного тяжелым сепсисом.

5.2 Использование прокальцитонинового теста и С-реактивного белка в раннем послеоперационном периоде как критерия оценки эффективности санации первичного очага и адекватности антимикробной терапии.

Существует немало публикаций и исследований, где немаловажную роль в прогнозировании исхода у пациентов с вторичным перитонитом и абдоминальным сепсисом играют прокальцитониновый тест и С-реактивный белок. Ansony R Godinez-Vidal в своей статье «Evaluation of the serum procalcitonin level as an indicator of severity and mortality in abdominal sepsis due to secondary peritonitis» статистически значимым уровнем прокальцитонина в сыворотке крови, влияющий на исход заболевания определил 10,1. [58]. Frederic Sapin в своем исследовании влияния уровня СРБ в динамике после оперативных вмешательств у пациентов с вторичным перитонитом указал, что предельное значение СРБ в первые сутки послеоперационного периода оказались предиктором неблагоприятного исхода, однако дальнейшее определение этого показателя статистически значимым не было. [60].

В данном исследовании также были выделены эти показатели для оценки уровня микробной нагрузки, которая позволит оценить выбранную антибактериальную стратегию.

Динамика прокальцитонина оценивалась при поступлении и в раннем послеоперационном периоде к 3-м суткам. Пациенты, у которых летальный

исход наступал до 3-х суток оценивали уровень ПКТ к последним суткам жизни. Все пациенты были разделены на 6 групп. В первую группу вошли те, у кого было выявлено повышение данного показателя, у второй группы оценивали снижение ПКТ до 25% от исходного значения при поступлении. В третью группу вошли пациенты со снижением ПКТ более 25%, четвертая группа – снижение более 50%, пятая группа – снижение более 75%. В 6 группу вошли пациенты, у которых летальный исход случился в первые сутки после операции. Далее все пациенты в вышеописанных группах были разделены по исходу заболевания и для лучшей наглядности представлены в таблице 18.

Таблица 18 - Значимость динамики ПКТ в течении первых 3-х суток для прогнозирования течения исхода вторичного перитонита

Группа	Динамика значения ПКТ от дня поступления к значению 3 суток в процентах	Выжил	Умер	P-значение
1	Повышение ПКТ	14	18	0,038
2	Снижение ПКТ $\leq 25\%$	2	0	
3	Снижение ПКТ $> 25\%$	8	0	
4	Снижение ПКТ $> 50\%$	12	2	
5	Снижение ПКТ $> 75\%$	18	2	
6	Смерть в 1-е сутки	0	10	$<0,001$

Как видно из представленной таблицы, факт снижения значения ПКТ в течении первых 3-х суток после санации первичного очага является прогностически благоприятным признаком и может служить мерой адекватности санации первичного очага. Однако определить пороговое значение ПКТ не представляется возможным ввиду малой выборки.

Если не учитывать процентную динамику ПКТ, а просто рассматривать с точки зрения его повышения или снижения, то регресс является

благоприятным признаком, что указывает на адекватность проводимого лечения ($p < 0,038$).

Аналогично были проанализированы данные динамики С – реактивного белка. Результаты анализа представлены в таблице 19.

Таблица 19 - Значимость динамики СРБ в течении первых 3-х суток для прогнозирования течения исхода вторичного перитонита

Группа	Динамика значения СРБ от дня поступления к значению 3 суток в процентах	Выжил	Умер	P-значение
1	Повышение СРБ	24	10	0,67
2	Снижение СРБ $\leq 25\%$	8	4	
3	Снижение СРБ $> 25\%$	4	4	
4	Снижение СРБ $> 50\%$	12	2	
5	Снижение СРБ $> 75\%$	6	0	
6	Смерть в 1-е сутки	0	12	$< 0,001$

Проанализировав данные динамики С-реактивного белка, статистически значимых результатов получено не было. Ни повышение СРБ, ни его регресс не может использоваться для оценки адекватности лечения в раннем послеоперационном периоде как самостоятельный показатель.

Для наилучшей визуализации полученная динамика за 3-е суток ПКТ и С-реактивного белка представлена в виде диаграммы (Рисунок 20), где отдельно выделены группа пациентов с благоприятным и летальным исходом.

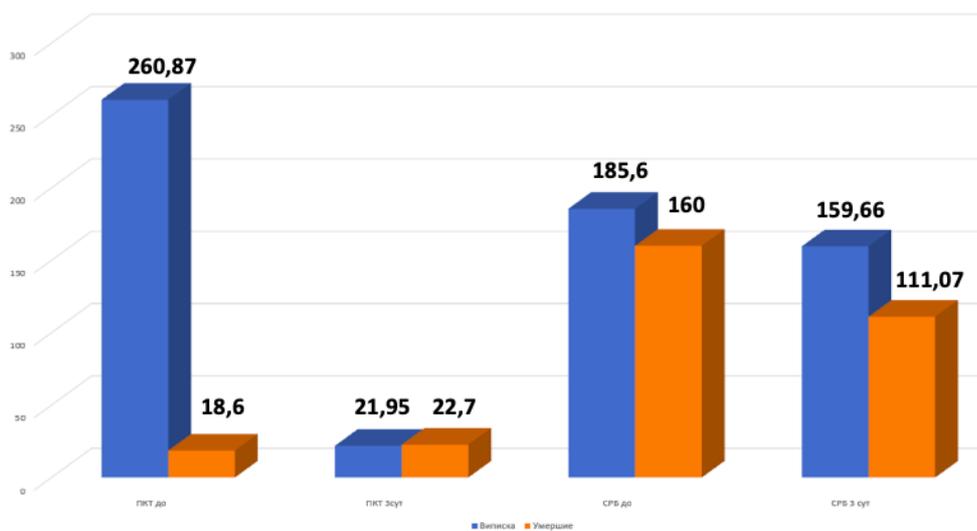


Рисунок 20 - Динамика ПКТ и СРБ за первые 3-е суток от момента госпитализации пациента в стационар

Как видно из диаграммы динамика ПКТ наиболее существенная, чем динамика С-реактивного белка. Среднее значение ПКТ при поступлении составило у выживших 260,87, у умерших - 18,6. К 3-м суткам ПКТ у выживших снизилось до 21,95, у умерших повысилось до 22,7. Данные у С-реактивного белка значительно отличаются, его динамика оказалась незначительной: при поступлении у выживших среднее значение СРБ 185,6, у умерших – 160. К 3-м суткам у выживших СРБ снизился до 159,66, у умерших до 111,07.

