

На правах рукописи



ОСТРОУМОВА ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КРИТЕРИЕВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
ТЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНОГО ПЕРИТОНИТА И АБДОМИНАЛЬНОГО
СЕПСИСА**

3.1.9 – Хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2021

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И.Джанелидзе» Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ, профессор

Шляпников Сергей Алексеевич

Официальные оппоненты:

Хачатрян Нвард Николаевна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургических болезней и клинической ангиологии, профессор кафедры

Левчик Евгений Юрьевич, доктор медицинских наук, Свердловский областной центр по лечению хирургической инфекции Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области "Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн", руководитель центра

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___»_____ 2021 года в _____ на заседании диссертационного совета 21.1.065.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4, тел. (812) 775-75-55).

С диссертацией можно ознакомиться на официальном сайте www.spbniif.ru федерального бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4, тел. (812) 775-75-55).

Автореферат диссертации разослан «___»_____ 2021 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор

Виноградова Татьяна Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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. (Ерюхин И. А., Багненко С. Ф., 2007; Савельев В. С., Гельфанд Б. Р., 2011). 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 (Koperna T., Schulz F., 2000). 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 (Ивануса С. Я., Зубарев П. Н., 2019). 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 (Хачатрян Н. Н., 2010). 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 усовершенствовали, дополняли, даже предпринимались попытки их объединения, однако консенсус пока не был достигнут (Сандаков П. Я., Старикова А. И., 2014). В последнее время наиболее распространенными для прогнозирования течения и исхода пациентов с вторичным перитонитом, осложненным тяжелым сепсисом, являются шкалы SOFA и MPI. В ряде исследований они дополняются шкалами APACHE II и POSSUM (Rüttinger D., 2012; Nag, D. S., 2015). Из отдельных критериев большое значение придают прокальцитонинovому тесту (Rau V. M., 2007; Шляпников С.А., 2019; Godínez-Vidal A. R., 2019).

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 своей работе ЛПУ Санкт-Петербурга.

Степень разработанности темы исследования. Результаты применения в лечебной практике различных шкал и показателей для прогнозирования течения и исхода заболевания у пациентов с осложненным вторичным перитонитом, 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 с точки зрения индивидуального прогноза исхода заболевания. Раннее выявление такой группы особо тяжелых пациентов может позволить улучшить исход путем выбора дифференцированной тактики лечения с возможным применением метода «Damage Control».

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 выделения наиболее тяжелой группы пациентов по степени тяжести состояния, 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 исследования. Впервые у пациентов с вторичным перитонитом:

1. 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;
2. определены целевые показатели шкалы SOFA и индекса Чарлсон в группах данных пациентов для улучшения исхода заболевания;
3. выявлены наиболее прогностически значимые для динамической оценки тяжести состояния шкалы и критерии в раннем послеоперационном периоде;

Теоретическая и практическая значимость исследования.

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 исследования. 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. Джанлелидзе 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 апробации результатов исследования. Достоверность исследования определяется достаточным числом международных наблюдений и публикаций 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.

Публикации. 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.

Личный вклад автора. 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, проходивших лечения в Научно-исследовательском институте И.И. Джанелидзе, 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 диссертации. Диссертационное исследование изложено на 110 странице машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 87 источников (54 -

зарубежных и 33 - отечественных). Работа содержит 20 таблиц, 1 приложение и иллюстрирована 20 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы исследования сравнительной оценки критериев прогнозирования течения вторичного перитонита и абдоминального сепсиса, сформулированы цель и задачи, изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, положения, выносимые на защиту; представлена информация о достоверности и апробации результатов работы, а также об объеме и структуре диссертации.