Заключение

Прогностическая значимость прокальцитонинового теста и С-реактивного белка несомненно играет важную роль в лечении пациентов с вторичным перитонитом, осложненным тяжелым сепсисом. В данном исследовании мы имеем малую выборку для полноценной оценки показателей, так как не все пациента дожили до 3-х суток послеоперационного периода. Важность оценки прокальцитонинового теста является перспективным направлением для дальнейших исследований.

5.3 Оценка бактериологической составляющей выпота из брюшной полости при лечении пациентов с вторичным перитонитом

Также был проведен постфактум анализ бактериологического исследования выпота из брюшной полости.

При выполнении оперативного вмешательства производился забор отделяемого из брюшной полости и отправлялся на бактериологическое исследование. Структура причинно-значимых возбудителей была типична и соответствовала результатам, полученным большинством исследователей, приведена ниже в таблице 20.

Таблица 20 - Результаты микробиологического исследования выпота из брюшной полости при вторичном перитоните

Авторы	Возбудители								Нет роста
	Грамм +				Грамм -			Анаэробы	
	E.coli	Ent. sp.	Klebsiela sp.	Proteus sp.	Str. sp.	Ent. sp.	St. sp.	Cl. sp.	
Гельфанд Б.Р. и соавт. (1998г.)		58%		13%	8%		7%		
Зубков М.Н. и соавт. (1998г.)		24%		12%	11%	8,7%	5%	48%	
Савельев В.С. и соавт. (2005г.)	56-68%	6-14%	15-17%	15-19%	26-35%	10-50%			
Шишков И.Ф. и соавт. (2010г.)	52,4%	3,7%	11%	6,1%	3,7%	8,5%	6,1%		
Купченко А.М. и соавт. (2017г.)	53,7%		10%	5%	8,75%	10%	6,25%	14%	
Данные диссертационного исследования (2019)	42%		9%		7%		2,5%		39,5%

Проанализировав полученные данные микробиологического исследования, статистически значимой корреляции между возбудителем и исходом лечения получено не было ($p=0,799$).

Заключение

Таким образом, подводя итог, можно сделать вывод, что динамика тяжести состояния пациента, оцененная по шкале SOFA, а точнее ее регресс и снижение значения прокальцитонинового теста является достоверным критерием эффективной санации инфекционного очага и рационального подбора антибактериальной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема лечения вторичного перитонита, осложненного тяжелым сепсисом и септическим шоком, не утрачивает своей актуальности и продолжает оставаться нерешенной задачей в современной медицине.

Проведённый по информационным базам данных анализ отечественной и зарубежной литературы в PubMed и E-library, позволил выявить наиболее важные вопросы, касающиеся прогнозирования осложнений и летальности при вторичных перитонитах, осложненных тяжелым сепсисом, а также определить тему и обосновать актуальность диссертационного исследования.

В настоящее время основными вопросами касающихся вторичного перитонита, осложненного тяжелым сепсисом в общехирургических стационарах, являются варианты прогнозирования и повышения выживаемости путем рационализации методик хирургического лечения.

Объединяя опыт различных исследований по вторичным перитонитам с применением их результатов в клинической практике позволило сформулировать **цель** настоящего исследования, а именно изучить возможности прогнозирования течения заболевания у пациентов с вторичным перитонитом, осложненным тяжелым сепсисом, для чего последовательно решены **4 задачи**:

1) Провести сравнительный анализ результатов прогнозирования при применении различных критериев и шкал у пациентов с вторичным перитонитом, осложненным тяжелым абдоминальным сепсисом на этапе поступления в стационар.

2) Разработать алгоритм прогноза течения заболевания на основании динамики данных в пред- и послеоперационном периоде для выделения групп с дифференцированной тактикой лечения.

3) Определить целевые показатели в группах пациентов с вторичным перитонитом, осложненным тяжелым сепсисом с дифференцированной лечебной тактикой для улучшения исхода заболевания.

4) Оценить возможность динамического контроля полноты санации источника инфекции и адекватности проводимой антибактериальной терапии в раннем послеоперационном периоде у пациентов с вторичным перитонитом, осложненным тяжелым абдоминальным сепсисом.

Решение задач, поставленных в рамках настоящей диссертации, позволило определить **новизну** данного исследования:

Впервые у пациентов с вторичным перитонитом, осложненным тяжелым сепсисом:

- объективно доказана эффективность использования интегральных шкал с совокупностью отдельных критериев на этапе поступления в стационар для выявления групп с дифференцированной хирургической тактикой;

- определены целевые показатели в группах данных пациентов для улучшения исхода заболевания;

- выявлены наиболее прогностически значимые для динамической оценки тяжести состояния шкалы и критерии в раннем послеоперационном периоде;

А также обосновать **практическую значимость** данного исследования:

- определены статистически значимые предикторы исхода вторичного перитонита, осложненного тяжелым сепсисом при поступлении в стационар: индекс коморбидности Чарлсон и органная дисфункция, оцененная по шкале SOFA;

- показано критическое значение органной дисфункции, оцененной по шкале SOFA, превышение которого определяет крайне высокий риск неблагоприятного исхода, что требует проведения у этих пациентов дифференцированной хирургической тактики по типу «Damage Control»;

- выявлено критическое пороговое значение (время от момента поступления пациента в стационар до начала оперативного вмешательства) при обследовании и подготовки пациентов с вторичным перитонитом,

превышение которого достоверно увеличивает вероятность летального исхода;

- доказано, что использование шкалы SOFA и прокальцитонинового теста в раннем послеоперационном периоде целесообразно для контроля полноты санации источника инфекции и адекватности проводимой антибактериальной терапии.

Работа выполнена согласно протоколам по лечению вторичного перитонита и абдоминального сепсиса, принятых на международных конференциях. В ходе исследования использованы наиболее распространенные методы лабораторной диагностики, а также применены современные методики лечения таких пациентов.

Для реализации поставленных задач в рамках проспективного анализа было проведено исследование, включающее данные о 86 пациентах, прооперированных и пролеченных в период с 2017 года по 2020 год с вторичным перитонитом, осложненным абдоминальным сепсисом.