В первой главе представлен обзор публикаций, имеющихся в англо- и русскоязычных информационных базах данных Pubmed, E-library по теме критериев прогнозирования течения и исхода вторичных перитонитов, осложненных тяжелым абдоминальным сепсисом и септическим шоком. Описаны основные часто применяемые оценочные шкалы с их характеристикой и разделением на группы, а также изложены современные представления и роль прокальцитонинового теста и С-реактивного белка в прогнозировании течения и исхода осложненных форм вторичного перитонита. Изучены результаты большого количества проведенных исследований по отдельным шкалам и их сочетаниям с выделением их «плюсов» и «минусов». Выделены основные положения применения протоколов по лечению тяжелого сепсиса и септического шока. Объяснена необходимость поиска новых или комбинации имеющихся прогностических критериев, которые учитывали бы всестороннюю оценку тяжести состояния пациентов, что позволило бы выявлять группу наиболее тяжелых больных для улучшения результатов лечения пациентов с вторичным перитонитом, осложненным тяжелым сепсисом и септическим шоком.

Во второй главе представлены клинический материал и методы исследования. В проспективное исследование были включены данные клинического обследования и лечения 86 пациентов с вторичным перитонитом, проходивших лечение в научно-исследовательском институте им. И.И. Джанелидзе с сентября 2018 года по январь 2019 года.

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

Характеристика обследованных пациентов: Распределение пациентов по половому признаку было представлено 38 мужчинами и 48 женщинами. По возрастным категориям преобладали пациенты пожилого и старческого возраста. Медиана возраста составила 63 (18-93). Распределение пациентов по возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение больных по возрасту

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

Примечание: n – абсолютное количество пациентов

По наличию сопутствующего коморбидного фона преобладали 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 (таблица 2).

Таблица – 2 – Распределение пациентов по частоте 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

Примечание: n – абсолютное количество пациентов

По длительности развития заболевания до момента поступления в стационар 67% пациентов поступили позже 6 часов от начала заболевания, а 37% поступили уже позже 24 часов, что представлено в таблице 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

Примечание: n – абсолютное количество пациентов

Распределение пациентов по степени тяжести представлено в таблице 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

Примечание: n – абсолютное количество пациентов

Как видно из таблицы 4 почти половина пациентов поступала уже с наличием органной недостаточности, а 12% с явлениями септического шока.

Распределение больных по источнику вторичного перитонита 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 в брюшную полость	2	2
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

Примечание: n – абсолютное количество пациентов

Как видно из таблицы 5, чаще всего причинами разлитого перитонита являлись перфорации гастродуоденальных язв, а также осложненные опухоли толстой кишки.

По причине летального исхода в 34% случаев явилось прогрессирование тяжелого абдоминального сепсиса и септического шока, а в 28% - сердечно-сосудистые осложнения. Данные представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Распределение пациентов по причине летального 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

Примечание: n – абсолютное количество пациентов

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

Основные методы исследования. Всем пациентам, поступившим в стационар, выполнялись общеклинические лабораторные и инструментальные исследования (клинический и биохимический анализы крови, оценка системы гемостаза (коагулограмма), общий анализ мочи, газы крови, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, рентгенография органов грудной и брюшной полости), иммунологические исследования (оценка прокальцитонинового теста), бактериологические методы (определение микрофлоры) Также 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 мануальные исследования.

Пациентам, поступающим в стационар, проводилась оценка тяжести состояния либо дежурным хирургом в отделении экстренной помощи, либо врачом-реаниматологом в отделении реанимации с использованием шкал общей оценки тяжести состояния у взрослых: APACHE II, MOD, SOFA и нозоспецифических шкал: MPI, WSES.

Характеристика исследуемых групп. Определены значимые различия среди исследуемых параметров у 86 пациентов и сформированы две выборки пациентов в зависимости от исхода лечения. Пациентов с летальным исходом было 30 (35%), выписавшихся – 56 (65%). Статистически различными выборки оказались по 17 параметрам из 127 показателей, которые представлены 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)	

APACHE 2	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.

Статистический анализ данных. 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». 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.