Причиной развития вторичного перитонита в большинстве случаев являлась перфоративная язва желудка и двенадцатиперстной кишки, которая составила 36 случаев (42%) и опухоль толстой кишки – 12 случаев (15%). Остальные причины: язва тонкой кишки с перфорацией, дивертикулит толстой кишки с перфорацией, гангренозно-перфоративный аппендицит, разрыв мочевого пузыря, гангренозно-перфоративный холецистит, рак органов малого таза с перфорацией, тубоовариальный абсцесс с прорывом в брюшную полость, сегментарный тромбоз в бассейне ВБА с некрозом тонкой кишки, сегментарный тромбоз в бассейне НБА с некрозом сигмовидной кишки, флегмона забрюшинного пространства, ущемленная грыжа с некрозом тонкой кишки, пептическая язва гастроэнтероанастомоза, осложненная перфорацией имели невысокий процент случаев.

Для оценки тяжести состояния пациентов при поступлении и в динамике проводился расширенный мониторинг клинических и лабораторных данных. Осуществлялась оценка по шкалам SOFA, APACHE

II, MODS, MPI, WSES. В послеоперационном периоде ежедневно оценивалась тяжесть состояния по шкалам SOFA и MODS, показатели прокальцитонинового теста и уровень С-реактивного белка. В исследование были добавлены индекс коморбидности Чарлсона, контакт с системой здравоохранения до заболевания, наличие онкологического заболевания, химио- и лучевая терапия в анамнезе. Также оценивались данные, связанные с самим оперативным вмешательством (время от момента поступления в стационар до момента выполнения оперативного пособия, длительность самого оперативного вмешательства и наркоза, объем операции и бактериологическое исследование раневого отделяемого).

Сравнительный анализ полученных результатов проведен с учетом предоставленных данных. В процессе исследования, согласно поставленным задачам, сформировано 2 алгоритма: первый алгоритм получен путем анализа данных за предоперационный период, второй – анализ данных за предоперационный и послеоперационный период в первые сутки после оперативного вмешательства:

- 1) В первый алгоритм вошли такие немоделируемые показатели, как органная дисфункция, оцененная при поступлении по шкале SOFA ($p=0,004$) и индекс коморбидности Чарлсон ($p=0,001$).

Первый алгоритм позволил выделить группы пациентов, различающиеся по степени тяжести. Первая группа имела максимальную летальность, тяжелую органную дисфункцию (SOFA более 6 баллов). Выявление этой группы пациентов с конкретным критическим значением органной недостаточности позволяет уже на предоперационном этапе начать оказывать необходимое лечение, а также выбирать объем оперативного вмешательства. Вторая и третья группа имела органную дисфункцию, оцененную по шкале SOFA равную или менее 6 баллов. Эти две группы различались уже по состоянию коморбидного фона. Пациентам с высокой коморбидностью помимо предоперационной подготовки была показана таргетная терапия для купирования коморбидных состояний. Третья

группа – самая благоприятная по исходу заболевания: это пациенты, имеющие индекс коморбидности менее 9 баллов и органную дисфункцию по шкале SOFA равное или менее 6 баллов. Им проводилась предоперационная подготовка и оперативное вмешательство в полном объеме и летальность в данной группе была минимальна.

2) Во втором алгоритме важно отметить появление моделируемого показателя- критическое время от момента поступления до операции, которое не должно превышать 520 минут.

Для разработки данного алгоритма проводилась оценка предоперационного этапа, данных оперативного вмешательства и динамика состояния в первые сутки послеоперационного периода. Данный показатель применим для второй и третьей группы пациентов, то есть у которых органная дисфункция по шкале SOFA составила менее или равное 6 баллам. Пациенты в первой группе априори должны быть прооперированы как можно раньше от момента поступления.

Так, имея доказанный в послеоперационном периоде порог предоперационного этапа, который не должен превышать 520 минут, мы можем сказать о том, что пациенты, входящие во вторую и третью группу по тяжести органной дисфункции должны быть прооперированы в течение, но не позже данного времени.

Таким образом, в данном исследовании мы показали, что раннее оперативное вмешательство является главным элементом комплексного лечения пациентов с вторичным перитонитом, осложненным тяжелым сепсисом. Чем быстрее выполнено оперативное вмешательство, тем больше вероятность благоприятного исхода.

Кроме этого, достоверными прогностическими критериями у пациентов с вторичным перитонитом, осложненным тяжелым сепсисом в раннем послеоперационном периоде оказалась динамика показателей органной дисфункции, оцененной по шкале SOFA и динамика значения

прокальцитонинового теста в течение первых 3 суток от момента поступления - чем быстрее регрессирует органная дисфункция, оцененная по шкале SOFA и показатели прокальцитонинового теста, тем больше вероятность благоприятного исхода пациента, что говорит нам об адекватной санации очага инфекции и правильности выбранной стратегии лечения.

При микробиологическом анализе статистически значимой корреляции между возбудителем и исходом лечения получено не было ($p=0,799$).

Проанализирован характер медицинской помощи, оказанный до операции (предоперационная подготовка). Оценивался объем инфузионной терапии, начало ее проведения от момента поступления, антибактериальной терапии. В результате никакой статистически значимой зависимости между результатом лечения и предоперационными показателями получено не было.

ВЫВОДЫ

1. Индекс коморбидности Чарлсон и органная дисфункция, оцененная по шкале SOFA, являются статистически значимыми предикторами исхода вторичного перитонита, осложненным тяжелым сепсисом на этапе поступления пациента в стационар и позволяют выделить группы с дифференцированной тактикой лечения.
2. Критическое значение органной дисфункции, оцененное по шкале SOFA и равное более 6 баллам, определяет крайне высокий риск неблагоприятного исхода у пациентов с вторичным перитонитом, осложненным тяжелым сепсисом.
3. Разработанный алгоритм прогноза течения заболевания на основании динамики данных на предоперационном этапе и впервые сутки послеоперационного периода показывает, что раннее начало оперативного вмешательства, направленное на устранение и контроль источника перитонита, является одним из главных элементов комплексного подхода к лечению пациентов с вторичным перитонитом. Сокращение времени предоперационной подготовки, которое не должно превышать 520 минут от момента поступления в стационар, статистически значимо снижает вероятность летального исхода.
4. Контроль источника инфекции является основополагающим принципом ведения пациентов с распространенным вторичным перитонитом. Динамика регресса органной недостаточности, оцененной по шкале SOFA, а также регресс значения прокальцитонинового теста, может использоваться как показатель адекватности санации инфекционного очага и проводимого лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Приоритетной задачей при лечении пациентов с вторичным перитонитом, осложненным тяжелым абдоминальным сепсисом и септическим шоком является наиболее раннее устранение источника инфекции.