В третьей главе диссертационного исследования изложены результаты сравнительного анализа результатов прогнозирования при применении различных критериев и шкал на этапе поступления в стационар. Статистически значимыми показателями при поступлении пациента явились: APACHE II, Индекс Чарлсон, возраст, ASA, MODS, SOFA, MPI, креатинин, для которых 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, представленная 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%

Как видно из представленных данных, большинство шкал имеют хорошие показатели по типу чувствительность/специфичность (Индекс Чарлстон, 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 возможным. Следующим шагом явилась попытка

сочетания показателей с целью увеличения интегральных показателей чувствительности и специфичности. Таким образом был построен первый алгоритм, куда вошли такие немоделируемые показатели как органная дисфункция, оцениваемая при поступлении по шкале SOFA ($p=0,004$) и индекс коморбидности Чарлсон ($p=0,001$), где 0 – выборка пациентов с летальным исходом, 1- выжившие. (рисунок 1).

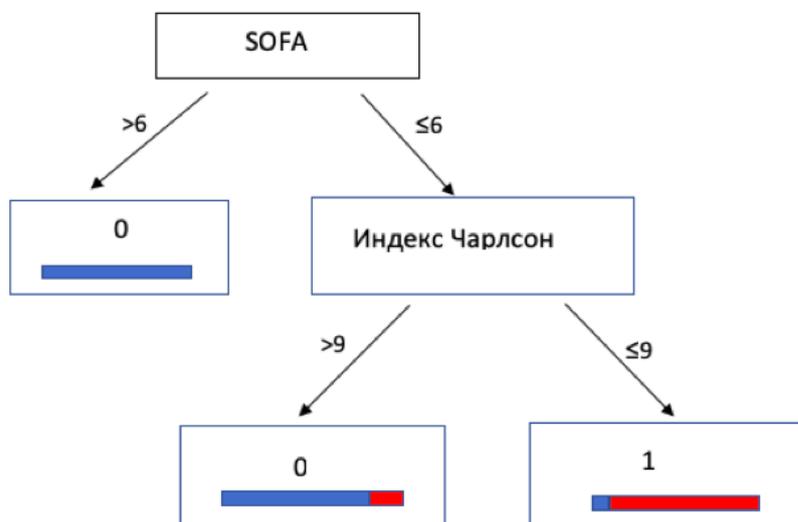


Рисунок 1. Алгоритм для оценки неблагоприятного исхода при поступлении у больных с разлитым вторичным перитонитом, осложненным абдоминальным сепсисом (SOFA+ИЧ)

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. 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. Таким образом 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.

В четвертой главе диссертационного исследования произведена оценка течения вторичного перитонита в первые сутки послеоперационного периода с учетом динамики шкальных показателей. Статистически значимыми показателями для данного периода явились: SIRS, SOFA, креатинин и дыхательная дисфункция. На основании этих показателей по отдельности было проведено, так же, как и в случае с предоперационным периодом, прогнозирование летального исхода на результатах ROC анализа, которая оценивалась по типу чувствительность/специфичность. Общая сравнительная характеристика по результатам ROC-анализа представлена в таблице 10.

Таблица 10 - Результаты применения критериев и шкалы SOFA у пациентов на первые сутки послеоперационного периода

Показатель	Порог	AUC	Чувствительность	Специфичность	Предсказание летальности	Предсказание нелетальности	Точность
SOFA1	≥4	0,94	81,8%	89,3%	75,0%	92,6%	87,2%
Креатинин	≥157	0,786	63,6%	92,3%	77,8%	85,7%	83,8%
ДИ1	≤307	0,825	90,9%	78,6%	62,5%	95,7%	82,1%
SIRS1	≥1	0,68	100,0%	21,4%	33,3%	100,0%	43,6%

Как видно из таблицы 10, шкала SOFA имеет лучшие результаты по типу чувствительность/специфичность и составляет 81,1% и 89,3%, а точность достигает 87,2%. Как и в случае с анализируемыми показателями в предоперационном периоде, значимые параметры, регистрируемые в первые сутки послеоперационного периода по отдельности, обладают низкой прогностической ценностью. На основании анализа показателей в течении предоперационного периода, в которые входили данные предоперационной подготовки (объем инфузии, антибактериальная терапия), 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

второй алгоритм прогноза заболевания за первые сутки послеоперационного периода и представлен на рисунке 2.