2. Необходимо максимально сокращать сроки обследования пациента и предоперационной подготовки, которые не должны превышать 520 минут, что позволит значительно снизить вероятность летального исхода у пациентов с осложненной интраабдоминальной инфекцией.

3. При поступлении пациента в стационар важными данными для определения тяжести состояния больного и прогноза течения заболевания являются индекс коморбидности Чарлсон и органная дисфункция, оцененная по шкале SOFA.

4. Выраженность органной дисфункции по шкале SOFA в первые сутки послеоперационного периода сигнализирует о возможных рисках неблагоприятного исхода.

5. Динамику в лечении пациентов с осложненными формами вторичного перитонита следует отслеживать ежедневным подсчетом шкалы SOFA, так как она является самой чувствительной и специфичной шкалой. В случае нарастания органной недостаточности или ее сохранения на прежнем уровне, оцененной по шкале SOFA, необходимо поставить вопрос об адекватности санации первичного очага инфекции, а также начать диагностический поиск возможных других внеабдоминальных причин органной дисфункции у пациента.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данная диссертационная работа является исследованием, в котором рассмотрены вопросы, касающиеся прогнозирования течения и исхода вторичного перитонита и абдоминального сепсиса. Большое количество публикаций и исследований на данную тему свидетельствует об ее актуальности. Результаты проведенного диссертационного исследования показывают перспективы для дальнейшего исследования группы наиболее тяжелых пациентов с выбором их тактики лечения, а также дальнейшее изучения динамики прокальцитонинового теста.

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

DCS – Damage control surgery
SOFA – Sepsis-related Organ Failure Assessment
APACHE – Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
SAPS – Simplified Acute Physiology Score
MODS – Marshall Organ Dysfunction Score
IAI – Intra-abdominal infection
WSES – World Society of Emergency Surgery
OA – Open Abdomen
ТАС – Temporary abdominal closure
ASA – American Society of Anesthesiologist
POSSUM – Physiological and Operative Severity Scoring System for Enumeration of Morbidity and Mortality
MPI – Mannheim Peritonitis Index
NPWT – Negative pressure wound treatment
ТЭЛА – Тромбоэмболия легочной артерии
ССВР – Синдром системной воспалительной реакции
ЦВД – Центральное венозное давление
ПИР – Прогностический индекс релапаротомий
ИБП – Индекс брюшной полости
ЦНС – Центральная нервная система
МНО – Международное нормализованное отношение
СОЭ – Скорость оседания эритроцитов
ПКТ – Прокальцитонин
СРБ – С-реактивный белок
ССВО – Синдром системного воспалительного ответа
ДПК – Двенадцатиперстная кишка
ОМИ – Острая мезентериальная ишемия
АКС – Абдоминальный компартмент-синдром
АЛТ – Аланинаминотрансфераза
АСТ – Аспартатаминотрансфераза
АБТ – Антибактериальная терапия
ИЧ – Индекс Чарлсон

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации / Рос. о-во хирургов, Рос. ассоц. специалистов по хирургическим инфекциям, Федерация анестезиологов-реаниматологов, Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов, Межрегион. ассоц. по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии; отв. ред. В. С. Савельев, Б. Р. Гельфанд. – М., 2011. – 100 с. – URL: http://www.nsmu.ru/student/faculty/department/clin_farm/klinicheskaya-ordinatura/%D1%85%D0%B8%D1%80%20%D0%B0%D0%B1%D0%B4%20%D0%B8%D0%BD%D1%84%20%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%80%D1%82%D1%8B.pdf (дата обращения: 25.12.2020). – Текст: электронный.
2. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия: Практическое руководство / Рос. ассоц. специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ); под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. – М.: Литтерра, 2006. – 168 с. – (Практические руководства).
3. Абдоминальная хирургическая инфекция: современное состояние и ближайшее будущее в решении актуальной клинической проблемы / И. А. Ерюхин, С. Ф. Багненко, Е. Г. Григорьев [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 6–11.
4. Аксёнова, Н. Н. Мангеймский перитонеальный индекс в прогнозировании послеоперационных осложнений у больных перитонитом / Н. Н. Аксёнова, Ф. Р. Ахмеров, М. В. Малеев // Общая реаниматология. – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 32–36.
5. Биохимические маркеры системной воспалительной реакции: роль прокальцитонина в диагностике сепсиса / Б. Р. Гельфанд, С. З. Бурневич, Е. Б. Гельфанд [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 18–22.

6. Вельков В. В. / Прокальцитонин и С-реактивный белок в диагностике критических состояний / В. В. Вельков. – Пущино: Диакон, 2009. – 60 с.
7. Выбор адекватной стартовой антибактериальной терапии у больных с вторичным перитонитом / Н. Н. Хачатрян, Б. Г. Муслимов, М. О. Чупалов [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 58–63.
8. Гостищев, В. К. Перитонит / В. К. Гостищев, В. П. Сажин, А. Л. Авдовенко. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 237 с.
9. Григорьев, Е. Г. Хирургия тяжёлых гнойных процессов / Е. Г. Григорьев, А. С. Коган; Рос. акад. мед. наук. Сиб. отд-ние, Вост.-Сиб. науч. центр, Науч. центр реконструктив. и восстанов. хирургии. – Новосибирск: Наука, 2000. – 313 с.
10. Давыдов, Ю. А. Общий гнойный перитонит / Ю. А. Давыдов, А. Б. Ларичев, А. В. Волков. – Ярославль: Диа-пресс, 2000. – 120 с. – (Опыт. Теория. Практика).
11. Диагностическая ценность определения уровня прокальцитонина в абдоминальной хирургии / Е. П. Михельсон, С. А. Шляпников, Н. Р. Насер [и др.] // Журнал Медиаль. – 2019. – № 1. – С. 25–27. DOI: 10.21145/2225-0026-2019-1-25-27.
12. Ерюхин, И. А. Проблема перитонита и абдоминального сепсиса / И. А. Ерюхин, С. А. Шляпников // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7, № 6. – С. 468–472.
13. Зильбер, А. П. Медицина критических состояний: общие проблемы / А. П. Зильбер. – Петрозаводск: Изд-во Петрозав. ун-та, 1995. – Кн. 1. – 356 с.
14. Использование прогностических шкал в оценке периоперационных осложнений в практике врача-терапевта / Д. П. Котова, С. В. Котов, М. Ю. Гиляров, В. С. Шеменкова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 75–80. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-2-75-80.

15. Клинико-эпидемиологическое значение системного воспаления и сепсиса / А. М. Карсанов, С. С. Маскин, В. Д. Слепушкин [и др.] // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2015. – Т. 174, № 4. – С. 99–103.
16. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга / СПб. о-во специалистов по сепсису; отв. ред. Н. Р. Насер, М. В. Сурков, О. Б. Чернышев [и др.]. – СПб., 2016. – 94 с.
17. Критерии выбора эффективной тактики хирургического лечения распространенного перитонита / В. С. Савельев, Б. Р. Гельфанд, М. И. Филимонов [и др.] // Анналы хирургии. – 2013. – № 2. – С. 48–54.
18. Кулеша, В. Ф. Перитонит: учебное пособие для студентов, обучающихся по специальности 14.01.17 – Хирургия / В. Ф. Кулеша, А. А. Сысолятин ; Федер. агентство по здравоохран. и социальному развитию, ГОУ ВПО Амурская гос. мед. академия, Кафедра факультетской хирургии. – Благовещенск: Изд-во Амурск. гос. мед. академии, 2009. – 79 с.
19. Неотложная абдоминальная хирургия: (справочное пособие для врачей) / под ред. А. А. Гринберга. – М.: Триада-Х, 2010. – 496 с.
20. Неотложная хирургическая гастроэнтерология: Руководство для врачей / под ред. А. А. Курыгина, Ю. М. Стойко, С. Ф. Багненко. – СПб.: Питер, 2001. – 469 с. – (Спутник врача).
21. Общая хирургия: Учебник для мед. вузов / под ред. С. Я. Иванусы, П. Н. Зубарева, М. В. Епифанова. – 4-е изд., доп. и испр. – СПб.: СпецЛит, 2019. – 607 с.
22. Особенности течения первичного перитонита у детей / Т. К. Немилова, А. В. Каган, С. А. Акопян, В. Н. Солнцев // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2014. – Т. 173, № 1. – С. 58–61.
23. Острый перитонит: Клинические рекомендации / М-во здравоохран. Рос. Федерации, Рос. о-во хирургов. – 2017. – 91 с. – URL:

<https://www.mrckb.ru/files/ostryj-peritonit.pdf>(дата обращения: 25.12.2020). – Текст: электронный.

24. Патент № 2598743С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/48 (2006.01), G01N 33/49 (2006.01), G01N 33/50 (2006.01), G01N 33/53 (2006.01). Способ прогнозирования риска неблагоприятного исхода послеоперационного течения перитонита, осложненного абдоминальным сепсисом: № 2015121976/15: заявл. 08.06.2015: опубл. 27.09.2016 / Газматов Х. А., Гуржий Д. В., Земляной В. П., Лернер А. А., Гамзатов Т. Х.; патентообладатель ФГБОУ ВО Северо-Западный гос. мед. ун-т им. И. И. Мечникова М-ва здравоохранения Рос. Федерации.
25. Перитонит: Практическое руководство / Рос. ассоц. специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ) ; под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда, М. И. Филимонова. – М.: Литтерра, 2006. – 208 с. – (Практические руководства).
26. Программируемые релапаротомии в лечении распространенного перитонита. Варианты тактических решений / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, Б. Р. Гельфанд [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2009. – Т. 7, № 4. – С. 26–30.
27. Руднов, В. А. Сепсис-3: Обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги / В. А. Руднов, В. В. Кулабухов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 4. – С. 4–11.
28. Сандаков, П. Я. Определение показаний к релапаротомии при распространенном перитоните / П. Я. Сандаков, А. И. Старикова // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2014. – № 4. – С. 16–19.
29. Способ закрытия лапаротомной раны при распространенном перитоните / В. М. Бенсман, Ю. П. Савченко, С. Н. Щерба [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2016. – № 7. – С. 30–35. DOI: 10.17116/hirurgia2016730-35.

30. Толстых, П. И. Дренирование в хирургии, акушерстве и гинекологии / П. И. Толстых, А. Н. Иванян. – М.; Смоленск: Медицина, 2000. – 295 с.
31. Шелестюк, П. И. Перитонит / П. И. Шелестюк, Е. М. Блажитко, А. В. Ефремов; М-во здравоохран. Рос. Федерации, Новосиб. гос. мед. акад. – Новосибирск: Наука, 2000. – 301 с.
32. Шкальные системы прогнозирования течения и исхода перитонита и абдоминального сепсиса / Ю. С. Остроумова, И. М. Батыршин, Н. Р. Насер [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2019. – № 4. – С. 64–71.
33. Шляпников, С. А. Пути оптимизации антибактериальной терапии у больных с вторичным и третичным перитонитом / С. А. Шляпников, Н. Р. Насер, И. М. Батыршин // Инфекции в хирургии. – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 16–21.
34. Acosta, S. Surgical management of peritonitis secondary to acute superior mesenteric artery occlusion / S. Acosta // World journal of gastroenterology. – 2014. – Vol. 20, № 29. – P. 9936–9941. DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.9936.
35. Acute prognosis of critically ill patients with secondary peritonitis: the impact of the number of surgical revisions, and of the duration of surgical therapy/ D. Rüttinger, D. Kuppinger, M. Hölzswimmer [et al.] // American journal of surgery. – 2012. – Vol. 204, № 1. – P. 28–36. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2011.07.019.
36. Assessment of severity of peritonitis using Mannheim peritonitis index / S. Sharma, S. Singh, N. Makkar [et al.] // Nigerian journal of surgery. – 2016. – Vol. 22, № 2. – P. 118–122. DOI: 10.4103/1117-6806.189009.
37. Basic principles of diagnosis and treatment of secondary peritonitis - recommendations of experts with the support of SIS / R. Gürlich, V. Adámková, J. Ulrych [et al.] // Rozhledy v chirurgii. – 2014. – Vol. 93, № 6. – P. 334–348, 350–352.