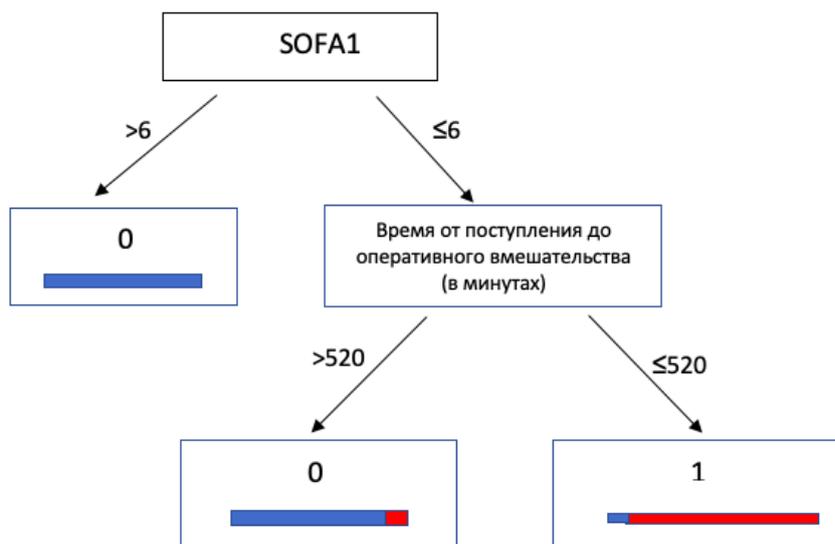


Рисунок 2 - Алгоритм для оценки неблагоприятного исхода у больных с разлитым вторичным перитонитом, осложненным абдоминальным сепсисом на основании данных в первые сутки послеоперационного периода

Полученный алгоритм обладает средней чувствительностью 72,8%, высокой специфичностью 93,9%, предсказательная способность летального исхода 80,0%, предсказательная способность выживания 89,7%. В большинстве случаев (67%) такой длительный временной промежуток обосновывался, по данным медицинских карт, необходимостью проведения предоперационной подготовки. 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. Летальность находилась в прямой зависимости только от сроков начала оперативного вмешательства.

Результатом всестороннего 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 (дерево решений), отвечающее прогностической ценностью заявленным задачам (Рисунок 3).