38. Buck, N. The report of a confidential enquiry into perioperative deaths / N. Buck, H. B. Devlin, J. N. Lunn. – London: Nuffield Provincial Hospital Trust and the King Edward's Hospital Fund for London, 1987. – P. 35–63.
39. C Reactive Protein (CRP) / S. M. Nehring, A. Goyal, P. Bansal [et al.]. – Treasure Island (FL): Stat Pearls Publ., 2020. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/>(date of request: 25.12.2020). – Text: electronic.
40. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study / P. Montravers, A. Lepape, L. Dubreuil [et al.] // The Journal of antimicrobial chemotherapy. – 2009. – Vol. 63, № 4. – P. 785–794. DOI: 10.1093/jac/dkp005.
41. Clinical and therapeutic features of nonpostoperative nosocomial intra-abdominal infections / P. Montravers, A. Chalfine, R. Gauzit [et al.] // Annals of surgery. – 2004. – Vol. 239, № 3. – P. 409–416. DOI: 10.1097/01.sla.0000114214.68169.e9.
42. Clinical predictors of ongoing infection in secondary peritonitis: systematic review / B. Lamme, C. W. Mahler, O. van Ruler [et al.] // Journal of Surgery. – 2006. – Vol. 30, № 12. – P. 2170–2181. DOI: 10.1007/s00268-005-0333-1.
43. Culp, W. T. N. Septic peritonitis / W. T. N. Culp, D. E. Holt // Compendium: continuing education for veterinarians. – 2010. – Vol. 32, № 10. – P. E1–E14.
44. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America / J. S. Solomkin, J. E. Mazuski, J. S. Bradley [et al.] // Clinical infectious diseases. – 2010. – Vol. 50, № 2. – P. 133–164. DOI: 10.1086/649554.
45. Diagnosis and therapy of an acute abdomen / A. Hecker, B. Hecker, K. Kipfmüller [et al.] // Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin. – 2014. – Vol. 109, № 6. – P. 445–458. DOI: 10.1007/s00063-013-0335-y.

46. Dripps, R. D. New classification of physical status / R. D. Dripps // *Anesthesiology*. – 1963. – Vol. 24. – P. 111.
47. Dupont, H. Monotherapy with a broad-spectrum beta-lactam is as effective as its combination with an aminoglycoside in treatment of severe generalized peritonitis: a multicenter randomized controlled trial. The Severe Generalized Peritonitis Study Group / H. Dupont, C. Carbon, J. Carlet // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2000. – Vol. 44, № 8. – P. 2028–2033. DOI: 10.1128/AAC.44.8.2028-2033.2000.
48. Economic consequences of failure of initial antibiotic therapy in hospitalized adults with complicated intra-abdominal infections / J. Edelsberg A. Berger, S. Schell [et al.] // *Surgical infections*. – 2008. – Vol. 9, № 3. – P. 335–347. DOI: 10.1089/sur.2006.100.
49. Effect of initial empiric antibiotic therapy combined with control of the infection focus on the prognosis of patients with secondary peritonitis / E. Membrilla-Fernández, J. J. Sancho-Insenser, M. Girvent-Montllor [et al.] // *Surgical infections*. – 2014. – Vol. 15, № 6. – P. 806–814. DOI: 10.1089/sur.2013.240.
50. Efficacy of Mannheim peritonitis index (MPI) score in patients with secondary peritonitis / V. A. Muralidhar, C. P. Madhu, S. Sudhir, M. Srinivasarangan// *Journal of clinical and diagnostic research*. – 2014. – Vol. 8, № 12. – P. 1–3. DOI: 10.7860/JCDR/2014/8609.5229.
51. Evaluation of procalcitonin for predicting septic multiorgan failure and overall prognosis in secondary peritonitis: a prospective, international multicenter study / B. M. Rau, I. Frigerio, M. W. Büchler [et al.] // *Archives of surgery*. – 2007. – Vol. 142, № 2. – P. 134–142. DOI:10.1001/archsurg.142.2.134.
52. Evaluation of the serum procalcitonin level as an indicator of severity and mortality in abdominal sepsis due to secondary peritonitis / A. R. Godínez-Vidal, R.-H. Verónica, P. J. Montero-García [et al.] // *Cirugía y cirujanos*. – 2019. – Vol. 87, № 3. – P. 255–259. DOI: 10.24875/CIRU.18000301.

53. Evaluation of Mannheim peritonitis index and multiple organ failure score in patients with peritonitis / A. Y. Notash, J. Salimi, H. Rahimian [et al.] // *Indian journal of gastroenterology*. – 2005. – Vol. 24, № 5. – P. 197–200.
54. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intra-abdominal infections: a prospective multicentre study (WISS Study) / M. Sartelli, F. M. Abu-Zidan, F. Catena [et al.] // *World journal emergency surgery*. – 2015. – Vol. 10, Article 61. DOI: 10.1186/s13017-015-0055-0.
55. Intraabdominal continuous negative pressure therapy for secondary peritonitis: an observational trial in a maximum care center / V. Müller, S. K. Piper, J. Pratschke, W. Raue // *Acta chirurgica Belgica*. – 2020. – Vol. 120, № 3. – P. 179–185. DOI: 10.1080/00015458.2019.1576448.
56. Koperna, T. Prognosis and treatment of peritonitis. Do we need new scoring systems? / T. Koperna, F. Schulz // *Archives of surgery*. – 1996. – Vol. 131, № 2. – P. 180–186. DOI:10.1001/archsurg.1996.01430140070019.
57. Koperna, T. Relaparotomy in peritonitis: prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection / T. Koperna, F. Schulz // *World journal of surgery*. – 2000. – Vol. 24, № 1. – P. 32–37. DOI: 10.1007/s002689910007.
58. Mannheim Peritonitis Index (MPI) and elderly population: prognostic evaluation in acute secondary peritonitis / G. Salamone, L. Licari, N. Falco [et al.] // *Journal of surgery*. – 2016. – Vol. 37, № 6. – P. 243–249. DOI: 10.11138/gchir/2016.37.6.243.
59. Massimo, S. A global petition to change Sepsis-3 definitions/ S. Massimo. – 2017. – URL: <https://www.thepetitionsite.com/753/751/985/a-global-petition-to-change-sepsis-3-definitions/>(date of request: 25.12.2020). – Text: electronic.
60. Mazuski, J. E. Antimicrobial treatment for intra-abdominal infections / J. E. Mazuski // *Expert opinion on pharmacotherapy*. – 2007. – Vol. 8, № 17. – P. 2933–2945. DOI: 10.1517/14656566.8.17.2933.