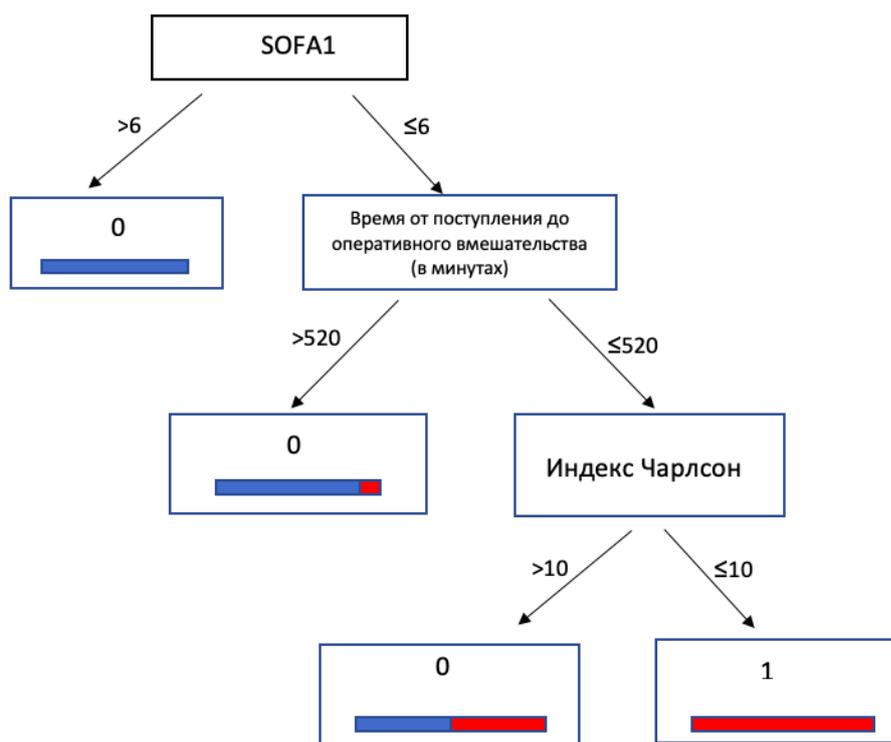


Рисунок 3 - Алгоритм для оценки неблагоприятного исхода у больных с разлитым вторичным перитонитом, осложненным абдоминальным сепсисом с учетом результатов лечения в первые сутки послеоперационного периода

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%).

Таким образом, после проведенного анализа, можно сделать вывод, что именно раннее начало оперативного вмешательства, направленное на устранение и контроль источника перитонита, является одним из главных элементов комплексного подхода к лечению пациентов с вторичным перитонитом, осложненным тяжелым абдоминальным сепсисом или септическим шоком, на который можно оказать влияние и скорректировать сроки от момента поступления до выполнения оперативного вмешательства. 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 проводится на операционном столе. Хирургическая

тактика должна быть направлена на сокращение объёма операции, то есть 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.

В пятой главе диссертационного исследования изучен вопрос оценки эффективности лечения пациентов с вторичным перитонитом в раннем послеоперационном периоде. Основные задачи в раннем послеоперационном периоде можно разделить на два раздела. Первый и наиболее важный раздел оценивает адекватность санации инфекционного очага путем динамики органной дисфункции. Во второй раздел входит также оценка полноты санации путем рационального назначения антибактериальной терапии и отслеживания ее динамики дополнительными лабораторными данными.

Для динамической оценки тяжести состояния пациентов с вторичным перитонитом в раннем послеоперационном периоде как критерия адекватной санации источника инфекции была выбрана интегральная шкала SOFA, которая явилась статистически значимым показателем на протяжении 3-х суток после операции. 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 4 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).

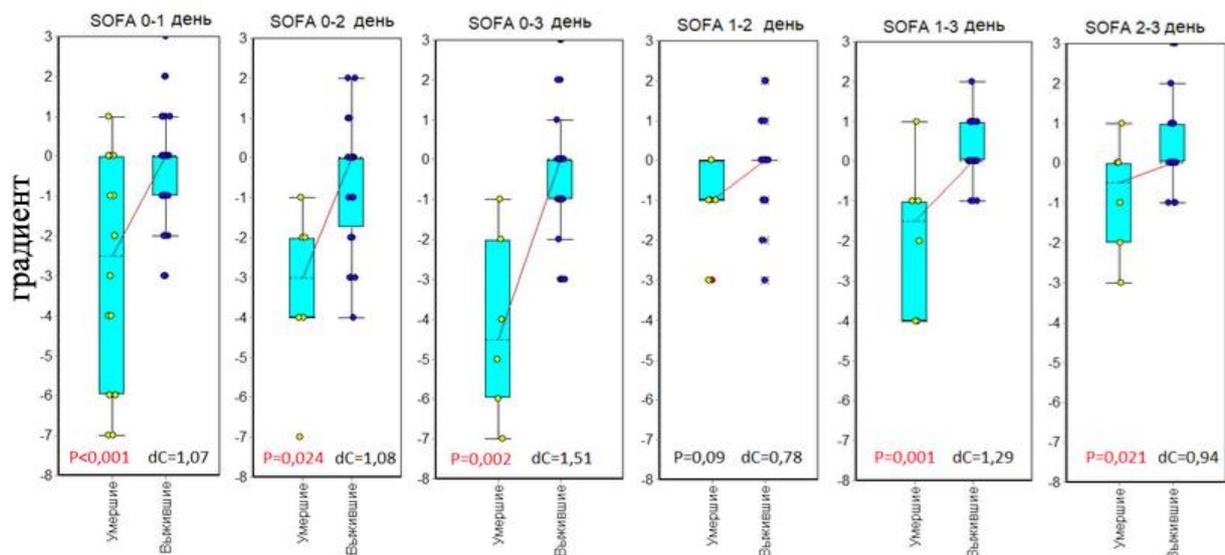


Рисунок 4 - Динамика градиента показателей шкалы SOFA в группах умерших и выживших пациентов в течение первых 3-х суток

Органная дисфункция, оцененная по шкале SOFA у умерших в течении 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.

По данным полученных результатов органная дисфункция, оцененная по шкале SOFA как при поступлении, так и в динамике являются статистически значимыми предикторами течения разлитого вторичного перитонита, осложненного тяжелым сепсисом, а именно, чем быстрее регрессирует SOFA, тем быстрее происходит восстановление органной функции, что повышает вероятность благоприятного исхода, а также имеющаяся тенденция к регрессу органной недостаточности, оцененная по шкале SOFA, может использоваться как показатель адекватной санации брюшной полости.

Для оценки адекватности санации очага инфекции и выбора антимикробной терапии в раннем послеоперационном периоде использовалась оценка динамики ПКТ и СРБ. Были проанализированы данные их динамики 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. Далее все пациенты в вышеописанных группах были разделены по исходу заболевания и для лучшей наглядности представлены в таблицах 11 и 12.

Таблица 11 - 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	Р-значение
1	Повышение ПКТ	14	18	0,038
2	Снижение ПКТ ≤ 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. Также 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 ($p < 0,038$).

Таблица 12 - 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	Р-значение
1	Повышение СРБ	24	10	0,67
2	Снижение СРБ ≤ 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.

Прогностическая значимость прокальцитонинового теста играет важную роль в лечении пациентов с вторичным перитонитом, осложненным тяжелым сепсисом.

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 в первые 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 пациентов с вторичным перитонитом и абдоминальным сепсисом. 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.

Список работ, опубликованных по теме исследования

Работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации:

1. Шкальные системы прогнозирования течения и исхода перитонита и абдоминального сепсиса / **Ю. С. Остроумова**, И. М. Батыршин, С.А. Шляпников [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2019. – № 4. – С. 64–71.
2. Диагностическая ценность определения уровня прокальцитонина в абдоминальной хирургии / Е. П. Михельсон, С. А. Шляпников, **Ю.С. Остроумова** [и др.] // Журнал Медиаль. – 2019. – № 1. – С. 25–27. DOI: 10.21145/2225-0026-2019-1-25-27.
3. Успешное лечение пациента с высокими свищами желудочно-кишечного тракта на фоне третичного перитонита и тяжелого абдоминального сепсиса / Демко А.Е., Шляпников С.А., Батыршин И.М., **Остроумова Ю.С.** [и др.]// Вестник хирургии

имени И.И. Грекова. – 2019. – №178(2). – С.52-55 DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-2-52-55.