61. Menichetti, F. Definition and classification of intra-abdominal infections / F. Menichetti, G. Sganga // *Journal of chemotherapy*. – 2009. – Vol. 21, Suppl. 1. – P. 3–4. DOI: 10.1179/joc.2009.21.Supplement-1.3.
62. Mintziras, I. High risk of fistula formation in vacuum-assisted closure therapy in patients with open abdomen due to secondary peritonitis - retrospective analysis / I. Mintziras, M. Miligkos, D. K. Bartsch // *Langenbeck's archives of surgery*. – 2016. – Vol. 401, № 5. – P. 619–625. DOI: 10.1007/s00423-016-1443-y.
63. Montravers, P. Priorities in peritonitis / P. Montravers, M. Assadi, A. Gouel-Cheron // *Current opinion in critical care*. – 2021. – Vol. 27, № 2. – P. 201–207. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000805.
64. Mortality and morbidity of planned relaparotomy versus relaparotomy on demand for secondary peritonitis / B. Lamme, M. A. Boermeester, E. J. T. Belt [et al.] // *The British journal of surgery*. – 2004. – Vol. 91, № 8. – P. 1046–1054. DOI: 10.1002/bjs.4517.
65. Nag, D. S. Assessing the risk: Scoring systems for outcome prediction in emergency laparotomies / D. S. Nag // *BioMedicine*. – 2015. – Vol. 5, № 4. – Article 20. DOI: 10.7603/s40681-015-0020-y.
66. Nomani, A. Z. A new prognostic scoring system for perforation peritonitis secondary to duodenal ulcers / A. Z. Nomani, A. K. Malik, M. S. Qureshi // *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*. – 2014. – Vol. 64, № 1. – P. 50–56.
67. Organ dysfunction and long term outcome in secondary peritonitis / M. Hynninen, J. Wennervirta, A. Leppäniemi, V. Pettilä // *Langenbeck's archives of surgery*. – 2008. – Vol. 393, № 1. – P. 81–86. DOI: 10.1007/s00423-007-0160-y.
68. Peritonitis: attempt to evaluate therapeutic surgical options / W. Teichmann, C. Pohland, T. Mansfeld, B. Herbig // *Der Chirurg*. – 2008. – Vol. 79, № 4. – P. 282–249. DOI: 10.1007/s00104-008-1485-y.

69. Perspective of patients undergoing surgery for secondary peritonitis / P. Majtan, J. Neumann, P. Kocián, J. Hoch // *Rozhledy v chirurgii*. – 2015. – Vol. 94, № 5. – P. 199–203.
70. Preoperative prognostic factors for severe diffuse secondary peritonitis: a retrospective study / M. Tolonen, V. Sallinen, P. Mentula, A. Leppäniemi // *Langenbeck's archives of surgery*. – 2016. – Vol. 401, № 5. – P. 611–617. DOI: 10.1007/s00423-016-1454-8.
71. Prognostic factors in critically ill patients suffering from secondary peritonitis: a retrospective, observational, survival time analysis / C. P. Schneider, C. Seyboth, M. Vilsmaier [et al.] // *World journal of surgery*. – 2009. – Vol. 33, № 1. – P. 34–43. DOI: 10.1007/s00268-008-9805-4.
72. Ragetly, G. R. Septic peritonitis: etiology, pathophysiology, and diagnosis / G. R. Ragetly, R. A. Bennett, C. A. Ragetly // *Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere*. – 2012. – Vol. 40, № 4. – P. 290–297.
73. Raising concerns about the Sepsis-3 definitions / M. Sartelli, Y. Kluger, L. Ansaloni [et al.] // *World journal of emergency surgery*. – 2018. – Vol. 13, Article 6. DOI: 10.1186/s13017-018-0165-6.
74. Relaparotomy in secondary peritonitis Planned relaparotomy or relaparotomy on demand? / B. Lamme, C. W. Mahler, J. W. O. van Till [et al.] // *Der Chirurg*. – 2005. – Vol. 76, № 9. – P. 856–867. DOI: 10.1007/s00104-005-1086-y.
75. Risk factors for failure in complicated intraabdominal infections / B. P. White, J. L. Wagner, K. E. Barber [et al.] // *Southern medical journal*. – 2018. – Vol. 111, № 2. – P. 125–132. DOI: 10.14423/SMJ.0000000000000770.
76. Sapin, F. Predictive value of C-reactive protein in critically ill patients after abdominal surgery / F. Sapin, P. Biston, M. Piagnerelli // *Clinics*. – 2017. – Vol. 72, № 1. – P. 23–29. DOI: 10.6061/clinics/2017(01)05.
77. Secondary peritonitis - evaluation of 204 cases and literature review / S. K. Doklešić, D. D. Bajec, R. V. Djukić [et al.] // *Journal of medicine and life*. – 2014. – Vol. 7, № 2. – P. 132–138.

78. Secondary peritonitis prognosis assessment / P. Novák, V. Liska, T. Kural [et al.] // Rozhledy v chirurgii. – 2011. – Vol. 90, № 10. – P. 543–548.
79. Significance of serum procalcitonin as biomarker for detection of bacterial peritonitis: a systematic review and meta-analysis / S.-K. Yang, L. Xiao, H. Zhang [et al.] // BMC infectious diseases. – 2014. – Vol. 14, Article 452. DOI: 10.1186/1471-2334-14-452.
80. Spalding, D. R. C. Peritonitis / D. R. C. Spalding, R. C. N. Williamson // British journal of hospital medicine. – 2008. – Vol. 69, Suppl.1. – P. M12–M15. DOI: 10.12968/hmed.2008.69.Sup1.28050.
81. Sridharan, P. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills? / P. Sridharan, R. S. Chamberlain // Surgical infections. – 2013. – Vol. 14, № 6. – P. 489–511. DOI: 10.1089/sur.2012.028.
82. Strobel, O. Surgical therapy of peritonitis / O. Strobel, J. Werner, M. W. Büchler // Der Chirurg. – 2011. – Vol. 82, № 3. – P. 242–248. DOI: 10.1007/s00104-010-2015-2.
83. Teleanu, G. Prognostic scoring systems-validation and their utility in patients with abdominal sepsis in colon peritonitis / G. Teleanu, F. Iordache, M. Beuran // Journal of medicine and life. – 2014. – Vol. 7, № 1. – P. 84–89.
84. The open abdomen in trauma and non-trauma patients: WSES guidelines / F. Coccolini, D. Roberts, L. Ansaloni [et al.] // World journal of emergency surgery. – 2018. – Vol. 13, Article 7. DOI: 10.1186/s13017-018-0167-4.
85. The prognostic value of pro-calcitonin, CRP and thyroid hormones in secondary peritonitis: a single-center prospective study / I. Akcay, A. K. Okoh, O. Yalav [et al.] // Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi. – 2014. – Vol. 20, № 5. – P. 343–352. DOI: 10.5505/tjtes.2014.98354.
86. The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: evidence for the recommendations / J. E. Mazuski, R.

G. Sawyer, A. B. Nathens [et al.] // *Surgical infections*. – 2002. – Vol. 3, № 3. – P. 175–233. DOI: 10.1089/109629602761624180.

87. Valuation on prognostic factors about secondary acute peritonitis: review of 255 cases / S. Scapellato, V. Parrinello, G. S. Sciuto [et al.] // *Annali italiani di chirurgia*. – 2004. – Vol. 75, № 2. – P. 241–245.

ПРИЛОЖЕНИЕ

	Исход 0	Исход 1	P-значени
п/п			
Пол			0,69
Возраст	71,5(13,6)	53,9(20,5)	0,001639
ИЧ	6,73(2,99)	3,07(2,99)	0,000642
Онкология			0,746
ЛТ			0,231
ХТ			0,953
контакт с СЗ 3м			0,5
АБТ 3 м			0,5
Операции			0,393
ВИЧ			0,459
Гепатит В			
Гепатит С			0,289
DS			
t			0,606
АБТ от момента поступления	445(719)	263(195)	0,350081
Операция от момента поступления	674(843)	328(260)	0,141357
LS/открытая			
Длительность	133(48)	111(48)	0,163612
Оператор			
Окончат/этапная			
День/ночь			0,446
MPI	28,7(8,4)	23,2(7,6)	0,045964
MODS	3,20(2,68)	0,79(1,13)	0,003989
APACHE2	16,3(6,6)	7,4(5,4)	0,00013
WSES	5,27(3,15)	3,39(2,78)	0,06401
Флора	5,0(10,0)	11,0(17,0)	0,799069
КОЕ			
L	14,0(7,5)	11,9(8,1)	0,412098
T	59,0(85,5)	37,2(0,5)	0,340685
ЧСС	96,9(17,5)	99,4(21,1)	0,69016
ЧДД	19,4(2,9)	17,8(2,0)	0,061681
SIRS	1,7(1,1)	1,5(0,9)	0,558487
ШКТ	14,1(1,8)	15,0(0,2)	0,09731
ССС			0,014

ДИ	392(158)	406(79)	0,749648
Билирубин	19,9(18,4)	14,1(7,5)	0,258039
Креатинин	215(132)	97(51)	0,004221
PLT	319(127)	345(155)	0,553812
SOFA	3,93(3,58)	0,75(1,35)	0,004246
СРБ	234(128)	174(122)	0,185445
ПКТ	28(35)	286(935)	0,190011
ASA	3,93(0,26)	3,43(0,74)	0,002452
ОИМ			
ОНМК			
Пневмония			0,446
Тромбоз вен н/к			0,014
Пролежни			0,177
Уроинфекция			0,048
ЖКК			0,048
ИОХВ			0,048
Абсцесс бр. Полости			
Внутрибр. Кровотечение			
Перитонит			0,231
Спаечная			
Острая язва			0,231
П/о ветнр. Грыжа			
Дней до разрешения пареза			
Первый стул			
Начало энтерального питания			
Длительность госпитализации	10,1(14,0)	17,0(18,8)	0,181827
Длительность ОРИТ	6,00(5,77)	4,46(4,45)	0,378603
Кол-во реалапаротомий			
Исход			
L1	14,3(7,4)	14,2(16,3)	0,990426
T1	36,3(0,7)	36,8(0,5)	0,038503
ЧСС1	91,9(19,6)	94,0(15,7)	0,755582
ЧДД1			0,00006
SIRS1	2,09(0,70)	1,46(1,00)	0,035943
ШКГ1	9,9(6,4)	14,7(0,7)	0,055468
ССС1			
ДИ1	262,4(76,4)	383,4(106,2)	0,000531
Билирубин1	15,7(21,3)	9,7(4,5)	0,376048
Креатинин 1	217,5(143,4)	88,1(41,6)	0,013751
PLT1	248,3(123,9)	260,3(108,3)	0,780873
SOFA1	6,55(3,05)	1,18(1,47)	0,000122
СРБ1	275,4(100,7)	293,2(100,7)	0,641906

ПКТ1	45,0(89,6)	30,2(32,2)	0,622427
ВБД1	10,4(0,8)	9,9(1,2)	0,204809
м.т.1			
НГ 1			
НГИ1			
L2	14,4(6,6)	11,0(5,1)	0,27677
T2	36,8(1,4)	36,8(0,5)	0,975543
ЧСС2	91,0(12,9)	90,5(14,9)	0,93301
ЧДД2			0,002
SIRS2	2,2(1,2)	1,0(1,0)	0,059006
ШКГ2	14,3(0,8)	14,6(0,6)	0,429924
ССС2			0,002
ДИ2	248,1(69,2)	366,4(103,8)	0,005905
Билирубин2	11,8(17,6)	7,4(3,4)	0,562357
Креатинин2	185,3(144,0)	78,7(46,5)	0,130429
PLT2	250,0(99,8)	251,7(107,6)	0,972149
SOFA2	5,3(2,7)	1,3(1,5)	0,012436
СРБ2	199,9(74,9)	228,5(113,9)	0,469048
ПКТ2	15,1(13,7)	27,3(57,4)	0,381939
ВБД2	10,0(1,1)	9,2(0,8)	0,149307
м.т.2			
п.б.к2			
л.б.к2			
под. Печ.2			
НГ 2			
НГИ2			
L3	12,5(4,5)		0,153146
T3	36,5(0,5)		0,361089
ЧСС3	90,0(16,3)		0,756958
ЧДД3			0,075587
SIRS3	1,7(0,8)		0,111753
ШКГ3	13,8(1,0)		0,078593
ССС3	0,0(0,0)		0,174688
ДИ3	289,6(108,8)		0,104064
Билирубин3	11,8(16,7)		0,497547
Креатинин3	207,5(208,5)		0,157496
PLT3	186,7(65,9)		0,019832
SOFA3	6,2(3,7)		0,017408
СРБ3	146,7(64,8)		0,973255
ПКТ3	14,0(14,1)		0,734502
ВБД3	9,3(0,8)		0,242039