4. Прогнозирование и дифференцированный подход в лечении больных с вторичным перитонитом и абдоминальным сепсисом. /С. А. Шляпников, А. Е. Демко, И.М. Батыршин, **Ю. С. Остроумова**, Д. С. Склизков, Д. В. Фомин, А. В. Тишков, Л. В. Страх // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. - №5. – С.27-33. DOI: 10.17116/hirurgia202005127

Работы, опубликованные в других изданиях:

1. Принципы Damage control и метод терапии отрицательным давлением в лечении больных с тяжелым разлитым перитонитом, осложненным тяжелым сепсисом и септическим шоком / Шляпников С.А., Батыршин И.М., **Остроумова Ю.С.** [и др.]//Тезисы национального хирургического конгресса совместно с XX Юбилейным съездом РОЭХ. Альманах института хирургии им. А.М. Вишневского. – Санкт-Петербург, 2017. - №1. – С. 906
2. Значение прокальцитонина в прогнозировании осложненного течения вторичных перитонитов / Шляпников С.А., Батыршин И.М., **Остроумова Ю.С.** [и др.]//Тезисы национального хирургического конгресса совместно с XX Юбилейным съездом РОЭХ. Альманах института хирургии им. А.М. Вишневского. – Санкт-Петербург, 2017. - №1. – С. 976
3. Применение метода вакуум-ассистированной лапаростомы при лечении больных с разлитым перитонитом и тяжелым сепсисом / Шляпников С.А., Батыршин И.М., **Остроумова Ю.С.** [и др.] // Тезисы национального хирургического конгресса совместно с XX Юбилейным съездом РОЭХ. Альманах института хирургии им. А.М. Вишневского. – Санкт-Петербург, 2017. - №1. – С. 905
4. Применение метода терапии отрицательным давлением в комплексном лечении пациентов с перитонитом, осложненных тяжелым сепсисом и септическим шоком /Шляпников С.А., Насер Н.Р., **Остроумова Ю.С.** [и др.]// Вакуумная терапия ран у детей и взрослых. Российский и международный опыт. Сборник научных трудов международной научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 110-111
5. Диагностическая значимость уровня прокальцитонина в абдоминальной хирургии /Насер Н.Р., Шляпников С.А., **Остроумова Ю.С.** [и др.] //Скорая медицинская помощь – 2019. Материалы 18-го Всероссийского конгресса, посвященного 120-летию скорой медицинской помощи в России. - Санкт-Петербург, 2019. – С. 93-94

6. Оценка эффективности контроля очага инфекции у пациентов с вторичным перитонитом с позиции доказательной медицины. / **Остроумова Ю.С.**, Шляпников С.А., Батыршин И.М., Насер Н.Р., Склизков Д.С., Бородина М.А. // Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием VII Санкт-Петербургский септический форум – 2020. Межрегиональная научно-практическая конференция, Джанелидзеvские чтения. Материалы конференции. - Санкт-Петербург, 2020. – №234. - С.193-195
7. Влияние предоперационной подготовки на исход абдоминального сепсиса и септического шока. / **Остроумова Ю.С.**, Батыршин И.М., Насер Н.Р., Шляпников С.А. // Нестираемые скрижали: сепсис et cetera. Материалов конференции. – Ярославль, 2020. – С. 142-143
8. Влияние некорректируемых факторов риска в прогнозировании течения заболевания и исхода у пациентов с разлитым вторичным перитонитом на начальном этапе госпитализации в стационар. / **Остроумова Ю.С.**, Батыршин И.М., Насер Н.Р. [и др.] // Межрегиональная научно-практическая конференция, Джанелидзеvские чтения. Материалы конференции. - Санкт-Петербург, 2021. – С.120-122

Список сокращений и условных обозначений

SOFA – Sepsis-related Organ Failure Assessment

APACHE – Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

SAPS – Simplified Acute Physiology Score

MODS – Marshall Organ Dysfunction Score

WSES – World Society of Emergency Surgery

ASA – American Society of Anaesthesiologists

POSSUM – Physiological and Operative Severity Scoring System for Enumeration of Morbidity and Mortality

MPI – Mannheimer Peritonitis Index

ТЭЛА – Тромбоэмболия легочной артерии

ССВР – Синдром системной воспалительной реакции

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

ИЧ – Индекс Чарлсон